

Сравнительная эффективность IIБ и стандартного I режима химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных в лечебных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний

Федеральное казенное учреждение лечебное исправительное учреждение № 12 Управления Федеральной службы исполнения наказаний РФ по Кировской области, 613040, Кировская обл., г. Кирово-Чепецк, учреждение ФКУ ЛИУ-12 УФСИН РФ по Кировской области

V.S.Borovitsky

Comparative efficacy of IIB and standard I chemotherapeutic regimens in patients with AIDS and newly diagnosed pulmonary tuberculosis in penitentiary medicine

Summary

The results of this controlled clinical study confirm that the IIB chemotherapeutic regimen is an innovative treatment strategy for patients with AIDS and newly diagnosed pulmonary tuberculosis in penitentiary medicine. This regimen allows achievement sputum conversion in 65 % of cases and cavity closure in 30 % in 3 months compared to 40.7 % and 7.4 % respectively for the I standard chemotherapeutic regimen.

Key words: tuberculosis, drug resistance, therapeutic regimens, penitentiary medicine.

Резюме

Результаты контролируемого клинического исследования подтверждают, что IIБ-режим химиотерапии является инновационной технологией лечения впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных в лечебных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН). Это позволяет через 3 мес. добиться прекращения бактериовыделения в 65 % случаев и закрытия каверн в легких — в 30 %. При использовании I режима эти показатели ниже и составляют 40,7 % и 7,4 % соответственно.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, режимы лечения, Федеральная служба исполнения наказаний.

В связи с постоянным ростом уровня первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) на территории РФ для лечения впервые выявленных больных туберкулезом рекомендуется использовать IIБ режим химиотерапии (РХТ) [1]. Доказательством высокой эффективности IIБ по сравнению с I стандартным РХТ являются работы российских фтизиатров [2–4], в т. ч. у ВИЧ-инфицированных пациентов со впервые выявленным туберкулезом [5, 6].

Целью настоящего исследования стало изучение сравнительной эффективности IIБ и стандартного I РХТ при лечении впервые выявленного туберкулеза легких с бактериовыделением у ВИЧ-инфицированных больных в лечебных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН).

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективное когортное одноцентровое сплошное исследование ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом легких.

Вычислялось среднее значение показателя со стандартной ошибкой средней ($M \pm m$). Для этого исполь-

зовалась программа анализа данных *AtteStat v 12.5*. Для оценки достоверности различий между процентными долями 2 выборок использовался критерий φ — угловое преобразование Фишера (вариант метода, который был разработан и изложен *Е.В.Гублером*).

Объектом изучения явились 2 группы ВИЧ-инфицированных больных, поступивших на лечение в учреждение ФКУ ЛИУ-12 УФСИН РФ по Кировской обл. с 2008 по 2011 г. Первую группу составили 54 человека, получавшие лечение по I РХТ, 2-ю — 20 человек, при лечении которых применялся IIБ РХТ. Всего в исследовании приняли участие 74 пациента в возрасте от 19 до 46 лет, средний возраст — $29,61 \pm 0,71$ и $31,75 \pm 1,19$ лет для 1-й и 2-й группы соответственно. У всех пациентов методом посева мокроты на питательные среды были обнаружены МБТ. По форме туберкулеза пациенты распределились следующим образом: 1-я группа: инфильтративный — 85,0 % (17 / 20), диссеминированный — 10,0 % (2 / 20), казеозная пневмония — 5,0 % (1 / 20); 2-я группа: инфильтративный — 65,0 % (35 / 54), диссеминированный — 17,0 % (9 / 54), очаговый — 7,4 % (4 / 54), внутригрудных лимфатических узлов — 3,7 % (2 / 54), другие формы — по 1 пациенту. В исследование были

включены больные с IVБ–V стадией ВИЧ-инфекции. Количество CD4-лимфоцитов в периферической крови в 1-й группе составляло $0,306 \pm 0,042 \times 10^9$ мл (от 0,008 до 0,35), во 2-й – $0,261 \pm 0,049 \times 10^9$ мл (от 0,01 до 0,78). В 1-й группе противовирусную терапию получало 37,0 % (20 / 54) пациентов, во 2-й – 35,0 % (7 / 20). ИБ и I РХТ определены приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.03 и Национальным руководством по фтизиатрии 2007 г.

Результаты

В 1-й группе поражение 1–2 сегментов легких было диагностировано у 59,3 % (32 / 54) пациентов, 1–2 долей – у 22,2 % (12 / 54), 3–5 долей – у 18,5 % (10 / 54). У 44,4 % (24 / 54) отмечены размеры каверн < 2 см, у 7,4 % (4 / 54) – 2–4 см, при этом у 48,1 % (26 / 54) пациентов размеры каверн были меньше разрешающей способности рентгеновского аппарата и не были обнаружены. Во 2-й группе поражение 1–2 сегментов было диагностировано у 40,0 % (8 / 20) больных, 1–2 долей – у 40,0 % (8 / 20), 3–5 долей – у 20,0 % (4 / 20). Поражение легких < 2 см было выявлено у 65,0 % (13 / 20) пациентов, > 4 см – у 5,0 % (1 / 20), у 30,0 % (6 / 20) размеры каверн не были определены.

У всех больных 1-й и 2-й группы было установлено выделение с мокротой МБТ. При этом в 1-й группе у 42,6 % (23 / 54) пациентов определялась лекарственно чувствительная популяция МБТ (ЛЧ), у 5,6 % (3 / 54) – монорезистентность (МР), у 13,0 % (7 / 54) – полирезистентность (ПР), причем у 11,1 % (6 / 54) – ПР к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП), у 1,9 % (1 / 54) – ПР к основным и резервным ПТП, у 38,9 % (21 / 54) – МЛУ, при этом у 5,6 % (3 / 54) – МЛУ к основным ПТП, у 33,3 % (18 / 54) – МЛУ к основным и резервным ПТП. Во 2-й группе у 20,4 % (11 / 20) больных была выявлена ЛЧ МБТ, у 15,0 % (3 / 20) – ПР к основным ПТП, у 30,0 % (6 / 20) – МЛУ, из них у 10,0 % (2 / 20) – МЛУ к основным ПТП и у 20,0 % (4 / 20) – МЛУ к основным и резервным ПТП. Результаты лечения оценивались по клиническим, микробиологическим и рентгено-томографическим показателям через 3 мес. интенсивной фазы химиотерапии.

Сравнительный анализ динамики синдрома интоксикации, бронхолегочных проявлений болезни, клинического анализа крови у больных 1-й и 2-й группы показал более высокую эффективность ИБ РХТ в сравнении с I режимом у впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением среди ВИЧ-инфицированных. В 1-й группе 8 пациентов были освобождены из мест лишения свободы по состоянию здоровья, 2 этапированы в другое учреждение и не прошли полного курса лечения, 5 пациентов погибли из-за осложнений заболевания. Во 2-й группе 4 пациента были освобождены из мест лишения свободы по состоянию здоровья, 3 пациента умерли. Прекращение бактериовыделения через 3 мес. лечения во 2-й группе, где применялся ИБ режим химиотерапии, было установлено у 65,0 %

(13 / 20) пациентов, из них у 45,0 % (9 / 20) – с ЛЧ популяцией МБТ, у 15,0 % (3 / 20) – с ПР к основным ПТП и у 5,0 % (1 / 20) – с МЛУ к основным и резервным ПТП. Не были абациллированы за время лечения в стационаре 35,0 % (7 / 20) больных, из них 10,0 % (2 / 20) – с ЛЧ популяцией МБТ и 25,0 % (5 / 20) – с МЛУ МБТ (2 – с МЛУ к основным ПТП и 3 – с МЛУ к основным и резервным ПТП), при этом из них 3 умерли и 4 освобождены из мест лишения свободы по состоянию здоровья. В тоже время этот показатель у больных 1-й группы, где использовался I режим, составлял 40,7 % (22 / 54) с достоверным различием между группами ($\varphi = 1,875$, что соответствует статистической значимости при $p = 0,03$). Из них у 14,8 % (8 / 54) пациентов определялись ЛЧ МБТ, у 3,7 % (2 / 54) – МР МБТ, у 9,3 % (5 / 54) – ПР к основным ПТП, у 13,0 % (7 / 54) – МЛУ МБТ, из них у 1,9 % (1 / 54) – МЛУ к основным ПТП и у 11,1 % (6 / 54) – МЛУ к основным и резервным ПТП. Через ≥ 4 мес. абацилляция была достигнута у 24,1 % (13 / 54) пациентов. Из них у 11,1 % (6 / 54) – с ЛЧ МБТ, у 9,3 % (5 / 54) – с МЛУ к основным и резервным ПТП, и по 1 пациенту – с ПР к основным ПТП и МР МБТ, в 1,9 % (1 / 54) случаев бактериовыделение продолжалось в течение года при наличии ПР МБТ к основным ПТП и в 1,9 % (1 / 54) – 2 года при наличии МЛУ МБТ к основным и резервным ПТП. У 35,2 % (19 / 54) больных – абацилляция не была достигнута за все время лечения в стационаре.

При этом лечение больных 1-й группы, с применением I РХТ, осложнилось феноменом индукции (усиления) лекарственной устойчивости МБТ, впервые описанным В.Ю.Мишиным в 1999 г., в 7,4 % (4 / 54) случаев, а во 2-й группе – у 20,0 % (4 / 20). Различие между группами не достоверное ($\varphi = -1,43$, что соответствует статистической незначимости при $p = 0,1$).

Заккрытие каверн в легких через 3 мес. химиотерапии у больных 1-й группы было установлено в 7,4 % (4 / 54) случаев, от 4 до 14 месяцев лечения – у 24,1 % (13 / 54), у 22,2 % (12 / 54) – каверны не закрылись. Во 2-й группе через 3 мес. закрытие каверн отмечено у 30,0 % (6 / 20) пациентов (различие между группами не достоверное: $\varphi = -2,32$, что соответствует статистической незначимости при $p = 0,1$), через ≥ 4 мес. у 15,0 % (3 / 20) и у 25,0 % (5 / 20) каверны сохранялись (различие между группами не достоверное: $\varphi = -0,24$, что соответствует статистической незначимости при $p = 0,1$).

Медикаментозные осложнения на ПТП у больных 1-й группы, лечившихся I РХТ, установлены в 90,7 % (49 / 54) случаев, во 2-й – у всех больных в группе. Стоит отметить наличие сопутствующего вирусного гепатита В, С, В + С или В + Д в 1-й группе у 95,8 % (52 / 54) (у 2 пациентов исследование не проводилось), во 2-й группе – у 95,0 % (19 / 20) (у 1 пациента исследование не проводилось). Что естественным образом затрудняло дифференцирование синдрома цитолиза по причине активности вирусного гепатита или в результате побочного действия ПТП.

Заключение

Результаты контролируемого клинического исследования подтверждают, что ПБ РХТ является инновационной технологией лечения впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных в лечебных учреждениях ФСИН, использование которой позволяет через 3 мес. добиться прекращения бактериовыделения в 65,0 % случаев и закрытия каверн в легких — в 30,0 %. При использовании I РХТ эти показатели ниже и составляют 40,7 % и 7,4 % соответственно.

Литература

1. Приказ МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". М.; 2003.
2. Григорьев Ю. Г., Мишин В. Ю., Завражнов С. П. и др. Эффективность модернизированного ПБ режима химиотерапии при парентеральном введении противотуберкулезных препаратов у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций медицины доказательств. Туб. и бол. легких 2011; 4: 109.
3. Кононец А. С., Мишин В. Ю., Голубева Л. И. и др. Сравнительная эффективность ПБ и I режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких в пенитенциарных учреждениях с позиций медицины доказательств. Туб. и бол. легких 2011; 4: 203–204.
4. Мишин В. Ю., Григорьев Ю. Г., Завражнов С. П. и др. Сравнительная эффективность ПБ и I режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких с высоким риском развития первичной лекарственной устойчивости с позиций медицины доказательств. Туб. и бол. легких 2011; 5: 50–51.
5. Мишина А. В., Ющук Н. Д., Дитятков А. Е. и др. Сравнительная эффективность ПБ и I режимов химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных с позиций медицины доказательств. Туб. и бол. легких 2011; 5: 51–52.
6. 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. ВСНЦ СО РАМН 2011; 2 (78): 248–249.

Информация об авторе

Боровицкий Владислав Семенович – врач-фтизиатр ФКУ ЛИУ-12 УФСИН РФ по Кировской обл.; тел.: (83361) 4-60-39, доп. 2-29; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Поступила 27.04.12

© Боровицкий В.С., 2012

УДК 616.24-002.5-06[616.98:578.828.6]