

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ СОХРАНЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Т.И. Морозова, Н.П. Докторова

ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Саратов,
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

SOME ASPECTS OF THE DRUG-SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS TREATMENT

T.I. Morozova, N.P. Doctorova

Авторами проведена оценка клинико-лабораторной, рентгенологической, микробиологической эффективности и безопасности лечения впервые выявленного инфильтративного деструктивного туберкулеза легких у лиц в возрасте 18–30 лет комбинированным химиопрепаратом с фиксированными дозировками «Изокомб» в сравнении с комплексом противотуберкулезных лекарственных средств, составленным из монопрепаратов. Проанализирована медицинская документация 91 больного и доказана равнозначная клиническая эффективность различных форм лекарственных препаратов в интенсивной фазе I режима химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез, лечение, Изокомб

The treatment assessment of the new tuberculosis patients 18–30 years old with lung tissue destruction performed based on the clinical, laboratory and X-ray criteria of effectiveness and safety. The fixed dose combination «Isocomb» (four first-line antituberculosis drugs and pyridoxine) was compared with four mono-component first-line antituberculosis drugs. Based on the data obtained in 91 patients, the equal effectiveness of various pharmaceutical form in the intensive phase of the I standard treatment regimen was proved.

Keywords: tuberculosis, treatment, Isocomb

Введение

Одной из приоритетных задач современной фтизиатрии является излечение больных туберкулезом [5, 23]. Наиболее перспективной группой пациентов, у которых необходимо добиться максимального эффекта терапии являются лица в возрасте 18–30 лет. Ее значимость для эпидемиологии туберкулеза определяется несколькими факторами. С одной стороны, по данным переписи населения в 2010 г., эта возрастная группа в России – 38,9 млн молодых граждан – составляет более четверти общей численности населения страны (27,6%) и является основным носителем интеллектуального и физического потенциала государства. С другой стороны, молодежи свойственны многочисленные социальные контакты, способствующие распространению туберкулезной инфекции. В целом наличие максимумов регистрируемой заболеваемости в молодых, наиболее экономически активных возрастах (25–34 года) отражает эпидемиологическое неблагополучие по туберкулезу в стране и позволяет предполагать сохранение высокого уровня распространения болезни в ближайшее время [3, 18, 24]. Кроме того, по данным многих авторов, заболеваемость в этой возрастной группе значительно выше общепопуляционной [1,

8, 11, 12, 24]. Изучение вопроса повышения эффективности химиотерапии актуально у больных с инфильтративным туберкулезом легких, так как он доминирует в структуре клинических форм заболевания и в большинстве случаев выявляется при наличии деструкции легочной ткани и бактериовыделения [6, 9, 10, 19]. По статистическим данным, современная эпидемическая ситуация в Российской Федерации характеризуется сохранением высокой доли больных с бактериовыделением – 41,7%, отсутствием снижения удельного веса деструктивного туберкулеза легких среди впервые выявленных больных, в 2010 г. она составила 45,9%. [20]. В Саратовской обл. показатель заболеваемости бацилярными формами туберкулеза сохраняется на одном уровне. В 2009 г. доля заразных больных составила 39,8% среди вновь зарегистрированных больных туберкулезом органов дыхания, в 2013 г. – 38,6%. Соответствующий показатель по России также отличается стабильностью и составил в 2009 г. 42,7% и в 2012 г. – 42,0%. [3, 5].

В Российской Федерации современный подход к лечению впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением регламентируется следующими нормативными документами: приказом Минздрава России от 29 декабря

2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [14] и Федеральными клиническими рекомендациями [21, 22] и заключается в проведении контролируемого курса химиотерапии, разделенного на два этапа. Длительность химиотерапии и выбор препаратов осуществляют с учетом лекарственной чувствительности возбудителя с первоначальным использованием молекулярно-генетических методов диагностики. Принципиально важным является поиск новых решений, позволяющих при сохранении высокой клинической эффективности оптимизировать проведение этиотропной терапии на стационарном этапе. По данным Е.М. Богородской, для обеспечения точного дозирования действующего вещества, в том числе в случаях плохой переносимости, находящимся в стационаре пациентам различного возраста и с различным весом и сопутствующими заболеваниями более чем в 40% случаев требуются различные дозировки и формы выпуска препаратов, обеспечивающих должное качество химиотерапии и комфортный для больного прием лекарств [2].

С этой целью в последние годы широко изучается вопрос об использовании комбинированных лекарственных форм. За последние 8 лет в России зарегистрированы и используются комбинированные двух-, трех- и четырехкомпонентные противотуберкулезные препараты как зарубежного, так и отечественного производства [16]. В 2014 г. впервые во фтизиатрии применение сочетанной формы лекарственных веществ в рамках соответствующих режимов химиотерапии регламентировано нормативными документами, они могут использоваться как в интенсивную фазу терапии, так и на этапе долечивания больных туберкулезом [14]. Достоинством многокомпонентных препаратов с фиксированными дозами является научно обоснованный подбор наиболее эффективных противотуберкулезных средств, что позволяет упростить схему лечения (однократный суточный прием), уменьшить количество принимаемых больным таблеток, избежать монотерапии и проводить контролируемую химиотерапию [17].

Для лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с сохраненной лекарственной чувствительностью *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) в России в 2009 г. зарегистрирован многокомпонентный препарат Изокомб (№ Р N003363/01 от 14.05.2009 ОАО ФХК «Акрихин», Россия; международное непатентованное наименование Изониазид + Пиразинамид + Рифампицин + Этамбутол + [Пиридоксин]). [4]. Фармакологический эффект лекарственного средства обусловлен основными компонентами, входящими в его состав. [25] Изониазид оказывает бактерицидное действие на активно делящиеся МБТ, угнетает синтез миколиевых кислот, являющихся компонентом клеточной стенки, обладает умеренным действием на медленно и быстрорастущие нетуберкулезные

микобактерии. Для МБТ минимальная подавляющая концентрация (МПК) составляет 0,025–0,05 мг/л. Рифампицин оказывает бактерицидное действие на внутри- и внеклеточно расположенные микроорганизмы, угнетает их ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Для МБТ его МПК равна 2 мг/л. Пиразинамид обладает бактерицидной активностью, предварительно превращаясь в активную форму – пиразиновую кислоту. Мишенью пиразинамида является ген синтетазы I микобактериальной жирной кислоты, участвующий в биосинтезе миколиевой кислоты. Действует на внутриклеточно расположенные МБТ, хорошо проникает в туберкулезные очаги. В кислой среде МПК составляет 20 мг/л. Этамбутол – бактериостатический препарат, подавляет синтез клеточной стенки, блокируя включение в нее миколиевых кислот. МПК составляет 0,78–2,0 мг/л. Пиридоксин – витаминное средство; участвует в обмене веществ и необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервных систем. Противотуберкулезные препараты (ПТП) могут снижать концентрацию пиридоксина, в связи с этим суточная потребность в витамине повышается у взрослых лиц до 60 мг.

Основными противопоказаниями к применению Изокомба в клинической практике являются: гиперчувствительность к его компонентам, заболевания печени и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в острой стадии, заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (в т.ч. эпилепсия, другие заболевания со склонностью к судорожным припадкам), заболевания органов зрения (неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз), детский возраст (до 13 лет), беременность, период лактации, подагра. С осторожностью рекомендуется использовать препарат при гипотиреозе, гиперурикемии.

Побочные действия Изокомба не превышают по частоте нежелательные явления, встречающиеся при применении монопрепаратов в комбинации.

При использовании *изониазида* возможны нежелательные эффекты со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко утомляемость, слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая нейропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, эмоциональная лабильность, депрессия, учащение припадков у больных эпилепсией; со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): сердцебиение, стенокардия, повышение АД; со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит. Прочие: очень редко – гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Назначение *рифампицина* может сопровождаться побочными реакциями прежде всего со стороны пищеварительной системы – тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный

гастрит, псевдомембранозный энтероколит, повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит. Кроме того, могут развиваться аллергические реакции: крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка. Со стороны нервной системы: головная боль, снижение остроты зрения, атаксия, дезориентация. Со стороны мочевыделительной системы: нефронефроз, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность. Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры, гриппоподобный синдром, кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура.

Основные нежелательные явления при приеме *пиразинамида*: со стороны пищеварительной системы – тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени), обострение пептической язвы; со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии, в отдельных случаях – галлюцинации, судороги, спутанность сознания. Длительный прием пиразинамида может приводить к изменениям со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия. Учитывая, что пиразинамид способствует задержке в организме мочевой кислоты, у некоторых больных могут наблюдаться изменения со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия. Кроме того, со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит; аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница. Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного железа.

Прием *этамбутола* может сопровождаться развитием нейротоксических (слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), гастротоксических (снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия), гепатотоксических (повышение активности «печеночных» трансаминаз) реакций. Со стороны органов чувств возможно развитие неврита зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома). В связи с этим назначение и прием этамбутола возможен только после консультации окулиста и мониторинга функции органа зрения. Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия. Прочие: гиперурикемия, обострение подагры.

Пиридоксин: аллергические реакции, гиперсекреция соляной кислоты, онемение, появление чувства сдавливания

конечностей – симптом «чулок» и «перчаток», редко – сыпь, зуд кожи.

Одномоментное применение всех четырех химиопрепаратов ведет к значительному повышению активности в отношении МБТ [15]. При этом стоит помнить о том, что изониазид снижает связь рифампицина с белками плазмы. Пиразинамид повышает концентрацию изониазида и рифампицина в сыворотке крови, замедляя их экскрецию. При приеме рифампицина совместно с пиразинамидом повышается гепатотоксичность.

Рифампицин – индуктор цитохрома P450, поэтому ускоряет печеночный метаболизм многих лекарственных веществ (сердечных гликозидов, теофилина, глюкокортикоидов, пероральных антикоагулянтов, гормональных контрацептивов, противогрибковых препаратов, циметидина, циклоспорино), в результате снижается их концентрация в крови и ослабляется эффект [7]. В то время как антациды, опиоидные анальгетики снижают биодоступность рифампицина. Изониазид в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) ведет к увеличению риска развития побочных эффектов со стороны ЦНС, ССС.

В настоящее время хорошо изучено взаимодействие препаратов основного и резервных рядов. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), ухудшают абсорбцию рифампицина (их следует назначать с разницей в 4 часа). Прием рифампицина с ломефлоксацином и офлоксацином приводит к снижению антимикробной активности этих комбинаций в отношении МБТ. Совместный прием изониазида и циклосерина увеличивает риск развития нейротоксических побочных эффектов. Прием этамбутола с аминогликозидами, ципрофлоксацином, имипенемом, карбамазепином, солями лития, хинином усиливает риск нейротоксического действия.

Пиридоксин, входящий в состав Изокомба, уменьшает риск развития побочных эффектов изониазида. Кроме того, пиридоксин ослабляет действие леводопы при совместном их применении, снижает риск развития токсического действия ПТП на ЦНС и периферическую нервную систему.

Изокомб внесен в перечень ЖНВЛП на 2016 г., утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации № 2724-р «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения на 2016 год» как комбинированное противотуберкулезное средство (Код АТХ – J04AM). [13].

Цель исследования

Оценить результативность лечения больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких (ИДТЛ) в возрасте 18–30 лет при использовании различных лекарственных форм этиотропных препаратов.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 91 больного в возрасте 18–30 лет с впервые выявленным ИДТЛ в фазе распада с бактериовыделением и сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП основного ряда, прошедших стационарное лечение в Областном клиническом противотуберкулезном диспансере г. Саратова. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [21, 22] до начала химиотерапии всем больным проводили исследование лекарственной чувствительности МБТ к ПТП с использованием молекулярно-генетических методов (XpertMTB/Rif®, биологические микрочипы). Критериями исключения являлись: возраст моложе 18 и старше 30 лет, туберкулез в анамнезе, хроническое течение специфического процесса, отсутствие деструкции, отсутствие бактериовыделения, наличие внелегочных очагов туберкулеза, наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, наличие ВИЧ-инфекции, лекарственная устойчивость хотя бы к одному из ПТП, выявленная на любом этапе лечения.

Всем больным в соответствии с действующими нормативными документами [14, 21] за время нахождения в стационаре проводилось комплексное лечение по I режиму химиотерапии.

Для реализации поставленной цели пациенты были разделены на две группы на основании данных медицинской документации:

I группа – 35 больных, у которых применяли комбинированный химиопрепарат с фиксированными дозировками (*fixed dose combination*) – Изокомб (ОАО «Акрихин», Россия), в состав которого входят изониазид (60 мг), рифампицин (120 мг), пиразинамид (300 мг), этамбутола гидрохлорид (225 мг), пиридоксина гидрохлорид (20 мг). Препарат дозировали по рифампицину – 10 мг/кг массы тела, но не более 5 таблеток, натошак за 30–40 минут до завтрака один раз в сутки. При массе тела более 80 кг дополнительно назначали изониазид в вечернее время (общая суточная доза изониазида – 10 мг/кг).

II группа – 56 больных, в терапии которых использовали комплекс ПТП, состоящий из монопрепаратов – изониазид («Фармсинтез», Россия), рифампицин («Фармсинтез», Россия), пиразинамид (ОАО «Акрихин», Россия), этамбутол (ОАО «Акрихин», Россия).

С целью профилактики токсических реакций всем больным II группы дополнительно назначали пиридоксина гидрохлорид в дозе 30 мг внутримышечно на весь курс терапии.

При анализе историй болезни выделены сведения, включающие основные характеристики туберкулезного процесса при поступлении и в динамике, а также применяемые схемы лечения. Критериями достигнутой эффективности лечения являлись прекращение бактериовыделения и заживление полостей распада. Методами динамического контроля лечения

являлись: клинический осмотр (ежедневно), рентгенография (до лечения, после принятия 60, 90, 120 суточных доз ПТП), определение МБТ в мокроте методами люминесцентной микроскопии и посева на плотные питательные среды (до лечения, после принятия 30, 60, 90, 120 суточных доз ПТП), исследования крови, мочи, показателей функции печени, которые выполняли до лечения, далее ежемесячно и при необходимости. В ходе работы оценивали не только эффективность лечения, но и безопасность (наличие и характер побочных реакций на введение лекарственных веществ).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью унифицированной компьютерной программы Statistica, 99 Edition (Stat Soft, Inc). Сравнение групп проводили непараметрическим методом Краскела-Уоллиса.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов составил $24,5 \pm 3,8$ года, мужчин было 59,3% (54 чел.), женщин 40,7% (37 чел.).

Группы сравнения были сопоставимы по клиническим характеристикам (табл. 1).

Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий между группами, распространенный туберкулезный процесс несколько чаще имел место у пациентов I группы (22,9% против 16,1%, соответственно), что явилось причиной более частого интоксикационного синдрома у этих больных (80,0% и 71,4%, соответственно). Каверны диаметром более 2 см чаще регистрировали среди пациентов II группы (26,8% против 25,7% в I группе), что явилось причиной незначительного превалирования у них катаральных явлений в легких (28,6 и 32,1% в I и II группах, соответственно).

Оценка результатов проводимой терапии показала, что исчезновение симптомов интоксикации опережающими темпами происходило при лечении комплексом монопрепаратов (II группа) и наблюдалось у всех больных этой группы в первый месяц лечения (до получения 30 доз), $p = 0,0001$, в то время как среди пациентов I группы значимого эффекта со стороны интоксикационного синдрома удалось достичь только при получении 60 доз (рис. 1). Динамика параметров гемограммы у лиц с зафиксированными воспалительными изменениями в крови происходила аналогично в обеих группах ($p > 0,05$). Катаральные явления в легких в первый месяц лечения исчезли у большей части пациентов, лечившихся Изокомбом (88,6%), тогда как среди пациентов II группы хрипы перестали регистрировать к этому моменту в 67,9% случаев ($p = 0,04$) и нормализации аускультативной картины в легких у них удалось добиться только после приема 60 доз.

Таким образом, сочетанная терапия четырьмя монопрепаратами оказала выраженное влияние на клиническое течение специфического процесса при получении 60 доз, обеспечив более быстрое исчезновение интоксикационного синдрома

Таблица 1. Характер туберкулезных изменений у включенных в исследование больных

Признак	I группа (Изокомб) (n = 35)		II группа (комплекс монопрепаратов) (n = 56)		p
	абс.	%	абс.	%	
Признаки туберкулезной интоксикации					
Зарегистрированы	28	80,0	40	71,4	> 0,05
Отсутствуют	7	20,0	16	28,6	> 0,05
Наличие катаральных явлений в легких					
Зарегистрированы	10	28,6	18	32,1	> 0,05
Отсутствуют	25	71,4	38	67,9	> 0,05
Бактериовыделение					
Обильное	—	—	—	—	
Умеренное	5	14,3	8	14,3	> 0,05
Скудное	30	85,7	48	85,7	> 0,05
Изменения в гемограмме					
Воспалительные	20	57,1	32	57,1	> 0,05
Отсутствуют	15	42,9	24	42,9	> 0,05
Рентгенологические параметры					
Объем поражения легочной ткани					
До 2 сегментов с одной стороны	27	77,1	47	83,9	> 0,05
Более распространенное	8	22,9	9	16,1	> 0,05
Размер полостей распада					
Единичные до 1,5 см в диаметре	21	60,0	33	58,9	> 0,05
Более 2 см в диаметре	9	25,7	15	26,8	> 0,05
Множественные мелкие	5	14,3	8	14,3	> 0,05
Наличие очагов обсеменения					
Немногочисленные	29	82,9	47	83,9	> 0,05
Множественные	6	17,1	9	16,1	> 0,05

* – статистически значимых различий не получено

в течение первого месяца лечения, тогда как при назначении комбинированного химиопрепарата с фиксированными дозировками достоверно быстрее исчезают хрипы.

Негативация мокроты при получении 30 доз бактериоскопически зафиксирована у 57,1% (20 чел.) пациентов I группы и 50,0% (28 чел.) – во II группе ($p = 0,517$). Значимый процент абациллирования, подтвержденный методом посева, у пациентов I и II групп был зарегистрирован при получении 60 доз – 62,9% (22 чел.) и 60,7% (34 чел.), соответственно ($p > 0,05$). При получении 120 доз прекращение бактериовыделения в группах составило 88,6% (31 чел.) и 89,3% (50 чел.), соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, выбор форм лекарственных препаратов существенно не влияет на скорость прекращения бактериовыделения.

Изучение динамики туберкулезного процесса в легких по данным рентгенодокументации выявило различный характер инволюции специфических изменений в легочной ткани и заживления деструкций (рис. 2). После приема 60 доз (первый рентгенконтроль) у 45,7% (16 чел.) больных, лечившихся Изокомбом, наблюдали значительное рассасывание инфильтративных изменений, а во II группе – только в 16,1% (9 чел.) случаев, ($p = 0,003$). Рассасывание очагов обсеменения зарегистрировано у 45,7% (16 чел.) и 32,1% (18 чел.) в I и II группах, соответственно ($p > 0,05$). Заживление деструкций после приема 60 доз несколько чаще фиксировали при проведении терапии четырьмя

монопрепаратами: у 42,9% (24 чел.) против 37,1% (13 чел.) при лечении комбинированным лекарственным средством с фиксированными дозировками ($p > 0,05$). Таким образом, у больных, получавших курс противотуберкулезной терапии с использованием монопрепаратов, при получении 60 доз отмечена преимущественно умеренная динамика со стороны специфических изменений в легких, в то время как у пациентов, при лечении которых использовался комбинированный химиопрепарат с фиксированными дозировками, при получении того же количества доз лекарственных веществ отмечено значительное рассасывание перифокальной и перикавитарной инфильтрации.

При проведении терапии в количестве 90 доз у молодых людей с ИДТЛ продолжалось рассасывание инфильтративных изменений и очагов обсеменения, однако стоит отметить, что при лечении комплексом из монопрепаратов эти процессы происходят более активно. Заживление полостей распада зарегистрировано у 71,4% (40 чел.) пациентов II группы и 62,9% (22 чел.) пациентов I группы ($p > 0,05$). При получении 120 и более доз эффективность лечения по критерию заживления деструкции составила 80,0% и 83,9% в I и II группах, соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, при назначении любого варианта химиотерапии по I режиму значимый эффект в виде заживления полостей распада наступил при получении пациентами 90 доз противотуберкулезных средств.

Таблица 2. Характеристика нежелательных явлений при лечении впервые выявленных больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких

Группа наблюдения	Количество больных с нежелательными эффектами		Сроки возникновения (число принятых суточных доз)			Характер нежелательных явлений		Методы устранения
	абс.	%	1-10	до 30	30–60	поражение печени (повышение уровня трансаминаз)	другие	
Изокомб (n = 35)	8	22,9	—	8 100,0%	—	4 50,0%	4 50,0% (тошнота)	Дезинтоксикационная терапия, гепатопротекторы
Комплекс монопрепаратов (n = 56)	16	28,6	7 43,7%	—	9 56,3%	14 87,5%	2 12,6% (артралгии и нейропатия – по 1 чел.)	Дезинтоксикационная терапия, нестероидные противовоспалительные средства

В каждой группе оценивали итоговую эффективность схемы антибактериальной терапии на основании главных критериев: негативации мокроты и рубцевания полостей распада.

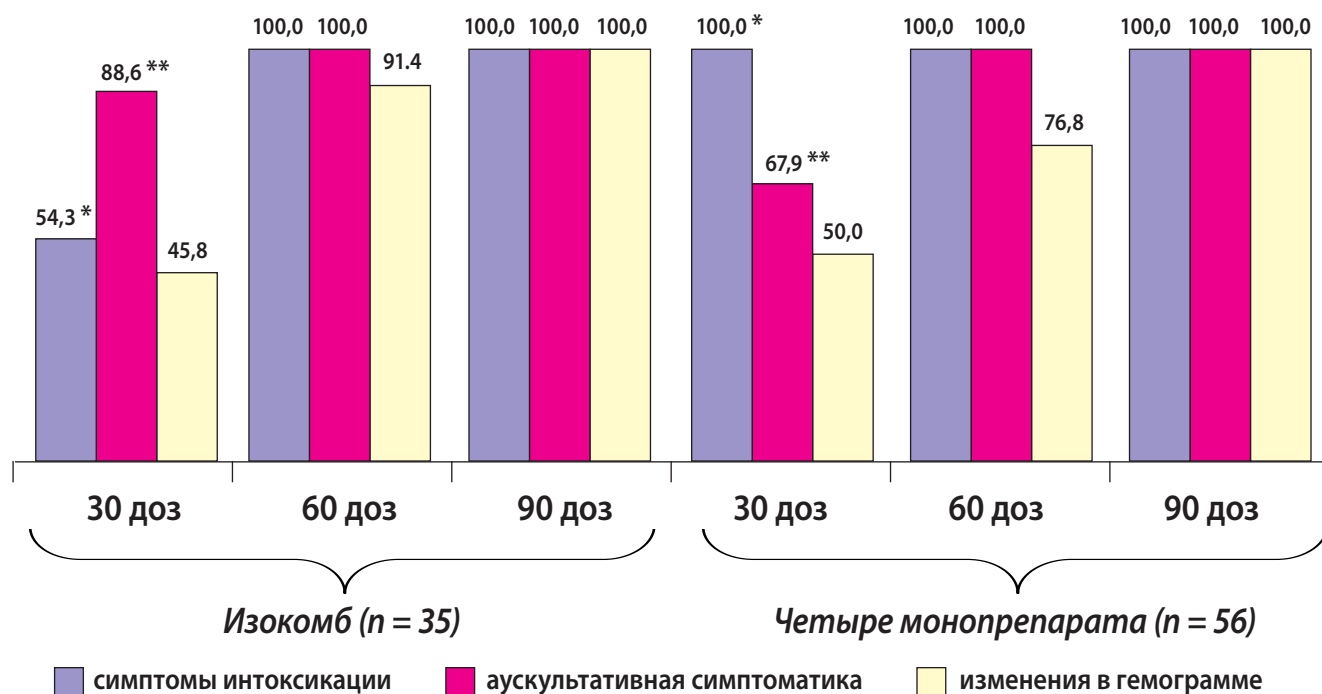
Для достижения эффекта при применении комбинированного препарата у лиц молодого возраста потребовалось 115 ± 19 доз. Доля эффективно пролеченных лиц, у которых проводили терапию комплексом монопрепаратов, составил 83,9% (47 чел.), хотя потребовался более длительный период наблюдения (120 ± 37 доз) ($p > 0,05$).

Побочные эффекты в процессе лечения возникли у 22,9% (8 чел.), получавших Изокомб, и у 28,6% (16 чел.) – при приеме комплекса монопрепаратов ($p > 0,05$). Характер нежелатель-

ных явлений, сроки их возникновения и методы устранения представлены в табл. 2.

Следует отметить, что у всех больных, принимавших Изокомб, побочные реакции развивались в течение первого месяца лечения. У лиц, в терапии которых использовали комплекс из монопрепаратов, у 43,7% (7 из 16 чел.) нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы в первые 10 дней с момента назначения.

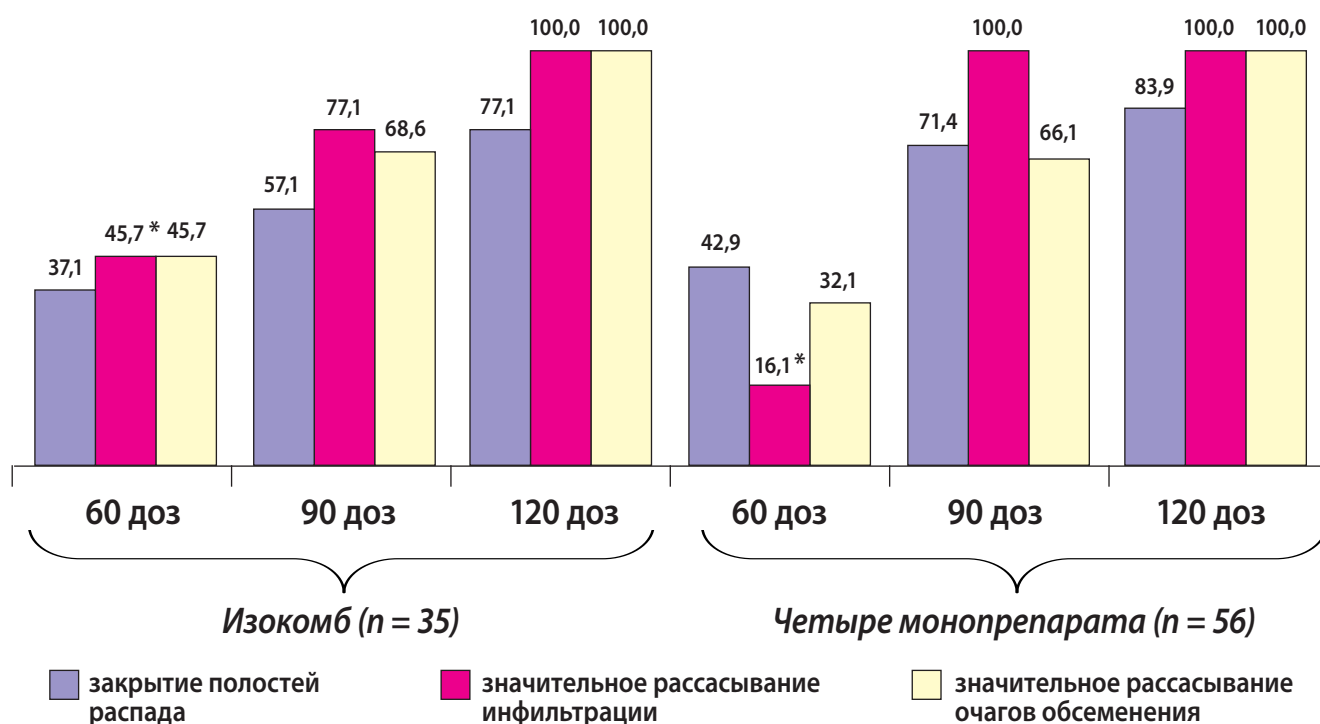
Анализируя структуру НЯ, возникших у пациентов при использовании различных форм этиотропных препаратов, установлено, что Изокомб имеет более благоприятный профиль безопасности со стороны гепатобилиарной системы. В процессе лечения Изокомбом повышение уровня трансаминаз



* – различия между группами статистически значимы ($p = 0,0001$)

** – различия между группами статистически значимы ($p = 0,044$)

Рис. 1. Нормализация клинико-лабораторных показателей у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких на фоне лечения (%)



* – различия между группами статистически значимы ($p = 0,003$)

Рис. 2. Динамика изменений в легких у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких на фоне лечения (%)

зарегистрировано у 4 больных (50% в структуре побочных реакций) против 14 человек из II группы (87,5%, $p > 0,05$). Всем больным были назначены гепатопротекторы и дезинтоксикационная терапия. НЯ носили устранимый характер и не потребовали изменения схемы химиотерапии.

Выводы

1. У больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких в возрасте 18–30 лет применение набора из четырех монопрепаратов приводит к более быстрому купированию интоксикационной симптоматики ($p = 0,0001$), в то время как использование Изокомба ускоряет исчезновение катаральных явлений в легочной ткани (после приема 30 доз – 88,6% против 67,9% во II группе, $p = 0,044$).

2. Рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани достоверно чаще происходит при использовании комбинированного лекарственного средства. У больных, получивших курс противотуберкулезной терапии с использованием монопрепаратов, положительная динамика специфических изменений в легких была несколько замедлена. Однако значимого влияния на итоговую эффективность по заживлению деструкций выбор формы ле-

карственного препарата не оказывает: при получении 120 доз прекращение бактериовыделения в I и II группах наблюдения составило 88,6% и 89,3%, соответственно ($p > 0,05$), рубцевание деструкции зафиксировано в 80,0% и 83,9% случаев, соответственно ($p > 0,05$).

3. Для эффективного лечения по I режиму химиотерапии больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких в возрасте 18–30 лет, независимо от выбора формы лекарственных препаратов, требуется прием не менее 120 доз: 115 ± 19 суточных доз при применении комбинированного препарата и 120 ± 37 доз при использовании комплекса противотуберкулезных монопрепаратов.

4. Профиль безопасности Изокомба при лечении больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких в возрасте 18–30 лет сопоставим с таковым при использовании схемы из монопрепаратов.

Полученные результаты свидетельствуют о равнозначной клинической эффективности комбинированного химиопрепарата с фиксированными дозировками «Изокомб» и комплекса противотуберкулезных монопрепаратов у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких в возрастной группе 18–30 лет.

Литература

1. Белобородова Н.Г., Козлова А.В., Мишин В.Ю. Туберкулез у лиц молодого возраста в период напряженной эпидемиологической ситуации // Материалы 7-го Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 6-7.
2. Богородская Е.М. Нужны ли различные дозировки и формы выпуска противотуберкулезных лекарственных препаратов? // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 3-4.

3. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А. Профилактика, диагностика, лечение заболеваний легких врачом общей практики: Учебное пособие. Самара, 2006. – 228 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]
URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=12820&t= (Дата обращения: 12.01.2016).
5. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторов Н.П. Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Саратовской области // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10. – № 2. – С. 289-292.
6. Игнатова Г.Л., Охтяркина В.В., Долгина А.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза в Челябинске // Материалы Пульмонологического конгресса. – М. 2004. – № 1480.
7. Клиническая фармакология: Учебник для вузов / под ред. В.Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 620.
8. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 5-13.
9. Морозов И.А., Мишин М.Ю., Дитятков А.Е. Особенности течения туберкулеза органов дыхания и структуры лекарственной устойчивости возбудителя у больных молодого возраста // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 79-80.
10. Мякишева Т.В., Рашкевич Е.Е. Некоторые аспекты выявления и диагностики туберкулеза легких у пациентов молодого возраста // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 9. – С. 47-49.
11. Паролина Л.Е., Докторов Н.П. Особенности клинических проявлений туберкулеза легких у больных молодого возраста. // Приоритетные направления в обеспечении результативности системы противотуберкулезных мероприятий в современных эпидемиологических условиях / под ред. Д.Н. Голубева. – Екатеринбург: Полиграфист, 2008. – С. 50-52.
12. Паролина Л.Е., Докторов Н.П., Данилов А.Н., Разина А.Ю. Социально-эпидемиологические проблемы и тенденции развития туберкулеза у лиц молодого возраста (обзор литературы) // Здоровоохранение. – 2014. – Т. 58. – № 4. – С. 50-54.
13. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год / Приложение № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2015 г. № 2724-р. [Электронный ресурс]
URL: http://www.zdrav.ru/files/news/zhnvlr_2016.pdf (Дата обращения: 12.01.2016).
14. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» // ГАРАНТ.РУ. [Электронный ресурс]
URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/#ixzz3x0ZLFwkO> (Дата обращения: 12.01.2016).
15. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом. – М.: Медицина, 1970. – С. 146-178.
16. Семенова О.В., Соколова Г.Б., Богадельникова И.В., Куничан А.Д. Комплексная терапия туберкулеза // Лечащий врач. – 2002. – № 10. – С. 4-7.
17. Соколова Г.Б. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких // Лечащий врач. – 2001. – № 1. – С. 22-26.
18. Сон И.М., Цыбикова Э.Б. Динамика показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в России в 2005 г. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 3. – С. 8-11.
19. Тен М.Б., Лабутин И.В., Селюкова С.А. Эпидемиологический анализ показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания и внелегочным туберкулезом в Оренбурге // Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза: Сб. науч. тр. – Саратов, 2005. – С. 80-83.
20. Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.
21. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.
22. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
23. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. – М., 1980. – С. 128-145.
24. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году. – М., 2012. – 224 с.
25. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. [Электронный ресурс]
URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_4188.htm (Дата обращения: 12.01.2016).

Сведения об авторах

Морозова Татьяна Ивановна – главный врач ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Саратов, заведующая кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, главный внештатный фтизиатр министерства здравоохранения Саратовской области, доктор медицинских наук, профессор
Адрес: 410056, г. Саратов, ул. Вольская, д. 22
Тел. +7 (927) 227-82-78
e-mail: dispans@san.ru

Докторова Наталья Петровна – ассистент кафедры фтизиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кандидат медицинских наук
Адрес: 410056, г. Саратов, ул. Вольская, д. 22
Тел. +7 (917) 217-55-23
e-mail: drndok@mail.ru