

Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины

В.Ю. Мишин

Кафедра фтизиопульмонологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава

Проблема клинического излечения впервые выявленных больных туберкулезом легких является приоритетной для отечественной фтизиатрии [1, 2]. Это связано с тем, что излечение данного контингента пациентов предотвращает развитие неизлечимых хронических форм туберкулеза легких, самых неблагоприятных в клиническом и эпидемиологическом плане, имеющих высокий уровень лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), в первую очередь множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) как минимум к сочетанию изониазида и рифампицина – самым эффективным противотуберкулезным препаратами (ПТП) [3].

По данным официальной статистики, в РФ заболеваемость населения туберкулезом в 2006 г. составила 82,4 на 100 тыс. населения и смертность – 19,7 на 100 тыс. Следует отметить, что с 2000 г. показатель заболеваемости населения в среднем снизился на 9,2%, а показатель смертности по сравнению с 2000 г. – в 1,5 раза. Однако за период с 2001 по 2004 г. прекращение бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом легких после окончания основного курса химиотерапии составляло 73,4; 74,2; 73,5 и 73,5% соответственно, а закрытие каверн в легких – 62,6; 62,8; 62,4 и 63,0% соответственно. Следовательно, эффективность химиотерапии данного контингента больных на протяжении 4 лет остается практически на одном уровне, а частота ранних рецидивов после основного курса лечения достигает 31,5%.

При этом доля пациентов у которых в 2004 г. сформировался хронический фиброзно-кавернозный туберкулез с МЛУ МБТ составляет 70,9%.

Клиническое излечение впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в 2005 г. составило 50,3%, и умерли 7,4%. При этом у больных с выделением МБТ и без каверн в легких эти показатели составляли 31,5 и 14,4%, без выделения МБТ, но с кавернами – 40,4 и 10,4%; с выделением МБТ, но без каверн – 54,5 и 4,6%; без выделения МБТ и без каверн – 68,2 и 1,2%; с выделением МЛУ МБТ – 13,2 и 18,8% [4].

Приведенные данные свидетельствуют о крайне низкой результативности лечения впервые выявленных больных туберкулезом [4].

Лечение больного туберкулезом обязательно должно быть комплексным, строго индивидуальным на основе принципов доказательной медицины и проводиться длительно, до получения максимально положительного результата, в том числе до полного клинического излечения, если имеется в виду группа впервые выявленных больных. Комплексное лечение туберкулеза включает в себя лечебное питание, охранительный режим, специфическую химиотерапию, патогенетическое лечение, коллапсотерапию, хирургическое лечение, лечение сопутствующих заболеваний, медицинскую и социальную реабилитацию [1, 2, 5].

Индивидуальный набор методов лечения для каждого больного выбирает лечащий врач и подразумевает под собой: определение организационной формы лечения (стационарное, санаторное, амбулаторное), выбор комбинации ПТП и определение режима химиотерапии с учетом региональной и индивидуальной лекарственной чувствительности МБТ, выбор патогенетических методов, методов коллапсотерапии и хирургических вмешательств.

Химиотерапия туберкулеза – это этиотропная (специфическая) терапия больных с применением оптимальной комбинации ПТП, которая направлена на уничтожение микобактериальной популяции (бактерицидный эффект) или подавление ее размножения (бактериостатический эффект) [2].

Только при уничтожении МБТ или подавлении их размножения возможен запуск адаптационных механизмов, направленных на ликвидацию клинических проявлений заболевания, рассасывание воспалительных изменений в легких, активацию репаративных процессов, восстановление разрушенных морфологических структур и функциональных нарушений органов и систем в организме больного, т.е. на создание условий для полного клинического излечения.

Основными факторами, влияющими на эффективность химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких, являются: длительное использование ПТП, высокий уровень первичной и вторичной лекарственной устойчивости МБТ, в том числе МЛУ, неадекватность режимов химиотерапии в условиях изменившейся эпидемиологической ситуации с учетом фактора высокого риска заражения МЛУ МБТ, распространенные и деструктивные формы туберкулеза легких, осложнения и сопутствующие заболевания [6].

С момента появления первых ПТП в 50-х годах XX в. и по настоящее время они делились на основные и резервные. К основным ПТП всегда относили наиболее эффективные, бактерицидно действующие на МБТ лекарства с наименьшей частотой нежелательных эффектов, которые

использовали для лечения впервые выявленных больных туберкулезом. При этом появление нового, более эффективного ПТП вытесняло ранее применявшийся препарат с меньшей активностью. Так было в 70-е года XX в., когда были синтезированы высокоактивные ПТП рифампицин и этамбутол, которые заняли место парааминосалициловой кислоты (ПАСК) в режиме химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких [7-10]. В настоящее время к основным ПТП относятся изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин [11].

Группу резервных ПТП составляли менее эффективные лекарства, обладающие бактериостатическим действием, которые являлись заменой основных ПТП в случаях выявления лекарственной устойчивости МБТ к ним или при появлении неустраняемых нежелательных реакций. В настоящее время группу резервных ПТП составляют канамицин (амикацин), капреомицин, протионамид, циклосерин, ПАСК и препараты группы фторхинолонов (ломефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие противотуберкулезным действием [11]. Следует отметить, что только ломефлоксацин и левофлоксацин зарегистрированы в РФ как противотуберкулезные препараты [12].

В нашей стране для лечения туберкулеза изониазид, пиразинамид, стрептомицин, канамицин, капреомицин, протионамид, циклосерин и ПАСК применяются с 60-х годов XX в. [13], рифампицин и этамбутол — с 80-х годов [14] и только фторхинолоны (новые ПТП) с 90-х годов XX в. [15].

Естественно, за более чем 30-50-летний период применения старых ПТП появились лекарственно устойчивые штаммы МБТ, которые циркулируют в популяции людей, создавая условия для накопления контингента больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно устойчивые МБТ. Это создает высокий уровень риска первичного заражения и высокую частоту заболевания туберкулезом здоровых людей с развитием заболевания, вызванного уже исходно лекарственно устойчивыми штаммами МБТ, в том числе и с МЛУ [3].

Для лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких используются стандартные или эмпирические режимы химиотерапии. Использование этих режимов обусловлено необходимостью эмпирического лечения больных туберкулезом легких до получения микробиологических данных, определения лекарственной чувствительности МБТ по непрямому методу абсолютных концентраций, так как его данные поступают в клинику только через 2,5-3 мес. Этот метод микробиологического исследования в РФ применяется повсеместно и определен как обязательный Приказом МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. [11].

Стандартные режимы химиотерапии для лечения впервые выявленных больных были созданы после исследований G.Canetti, N.Rist, J. Grosset в 60-х годах XX в. Было показано, что в большой и активно размножающейся микобактериальной популяции, развивающейся из лекарственно-чувствительных МБТ, всегда имеется небольшое количество лекарственно устойчивых спонтанных мутантов (до 5%) в соотношении 1 клетка-мутант на 10^{-8} устойчивых к рифампицину; 1 клетка-мутант на 10^{-5-6} – к изониазиду, этамбутолу, стрептомицину, канамицину и ПАСК; 1 клетка-мутант на 10^{-3} – к пиразинамиду, протионамиду (этионамиду), капреомицину и циклосерину. С учетом того, что в каверне величина микобактериальной популяции составляет 10^{8-11} и там имеются МБТ, устойчивые ко всем ПТП. В то же время в очагах находится 10^{2-5} клеток, устойчивых к ПТП [16].

Развитие спонтанных мутаций устойчивости у МБТ сразу к нескольким препаратам практически невозможно, так как нет единого гена, кодирующего устойчивость сразу к нескольким ПТП, а мутации устойчивости к отдельным препаратам генетически не связаны. Вероятность развития спонтанных мутантов одновременно к изониазиду и рифампицину составляет $2,56 \times 10^{-10}$ [17].

Следовательно, для того чтобы подавить размножение лекарственно устойчивых мутантов, необходимо назначение одновременно не менее четырех основных ПТП.

Это послужило основой программы DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course), предложенной экспертами ВОЗ в 1994 г., что в переводе на русский язык означает лечение коротким курсом под прямым наблюдением, или контролируемое лечение коротким курсом. Рекомендуемая программой DOTS химиотерапия больных туберкулезом легких проводится коротким курсом и включает четыре препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол или стрептомицин), назначаемые на 2 мес., с последующим назначением изониазида и рифампицина на 4 мес. или изониазида и этамбутола на 6 мес. [18-20].

В РФ согласно Приказу МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. для лечения впервые выявленных больных туберкулезом также используется I стандартный режим химиотерапии, состоящий из комбинации основных ПТП: изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола или стрептомицина [11].

Однако впервые выявленные больные представляют собой крайне неоднородную группу пациентов по клиническим формам туберкулеза легких, распространенности процесса, наличию каверн в легких и наличию выделения МБТ. По данным В.Ю. Мишина [21], среди 480 больных

с впервые выявленным туберкулезом легких в возрасте 18-65 лет диссеминированный туберкулез был у 54 (11,3%) пациентов, очаговый – у 48 (10%), инфильтративный – у 247 (51,5%), казеозная пневмония – у 24 (5%), туберкулема – у 21 (4,4%), кавернозный – у 30 (6,2%), фиброзно-кавернозный – у 34 (7,1%) и туберкулезный плеврит – у 12 (2,5%). Из 480 больных у 115 (24%) процесс в легких был ограниченным (до 2 сегментов) без выделения МБТ, все они были выявлены при профилактических медицинских осмотрах методом флюорографии. В то же время у 365 (76%) больных процесс был распространенным (более 2 сегментов) с наличием каверн в легких. Эти пациенты были выявлены при обращении в лечебные учреждения общей медицинской сети с симптомами воспалительного бронхолегочного заболевания. Естественно, эффективность лечения этих групп впервые выявленных больных будет разной.

Эффективность лечения больных ограниченными формами туберкулеза легких, выявленных при профилактических медицинских осмотрах, достигает практически 100% случаев [22-25].

В то же время у больных, выявленных при обращении в медицинские учреждения общей лечебной сети с распространенными формами туберкулеза с кавернами и выделением МБТ, эффективность I режима химиотерапии через 3 мес. интенсивной фазы лечения не превышает в среднем 30-40% [23, 25, 26].

Еще в 1965 г. G. Canetti [27] показал, что в очаге туберкулезного воспаления до 2 см в диаметре без деструкции легочной ткани содержится от 100 до 1000 МБТ, при этом имеется всего 2-3 спонтанных мутанта, устойчивых к одному ПТП. Клинического значения эти мутанты не имеют, химиотерапия четырьмя основными ПТП ведет к успешному излечению с полным рассасыванием специфических изменений или формированием минимальных остаточных изменений, что снижает до минимума риск развития рецидива болезни.

Если же в этом очаге появляется деструкция легочной ткани, то количество МБТ увеличивается в логарифмической прогрессии и составляет более 100 млн МБТ. При этом число устойчивых мутантов уже может составлять 20-40 тыс. к одному или более ПТП. Лечение этих больных имеет определенные трудности, особенно в плане выбора стандартной комбинации ПТП, при этом химиотерапия четырьмя основными ПТП не во всех случаях бывает эффективной.

При обширном лобарном поражении по типу инфильтративного туберкулеза типа лобита или казеозной пневмонии с большими и гигантскими кавернами в легких количество МБТ может составлять более 100 млрд. В этих случаях количество устойчивых спонтанных мутантов

может достигать 2-4 млн ко всем известным ПТП. Лечение этих больных представляет большие трудности, а химиотерапия комбинацией основными ПТП малоэффективна из-за МЛУ МБТ. Морфологически необратимые поражения в легких и тяжелое течение заболевания делает эту группу больных самой неблагоприятной в клиническом, прогностическом и эпидемиологическом плане [3].

Следовательно, основным направлением в оптимизации лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких должны быть регулярные медицинские осмотры методом флюорографического исследования легких с целью своевременного выявления ограниченных поражений без выделения МБТ и каверн. Только в этих случаях можно добиться клинического излечения впервые выявленных больных туберкулезом легких имеющимися ПТП. В России медицинские профилактические осмотры здорового населения всегда считались, считаются, и будут считаться приоритетными в выявлении болезней легких, в том числе туберкулеза на ранних стадиях развития [28].

Официальные статистические данные показывают, что первичная МЛУ в РФ неуклонно увеличивается. В 1999 г. она составляла 6,7%, в 2000 г. – 7,1%, в 2001 г. – 8,9%, в 2002 г. – 7,8%, в 2003 г. – 8,3%, 2004 г. – 8,1%, в 2005 г. – 9,5% и в 2006 г. – 10,4% [4].

Следует отметить, что при этом первичная МЛУ не отражает лекарственную устойчивость МБТ к отдельным ПТП у впервые выявленных больных. Так, по данным отдельных научных исследований, проведенных в Москве, Республике Татарстан, Архангельской, Ивановской, Саратовской и Орловской областях, первичная МЛУ установлена в пределах 8-17,1% случаев. При таком уровне первичной МЛУ устойчивость к изониазиду колеблется в пределах 16,6-22,2-37,1%, крифампицину – 5,7-15,3%, к этамбутолу – 14,6-31,6%, к стрептомицину – 42,6-76,5-90,4%, канамицину – 12,7-14,5% [23, 29-33].

Необходимо отметить, что у впервые выявленных больных с распространенными деструктивными формами туберкулеза легких типа казеозной пневмонии первичная лекарственная устойчивость МБТ выявляется у 66,2-70,7% случаев, в том числе МЛУ – в 17,3-21%. При этом устойчивость к изониазиду определяется у 33,3-43,7% больных, к рифампицину – у 6,7-10,5%, к пиперазину – у 43,7-49,8%, этамбутолу – у 28,4-49,6% и стрептомицину – у 84,1-100% [34-37].

Высокий уровень первичной устойчивости МБТ к стрептомицину не позволяет уже рассматривать это лекарство в группе основных ПТП и резко ограничивает его применение в стандартном режиме химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Следовательно, впервые выявленные больные с распространенными деструктивными формами туберкулеза легких являются группой высокого риска развития лекарственной устойчивости МБТ, и этот риск существенно увеличивается в регионах с высоким уровнем первичной МЛУ.

Проведены контролируемые исследования, результаты которых показали, что у впервые выявленных больных туберкулезом легких с первичной МЛУ применение I режима химиотерапии приводило в 40-50% случаев к индукции (усилению) и формированию вторичной МЛУ к большому числу не только основных, но и резервных ПТП [25, 38].

Следовательно, применение I режима химиотерапии при высоком уровне первичной МЛУ МБТ приводит к индукции (усилению) лекарственной устойчивости и создает условия для формирования большого контингента хронически больных туберкулезом легких, в том числе с МЛУ.

С позиций доказательной медицины высокая эффективность стандартного режима химиотерапии основными ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин) впервые выявленного туберкулеза, до получения микробиологических данных чувствительности МБТ, возможна только у больных, выделяющих чувствительные к этим препаратам МБТ [39].

В последнее время в иностранной литературе появились данные о том, что в регионах, где уровень первичной МЛУ превышает 5%, применение I режима химиотерапии может стать важной причиной неэффективности лечения и смерти больных, поэтому первоначальный режим химиотерапии должен включать не менее трех противотуберкулезных препаратов, к которым вероятно сохранена чувствительность МБТ. К числу таких препаратов относятся фторхинолоны, аминогликозиды и протионамид [17, 40].

Приказом МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. также определен Пб режим химиотерапии, разработанный отечественными фтизиатрами, для лечения больных туберкулезом легких с высоким риском развития лекарственной устойчивости МБТ до получения микробиологических данных непрямым методом определения лекарственной чувствительности [11].

У таких пациентов в интенсивную фазу в течение 3 мес. лечения применяют стандартный режим химиотерапии, состоящий из комбинации изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, фторхинолона; канамицина (амикацина) и/или протионамида. В интенсивную фазу химиотерапии необходимо по показаниям назначить патогенетическое лечение для коррекции нарушенных функциональных систем организма, происходящих под влиянием токсинов МБТ и ПТП. Через 3 мес. после

получения микробиологических данных лекарственной чувствительности проводят коррекцию комбинации ПТП и назначают индивидуальный режим химиотерапии ПТП, к которым МБТ сохранила чувствительность.

Особенно важно подчеркнуть назначение в этом режиме химиотерапии фторхинолонов, которые являются новыми препаратами для лечения туберкулеза с иным механизмом действия на МБТ.

Фторхинолоны стали применяться для лечения туберкулеза с 90-х годов XX в. [15]. Имея оптимальную фармакокинетику (включая высокие внутриклеточные концентрации), хорошую переносимость при длительном применении, фторхинолоны представляют большой интерес для лечения больных туберкулезом в комбинации с другими ПТП. Особенно важно, что механизм действия фторхинолонов на микробактериальную клетку принципиально отличается от механизма действия известных ПТП, что обеспечивает бактерицидный эффект этих лекарств в отношении чувствительных и устойчивых к ПТП [41-44].

Отмечено, что фторхинолоны обладают хорошей противотуберкулезной активностью *in vitro* и *in vivo*, не обладая перекрестной активностью с другими ПТП. При этом у фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин) установлен синергидный или аддитивный эффект с рифампицином, изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом. [43]. Кроме высокой бактерицидной активности в отношении МБТ и оптимальной фармакокинетики, обеспечивающей высокие концентрации фторхинолонов в тканях и в костях легких, в клетках фагоцитарной системы, данные препараты имеют низкую частоту нежелательных реакций, что существенно при проведении длительных курсов комбинированной химиотерапии [45-49].

Лекарственная устойчивость МБТ к фторхинолонам развивается нечасто и довольно медленно. Доказано, что спонтанные мутанты с устойчивостью к фторхинолонам (ципрофлоксацин и офлоксацин) появляются с частотой от 10^{-7} до 10^{-8} при концентрациях 2 мкг/мл. Фторхинолоны угнетают синтез ДНК в результате связывания со вторым типом бактериальной ДНК-топоизомеразы. У штаммов МБТ, устойчивых к фторхинолонам, выявлены мутации в гене *gyrA*, который кодирует второй тип ДНК-топоизомеразы – ДНК-гиразу. Рекультивирование этих первичных мутантов ведет к отбору штаммов, устойчивых к более высоким концентрациям, которые несут мутации *gyrA*. Считается, что фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым средством к субъединицам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных [43].

Предлагаемый набор ПТП в Пб режиме химиотерапии, как правило, обеспечивает бактерицидный эффект, так как рифампицин, изониазид и этамбутол подавляют размножение чувствительных к ним МБТ, пиразинамид – воздействует на МБТ, находящиеся в участках казеоза, а фторхинолон и канамицин обеспечивают эффект при наличии лекарственной устойчивости к изониазиду или рифампицину. При МЛУ бактерицидный эффект обеспечивается также фторхинолоном, канамицином, пиразинамидом и этамбутолом, при этом эти препараты тормозят развитие индукции (усиления) устойчивости к другим ПТП.

Необходимо отметить, что длительность лечения фторхинолонами туберкулеза в РФ ограничена 3 мес. [12]. Данный срок является оптимальным для лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких в интенсивной фазе химиотерапии [11].

В РФ впервые фторхинолон (офлоксацин) в комбинации с основными ПТП для лечения впервые выявленных больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких был применен А.Г. Хоменко и соавт. в 1995 г. Было установлено, что добавление офлоксацина к изониазиду, рифампицину, пиразинамиду и стрептомицину через 3 мес. лечения позволило добиться прекращения бактериовыделения у 76,9% больных с казеозной пневмонией, а при лечении без применения офлоксацина – только в 28,1% случаев, при этом частота неустраимых нежелательных реакций при комбинации офлоксацина с основными ПТП составляла 4,5% [50].

Назначение канамицина (амикацина) и/или протионамида во Пб режиме химиотерапии обусловлено необходимостью замены стрептомицина ввиду его высокой начальной лекарственной устойчивости МБТ [23, 29-33].

Проведенные в последнее время контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких Пб режимом химиотерапии с использованием в интенсивной фазе лечения изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, фторхинолона и канамицина. Полученные данные свидетельствуют о том, что в течение 3 мес. лечения удастся добиться прекращения бактериовыделения практически в 100% случаев. При этом использование Пб режима химиотерапии позволяло преодолевать полирезистентность МБТ к изониазиду в сочетании с другими ПТП в 100% случаев, полирезистентность к рифампицину в сочетании с другими ПТП в 95% и МЛУ в 45%. Частота неустраимых побочных реакций не превышала 5% [36, 51-55].

Следовательно, фторхинолоны отвечают всем требованиям, предъявляемым к основным ПТП, как по высокой эффективности, так и

по низкой частоте нежелательных реакций и должны найти достойное место в стандартном режиме химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких.

В этом плане показателен исторический опыт использования рифампицина для лечения больных туберкулезом. Рифампицин был синтезирован Maggi и соавт. в 1965 г. и стал применяться в клинике с 70-х годов XX в. Ведущий эксперт ВОЗ W. Fox рекомендовал применять его только для лечения больных хроническими формами туберкулеза легких [56]. При этом он мотивировал тем, что вначале надо исчерпать эффективность режима химиотерапии, состоящего из изониазида, стрептомицина и ПАСК, стандартного для того времени режима лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких. Вот когда уже разовьется устойчивость МБТ к этим ПТП, то тогда необходимо подключать рифампицин. В нашей стране после клинических исследований, проведенных в 70-х годах XX в. А.Е. Рабухиным, А.Г. Хоменко и В.И. Чукановым [7-10, 57, 58], рифампицин изначально был рекомендован в режимах химиотерапии для лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, что было закреплено в 1983 г. в Методических рекомендациях МЗ СССР. И только в 1998 г. эксперты ВОЗ издали рекомендации по применению рифампицина в комбинации с изониазидом, пиазинамидом, стрептомицином или этамбутолом в рамках стратегии DOTS [20].

В отношении фторхинолонов история вновь повторяется, и вновь экспертами ВОЗ новый эффективный препарат рекомендован для лечения хронических форм туберкулеза легких с МЛУ МБТ [59]. Необходимо отметить, что в показанных случаях фторхинолоны могут быть использованы для лечения этого контингента больных, но приоритет должен отдаваться использованию этих лекарств в стандартном режиме химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Фторхинолоны также могут использоваться в индивидуальных режимах химиотерапии у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями, при которых некоторые основные ПТП не показаны. Так, например, больным с патологией печени в остром периоде заболевания не показан рифампицин, тогда как фторхинолоны не имеют противопоказаний. Это касается также больных с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, сопутствующими заболеваниями нервной и сердечно-сосудистой системы, больных с наркоманией и алкоголизмом, а также больных пожилого и старческого возраста, у которых применение изониазида вызывает большое число нежелательных реакций [21].

Таким образом, в современных эпидемиологических условиях при значительном росте первичной лекарственной устойчивости МБТ и

утяжелении клинических форм впервые выявленного туберкулеза легких в РФ Пб режим химиотерапии должен являться основным стандартным режимом у впервые выявленных и больных с рецидивом заболевания, до получения данных микробиологического исследования лекарственной чувствительности.

Для оптимизации химиотерапии и в целях контроля приема больными ПТП Международным союзом борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями (IUATLD) и экспертами ВОЗ настоятельно рекомендуется применение комбинированных ПТП с фиксированными дозами. Преимущества комбинированных препаратов включает оптимальное взаимодействие лекарств, предотвращение возникновения лекарственной устойчивости в результате монотерапии, снижение риска некорректного дозирования, упрощение практики лекарственного снабжения и оптимизацию прямого и строго соблюдаемого контролируемого лечения [60].

Необходимо отметить, что первые комбинированные ПТП пасомицин (ПАСК + дигидрострептомицин) и стрептосалиюзид (салиюзид + дигидрострептомицин) были синтезированы в СССР в 1958 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков Е.Н. Лазаревой и соавт. [61].

В РФ также были созданы впервые комбинированные ПТП для лечения больных туберкулезом легких по Пб режиму химиотерапии: ломекомб (лемефлоксацин, изониазид, пипразинамид, этамбутол и пиридоксин гидрохлорид) и протиокомб (протионамид, лемефлоксацин, пипразинамид, этамбутол и пиридоксин гидрохлорид). Данные препараты доказали свою эффективность при лечении впервые выявленных больных с высоким риском развития лекарственной устойчивости МБТ [62, 63].

Другим подходом к повышению эффективности химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких могут стать быстрые методы определения лекарственной чувствительности МБТ, основанные на молекулярно-генетических исследованиях (биочиповая технология).

В клинической работе А.В. Кузьмина [64] из 59 впервые выявленных больных туберкулезом легких с выделением МБТ методом биочипов на 3-й день от момента исследования у 25,4% пациентов выявлены мутации в гене *katG*, и/или *irihA*, и/или *ahpC*, ответственных за устойчивость к изониазиду; у 23,7% – дополнительно в гене *mpoB*, ответственным за устойчивость к рифампицину, т.е. лекарственную устойчивость к изониазиду выявлялась в 25,4% случаев и МЛУ – в 23,7%. У 50,9% больных мутация в этих генах не выявлена, и МБТ у них считались лекарственно-чувствительными. При применении индивидуальных режимов химиотерапии, на основании полученных методом биочипов

данных о лекарственной чувствительности МБТ, через 2 мес. прекращение выделения МБТ было достигнуто у 60% больных. В дальнейшем проведенная коррекция химиотерапии, по микробиологическим данным определения лекарственной устойчивости методом абсолютных концентраций, позволила добиться прекращения выделения МБТ у 81% больных.

Следовательно, применение биочиповой технологии позволит в первую очередь решить важную эпидемиологическую проблему быстрой идентификации лекарственной устойчивости, особенно МЛУ МБТ, у больных туберкулезом легких в плане их быстрой изоляции в специализированные отделения противотуберкулезных учреждений и выработки начального режима химиотерапии. Окончательная коррекция лечения должна проводиться после получения данных о лекарственной чувствительности по «золотому стандарту» – микробиологическому методу абсолютных концентраций при посеве мокроты на плотные питательные среды.

В последнее время возрастает роль коллапсотерапии и хирургического лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких.

Особенно возрастает роль искусственного пневмоторакса в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ. В этих случаях применение искусственного пневмоторакса в сочетании с химиотерапией позволяет добиться прекращения выделения МБТ более чем в 80% случаев и закрытия каверн в легких более чем в 70% [65-67].

Особое место в лечении впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью МБТ занимают хирургические методы, являющиеся важнейшим компонентом комплексной терапии туберкулеза. Применение хирургических операций в сочетании с химиотерапией позволяет добиться прекращения бактериовыделения и ликвидации каверн у большого числа больных, что способствует улучшению эпидемиологической ситуации [68-70].

Поэтому необходимо своевременное проведение консультации хирурга сразу после поступления больного в стационар для определения показаний и сроков проведения оперативного лечения. Содружественная работа фтизиатра и фтизио-хирурга – залог успеха в клиническом излечении впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Таким образом, в сложившейся в РФ эпидемиологической ситуации на начало XXI в., при неуклонном нарастании уровня первичной лекарственной устойчивости МБТ, особенно первичной МЛУ, уровень которой

по всем регионам РФ превышает 5%, I стандартный режим химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин) становится малоэффективным и не соответствует целям клинического излечения. Для повышения эффективности химиотерапии целесообразно у впервые выявленных больных туберкулезом легких применение Пб стандартного режима химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолон и канамицин или протионамид).

В случаях деструктивного туберкулеза легких у впервые выявленных больных в целях максимального достижения клинического излечения необходимы более широкое использование методов коллапсотерапии и хирургическое вмешательство.

Литература

1. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. М., 1970.
2. Хоменко А.Т. Химиотерапия туберкулеза легких. М, 1980.
3. Мишин В.Ю. Лекарственно устойчивый туберкулез легких. Учебное пособие для врачей. М.,: МГМСУ, 2005.
4. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006 году. Воронеж, 2007.
5. Мишин В.Ю. Лечение больных туберкулезом легких. Учебно-методическое пособие для врачей. М-МГМСУ, 2006.
6. Мишин В.Ю., Стрелис А.К, Чуканов В.И. и др. Лекции по фтизиопульмонологии. М. 2006.
7. Рабухин А.Е., Гольдштейн В.Д., Прохоров Е.Л. и др. Опыт применения рифампицина при туберкулезе легких. Научные труды ЦОЛИУВ: «Вопросы химиотерапии туберкулеза». М., 1972; с. 7-19.
8. Рабухин А.Е., Гольдштейн В.Д., Кубышкина В.Ф. и др. Результаты применения этамбутола при туберкулезе. Научные труды ЦОЛИУВ: «Вопросы химиотерапии туберкулеза». М., 1972; с. 25-35.
9. Хоменко А.Т. Модификация стандартной химиотерапии при лечении впервые выявленных больных с деструктивными формами туберкулеза. Пробл. туб. 1972; 7: 17-20.
10. Хоменко А.Т. Рифампицин в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Пробл. туб. 1978; 6: 114-20.
11. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Приложение 6. «Инструкция по химиотерапии больных туберкулезом». М., 2003.
12. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис, 2007; с. 1037-9
13. Химиотерапия при туберкулезе легких. Методические указания МЗ СССР. М., 1963.
14. Химиотерапия больных туберкулезом легких. Методические рекомендации МЗ СССР. М., 1983.
15. Hooper DC, Wolf son JF. Fluoroquinolone antimicrobial agents. NEnglJMed 1991; 324:133-43.

16. Caietti G, RistN, Grossetf. Primary drug resistance in tuberculosis. *Am Rev Tub Pulmon Dis* 1964; 90 (2): 792-9.
17. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. И. Бастиян, Ф. Портале (Пер. с англ.). М.; 2003.
18. Grosset J. Basis for short-course chemotherapy. *Chest* 1981; 80: 719- 20.
19. Fox W. Whither short-course chemotherapy/. *BritJ Dis Chest* 1981; 75 (4): 331-57.
20. Лечение туберкулеза. Рекомендации для национальных программ (Пер. с англ.). ВОЗ, 1998.
21. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М. 2007.
22. Богадельникова И.В. Лечебная тактика при впервые выявленном туберкулезе легких. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1999.
23. Вылегжанин С.В. Инволюция туберкулеза при контролируемой химиотерапии укороченной длительности у впервые выявленных больных туберкулезом легких. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2001.
24. Куликова Е.М. Эффективность амбулаторной химиотерапии больных туберкулезом легких с отрицательными результатами микроскопии мокроты. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004.
25. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Вылегжанин С.В. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением. *Пробл. туб.* 2001 13-8.
26. Хорошутина В.В. Эффективность химиотерапии у больных с осложненным течением впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких с бактериовыделением. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2003.
27. CanettiG. The Burns Ambtrson Lecture: Present aspect spf bacterial resistance in tuberculosis. *AmRevRespir Dis* 1965; 92: 687-703.
28. Перельман М.И. Туберкулез в России. *Consilii-ит Medicum* 2001; 3 (12): 564-8.
29. Казенный Б.Я. Клиническое и эпидемиологическое значение первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2004.
30. Тунгусова О.С. Молекулярно-генетические аспекты развития лекарственной устойчивости в условиях угрозы развития эпидемии туберкулеза в Архангельской области. Автореф. дис. д-ра мед наук. Архангельск, 2004.
31. Филатова М.С. Особенности течения и лечения лекарственно устойчивого туберкулеза легких: Автореф. дис. канд. мед наук, М., 2004.
32. Данилова Е.В. Особенности клинического течения и эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания с первичной лекарственной устойчивостью возбудителя. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005.
33. Паролина Л.Л., Казмирова Н.Е. Характеристика больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью. Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких. Материалы научной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТ РАМН. М, 2006; с. 117-118.
34. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение. *Пробл. туб.* 2001; 3-22-9.
35. Макиева В.Т. Течение и эффективность комплексного лечения больных остро прогрессирующим туберкулезом легких. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2003.

36. Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Казеозная пневмония (патологическая анатомия, патогенез, диагностика, клиника и лечение). М., 2005.
37. Кибрик Б.С., Челнокова О.Т. Остро прогрессирующие деструктивные формы туберкулеза легких. Ярославль, 2005.
38. Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Феномен индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий при стандартных курсах химиотерапии. X Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник резюме. СПб., 2000.
39. Туберкулез. Выявление, лечение и мониторинг по К.Томену. Вопросы и ответы. Под ред. Т.Фридена (Пер. с англ.). ВОЗ, 2004.
40. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis, 2002.
41. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., 1998.
42. Yew WW, Chan CK, Chau CI et al. Out comes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 2000; 117 (3): 744-51.
43. Beming S. The role of fluorquinolones in tuberculosis today. *Di-ugs* 2001; 61 (1): 9-18.
44. Решетняк В.И., Соколова Г.Б. Роль фторхинолонов в лечении туберкулеза. Антибиотики и химиотер. 2003, -С. 5-11.
45. Падейская Е.Н. Таваник. Возможности в терапии туберкулеза. Качествен., клин. практ. 2003, 1:4-12.
46. Casal M., Rodrigues I., Guttierrez J et al. In vitro activity of antimicrobial against mycobacterium. *Drugs Expt. Clin. Res.* 1988; XXIV: 741 -5.
47. Ley sen D.S., Naemers A., Parry n SA. Micobacteria and new quinolones. *Antimicrob Agents Cbemoter* 1989; 33(1): 26-31.
48. Chun H., Shonf, Yoon Y et al. Pharmacokinetics of ofloxacin in patients with multidrug resistant tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (2): 85.
49. Zhanel G.C., Ennis K., Vercaigne L. et al. A critical review of fluoroquinolones. Focus on respiratory tract infections. *Drags* 2002; 62 (1): 13-59.
50. Хоменко А.Т., Чусанов В.И., Мишин В.Ю. и др. Эффективность применения офлоксацина в комплексном лечении больных туберкулезом легких, осложненным неспецифической бронхолегочной инфекцией. Новые лекарственные препараты. 1995; Выпуск 11: 13-20.
51. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Мохирева Л.В. и др. Эффективность нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов в лечении больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. Материалы научной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТРАМН «Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких». М., 2006; с. 109-110.
52. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Комиссарова О.Т.и др. Эффективность Пб стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких. XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник научных трудов. 2007; С.- 169.
53. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Голубева Л.И. Эффективность и переносимость нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов

- у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Рус. мед. журн. 2007; 15, 18 (299): 1302-5.
54. Паролина Л.Л., Казимирова Н.Е., Амирова З.Р. Фторхинолоны в лекарственной терапии прогрессирующего туберкулеза. XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сб. трудов. Казань, 2007.
 55. Челнокова О.Т. Особенности диагностики и лечения остро прогрессирующих деструктивных форм туберкулеза легких. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2007.
 56. Fox W. Advances in the Treatment of Respiratory Tuberculosis. Practitioner 1970; 205:502.
 57. Хоменко А.Т. Теория и практика борьбы с туберкулезом как проблема международного здравоохранения. М., 1975.
 58. Хоменко А.Т. Современная химиотерапия туберкулеза легких. Клиническая фармакология и терапия. 1998; 4: 16-20.
 59. Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза (Пер. с англ.). ВОЗ, 1998.
 60. Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом, поведению и использованию комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (Пер. с англ.). ВОЗ, 2005.
 61. Шмелев Н.А. Противотуберкулезные препараты. М., 1969.
 62. Келасова Н., Аксенорова В. Эффективность лечения препаратом «Ломекомб» молодых больных туберкулезом легких. Врач. 2007; с.32-34.
 63. Мишин В.Ю., Комиссарова О.Т., Кононец А.С. и др. Эффективность применения комбинированного противотуберкулезного препарата паломекомб при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Материалы VII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез в России». М., 2007; с. 440-441.
 64. Кузмин А.В. Значение быстрого определения множественной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* методом биочипов в клинике туберкулеза легких. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2006.
 65. Кильдошева Е.М. Эффективность комбинированной химиотерапии деструктивного туберкулеза легких в сочетании с кратковременным искусственным пневмотораксом. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2001.
 66. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Сигаев А.Т., Осадчая О.А. Эффективность химиотерапии и искусственного пневмоторакса при лечении деструктивных форм лекарственно устойчивого туберкулеза легких. Кубанский научно-мед. вестн. 2001; 4: 28-29.
 67. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Сигаев А.Т. и др. Эффективность искусственного пневмоторакса в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. Пробл. туб. и бол. легких. 2004; 8: 22-4.
 68. Перельман М.И. Хирургия туберкулеза легких. Пробл. туб. 1998; 3: 27-36.
 69. Отс О.Н., Шилова М.В., Синицин М.В. Современные тенденции в хирургии легочного туберкулеза. Материалы VII Российского съезда фтизиатров: «Туберкулез сегодня». М., 2007.
 70. Скорняков В.В., Волченков Т.В. Хирургическое лечение лекарственно -устойчивого туберкулеза легких. Материалы VII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез в России». М., 2007; с. 464-465.