

УДК: 616.24-002.54/.57-036.87-085.2/.3-036.8

И.Б. Бялик, Л.М. Цыганкова, Ж.Э. Вялых, Н.А. Литвиненко**ВОЗМОЖНОСТИ РЕЖИМОВ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ПОВЫШЕНИИ
РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ***Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины*

Решающее значение в лечении деструктивного (бацилярного) туберкулеза легких имеет антибактериальная терапия. При этом ее режимы, их интенсивность и адекватность определяют эффективность, переносимость и сроки лечения. Первостепенна роль режимов химиотерапии и в предупреждении лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). Это особенно важно в последние годы, когда заметно увеличилась частота развития устойчивости МБТ, в том числе поли- и мультирезистентности.

Поэтому сохраняют крайнюю актуальность исследования, направленные на разработку режимов химиотерапии и прежде всего полихимиотерапии (4–5 и более препаратов), способных предупредить развитие лекарственной устойчивости возбудителя, полностью подавить его рост, стерилизовать туберкулезные поражения и остаточные изменения и тем самым обеспечить достижение в максимально возможные короткие сроки высоких непосредственных и отдаленных результатов лечения больных деструктивным туберкулезом легких.

По нашему мнению, в современных условиях весьма перспективны интенсивные режимы химиотерапии, в которых усиление интенсивности лечения обеспечивается за счет увеличения количества применяемых противотуберкулезных препаратов и за счет большей продолжительности интенсивного этапа химиотерапии.

Вышеуказанные вопросы и задачи и явились предметом проведенных исследований. Под нашим наблюдением находилось 296 больных деструктивным туберкулезом легких, выделявших микобактерии туберкулеза, у которых были применены различные режимы полихимиотерапии (ПХТ) из 4–6 противотуберкулезных препаратов (ПТП). У 257 больных имел место впервые выявленный туберкулез, из них у 207 ранее не леченный, а у 50 — уже подвергавшийся химиотерапии на протяжении 3–8 месяцев, но без эффекта. Кроме того, у 39 лиц отмечался рецидив деструктивного процесса через 2–15 лет после проведенного эффективного лечения.

Возраст больных составлял от 16 до 69 лет, причем преобладали лица молодого и среднего возраста (19–49 лет) — 258 человек (87,2 %). Мужчин было 211 (71,3 %), женщин — 85 (28,7 %).

Туберкулезный процесс характеризовался наличием у всех больных полостей распада или (реже) участков деструкции, часто множественных и различных размеров и, как правило, выраженных инфильтративно-казеозных и очаговых образований. У 186 лиц (62,8 %) процесс был распространенным и у 110 (37,2 %) — ограниченным. Из клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких — 204 больных (68,9 %). У 71 лица (24,0 %) выявлялся диссеминированный туберкулез легких, у 14 (4,7 %) — очаговый, у 3 (1,0 %) — туберкулома и у 4 (1,4 %) — фиброзно-кавернозный туберкулез.

Все больные были бактериовыделителями. У 202 лиц (68,2 %) МБТ выявляли как бактериоскопически, так и методом посева на питательные среды, у 73 (24,7 %) — только бактериологически и у 21 (7,1 %) — только бактериоскопически. Бактериовыделение было массивным у 185 больных (62,5 %).

Полная чувствительность ко всем ПТП констатирована у 214 (77,8 %) из 275 лиц, у которых была установлена антибиотикограмма. У 61 больного (22,2 %) МБТ были резистентны к некоторым препаратам, из них к 1 препарату у 23 (8,4

%), к 2 препаратам — у 20 (7,3 %), к 3 препаратам — у 15 (5,4 %) и к 4 препаратам — у 3 (1,1 %), в том числе полирезистентность имела место у 25 больных (9,1 %) и мультирезистентность — у 13 (4,7 %). Резистентность к стрептомицину отмечалась у 44 лиц (16,0 %), к изониазиду — у 42 (15,3 %), к рифампицину — у 18 (6,5 %), к этамбутолу — у 7 (2,5 %), к этионамиду — у 5 (1,8 %) и к канамицину — у 4 (1,5 %). Среди впервые выявленных ранее не леченных больных лекарственная устойчивость МБТ была выявлена у 37 (19,6 %) из 189 лиц, у которых выяснена антибиотикограмма, у больных с рецидивами туберкулеза — у 9 (24,3 %) из 37, а у впервые выявленных, но уже ранее леченных больных — у 15 (30,6 %) из 49, в том числе резистентность к 2-м и более препаратам (поли- и мультирезистентность) отмечалась соответственно у 21 (11,1 %), 6 (16,2 %) и 11 (22,4 %) больных.

Были применены 3 основных режима полихимиотерапии, соответственно чему больные были распределены на 3 группы, идентичные по характеру процесса, лекарственной чувствительности МБТ и возрастно-половому составу. В 1-й группе почти на всем протяжении лечения, а именно в первые 4–5 мес. применялись многокомпонентные — из 5–6 ПТП — режимы химиотерапии при ежедневном или преимущественно ежедневном применении препаратов, т. е. при приеме за один день 5 препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин, этамбутол и др.). Лишь в конце лечения у части больных интенсивность химиотерапии снижалась до 3–4 препаратов в день, а общие ее сроки колебались от 5 до 6 мес.

Во 2-й группе в первые 2–3 мес. лечения применялось 5 препаратов, из них 3 — ежедневно (в основном изониазид, рифампицин и стрептомицин) и 2 — через день (как правило пиразинамид и этамбутол), т. е. за один день больные получали 4 препарата. В последующие 4–5 мес. интенсивность химиотерапии постепенно снижалась за счет перевода на интермиттирующий прием части препаратов или уменьшения числа применяемых средств — до 4-х, 3-х, а иногда и 2-х. Общая длительность лечения составляла 6–7,5 мес.

3-я группа больных получала режим химиотерапии, рекомендованный ВОЗ: в первые 2–3 мес. 4 препарата ежедневно — изониазид, рифампицин, пиразинамид и стрептомицин, реже — изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол, а в последующие 4–6 мес. — в основном изониазид и рифампицин (или только ежедневно, или вначале ежедневно, а затем интермиттирующе — через день). Общие сроки химиотерапии были в пределах 6–8 мес.

При выявлении устойчивости МБТ соответствующие препараты заменялись резервными — фторхинолонами (офлоксацином, ципрофлоксацином), канамицином, этионамидом или протионамидом, рифабутином и др.

Дозы и методы введения ПТП были общеприняты для ежедневного и прерывистого их введения. Для обеспечения постоянно высоких концентраций и создания на протяжении суток нескольких пиков концентраций препаратов в крови и очагах поражений, а также для предупреждения побочных явлений препараты применялись не одновременно, а равномерно в течении суток — утром, днем и вечером, причем суточная доза каждого из них вводилась в один прием.

Результаты применения 3-х режимов полихимиотерапии представлены в таблице. Все эти 3 режима оказались высокоэффективными. Дезинтоксикация, исчезновение мокроты, кашля, слабости и других клинических симптомов, нормализация гемограммы происходила, как правило, в первые 1–2 мес. лечения.

Таблиця

**Непосредственные результаты применения различных режимов полихимиотерапии
у больных деструктивным туберкулезом легких**

Режи- мы поли- хи- мио- тера- пии	Число боль- ных	Прекращение бактериовыделения		средние сроки (в мес)	частота		из них при коррекции химиотерапии МБТ исчезли		частота		средние сроки (в мес)		Средние сроки всего курса химио- терапии (в мес)	Побочные явления					
		частота												всего		из них резко выраженные			
		абс.	%		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-й	104	103	99,0	1,59±0,09*	1	1,0 [#]	—	—	98	94,2	3,48±0,19*	5,53±0,19*	25	24,0	6	5,8			
2-й	99	97	98,0	1,88±0,10*	3	3,3 [#]	1	1,1 [#]	92	92,9	4,32±0,23*^	6,71±0,24*	28	28,3	7	7,1			
3-й	93	90	96,8	2,19±0,12*	5	5,8 [#]	2	2,3 [#]	84	90,3	4,91±0,27*^	7,45±0,29*	23	24,7	6	6,5			
Всего	296	290	98,0	1,87±0,08	9	3,3 [#]	3	1,1 [#]	274	92,6	4,20±0,18	6,53±0,19	76	25,7	19	6,4			

Примечания: * — статистически достоверные различия между 1-м и 2-м, 1-м и 3-м и 2-м и 3-м режимами ПХТ ($P < 0,05$ — $0,001$);

^ — различия между 2-м и 3-м режимами ПХТ не достигли достоверного уровня ($P > 0,05$);

— проценты рассчитаны по отношению к числу больных, у которых была определена антибиотикограмма.

Весьма выраженной была и бактериологическая динамика — важнейший показатель эффективности лечения больных туберкулезом. Массивность бактериовыделения уменьшалась уже на 1-м мес полихимиотерапии. Как видно из таблицы, бактериовыделение прекратилось при 1-м режиме ПХТ у 99,0 % больных, при 2-м — у 98,0 % и при 3-м — у 96,8 %, т. е. почти у всех больных с незначительными различиями ($P > 0,5-0,2$). Однако быстрота абацилирования была наибольшей при 1-м режиме, при котором МБТ исчезали в основном в первые 1-2 мес интенсивной химиотерапии, в то время как при 2-м и 3-м режимах соответственно у 18 % и 28 % больных МБТ перестали определяться лишь на 3-6-м мес. Средние сроки прекращения бактериовыделения составили при 1-м режиме 1,59 ± 0,09 мес, при 2-м режиме — 1,88 ± 0,1 мес и при 3-м — 2,19 ± 0,12 мес (все различия достоверны: $P < 0,05-0,001$). Тем самым применение 5 ПТП за 1 день позволяло сократить сроки негативации мокроты по сравнению со 2-м режимом полихимиотерапии на 0,3 мес, а по сравнению с 3-м режимом — на 0,6 мес.

Весьма важно и то, что примененные режимы полихимиотерапии обладали высокой способностью предупреждать развитие лекарственной устойчивости МБТ к используемым ПТП. Из таблицы видно, что 1-й, наиболее интенсивный режим ПХТ, привел к появлению лекарственной устойчивости МБТ к некоторым ПТП лишь у 1 больного (1,0 %), 2-й режим — у 3 больных (3,3 %) и 3-й режим — у 5 (5,8 %), а в целом устойчивость МБТ возникла (через 1-5 мес. лечения) только у 9 больных, что составляет 3,3 % (проценты рассчитаны по отношению к числу

больных, у которых МБТ были высеваны на питательных средах и у которых была определена антибиотикограмма). Хотя указанные различия не достигли высокодостоверного уровня ($P < 0,2-0,05$), все же отмечается явная тенденция к уменьшению частоты возникновения резистентности МБТ по мере усиления интенсивности химиотерапии. Это в полной мере было осуществлено в 1-м режиме ПХТ путем увеличения количества применяемых ПТП до 5-6 (5 препаратов за один день) и увеличения длительности интенсивного этапа химиотерапии.

Следует отметить, что 2-й и особенно 1-й режимы ПХТ почти полностью предупреждали появление или нарастание лекарственной устойчивости МБТ, несмотря на ее наличие до назначенного лечения у 22,2 % больных, в том числе наличие поли- или мультирезистентности у 13,8 %. Это происходило благодаря применению 5 или 6 ПТП, чувствительность к которым МБТ на первоначальном этапе химиотерапии была еще неизвестна. Поэтому даже при наличии резистентности к 1-3 препаратам из назначенных 5-6 оставались действенными 3-5 средств, что и обуславливало лечебный эффект и предупреждение появления устойчивости к другим препаратам.

Последующая коррекция химиотерапии после получения данных антибиотикограммы еще более усиливала благоприят-

ную тенденцию. Эта коррекция способствовала и прекращению бактериовыделения даже у части больных, у которых первоначально появилась или увеличилась лекарственная устойчивость МБТ. Это имело место у 3 из 9 больных, в том числе у 1 из 3 при 2-м режиме и у 2 из 5 при 3-м (таблица). Всего же осталось бактериовыделителями лишь 6 из 296 больных (2,0 %). У всех из них появилась или увеличилась (к большему числу препаратов) лекарственная устойчивость МБТ. Среди них 1 больной (1,0 %) получал 1-й режим, 2 (2,0 %) — 2-й и 3 больных (3,2 %) — 3-й режим.

Переходя к рентгенологической динамике, было констатируется, что рассасывание инфильтративных и мягкоочаговых образований начиналось уже на 1-м мес. ПХТ, достигало своего максимума через 2-3 мес. и обычно завершалось на 4-6-м мес., при этом более быстро при 1-м режиме. Полное их рассасывание или уплотнение было достигнуто у 268 (93,4 %) из 287 больных с наличием таковых до начала лечения и частичное — у 18 (6,3 %), без существенных различий при различных режимах ПХТ.

Уменьшение размеров полостей распада, рассасывание перикавернозной инфильтрации и участков казеоза, истончение стенок каверн начиналось на 1-2-м мес. лечения и достигало своей наибольшей выраженности на 2-5-м мес. Затем наступало или полное заживление каверн (деструкций) или еще продолжалась их регрессия. Заживление полостей распада было достигнуто, как видно из таблицы, у подавляющего большинства больных — 94,2 % при 1-м режиме, 92,9 % при 2-м и у 90,3 % при 3-м режиме (различия незначительны: $P > 0,5-0,2$).

Но 1-й режим обеспечил заживление каверн в среднем всего за 3,48 ± 0,19 мес, 2-й — за 4,32 ± 0,23 мес., а 3-й — только за 4,91 ± 0,27 мес., т. е. 1-й режим сокращал средние сроки заживления полостей распада по сравнению со 2-м режимом на 0,84 мес. ($P < 0,01$), а по сравнению с 3-м режимом — даже на 1,4 мес. ($P < 0,001$). Ликвидация каверн при 2-м режиме происходила на 0,6 мес. быстрее, чем при 3-м ($P > 0,05$).

Среди впервые выявленных ранее не леченных больных каверны зажили у 195 из 207 (94,2 %), среди лиц с рецидивами — у 36 из 39 (92,3 %), а среди впервые выявленных, ранее непродолжительно леченных — у 43 из 50 (86,0 %) — различия не существенны ($P > 0,5-0,1$).

Достигнутые высокие бактериологические и рентгенологические результаты мы объясняем бактерицидным (стерилизующим) действием на весь спектр микобактериальной популяции многокомпонентного состава режимов ПХТ, особенно 1-го режима, куда входили такие бактерицидно действующие препараты, как изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин и др.

Для выяснения причин высокой эффективности режимов ПХТ, некоторых различий в достигнутых результатах при них и характера антибактериального действия на МБТ при много-

компонентной химиотерапии были проведены исследования бактериостатической активности крови (БАК). БАК исследовалась в различные часы суток (обычно 4 раза) по общепринятой микробиологической методике с использованием различных разведений крови на жидкой синтетической среде Проскауэра-Бека или на кровяной питательной среде, на которые засеивался стандартный лабораторный штамм МБТ H37 Rv.

У всех 89 больных (100,0 %), которые получали 1-й режим ПХТ т. е. 5 препаратов за 1 день, у которых была исследована БАК, максимальный уровень или пик БАК был высоким: задержка роста МБТ наступала при разведениях крови от 32 до 512 раз, при этом у 83 лиц (93,3 %) бактериостаз наступал при очень высоких разведениях крови — 1:128, 1:256 или даже 1:512.

Среди 58 лиц, получавших за первый день 4 ПТП (2-й и 3-й режимы ПХТ), у которых была исследована БАК, ее пик оказался высоким (при разведениях крови от 1:32 до 1:512) у подавляющего большинства — 56 (96,6 %) и лишь у 2 больных (3,4 %) он был средним (разведения крови 1:8 — 1:16). Однако наиболее высокие величины БАК (бактериостаз в разведениях 1:128 — 1:512) при этих режимах появлялись у 41 больного (70,7 %), т. е. значительно реже, чем при 1-м режиме (93,3 %), $P < 0,001$.

Но наиболее демонстративно преимущество интенсивной ПХТ, т. е. 1-го режима, проявлялось при сравнении величин БАК на всем протяжении суток. Так, применение 5 препаратов в день обеспечило у 37 больных (41,6 %) постоянно высокие уровни (1:32 — 1:512), у 48 (53,9 %) — как высокие (на большем протяжении суток), так и средние уровни БАК (в пределах от 1:512 до 1:8) и лишь у 4 лиц (4,5 %) в некоторые часы суток БАК была меньшей. Между тем при приеме в день 4 препаратов только высокие величины БАК на всем протяжении суток выявлялись лишь у 8 больных (13,8 %), высокие и средние — у 25 (43,1 %), а высокие, средние и низкие — у 23 (39,7 %). Еще у 2 больных (3,4 %) в течение суток отмечались лишь низкие и средние уровни БАК (1:2 — 1:16). В целом только высокие, или высокие и средние уровни БАК определялись на всем протяжении суток у 95,5 % лиц, получавших 1-й режим ПХТ и лишь у 56,9 % больных, получавших 2-й и 3-й режимы ($P < 0,001$).

Эти различия обусловлены большей интенсивностью 1-го режима — применением большего числа препаратов за 1 день. В свою очередь именно более высокие уровни БАК при 1-м режиме обусловили более быстрое, чем при 2-м и особенно 3-м режимах, прекращение бактериовыделения, заживление каверн и исчезновение других симптомов болезни.

С другой стороны, нельзя не отметить, что 2-й и 3-й режимы всё же обеспечивали в целом значительные уровни БАК, особенно во время пика концентраций препаратов, что и обусловило высокую частоту абациллирования и заживления каверн при всех режимах и незначительные различия между ними по этим показателям.

Анализируя материалы исследования БАК, важно подчеркнуть, что высокие уровни БАК при трёх режимах ПХТ, особенно 1-м, в десятки и даже сотни раз превышали минимальную задерживающую рост МБТ концентрацию, что свидетельствует не только о высоких концентрациях препаратов в крови, а косвенно свидетельствует о наличии в органах, тканях и очагах поражений высокого уровня концентраций ПТП. Это позволяет обеспечить не только выраженный бактериостатический, но и бактерицидный эффект.

Более быстрая бактериологическая и рентгенологическая динамика при многокомпонентных режимах ПХТ обусловила возможность значительного сокращения сроков стационарного лечения и всего курса химиотерапии. Так, больные, получавшие 1-й режим, лечились в стационаре в среднем $4,33 \pm 0,19$ мес., 2-й — $5,19 \pm 0,25$ мес., а 3-й — $5,75 \pm 0,30$ мес. (различия между 1-м и 2-м, а также 1-м и 3-м режимами высоко достоверны: $P < 0,01-0,001$). Средние сроки всего курса химиотерапии, как видно из таблицы, составили при 1-м режиме $5,53 \pm 0,19$ мес., при 2-м — $6,71 \pm 0,24$ мес., а при 3-м —

$7,45 \pm 0,29$ мес. ($P < 0,05-0,001$), т. е. 1-й режим сокращал общие сроки лечения по сравнению со 2-м режимом на 1,2 мес., а по сравнению с 3-м — даже на 1,9 мес.; 2-й режим был на 0,74 мес. короче 3-го.

Переносимость всех режимов полихимиотерапии была вполне удовлетворительной или хорошей: побочные явления при 1-м режиме наблюдались у 25 больных (24,0 %), при 2-м — у 28 (28,3 %), при 3-м — у 23 (24,7 %), а в целом — у 76 из 296 больных (25,7 %), в том числе резко выраженные реакции, приведшие к отмене 1-3 препаратов — лишь соответственно у 6 (5,8 %), 7 (7,1 %), и 19 (6,4 %) больных. Преобладали гепатотоксические, диспепсические, неврологические и аллергические реакции, возникавшие на различных этапах лечения. Все они носили временный характер. Неодновременное и равномерное применение ПТП на протяжении суток и постоянное использование витамина В6 (100 мг через день), а иногда и антиаллергических средств предупреждало или существенно уменьшало побочные явления.

Сопоставление переносимости различных режимов ПХТ показало, что переносимость интенсивной ПХТ, т. е. 1-го режима, была не худшей и даже незначительно лучшей ($P > 0,5-0,2$), чем двух других режимов. Этот факт следует объяснить существенным сокращением сроков применения 1-го режима. Именно значительное сокращение длительности химиотерапии полностью нейтрализовало возможное отрицательное влияние на переносимость химиотерапии увеличения её интенсивности (с 4 препаратов в день до 5).

Изучение отдаленных результатов через 1-4 года после завершения 1-го, 2-го и 3-го режимов ПХТ, проведенное соответственно у 72, 64 и 55 лиц, у которых непосредственные результаты лечения характеризовались абациллированием и полной или частичной регрессией каверн, показало стойкость достигнутого эффекта у подавляющего большинства больных при всех режимах — 97,2–96,4 %. Лишь у 2 лиц (2,8 %), получавших 1-й режим, у 2 (3,1 %) — 2-й и у 2 (3,6 %) — 3-й через 1-3 года после завершения химиотерапии возникли обострения или рецидивы туберкулеза с появлением бактериовыделения, инфильтративно-очаговых образований, полостей распада или увеличения их размеров. Вновь проведенная в стационарно-амбулаторных условиях интенсивная химиотерапия оказалась эффективной у 4 из 6 больных с реактивацией процесса.

ВЫВОДЫ

1. Все 3 режима полихимиотерапии высокоэффективны, хорошо или удовлетворительно переносятся и позволяют у подавляющего большинства больных деструктивным, преимущественно впервые выявленным туберкулезе легких добиться прекращения бактериовыделения (в 97–99 % случаев), заживления полостей распада (в 90–94 %) и предупреждения развития лекарственной устойчивости МБТ (в 94–99 %).

2. Наиболее эффективен 1-й или интенсивный режим полихимиотерапии из 5–6 основных противотуберкулезных препаратов при ежедневном или преимущественно ежедневном их применении, т. е. при приеме 5 препаратов за один день на всем или почти всем протяжении лечения.

3. Интенсивный режим ПХТ позволяет у данного контингента больных в короткие сроки добиться прекращения бактериовыделения — в среднем за $1,59 \pm 0,09$ мес. и заживления каверн — за $3,48 \pm 0,19$ мес., предупреждает у 99 % больных появление лекарственной устойчивости МБТ, обеспечивает очень высокие уровни БАК — как максимальные (пиковые), так и на всем или большем протяжении суток.

4. При незначительных различиях в частоте абациллирования и заживления каверн между 3-мя режимами, преимущество 1-го режима перед менее интенсивными режимами ПХТ с применением 4 препаратов за один день в первые 2–3 мес. лечения проявляется в сокращении сроков прекращения бактериовыделения на 0,3–0,6 мес. сроков заживления полостей распада и сроков стационарного лечения — на 0,85–1,4 мес. и сроков всего курса химиотерапии — на 1,2–1,9 мес. — в среднем до $5,53 \pm 0,19$ мес.