

Оригинальные исследования

А.В.Мишина, В.Ю.Мишин, В.И.Митрушкина, И.П.Чернова, В.С.Боровицкий, Н.Д.Ющук

Индивидуальный и стандартный режимы химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с позиций доказательной медицины в Российской Федерации

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова: 124473, Москва, ул. Делегатская, 20 / 1

A.V.Mishina, V.Yu.Mishin, V.I.Mitrushkina, I.P.Chernova, V.S.Borovitsky, N.D.Yushchuk

Evidence-based individual and standard chemotherapeutic regimens in patients with HIV infection and newly diagnosed tuberculosis

Summary

This was the first randomized clinical trial to compare efficacy of individual (fenazid, rifampicin / rifabutin, pyrazinamid, ethambutol, amikacin, levofloxacin) and standard chemotherapeutic regimens as active treatment in civil and penitentiary anti-TB settings. The trial involved 240 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and stage III to IV HIV infection; 27.5–39.1 % of them had primary multidrug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. The optimal effective and safe regimen has been firstly established to be the individual regimen using fenazid and levofloxacin including their combination with antiretroviral drugs. Such regimen provided *M. tuberculosis* elimination from sputum in 82.5–92.5 % of cases and healing of cavitory lesions in 62.5–77.5 % of cases after 3 months of therapy both in patients with blood CD4⁺ lymphocyte count 500 to 200 cells / mm³ and those with blood CD4⁺ lymphocyte count < 200 cells / mm³. Adverse events were observed in 7.5 to 25 % of the patients and did not required change in the chemotherapeutic regimen.

Key words: tuberculosis, HIV infection, multidrug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, antituberculous drugs, chemotherapy, evidence-based medicine.

Резюме

Впервые проведено рандомизированное клиническое исследование и изучена сравнительная эффективность индивидуального (ИБ – феназид, рифампицин / рифабутин, пиразинамид, этамбутол, амикацин и левофлоксацин) и стандартного (I) режимов химиотерапии (ХТ) в интенсивной фазе лечения в гражданских и пенитенциарных противотуберкулезных учреждениях у 240 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией III и IV стадии, и наличием первичной множественной лекарственной устойчивости в 27,5–39,1 % случаев. Впервые обосновано и доказано, что наиболее оптимальным, эффективным и безопасным является индивидуальный (ИБ) режим ХТ с использованием феназида и левофлоксацина, в т. ч. в сочетании с антиретровирусными препаратами, что позволяет в течение 3 мес. интенсивной фазы лечения как у больных с количеством CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови 500–200 кл. / мкл, так и < 200 кл. / мкл добиться прекращения бактериовыделения в 82,5–92,5 % случаев, а закрытия каверн – в 62,5–77,5 % случаев. При этом побочные реакции, которые отмечались у 7,5–25 % пациентов, купировались применением патогенетических лекарственных средств без изменения применяемого режима ХТ.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, противотуберкулезные препараты, химиотерапия туберкулеза, доказательная медицина.

Для лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.03.03 № 109 [1] и Национальным руководством по фтизиатрии (2007) [2] определены I (стандартный) и ИБ (индивидуальный) режимы химиотерапии (РХТ). I РХТ должен применяться у больных при отсутствии риска развития множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), а ИБ РХТ – при высоком риске развития МЛУ и в регионах, где уровень первичной МЛУ превышает 5 %.

В Российской Федерации с 2003 по 2010 г. уровень первичной МЛУ МБТ увеличился почти в 2 раза (с 8,3 до 13–14,4 %). Несмотря на это, в 2009–2010 гг. у больных с впервые выявленным туберкулезом легких I РХТ продолжал применяться в 71,5–73,1 %

случаев, а ИБ РХТ – только в 8,1–12 % [3–5]. При таком подходе к химиотерапии (ХТ) к концу окончания основного курса лечения прекращение бактериовыделения (БВ) было достигнуто только у 57,6–55,8 % больных, а закрытие каверн в легких – у 33,5–34,7 %. В то же время в многоцентровых сравнительных клинических исследованиях у данного контингента больных гражданских и пенитенциарных противотуберкулезных учреждений было установлено, что при уровне первичной МЛУ МБТ 10–35 % доказана высокая эффективность ИБ РХТ, что позволило добиться прекращения БВ в 94,7 % случаев и закрытия каверн в легких – в 66,5 %, а применение I РХТ – в 57,8 % и 30,7 % случаев соответственно ($p < 0,001$). При этом у всех пациентов, получавших I РХТ, установлен феномен индукции (усиления)

лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, впервые описанный В.Ю.Мишиным в 2000 г. [6]. Усиление ЛУ было установлено не только к используемым основным противотуберкулезным препаратам (ПТП), но и к ряду резервных, таких как протионамид, канамицин (Km), капреомицин и циклосерин. Эти исследования доказали, что наиболее оптимальным, эффективным и безопасным в лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких в Российской Федерации является только ПБ РХТ [6–10].

У впервые выявленных больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией уровень МЛУ МБТ, по данным многочисленных клинических исследований, составляет 33,9–74,0 %, но для лечения в основном применялся все тот же неэффективный I РХТ, что позволяет добиться прекращения БВ только в 20,5–43,7 % случаев, закрытия каверн – в 0–23 %. Наиболее низкие показатели – у пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови < 200 кл. / мкл [11–25]. Это определяет проблему повышения эффективности лечения больных с сочетанной патологией как наиболее актуальную.

В доступной литературе отсутствуют доказательные публикации по эффективности и безопасности наиболее оптимального индивидуального ПБ РХТ у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при высоком уровне МЛУ, различном количестве CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови и применении антиретровирусных препаратов (АРВП). В то же время не использовались ПТП, обладающие высоким бактерицидным эффектом и низкой частотой нежелательных побочных реакций (ПР): феназид (Fn), рифабутин (Rb), амикацин (Am) и левофлоксацин (Lfl), эффективность которых была доказана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции [7, 9, 24, 26–28].

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной эффективности индивидуально-го ПБ РХТ с включением в комбинацию ПТП Fn, рифампицина (R) / Rb, пиперазина (Z), этамбутола (E), Am и Lfl и стандартного I РХТ, в т. ч. в сочетании с АРВП в интенсивной фазе лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и выработка рекомендаций по наиболее оптимальному, эффективному и безопасному РХТ с позиций медицины доказательств.

Материалы и методы

В 2009–2012 гг. в гражданских и пенитенциарных противотуберкулезных учреждениях по единому протоколу проведено контролируемое РКИ сравнительной эффективности ПБ и I РХТ, при этом использовались общепринятые методы и принципы медицины доказательств по РКИ в РФ и за рубежом [29–31]. Отдельные этапы исследования периодически публиковались в научной литературе [32–40]. В данный (заключительный) этап работы включены больные туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекци-

ей ($n = 240$) в возрасте 18–60 лет, из них 191 (79,6 %) мужчина и 49 (20,4 %) женщины.

Основными критериями включения больных в исследование являлся впервые выявленный туберкулез при поражении ≥ 2 сегментов легких, сочетанный с ВИЧ-инфекцией. При этом пациенты с БВ ранее никогда не лечились ПТП, имели деструктивные изменения в легких, а в мокроте или другом биологическом материале при микроскопии и посеве на питательные среды с определением ЛУ у них были обнаружены МБТ. Необходимым и обязательным условием завершения клинического исследования у каждого пациента являлась полная приверженность лечению и контролируемый прием ПТП в течение 3 мес.

Диссеминированный туберкулез легких был у 122 (58,8 %) больных, инфильтративный – у 62 (25,8 %), казеозная пневмония – у 43 (17,9 %), туберкулема – у 13 (5,4 %). При этом туберкулез легких у 79 (32,9 %) пациентов сочетался с поражением других органов (внутригрудных и периферических лимфатических узлов, плевры и кишечника). Основными сопутствующими заболеваниями были: хронический вирусный гепатит – у 125 (65,1 %), наркомания – у 89 (37,1 %), хронический алкоголизм – у 133 (54,4 %) пациентов.

Больные были рандомизированы в 2 группы по 120 пациентов в каждой: 1-ю группу составили больные с III и IV стадией ВИЧ-инфекции, у которых количество CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови составляло 500–200 кл. / мкл и в интенсивную фазу лечения в течение 3 мес. проводилась только ХТ туберкулеза, а АРВП не назначались; 2-ю группу составили пациенты также с III и IV стадией ВИЧ-инфекции, но у которых количество CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови составляло < 200 кл. / мкл и в интенсивную фазу лечения; согласно существующим рекомендациям, ХТ туберкулеза проводилась в сочетании с АРВП [41–43].

У больных 2-й группы применялась методика раздельного по времени приема ПТП и АРВП. При этом ПТП принимались в утренние часы, а АРВП – во 2-й половине дня. Это позволяло более точно определять клинические проявления ПР и своевременно их купировать назначением соответствующей патогенетической терапии.

Каждая группа подразделялась на 3 подгруппы (а, б, в). В подгруппе 1а применялся инновационный ПБ РХТ, включающий Fn, R, Z, E, Am и Lfl (FnRZEAmLfl); в подгруппе 1б – стандартный ПБ РХТ, но включающий вместо Fn изониазид (H), вместо Am – Km и вместо Lfl – офлоксацин (Ofl) (HRZEKmOf), в подгруппе 1в применялся стандартный I РХТ (HRZE) Во подгруппах 2а, 2б и 2в применялись аналогичные РХТ, что и в подгруппах 1а, 1б и 1в, только вместо R назначали Rb в сочетании с АРВП.

Больные в группах были практически не различались по половым, возрастным, клиническим и микробиологическим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность данных РХТ у больных

впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Распределение больных в группах по клиническим формам туберкулеза легких представлено в табл. 1, откуда следует, что клинические формы в 1-й и 2-й группах встречались практически в одинаковом проценте случаев ($p > 0,05$). При этом у больных 1-й группы преимущественными клиническими формами были диссеминированный и инфильтративный туберкулез легких, которые одинаково часто диагностировался (35 и 37,5 % случаев) в подгруппе 1а; в 42,5 и 40 % – в подгруппе 1б; в 42,5 и 37,5 % – в подгруппе 1в ($p > 0,05$), в то время как у пациентов 2-й группы преимущественной клинической формой был диссеминированный туберкулез легких: в подгруппе 2а – в 65 % случаев, в подгруппах 2б и 2в – в 60 % соответственно ($p > 0,05$).

Распределение больных в наблюдаемых группах по распространенности процесса и размерам каверн в легких представлено в табл. 2, из которой видно, что существенной разницы в различной распространенности процесса и размерам каверн в легких в 1-й и 2-й группах не установлено ($p > 0,05$). Однако у больных 1-й группы преимущественной была распространенность процесса в пределах 2 долей легкого с размерами каверн < 2 см в диаметре: в подгруппе 1а – в 62,5 %, в подгруппе 1б – в 60 %, в подгруппе 1в – в 62,5 % случаев соответственно ($p > 0,05$). В то же время у пациентов 2-й группы более характерным было поражение > 3 долей легких: в подгруппе 2а – в 80 %, в подгруппе 2б – в 75 %, в подгруппе 2в – в 77,5 % случаев соответственно, при этом каверны

в легких носили, как правило, множественный характер ($p > 0,05$).

Распределение больных в наблюдаемых группах по частоте и характеру первичной ЛУ МБТ представлено в табл. 3, из которой следует, что соотношение штаммов МБТ с различными лекарственной чувствительностью (ЛЧ) и ЛУ МБТ в 1-й и 2-й группах было практически одинаковым ($p > 0,05$). У больных 1-й группы МЛУ МБТ выявлялась в 27,5 % случаев, а в подгруппах а, б, в – у 27,5, 30 и 25 % больных соответственно ($p > 0,05$). При этом у пациентов 2-й группы МЛУ составляла 39,1 %, что было на 11,5 % выше ($p > 0,05$), а по подгруппам а, б, в она составляла 40, 37,5 и 40 % соответственно ($p > 0,05$).

Следовательно, у больных впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при выраженном снижении $CD4^+$ -лимфоцитов в периферической крови (< 350 кл. / мкл) уровень МЛУ МБТ превышает > 10 % аналогичный уровень у пациентов с нормальным количеством $CD4^+$ -лимфоцитов в периферической крови (500–350 кл. / мкл).

Таким образом, больные в наблюдаемых группах практически не различались по половым, возрастным, клиническим и микробиологическим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность ПБ (индивидуального) и I (стандартного) РХТ при лечении больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Результаты РКИ в наблюдаемых группах через 3 мес. интенсивной фазы лечения оценивались по клиническим, иммунологическим, микробиологическим и рентгеномографическим показателям.

Таблица 1
Распределение больных в наблюдаемых подгруппах по клиническим формам туберкулеза легких*

Подгруппа	Режим ХТ	Клиническая форма			
		диссеминированная	инфильтративная	казеозная пневмония	туберкулема
1а	FnRZEAmLfl	14 (35,0 ± 7,5)	15 (37,5 ± 7,6)	6 (15,0 ± 5,6)	5 (12,5 ± 5,2)
1б	HRZEKmOfI	17 (42,5 ± 7,8)	16 (40,0 ± 7,7)	3 (7,5 ± 4,2)	4 (10,0 ± 4,7)
1в	HRZE	17 (42,5 ± 7,8)	15 (37,5 ± 7,6)	4 (10,0 ± 4,7)	4 (10,0 ± 4,7)
2а	FnRbZEAmLfl	26 (65,0 ± 7,5)	4 (10,0 ± 4,7)	10 (25,0 ± 6,8)	–
2б	HRbZEKmOfI	24 (60,0 ± 7,7)	5 (12,5 ± 5,2)	11 (27,5 ± 7,0)	–
2в	HRbZE	24 (60,0 ± 7,7)	7 (17,5 ± 6,0)	9 (22,5 ± 6,6)	–

Примечание: здесь и в табл. 2, 4: * – число больных в каждой подгруппе, n (%) – 40 (100 %).

Таблица 2
Распределение больных в наблюдаемых подгруппах по распространенности процесса и размерам каверн в легких

Подгруппа	Режим ХТ	Распространенность			Размеры каверн	
		≤ 1 доли	2 доли	> 3 долей	< 2 см	> 2 см
1а	FnRZEAmLfl	7 (17,7 ± 6,0)	25 (62,5 ± 7,6)	8 (20,0 ± 6,3)	27 (67,5 ± 7,4)	13 (32,5 ± 7,4)
1б	HRZEKmOfI	8 (20,0 ± 6,3)	24 (60,0 ± 7,7)	8 (20,0 ± 6,3)	28 (70,0 ± 7,2)	12 (30,0 ± 7,2)
1в	HRZE	7 (17,5 ± 6,0)	25 (62,5 ± 7,6)	8 (20,0 ± 6,3)	29 (72,5 ± 7,0)	11 (27,5 ± 7,0)
2а	FnRbZEAmLfl	2 (5,0 ± 3,4)	6 (15,0 ± 5,6)	32 (80,0 ± 6,3)	19 (47,5 ± 7,9)	21 (52,5 ± 7,9)
2б	HRbZEKmOfI	2 (5,0 ± 3,4)	8 (20,0 ± 6,3)	30 (75,0 ± 6,8)	18 (45,0 ± 7,8)	22 (55,0 ± 7,8)
2в	HRbZE	3 (7,5 ± 4,1)	6 (15,0 ± 5,6)	31 (77,5 ± 6,6)	22 (55,0 ± 7,8)	18 (45,0 ± 7,8)

Таблица 3

Распределение больных в наблюдаемых подгруппах* по частоте и характеру ЛЧ МБТ

Подгруппа	Режим ХТ	ЛЧ МБТ	ЛУ МБТ	МР МБТ	ПР МБТ	МЛУ МБТ
1а	FnRZEAmLfl	16 (40,0 ± 7,7)	24 (60,0 ± 7,7)	3 (7,5 ± 4,2)	10 (25,0 ± 6,8)	11 (27,5 ± 7,0)
1б	HRZEKmOfI	17 (42,5 ± 7,8)	23 (57,5 ± 7,8)	3 (7,5 ± 4,1)	8 (20,0 ± 6,3)	12 (30,0 ± 7,2)
1в	HRZE	18 (45,0 ± 7,8)	22 (55,0 ± 7,8)	4 (10,0 ± 5,2)	8 (20,0 ± 5,2)	10 (25,0 ± 6,0)
2а	FnRbZEAmLfl	9 (22,5 ± 6,6)	31 (77,5 ± 6,6)	2 (5,0 ± 3,4)	13 (32,5 ± 7,4)	16 (40,0 ± 7,7)
2б	HRbZEKmOfI	10 (25,0 ± 7,7)	30 (75,0 ± 7,7)	1 (2,5 ± 2,5)	14 (35,0 ± 7,5)	15 (37,5 ± 7,6)
2в	HRbZE	8 (20,0 ± 7,6)	32 (80,0 ± 7,6)	2 (5,0 ± 3,4)	14 (35,0 ± 7,5)	16 (40,0 ± 7,7)

Примечание: * – число больных с МБТ⁺ в каждой подгруппе, n (%) – 40 (100 %).

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ динамики синдрома интоксикации, бронхолегочных проявлений болезни, клинического анализа крови и количества CD4⁺-лимфоцитов показал наиболее высокую эффективность инновационного ПБ РХТ у больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Через 3 мес. лечения интоксикационный синдром и бронхолегочные проявления болезни исчезли у 100 % больных подгрупп 1а, 1б, 2а и 2б, получавших ПБ РХТ (FnRZEAmLfl или HRZEKmOfI). В то же время клинические проявления болезни исчезли только у 18 (45 %) пациентов подгруппы 1в и ни у одного – в подгруппе 2в, лечившихся I РХТ (HRZE и HRbZE) ($p < 0,05$).

Аналогичная тенденция выявлена и при изучении динамики показателей клинического анализа крови. Через 3 мес. лечения клинический анализ крови у всех больных подгрупп 1а и 2а и у 90–85 % пациентов подгрупп 1б и 2б – нормализовался, что отмечалось только у 16 (40 %) больных подгруппы 1в и у 6 (15 %) – подгруппы 2в ($p < 0,05$).

Количество CD4⁺-лимфоцитов у пациентов подгрупп 1а и 1б ни в одном случае не снижалось < 500–200 кл. / мкл, а у 22 (55 %) больных подгруппы 1в – понизилось до уровня < 200 кл. / мкл ($p < 0,05$). У пациентов подгрупп 2а и 2б количество CD4⁺-лимфоцитов, бывшее до лечения < 350 кл. / мкл, повысилось до уровня 500–350 кл. / мкл в 85–75 % случаев, а из пациентов подгруппы 2в – ни у одного больного ($p < 0,05$).

Следовательно, ПБ РХТ (FnRZEAmLfl или HRbZEAmLfl) является наиболее эффективным не только в купировании интоксикационного синдрома, но и в нормализации количества CD4⁺-лимфоцитов у больных впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, а стандартный I РХТ (HRZE или HRbZE) – абсолютно неэффективным в данной клинической и иммунологической ситуации, в т. ч. и при лечении АРВП.

Сравнительные данные эффективности интенсивной фазы лечения по показателям прекращения БВ, закрытия каверн в легких и по частоте и характеру ПР в наблюдаемых группах приведены в табл. 4, из которой видно, что через 3 мес. лечения установленные различия в показателях прекращения БВ, закрытия каверн в легких и частоте и характере ПР у больных 1-й группы, где применялась только ХТ, и 2-й группы, где ХТ проводилась совместно с АРВП.

В подгруппе 1а, где применялся инновационный ПБ РХТ (FnRZEAmLfl), прекращение БВ было установлено у 92,5 % больных, закрытия каверн в легких – у 70 %. При этом ПР были установлены всего в 7,5 % случаев и все они были купированы патогенетическими средствами без изменения РХТ.

В подгруппе 1б, где применялся стандартный ПБ РХТ (HRZEKmOfI), показатели прекращения БВ и закрытия каверн составляли 72,5 и 52,5 % соответственно. Однако ПР выявлялись у 22,5 % больных, в 5 % случаев они носили неустраняемый характер, которые в основном были связаны с Н, что требовало его отмены и замены его на Fn. В то же время Kт и OfI также хуже переносились пациентами, но их

Таблица 4

Эффективность интенсивной фазы лечения по показателям прекращения БВ, закрытия каверн в легких и по частоте и характеру ПР у больных в наблюдаемых подгруппах

Подгруппа	Режим ХТ	Эффективность через 3 мес. лечения				Число больных с ПР	Характер ПР	
		МБТ ⁻	МБТ ⁺	каверна ⁻	каверна ⁺		устраняемые	неустраняемые
1а	FnRZEAmLfl	37 (92,5 ± 4,2)*	3 (7,5 ± 4,2)*	28 (70,0 ± 7,2)*	12 (30,0 ± 7,2)*	3 (7,5 ± 4,1)*	3 (7,5 ± 4,1)*	–
1б	HRZEKmOfI	29 (72,5 ± 6,6)*	11 (27,5 ± 6,6)*	21 (52,5 ± 7,8)*	19 (47,5 ± 7,8)*	9 (22,5 ± 6,6)*	7 (17,5 ± 6,0)	2 (5,0 ± 3,4)*
1в	HRZE	15 (37,5 ± 7,4)*	25 (62,5 ± 7,4)*	9 (22,5 ± 6,6)*	31 (77,5 ± 6,6)*	8 (20,0 ± 6,3)*	6 (15,0 ± 5,6)	2 (5,0 ± 3,4)*
2а	FnRbZEAmLfl	33 (82,5 ± 6,0)*	7 (17,5 ± 6,0)*	25 (62,5 ± 7,6)*	15 (37,5 ± 7,6)*	11 (27,5 ± 4,7)*	10 (25,0 ± 6,8)*	1 (2,5 ± 2,5)
2б	HRbZEKmOfI	28 (70,0 ± 7,2)*	12 (30,0 ± 7,2)*	16 (40,0 ± 7,8)*	24 (60,0 ± 7,7)*	18 (45,0 ± 7,7)*	14 (35,0 ± 7,5)*	4 (10,0 ± 4,7)*
2в	HRbZE	8 (20,0 ± 6,3)*	32 (80,0 ± 6,3)*	3 (7,5 ± 4,2)*	37 (92,5 ± 4,2)*	19 (47,5 ± 7,6)*	16 (40,0 ± 7,7)*	3 (7,5 ± 4,1)*

Примечание: * – $p < 0,05$ между подгруппами больных.

замена на Am и Lfl позволяла продолжать полноценное лечение ИБ РХТ без его изменения.

В подгруппе 1в, где применялся стандартный I РХТ (HRZE), показатели прекращения БВ и закрытия каверн были наиболее низкими и составляли 37,5 и 22,5 % соответственно, что по прекращении БВ было в 2,5 и 2 раза меньше, а по закрытии каверн – в 3,1 и 2,3 раза меньше, чем в подгруппах 1а и 1б соответственно ($p < 0,05$). ПР наблюдались у 20 % больных, а неустранимые ПР – у 5 %, но это требовало изменения I РХТ.

Необходимо отметить, что при лечении ИБ РХТ у больных подгрупп 1а и 1б удалось добиться прекращения БВ с ЛЧ, монорезистентными и полирезистентными МБТ в 100 % случаев; у пациентов с МЛУ МБТ подгруппы 1а – у 7 (63,6 %) из 11 больных; подгруппы 2б – у 6 (50 %) из 12 больных. В то же время в подгруппе 1в прекращение БВ отмечено у 100 % пациентов с ЛЧ и монорезистентными МБТ, у 2 (25 %) из 8 пациентов – с полирезистентными, и ни у одного пациента – с МЛУ МБТ ($p < 0,05$).

Необходимо подчеркнуть, что у всех 25 (62,5 %) больных подгруппы 1в с продолжающимся БВ через 3 мес. лечения произошло усиление устойчивости МБТ к большему числу ПТП. При этом у 9 пациентов монорезистентность трансформировалась в полирезистентность и МЛУ, у 6 – полирезистентность – в МЛУ к основным препаратам и у 10 – МЛУ – в МЛУ к сочетанию основных и резервных препаратов, в т. ч. к Км, капреомидину, протионамиду, цикloserину и / или натрию-парааминосалицилату. У больных подгрупп 1а и 1б подобный феномен не установлен.

Таким образом, индивидуальный ИБ РХТ, состоящий из комбинации FnRZEAmLfl, является наиболее оптимальным, эффективным и безопасным в интенсивной фазе лечения больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с количеством CD4⁺-лимфоцитов 500–200 кл. / мкл и МЛУ МБТ 27,5 %, что позволяет в 92,5 % прекратить БВ и в 77,5 % – закрыть каверны в легких. При этом именно Fn определяет высокую эффективность и низкую частоту ПР, в то время как стандартный I РХТ, состоящий из комбинации HRZE, является абсолютно неэффективным и крайне опасным для данного контингента больных ввиду продолжающегося выделения МБТ с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП в 52,5 % случаев и дальнейшего прогрессирования специфического кавернозного процесса в легких у 75 % пациентов.

В подгруппе 2а, где применялся инновационный ИБ РХТ (FnRbZEAmLfl), прекращение БВ было установлено у 82,5 % больных, закрытие каверн в легких – у 62,5 %. При этом ПР были установлены всего в 25 % случаев и только у 1 (2,5 %) больного они носили неустранимый характер.

В подгруппе 2б, где применялся стандартный ИБ РХТ (HRbZEKMOfl), показатели прекращения БВ и закрытия каверн составляли 70 и 40 % соответственно. Однако ПР выявлялись у 45 % больных и в 10 % случаев носили неустранимый характер, ко-

торые в основном были связаны с Н, что требовало его отмены и замены его на Fn.

В подгруппе 2в, где применялся стандартный I РХТ (HRbZE), показатели прекращения БВ и закрытия каверн были наиболее низкими и составляли 20 и 7,5 %, что по прекращении БВ было в 4,1 и 3,5 раза меньше, а по закрытии каверн – в 8,3 и 5,3 раза меньше, чем в подгруппах 1а и 1б соответственно ($p < 0,01$). ПР наблюдались у 47,5 % больных, а неустранимые ПР – у 7,5 %, что требовало обязательного изменения I РХТ.

Следует подчеркнуть, что при лечении ИБ РХТ в подгруппах 2а и 2б прекращение БВ с ЛЧ, монорезистентными и полирезистентными МБТ наблюдалось у всех больных, так же, как в подгруппах 1а и 1б. Однако были несколько ниже показатели прекращения БВ при МЛУ МБТ – у 7 (43,8 %) из 16 больных подгруппы 2а и у 4 (33,3 %) из 15 пациентов подгруппы 2б соответственно. В то же время в подгруппе 2в прекращение БВ отмечено в 100 % случаев только у пациентов с ЛЧ и монорезистентными МБТ, но ни у одного пациента с полирезистентными и с МЛУ МБТ ($p < 0,05$).

У 21 (52,5 %) больного подгруппы 2в с продолжающимся БВ через 3 мес. лечения произошло усиление устойчивости МБТ к большему числу ПТП. При этом монорезистентность трансформировалась в полирезистентность и МЛУ у 3 пациентов; полирезистентность – в МЛУ к основным препаратам – у 6; в МЛУ к сочетанию основных и резервных препаратов, в том числе к Км, капреомидину, протионамиду, цикloserину и / или натрию-парааминосалицилату – у 8 пациентов. У больных подгрупп 2а и 2б подобный феномен не установлен.

Таким образом, индивидуальный ИБ РХТ, состоящий из комбинации FnRbZEAmLfl в сочетании с АРВП, является наиболее оптимальным, эффективным и безопасным в интенсивной фазе лечения больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 350 кл. / мкл и МЛУ МБТ 39,1 %, что позволяет в 82,5 % прекратить БВ, а в 62,5 % – закрыть каверны в легких. Стандартный I РХТ, состоящий из комбинации HRbZE в сочетании с АРВП, является абсолютно неэффективным и также крайне опасным для данного контингента больных ввиду высокой частоты ПР, продолжающегося выделения МБТ с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП в 80 % случаев, и дальнейшего прогрессирования специфического кавернозного процесса в легких у 92,5 % пациентов, в том числе при сочетанном применении АРВП.

Заключение

Результатами контролируемого РКИ доказано, что оптимальным, эффективным и безопасным в интенсивную фазу лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации является только индивидуальный ИБ РХТ. При этом комбинация FnRZEAmLfl позволяет

у больных с количеством CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови 500–200 кл. / мкл и уровне МЛУ МБТ 27,5 % прекратить БВ в 92,5 % и закрыть каверны в легких – в 77,5 % случаев. В то же время комбинация FmRbZEAmLfl в сочетании с АРВП позволит у пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 200 кл. / мкл и МЛУ МБТ в 39,1 % случаев; прекратить БВ – в 82,5 % и закрыть каверны в легких – в 62,5 % случаев. В то же время эти РХТ позволяют добиться лучших клинических результатов, быстрее нормализовать иммунный статус, преодолеть первичную МЛУ и предотвратить формирование вторичной МЛУ. При этом неустрашимых ПР не отмечено. Эти данные, имеющие высокий уровень доказательности, позволяют рекомендовать индивидуальный ПБ РХТ для лечения данного контингента пациентов.

Стандартный I РХТ, состоящий из комбинаций HRZE или HRbZE в сочетании с АРВП, является абсолютно неэффективным и крайне опасным для больных туберкулезом, сочетанным ВИЧ-инфекцией как при нормальном, так и при пониженном количестве CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови и высоком уровне МЛУ МБТ ввиду высокого уровня неустрашимых ПР, продолжающегося выделения МБТ с МЛУ к основным и резервным ПТП в 52,5–80 % случаев и дальнейшего прогрессирования специфического кавернозного процесса в легких у 75–95,2 % пациентов, что является абсолютным доказательством того, что его не следует рекомендовать для лечения данного контингента пациентов в Российской Федерации.

Литература

1. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.03 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". М.; 2003.
2. Перельман М.И. (ред.). Фтизиатрия. Национальное руководство. М.; 2007.
3. Богородская Е.М., Чернов М.И., Стерликов С.А., Смердин С.В. Модификация стандартных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом: распространение, причины назначения, исходы. Туб. и бол. легких 2012; 4: 9–18.
4. Сон И.М., Скачкова Е.И., Стерликов С.А. и др. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2008–2009 гг.: статистические материалы. М.; 2010.
5. Сон И.М., Нечаева О.Б., Стерлигов С.А. и др. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2009–2010 гг.: статистические материалы. М.; 2011.
6. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Мякишева Т.В. и др. Сравнительная эффективность ПБ и I режимов химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в гражданских и пенитенциарных противотуберкулезных учреждениях. Туб. и бол. легких 2012; 4: 18–26.
7. Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Гиллер Б.Д. Казеозная пневмония. М.; 2008.
8. Кононец А.С. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в исправительных учреждениях ФСИН России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
9. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.; 2007.
10. Мишин В.Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. М.; 2009.
11. Алексеева Л.И. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
12. Бабаева И.Ю. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в новых эпидемиологических условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
13. Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. М.; 2010.
14. Данилова Т.И., Васильева Т.В. Эффективность лечения туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Ленинградской области. В кн.: О.П.Фролова (ред.). Актуальные проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Бюллетень № 11. М.–Тверь; 2011; 38–40.
15. Зайцева Е.В. Туберкулез органов дыхания у ВИЧ-инфицированных осужденных больных в пенитенциарных учреждениях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
16. Кононец А.С., Сидорова С.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в учреждениях уголовно-исполнительной системы России. В кн.: О.П.Фролова (ред.). Материалы III Всероссийской науч.-практ. конф. "Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией". Бюллетень № 7. М.–Тверь; 2009; 52–53.
17. Конончук О.Н., Копылова И.Ф. Оценка эффективности и ранних исходов лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. В кн.: О.П.Фролова (ред.). Материалы III Всероссийской науч.-практ. конф. "Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией". Бюллетень № 7. М.–Тверь; 2009; 41–44.
18. Кузьмин О.А. Туберкулез органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
19. Никитина Л.В., Сельцовский П.П., Кочеткова Е. Я. и др. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: выявление, диспансерное наблюдение, лечение (по данным Москвы). Пробл. туб. 2007; 10: 31–36.
20. Никифорова Ю.А. Особенности течения туберкулеза и эффективность его лечения у больных ВИЧ-инфекцией В кн.: О.П.Фролова (ред.). Материалы III Всероссийской науч.-практ. конф. "Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией". Бюллетень № 7. М.–Тверь; 2009; 75–76.
21. Оглоблина Л.И., Репина Э.С., Петрова Т.А. и др. Туберкулез и ВИЧ-инфекция – роковая синергия. В кн.: О.П.Фролова (ред.). Материалы III Всероссийской науч.-практ. конф. "Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией". Бюллетень № 11. М.–Тверь; 2011; 15–16.
22. Романцева Н.Э. Повышение эффективности лечения инфильтративного туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
23. Туринцев Б.Б., Шерстнев С.В. Особенности лекарственной устойчивости микобактерий при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В кн.: О.П.Фролова (ред.). Материалы III Всероссийской науч.-практ. конф. "Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией". Бюллетень № 7. М.–Тверь; 2009; 70–71.
24. Фролова О.П., Шинкарева И.Г., Новоселова О.А. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации

- Федерации. В кн.: О.П.Фролова (ред.). Материалы III Всероссийской науч.-практ. конф. "Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией. Бюллетень № 11; М.—Тверь; 2011; 8–12.
25. *Щелканова А.И.* Особенности клинического течения и эффективности химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
 26. *Сельцовский П.П., Иртуганова О.А., Слогодская Н.С. и др.* Комплексные научные исследования в изучении эффективности феназида. Пробл. туб.; 2001; 8: 29–31.
 27. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г.* Эффективность феназида в комбинированной химиотерапии впервые выявленного и рецидивного туберкулеза легких: Информ. письмо. М.: ЦНИИТ РАМН – МГМСУ; 2000.
 28. *Гладких С.П., Коваленко О.О., Мартынова Л.П. и др.* Феназид – новое противотуберкулезное соединение (экспериментальное исследование). В кн.: Сборник трудов II Российского нац. конгресса "Человек и лекарство". М.; 1995; 249.
 29. *Стародубов В.И., Ступакова И.Н., Самородская И.В.* Доказательная медицина и менеджмент в здравоохранении. М.; 2005.
 30. *Хенеган К., Баденоч Д.* Доказательная медицина: Пер. с англ. М.; 2011.
 31. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.; 1998.
 32. *Боровицкий В.С., Мишин В.Ю., Мишина А.В.* Клинические проявления и характер лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией. В кн.: Сборник трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2010; 369–370.
 33. *Боровицкий В.С., Мишин В.Ю., Мишина А.В.* Эффективность различных режимов химиотерапии впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных. Сборник трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2010; 370.
 34. *Горовенко Л.И., Митрушкина В.И., Белякова Е.Ф. и др.* ВИЧ-инфекция и туберкулез в Московской области. В кн.: О.П. Фролова (ред.). Материалы III Всероссийской науч.-практ. конф. "Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией". Бюллетень № 7. М.—Тверь; 2009; 7–9.
 35. *Мишина А.В., Мишин В.Ю.* Химиотерапия впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных. В кн.: Сборник трудов XVIII конгресса "Человек и лекарство". М.; 2011; 277.
 36. *Мишина А.В., Ющук Н.Д., Мишин В.Ю.* Сравнительная эффективность модернизированного ПБ и стандартного I режима химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных с позиций медицины доказательств. Бюл. Вост.-Сиб. НЦСО РАМН 2011; 2: 248–249.
 37. *Мишина А.В., Чернова И.П., Митрушкина В.И. и др.* Эффективность различных режимов химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Практич. мед. 2012; 1 (56): 70–73.
 38. *Митрушкина В.И., Мишин В.Ю.* Кожные аллергические реакции у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при комбинированной химиотерапии и антиретровирусном лечении. В кн.: Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2012; 277–278.
 39. *Митрушкина В.И., Мишин В.Ю.* Кожная патология у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при длительном комбинированном лечении. Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2012; 278.
 40. *Мишин В.Ю., Дитятков А.Е., Мишина А.В., Романов В.Д.* Эффективность феназида при химиотерапии впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких с ВИЧ-инфекцией. Информ. письмо. М.: МГМСУ им. А.И.Евдокимова; 2012.
 41. *Батыров Ф. А.* Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005.
 42. *Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынова А.А., Батыров Ф.А.* Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией. Пособие для врачей. М.; 2006.
 43. *Хоффман К., Рокитро Ю. К.* Лечение ВИЧ-инфекции: Пер. с англ. М.; 2012.

Информация об авторах

Мишина Анастасия Владимировна – ассистент кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова; тел.: (910) 459-18-90; e-mail: mishin.vy@mail.ru
Мишин Владимир Юрьевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова; тел.: (910) 436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru
Митрушкина Вера Ивановна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова; тел.: (916) 217-59-31; e-mail: vmitrushkina@rambler.ru
Чернова Ирина Павловна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова; тел.: (910) 766-74-63; e-mail: iricat@inbox.ru
Боровицкий Владислав Семенович – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова, врач-фтизиатр учреждения ФКУ ЛИУ-12 УФСИН РФ по Кировской области; тел.: (83361) 4-60-39, доп. 2-29; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru
Ющук Николай Дмитриевич – д. м. н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова; тел.: (495) 631-24-44; e-mail: msmsu@msmsu.ru

Поступила 22.07.13

© Коллектив авторов, 2013

УДК [616.24-002.5-06:616.98:578]-085.281