

из 77 пациентов, включенных в исследование, не проводился комплекс туберкулинодиагностики, а обследование 78,5 % включало только реакцию Манту с 2ТЕ и обзорную рентгенографию. При анализе длительности наблюдения до постановки диагноза установлено, что пациенты в среднем наблюдались полгода в Калининградской ($5,7 \pm 0,7$ мес.), Архангельской ($7,7 \pm 1,2$ мес.) областях и Санкт-Петербурге ($7,7 \pm 0,8$ мес.), в то время как в Новгородской ($16,2 \pm 6,3$ мес.) и Мурманской ($22,3 \pm 4,8$ мес.) областях сроки увеличивались до 1,5–2 лет. Можно сделать вывод, что снижение объема обследования приводит к удлинению сроков постановки диагноза и утяжелению структуры клинических форм. Исключение составляет Псковская область ($1,8 \pm 0,3$ мес.), где на фоне тяжелой структуры клинических форм отмечены минимальные сроки обследования, что указывает на позднее выявление и направление к фтизиатру детей с манифестными проявлениями заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотезу о наличии связи между объемом проводимого обследования и тяжестью проявлений туберкулеза органов дыхания у детей подтвердили проведением математической обработки материала с использованием многофакторного корреляционного анализа. Выявлена выраженная корреляционная связь между тяжестью течения и качеством обследования. Коэффициент корреляции составил 0,66, а уровень значимости равен 0,0018, что с высокой достоверностью ($p < 0,001$) позволяет судить о наличии тесной связи между тяжестью структуры клинических форм и качеством проводимого обследования.

ВЫВОДЫ

1. Показатель регистрируемой заболеваемости туберкулезом у детей не отражает истинной тяжести эпидемической ситуации в территориях.
2. Структура клинических форм и тяжесть проявлений заболевания имеет выраженную корреляционную связь с объемом проводимого обследования, обуславливая гипо- и гипердиагностику туберкулезной инфекции у детей в различных ее проявлениях.

В.Ю. Мишин, А.С. Кононец, Т.И. Мякишева, Н.Е. Хорошилова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ К ОСНОВНЫМ И РЕЗЕРВНЫМ ПРЕПАРАТАМ С ПОЗИЦИЙ МЕДИЦИНЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Московский государственный медико-стоматологический университет (Москва)

Цель исследования: изучение сравнительной эффективности химиотерапии у больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (ПТП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное контролируемое наблюдение 250 больных в возрасте от 18 до 66 лет, мужчин было 63,6 % и женщин — 36,4 %. Впервые выявленный туберкулез был у 50 (20 %) пациентов и рецидивы заболевания — у 88 (35,2 %), при этом инфильтративный туберкулез установлен в 32,5 % случаев, казеозная пневмония — в 14,1 % и диссеминированный туберкулез — в 8,8 %. Фиброзно-кавернозный туберкулез диагностирован у 112 (44,8 %) больных.

У 168 пациентов (67,2 %) была выявлена МЛУ, сочетающаяся с устойчивостью к основным ПТП, а у 82 (32,8 %) — к сочетанию основных и резервных ПТП.

У больных 168 (67,2 %) выявлена МЛУ и устойчивость к основным ПТП: изониазиду (H) и рифампицину (R) в сочетании с устойчивостью к стрептомицину (S), пипразинамиду (Z) и/или этамбутолу (E). У 82 пациентов (32,2 %) установлена МЛУ в сочетании с устойчивостью к резервным препаратам: канамицину (K), амикацину (A), протионамиду (Pt), циклосерину (Cs), капреомидину (Cap), ПАСК (Pas) и фторхинолонам (Fq). В этих случаях МЛУ сочеталась с устойчивостью к K в 9,2 % случаев, с KPtFq — в 12,9 % и с KPtCsCap/Pas — в 10,8 %. Следует подчеркнуть, что при впервые выявленном туберкулезе и при рецидиве заболевания ни у одного больного не была выявлена устойчивость к фторхинолонам. Она появлялась только в процессе лечения по неадекватным I и IIA режимам, что не наблюдалось при IIB режиме химиотерапии.

В то же время у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, так называемая *extensively drug-resistance* (XDR), выделенная экспертами ВОЗ (2007), как резистентность МБТ к HRFqK/A/Cap не наблюдалась ни в одном случае. Химиотерапия проводилась с учетом микробиологических данных

лекарственной чувствительности МБТ. Эффективность химиотерапии оценивалась по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких через 12 месяцев лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 50 впервые выявленных больных выявлялась МЛУ только к основным ПТП. Так, МЛУ к HRS установлена в 50 % случаев, к HRSZ — в 16,7 % и к HRSZE — в 12 %. У 88 больных с рецидивами заболевания наблюдается противоположная ситуация. Так, МЛУ к HRS наблюдалась только у 38,2 % пациентов, что было в 1,3 раза меньше чем у впервые выявленных больных. В то время как у больных рецидивами МЛУ к HRSZ встречалась в 61,1 % и к HRSZE — в 66 %, что было, соответственно: в 3,7 и 5,5 раза больше, по сравнению с аналогичной МЛУ у впервые выявленных больных ($p < 0,05$). У 112 больных ФКТ только в 26,1 % случаев выявлялась МЛУ к основным ПТП и в 76,9 % — МЛУ к основным и резервным препаратам, что было в 3 раза больше ($p < 0,05$). При этом МЛУ к HRS, к HRSZ и к HRSZE встречалась, соответственно: у 8,1 %, у 8,1 % и у 9,9 % больных. В то же время МЛУ к HRSZEK была у 20,7 % пациентов, к HRSZEKPtFq — у 28,8 % и к HRSZEKPtCsCap/Pas — у 24,3 %.

Прекращение бактериовыделения у больных с МЛУ к основным ПТП и к основным и резервным препаратами оказалось существенно различным. Так, у 168 больных с МЛУ к основным ПТП прекращение бактериовыделения через 9 месяцев химиотерапии было достигнуто в 100 % случаев. При МЛУ к HRS и к HRSZ прекращение бактериовыделения удалось добиться через 6 месяцев химиотерапии, а при МЛУ к HRSZE аналогичного результата удалось добиться — через 9 месяцев. У 82 больных с МЛУ к основным и резервным ПТП эффективность химиотерапии была существенно ниже. Через 12 месяцев у больных с МЛУ к HRSZEK прекращение бактериовыделения было установлено в 60,9 % случаев, с МЛУ к HRSZEKPtFq — у 18,8 %, с МЛУ к HRSZEKPtCsCap/Pas — 7,4 % ($p < 0,05$). В то же время у 60 больных, у которых продолжалось бактериовыделение через 12 месяцев, установлена индукция (усиление) МЛУ к большему числу резервных ПТП вплоть до формирования тотальной лекарственной устойчивости ко всем ПТП у 55 пациентов. Закрытия каверн в легких через 12 месяцев лечения было достигнуто у 45,5 % больных с МЛУ к основным ПТП, а с МЛУ к основным и резервным препаратам только в 8,5 % случаев и только у пациентов с МЛУ к HRSZEK ($p < 0,05$). В то же время у 33 пациентов был летальный исход.

Медикаментозные осложнения на резервные ПТП клиническими и лабораторными методами были выявлены у 106 (42,4 %) из 250 больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ. Анализ клинических проявлений медикаментозных осложнений и комплексных лабораторных исследований (биохимических, цитохимических и иммунологических), а также метод отмены и последовательного назначения, резервных ПТП, позволил установить, что частота побочного действия Pas составляла 78,1 %, Pt — 50,1 %, Cs — 47,1 %, K — 42,3 %, Cap — 23,1 %, ломефлоксацина — 17,7 %, ципрофлоксацина — 14,6 %, офлоксацина — 10,8 %, левофлоксацина — 1,2 %. Органные осложнения при комбинированной химиотерапии резервными ПТП со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, изжога, рвота, боли в животе, диарея) наблюдались у 42,8 %, со стороны печени (повышение трансаминаз, лекарственный гепатит) — у 29,9 %, со стороны центральной и периферической нервной системы (головные боли, нарушения сна, депрессия, психоз, парестезии, ототоксичность и т.п.) — у 19,7 %, со стороны крови (анемия, агранулоцитоз, лимфопения) — у 18,4 %, нарушения функции почек — у 16,6 %, электролитные нарушения — у 16,1 % больных. Кожно-аллергические осложнения и реакции гиперчувствительности наблюдались у 9 % пациентов. Другие медикаментозные осложнения, такие как артралгии, гипотиреозидизм, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, органов зрения встречались с частотой 0,6-7,7 % случаев. Применение комплексного патогенетического лечения, как и непродолжительные перерывы в лечении, позволили у 205 (82 %) из 250 больных с медикаментозными осложнениями на резервные ПТП устранить нежелательные эффекты химиотерапии и продолжить лечение, не меняя комбинации назначенных ПТП. У 44 пациентов (17,7 %) медикаментозные осложнения носили неустраняемый характер и требовали отмены конкретного лекарства, вызвавшего тяжелый побочный эффект, с изменением начального режима химиотерапии. Из 44 больных с неустраняемыми осложнениями у 13 пациентов они проявлялись тяжелыми нейротоксическими проявлениями, у 10 — аллергическими реакциями с поражением кожных покровов, у 7 — лейкомоидными реакциями у 7 — стойкой эозинофилией, у 5 — лекарственным гепатитом и у 2 — лекарственным поражением почек. Чаще всего данные реакции наблюдались у пациентов, в режимах которых использовался Pas, Cs и Cap, особенно если они сочетались с фторхинолонами, что существенно снижало эффективность химиотерапии больных с МЛУ к основным и резервным ПТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное когортное исследование доказало, что спектр МЛУ различен и требует более четкой дифференциации не по всей группе больных, а по конкретному характеру чувствительности МБТ к ПТП, при этом МЛУ к основным ПТП характерно для впервые выявленных больных и рецидивов заболевания. МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП характерно для фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. В виду этого в клинической практике и с позиций инфекционного контроля целесообразно делить больных на 2 группы: I группа — для больных с МЛУ к основным ПТП и II группа — для больных с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП. В этих условиях созданные специализированные отделения

для больных с МЛУ, только по определению устойчивости к изониазиду и рифампицину, без разделения на данные 2 группы, не будут выполнять необходимых противоэпидемических мероприятий и создадут условия для перекрестной инфекции и накопления большого контингента, больных с тотальной лекарственной устойчивостью ко всем известным ПТП.

А.В. Мишина, Н.Д. Ющук, В.Ю. Мишин

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДЕРНИЗИРОВАННОГО ПБ
И СТАНДАРТНОГО I РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ПОЗИЦИЙ
МЕДИЦИНЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ**

Московский государственный медико-стоматологический университет (Москва)

Цель исследования заключалась в изучении сравнительной эффективности модернизированного ПБ и стандартного I режима химиотерапии, при лечении впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование по единому протоколу 80 больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 20 до 60 лет. У всех пациентов методом микроскопии и посева мокроты на питательные среды обнаружены микобактерии туберкулеза (МБТ). При этом в исследование были включены пациенты с II и III стадией ВИЧ-инфекции, у которых количество CD4+ лимфоцитов в периферической крови составляло от 500 до $200 \times 10^6/\text{мл}$ и в интенсивную фазу химиотерапии в течении 3 месяцев, по рекомендациям ВОЗ, не назначалась антиретровирусная терапия.

Больные рандомизированы на две группы пациентов. 40 больных 1-й группы в интенсивную фазу лечилась по ПБ режиму химиотерапии, из них 20 пациентов лечились с помощью комбинации из изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, канамицина и фторхинолона (офлоксацин или левофлоксацин) и 20 — феназида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, амикацина и офлоксацина или левофлоксацина. 40 пациентов 2-й группы получали I режим химиотерапии изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом. ПБ и I режим химиотерапии определены приказом МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. и Национальным Руководством по фтизиатрии от 2007 г.

Больные в наблюдаемых группах были практически идентичны по половым, возрастным, клиническим и микробиологическим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность ПБ и I режима химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией.

В 1-й группе поражение 1–2 сегментов легких установлено у 17,7 % больных, 1 доли — у 62,5 % и более 2 долей — у 20 %. Размеры каверн 1–2 см в диаметре выявлены в 67,5 % случаев и более 2 см — в 32,5 %. Во 2-й группе эти показатели составляли по поражению в легких, соответственно: у 20 %, 60 % и 20 % больных ($p > 0,05$) и по размерах каверн, соответственно: в 70 и в 30 % случаев ($p > 0,05$). У больных 1-й группы лекарственная устойчивость МБТ была установлена в 47,5 % случаев и у больных 2-й — в 45 % ($p > 0,05$). При этом в 1-й группе монорезистентность выявлялась у 7,5 % пациентов, полирезистентность — у 17,5 % и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — у 22,5 % больных. Во 2-й группе эти показатели составляли, соответственно: 10 %, 15 % и 20 % ($p > 0,05$). Результаты лечения оценивались по клиническому, микробиологическим и рентгено-томографическим показателям через 3 месяца интенсивной фазы химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ динамики синдрома интоксикации, бронхолегочных проявлений болезни, клинического анализа крови и количества CD4+ лимфоцитов у больных 1-й и 2-й группы показал более высокую эффективность ПБ режима химиотерапии в сравнении с I режимом у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией. Через 3 месяца лечения интоксикационный синдром и бронхолегочные проявления болезни исчезли у всех (100 %) больных 1-й группы, а у 61,7 % — 2-й у 70 % ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция выявлена и при изучении динамики показателей клинического анализа крови. Через 3 месяца лечения клинический анализ крови у всех (100 %) больных 1-й группы полностью нормализовался, в то время как у больных 2-й группы у 62,5 % пациентов сохранялась увеличенная СОЭ ($p < 0,05$). При этом количество CD4+ лимфоцитов у больных 1-й группы было в пределах нормы и ни в одном случае не снижалось менее 500×10^6 клеток/мл периферической крови. В то время как у больных 2-й группы в 35 % случаев количество CD4+ лимфоцитов оставалось на уровне