

**ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ДОЗ ИЗОНИАЗИДА НА СРОКИ ПРЕКРАЩЕНИЯ
ВЫДЕЛЕНИЯ МИКОБАКТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-
ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

Член-корреспондент РАМН МАРЬЯНДЫШЕВ А. О.¹, АНДРЕЕВА О. А.², ПЕРХИН Д. В.³,
ЧИЧУРИНА Е. Н.³, МИРОНЮК О. М.³, НИКИШОВА Е. И.³

¹Северный медицинский центр СЗО РАМН,

²ГУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»,

³ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»,

Архангельск

Марьяндышев А. О., Андреева О. А., Перхин Д. В., Чичурина Е. Н., Миронюк О. М., Никишова Е. И. Влияние разных доз изониазида на сроки прекращения выделения микобактерий у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких // Мед. академ. журн. 2010. Т. 10. № 2. С. 84–90. Северный медицинский центр СЗО РАМН, Архангельск, 163000; ГУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, 163000, пр. Троицкий, 51; ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», Архангельск, 163002.

Проведено проспективное когортное исследование 77 больных туберкулезом легких, с новым случаем или рецидивом заболевания, получающих лечение в условиях 3-го стационарного отделения ГУЗ «ОКПТД» (Архангельск) в период с апреля 2008 по апрель 2009 г. Сравнительный анализ эффективности лечения двух режимов противотуберкулезной терапии, включающих рифампицин (10 мг/кг), пиразинамид (30 мг/кг), этамбутол (25 мг/кг) и изониазид в дозе 5 мг/кг (1-я группа) или 10 мг/кг (2-я группа), показал, что к концу интенсивной фазы лечения клинические симптомы были купированы у всех пациентов 1-й и 2-й групп. Среднее время конверсии мазка мокроты у пациентов обеих групп практически не отличалось (Me=3,00, Q1=1,00, Q3=8,50 и Me=3,00, Q1=1,00, Q3=7,00 соответственно). Пациенты 1-й и 2-й групп имели одинаковые темпы прекращения бактериовыделения на 1-й нед (RR=0,938, 95%CI=0,468–1,635) и на 1-м мес лечения (RR=1,036, 95%CI=0,741–1,447). К концу интенсивной фазы лечения (3-й мес) конверсии мазка мокроты достигли 35 (79,5%) у пациентов 1-й группы и 30 (90,9%) – 2-й группы (RR=0,875, 95%CI=0,727–1,052). К концу курса лечения все пациенты прекратили бактериовыделение, определяемое методами микроскопии мазка мокроты, посева на твердые среды, и имели положительную рентгенологическую динамику.

Пациенты обеих групп, использующие разные дозы изониазида (5 и 10 мг/кг) в комбинированной химиотерапии, показали высокую эффективность лечения и отсутствие статистической взаимосвязи между сроками прекращения бактериовыделения микобактерий туберкулеза и дозой изониазида.

Ключевые слова: туберкулез, изониазид, конверсия мазка мокроты.

Maryandyshv A. O., Andreeva O. A., Perhin D. V., Chichurina E. N., Mironuk O. M., Nikishova E. I. The influence of different doses of isoniazid at the time of sputum smear conversion among patients with drug-sensitive pulmonary tuberculosis // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 2. P. 84–90. Northern Medical Center NWD RAMS, Arkhangelsk, 163000; Northern State Medical University, Arkhangelsk, 163000; Regional Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, 163002.

The main aim of our study was to estimate the influence of different doses of isoniazid 5 and 10 mg/kg in the combination with the other antituberculosis drugs at the time of sputum smear conversion among patients with drug-sensitive pulmonary tuberculosis. We carried out cohort prospective study of 77 patients with new cases of tuberculosis or relapse. The patients received treatment in the 3 department of the Regional Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, since April, 2008 till April, 2009. A comparative analysis on 2 regimens of antituberculosis treatment was carried out. It included: rifampicin (10 mg/kg), pirazinamid (30 mg/kg), etambutol (25 mg/kg) and isoniazid 5 mg/kg (group 1) or 10 mg/kg (group 2). At the end of the intensive phase of treatment intoxication and clinical manifestations disappeared in all the patients of group 1 and group 2. The mean time from the initiation of appropriate therapy to sputum smear conversion in two groups were approximately the same (Me=3,00, Q1=1,00, Q3=8,50 and Me=3,00, Q1=1,00, Q3=7,00). The patients from group 1 and group 2 had the same rates of sputum smear conversion at the 1 week (RR=0,938, 95%CI=0,468-1,635) and at the 1 month of treatment (RR=1,036, 95%CI=0,741-1,447). By the end of the intensive phase (3 month) 35 (79,8%) patients from group1 and 30 (90,9%) patients of group 2 have converted by smear (RR=0,875,95%CI=0,727-1,052). By the end of intensive phase all patients reached sputum culture conversion and had positive radiological changes. The patients in both groups, where different doses of isoniazid (5 and 10 mg/kg) in the combination with other antituberculosis drugs were used, demonstrated a high effectiveness of treatment. No statistically significant differences in the time of sputum smear conversion in both groups were found.

Key words: tuberculosis, isoniazid, sputum smear conversion.

ВВЕДЕНИЕ

В современном комплексном лечении больного туберкулезом антибактериальная терапия имеет решающее значение [6]. С момента открытия, 1952 г., изониазид является принципиальным компонентом всех противотуберкулезных режимов у пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом. Его особенно ценят за эффективность в лечении туберкулеза, за предотвращение развития лекарственной устойчивости, низкую токсичность и стоимость [14]. Его эффективность определяют такие факторы, как ранняя бактерицидная активность и высокая терапевтическая граница [9, 11, 13].

Среди отечественных специалистов обсуждается вопрос о необходимой дозе изониазида при лечении туберкулеза. В приказе Министерства здравоохранения РФ № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ», а также в национальном руководстве по туберкулезу рекомендуемая дозировка изониазида не указана [6]. Этот факт стимулирует дискуссию об эффективности приема изониазида в различных дозировках. По данным ряда отечественных авторов, рекомендуемая суточная доза изониазида составляет 5–8 мг/кг [4] и 5–15 мг/кг [1, 5]. Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Всемирная организация здравоохранения рекомендуют прием изониазида как у взрослых, так и у детей в дозировке 4–6 мг/кг (с максимальной суточной дозой 300 мг) при всех случаях заболевания туберкулезом [8, 10]. По данным отечественных авторов, для детей доза изониазида составляет 10 мг/кг массы тела [1, 4, 5]. По рекомендациям Американского торакального общества, рекомендуемая доза изониазида для детей составляет 10–20 мг/кг массы тела [3].

При проведении обзора литературы с использованием базы данных PubMed (MeSH), обзора отечественного и международного журнала по проблемам туберкулеза и болезней легких (с 1975 г) нами не было найдено ни одного рандомизированного сравнительного исследования по оценке влияния различных доз изониазида на эффективность лечения больных туберкулезом легких у взрослых. В исследовании, проведенном в Индии в 1995 г., сравнивались фармакокинетика и клиническая эффективность изониазида в дозе 5 и 10 мг/кг у детей [15]. Было доказано, что изониазид в дозировке 5 мг/кг массы тела, назначаемый в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, показал высокую эффективность в лечении легочного туберкулеза у детей.

В связи с этим представляется интерес в детальном изучении влияния разных дозировок изониазида в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами на эффективность лечения больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких у взрослых.

Задачами нашего исследования явился сравнительный анализ динамики клинических проявлений, прекращения бактериовыделения, регрессии рентгенологических проявлений и закрытия полостей распада.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено «слепое» рандомизированное исследование 147 больных туберкулезом легких, с новым случаем или рецидивом заболевания, получавших лечение в условиях 3-го стационарного отделения ГУЗ «ОКПТД» (Архангельск), в которое поступали все больные Архангельской области с диагнозом новый случай или рецидив туберкулеза, подтвержденный бактериовыделением методом микроскопии мазка мокроты, в период с апреля 2008 по апрель 2009 г.

С помощью простой рандомизации все больные были разделены на 2 группы.

Первую группу составили 74 впервые выявленных больных туберкулезом и рецидивом заболевания, выделяющие микобактерии туберкулеза (МБТ) с сохраненной лекарственной чувствительностью к основным противотуберкулезным препаратам и получающие комбинированную противотуберкулезную терапию, включающую изониазид в дозировке 5 мг/кг массы тела.

Вторую группу составили 73 впервые выявленных больных туберкулезом и рецидивом заболевания, выделяющие МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью к основным противотуберкулезным препаратам, получающие комбинированную противотуберкулезную терапию, включающую изониазид в дозировке 10 мг/кг массы тела.

Критериями отбора больных для исследования явились: наличие бактериовыделения методом простой микроскопии, отсутствие у больных какой-либо устойчивости к противотуберкулезным препаратам за исключением устойчивости к стрептомицину, нахождение в стационаре до подтверждения стойкого абациллирования мазка мокроты (в течение трех последовательных недель для получения трех отрицательных результатов мазка мокроты).

Критериями исключения из исследования явились: возраст пациента до 18 лет, внелегочная локализация туберкулезного процесса, летальный исход

пациентов (8 человек: 3 поступили в крайне тяжелом состоянии в связи с поздней диагностикой туберкулеза и умерли в первые дни лечения; 5 умерли от туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью), отрицательный посев мокроты, не дающий возможности определить лекарственную чувствительность микобактерии туберкулеза (4 человека), лекарственно-устойчивый туберкулез (туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью – 38 человек, полирезистентный туберкулез – 19 человек, монорезистентный туберкулез – 1 человек).

Таким образом, дальнейшему анализу было подвергнуто 77 пациентов: 44 больных в 1-й группе и 33 – во 2-й.

На каждого больного заполнялась специально разработанная карта для отражения информации по следующим разделам: социальный статус, включая вредные привычки, пребывание в местах лишения свободы, общеклиническая характеристика, включая сопутствующие заболевания, характер и распространенность туберкулезного процесса, методы и результаты обследования на МБТ и их чувствительность, рентгенологические обследования и их результаты, примененное комплексное лечение с анализом его результатов.

В начале и в период проведения курса химиотерапии больные 1-й и 2-й групп систематически обследовались: общий анализ крови и мочи, сахар крови, биохимические исследования крови, тест на АТ к ВИЧ-инфекции, HbsAg, RW, анализ мокроты на МБТ методом простой микроскопии и посева, рентгенологическое обследование.

Особое место при обследовании уделялось микробиологической диагностике мокроты. Всем больным исследовали мокроту на МБТ методом простой микроскопии мазка по методу Циля-Нильсона, а также люминисцентным методом, трехкратно при поступлении и в дальнейшем двукратно еженедельно до получения трех отрицательных результатов. Выполнялись посевы на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена, а также на жидкие питательные среды (Mbac TB Alert) с определением чувствительности выделенных культур МБТ к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда. Учет результатов микроскопического исследования мокроты при окраске по методу Циля-Нильсона производился согласно приказа Министерства здравоохранения и социального развития от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Рентгенологический контроль в динамике проводился в конце интенсивной фазы лечения и по завершении курса химиотерапии. Все это позволило достоверно

определить момент абациллирования, убедиться в стойкости негативации мокроты и установить сроки закрытия полостей распада.

Все пациенты получали лечение стандартными курсами химиотерапии. Химиопрепараты принимались 1 раз в день, утром, натощак, под непосредственным контролем медицинского персонала. Три месяца проводилась фаза интенсивного лечения 4 препаратами: рифампицин (10 мг/кг), пиразинамид (30 мг/кг), этамбутол (25 мг/кг) и изониазид в дозе 5 мг/кг (1-я группа) или 10 мг/кг (2-я группа).

Стрептомицин в схеме лечения не использовался, так как среди рецидивов заболевания туберкулезом в Архангельской области, по данным референс-лаборатории ГУЗ «ОКПТД», устойчивость к стрептомицину встречается более чем в 70% случаев (2005 г. – 76,2% случаев, 2006 г. – 81,8%, 2007 г. – 74,6%, 2008 г. – 70,6%). С 2005 г., после внедрения метода Mbac TB Alert, мы получаем результаты роста МБТ ко 2–3-й нед лечения, и диагностируем лекарственную устойчивость микобактерии туберкулеза к 21-му дню химиотерапии. При получении данных о множественной лекарственной устойчивости МБТ больные регистрировались, переводились в МЛЮ отделение для назначения соответствующей схемы лечения. В случае получения результатов моно-или полирезистентности МБТ больным проводилась коррекция химиотерапии, и пациенты исключались из исследования.

Фаза интенсивной терапии продолжалась до прекращения бактериовыделения, но не менее 90 доз применения четырех препаратов. Фаза продолжения лечения среди больных с «новым случаем заболевания» проводилась в течение 4 мес с использованием рифампицина (10 мг/кг) и изониазида в дозе 5 мг/кг у 1-й и 2-й группы.

Среди больных с рецидивом заболевания фаза продолжения лечения составила 5 мес и включала рифампицин (10 мг/кг), этамбутол (25 мг/кг) и изониазид в дозе 5 мг/кг (1-я группа) или 10 мг/кг (2-я группа).

При сравнительном изучении 44 больных 1-й группы и 33 пациентов 2-й группы, принимающих комбинированную химиотерапию с различными дозировками изониазида, было выявлено, что основную часть обеих групп составили мужчины (77%) в возрасте 19–70 лет (Me=39,50, Q1=32,0, Q3=49,50 и Me=41,0, Q1=31,50, Q3=49,0 соответственно), безработные (45%), курящие (85%) и не имеющие семьи (60%). Многие больные ранее находились в местах лишения свободы (22%).

Социальный состав больных был довольно однородно представлен в обеих группах по количеству рабочих, служащих, пенсионеров и инвалидов.

В обеих группах количество больных, выявленных при обращении с жалобами, по контакту и при профилактическом осмотре, было примерно одинаковым.

В наблюдаемых группах клинические формы туберкулеза легких были одинаковыми, преобладала инфильтративная форма, которая диагностирована у 35 (79,5%) больных 1-й группы и у 25 (75,7%) – 2-й. Что касается других форм туберкулеза, то среди больных, получающих комбинированную химиотерапию с 5 мг/кг изониазида, диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 8 (18,2%), казеозная пневмония – у 1 (2,3%). Во 2-й группе пациентов, получающих комбинированную химиотерапию с 10 мг/кг изониазида, диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 7 (21,2%).

Таким образом, в наблюдаемых группах пациенты были практически идентичны по половым, возрастным и клиническим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность стандартного режима химиотерапии с разными дозировками изониазида.

Статистический анализ данных проводился на персональном компьютере с использованием статистической программы SPSS Statistics 17,0 (www.spss.com). Перед тем как оценивать количественные переменные, проводилась проверка на нормальность распределения (с помощью критерия Шапиро-Уилка). Анализ показал, что все количественные переменные в нашем исследовании имеют не нормальное распределение, поэтому данные были представлены как минимальные и максимальные показатели, медиана (Me) и квартили (Q1, Q3). Оценка значимости различных количественных показателей в независимых выборках проводилась с использованием непараметрических тестов (критерий Манна-Уитни). При анализе порядковых данных использовался критерий хи-квадрат Пирсона. При анализе номинальных данных в 2 независимых наблюдениях использовался критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность, а также точный критерий Фишера (когда были ячейки с ожидаемым количеством наблюдений меньше 5). Результаты тестов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методы работы были одобрены этической комиссией ГУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сроки купирования симптомов интоксикации у пациентов 1-й группы варьировали от 1 до 12 нед (Me=2,00), причем 50% пациентов перестали предъявлять жалобы на симптомы интоксикации в промежутке от 1 до 6 нед (Q1=1,00, Q3=6,00). Во 2-й группе сроки купирования симптомов интоксикации варьировали от 1 до 7 нед (Me=2,00), 50% пациентов перестали предъявлять жалобы на симптомы интоксикации в промежутке от 1 до 2 нед (Q1=1,00, Q3=2,00). Через месяц лечения интоксикационный синдром купирован у 65,6% пациентов (у 21 из 32) 1-й группы и у 81% больных (у 17 из 21) 2-й группы (RR=0,811, 95%CI=0,585–1,122; $\chi^2(1)=0,810$, $p=0,368$). К концу 3-го мес лечения синдром интоксикации исчез у всех пациентов 1-й и 2-й групп, за исключением одного пациента 1-й группы: купирование симптомов интоксикации и грудных симптомов не произошло, несмотря на стойкое прекращение бактериовыделения, больной умер от прогрессирования легочно-сердечной недостаточности на 36 день лечения.

Аналогичная тенденция выявлена при изучении сроков купирования грудных симптомов. Сроки купирования грудных симптомов у пациентов 1-й группы варьировали от 1 до 12 нед (Me=2,00), причем 50% пациентов перестали предъявлять жалобы со стороны органов дыхания в пределах 1–6 нед (Q1=1,00, Q3=6,00). Во 2-й группе срок варьировал от 1 до 8 нед (Me=2,00), причем 50% пациентов перестали предъявлять жалобы со стороны органов дыхания в пределах от 1 до 4 нед (Q1=1,00, Q3=4,00). После месяца лечения грудные симптомы купированы у 63,9% пациентов (у 23 из 36 человек) 1-й группы и у 85,2% (у 23 из 27 человек) – 2-й группы (RR=0,750, 95%CI=0,560–1,004; $\chi^2(1)=2,553$, $p=0,110$). К концу 3-го мес лечения грудные жалобы были купированы у всех пациентов обеих групп.

Как уже ранее было сказано, особое внимание уделялось микробиологическому исследованию мокроты (табл. 1).

Как следует из данных табл. 1, сроки прекращения бактериовыделения через 1 нед (31,8% против 36,4%) и через 1 мес лечения (65,9% против 63,6%) в обеих группах не различаются. Количество больных с продолжающимся бактериовыделением после 3 мес химиотерапии в 1-й группе было 6 (13,6%), во 2-й – 2 (6,1%). Однако эти больные продолжали получать химиотерапию четырьмя препаратами до прекращения бактериовыделения. К концу 4-го мес лечения 4 пациента 1-й группы и 1 пациент 2-й группы прекратили бактериовыделение. К 5-му мес

Таблица 1

Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных в наблюдаемых группах по методу мазка мокроты

| Сроки прекращения бактериовыделения | Группа пациентов, получающих противотуберкулезную терапию, включающую изониазид в дозе | | | | RR (95% CI) | P |
|-------------------------------------|--|------|----------------|------|---------------------|-------|
| | 5 мг/кг, n=44 | | 10 мг/кг, n=33 | | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | | |
| 1-я неделя | 14 | 31,8 | 12 | 36,4 | 0,875 (0,468–1,635) | 0,862 |
| 2-я нед | 6 | 13,6 | 4 | 12,0 | 0,938 (0,581–1,512) | 0,974 |
| 3-я нед | 3 | 6,8 | 4 | 12,0 | 0,863 (0,582–1,279) | 0,619 |
| 4-я нед | 6 | 13,6 | 1 | 3,0 | 1,036 (0,741–1,447) | 1,0 |
| 5-я нед | 1 | 2,3 | 3 | 9,1 | 0,938 (0,701–1,254) | 0,857 |
| 6-я нед | 1 | 2,3 | 1 | 3,0 | 0,930 (0,709–1,220) | 0,769 |
| 7-я нед | 2 | 4,5 | – | – | 0,990 (0,765–1,281) | 1,0 |
| 8-я нед | – | – | 3 | 9,1 | 0,884 (0,707–1,105) | 0,441 |
| 9-я нед | 2 | 4,5 | 2 | 6,1 | 0,857 (0,727–1,052) | 0,297 |
| 11-я нед | 2 | 4,5 | 1 | 3 | 0,895 (0,767–1,045) | 0,286 |
| 12-я нед | 2 | 4,5 | – | – | 0,923 (0,799–1,065) | 0,456 |
| МБТ (+) после 3 мес ХТ | 5 | 11,4 | 2 | 6,1 | – | – |

Таблица 2

Данные массивности бактериовыделения пациентов двух групп наблюдения, абациллированных методом простой микроскопии к концу интенсивной фазы лечения

| Группа наблюдения | Массивность бактериовыделения | | | | | |
|-------------------|-------------------------------|------|---------|----|----------|------|
| | КУБ(+) | | КУБ(++) | | КУБ(+++) | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 1-я | 22 | 62,9 | 7 | 20 | 6 | 17,1 |
| 2-я | 15 | 50 | 9 | 30 | 6 | 20 |

Таблица 3

Результаты лечения больных обеих групп

| Исход курса химиотерапии | Группа пациентов, получающих противотуберкулезную терапию, включающую изониазид в дозе | | | |
|--|--|------|----------------|------|
| | 5 мг/кг, n=44 | | 10 мг/кг, n=33 | |
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты и посевом | 36 | 81,8 | 30 | 90,9 |
| Прерывание курса химиотерапии | 5 | 11,4 | 2 | 6,06 |
| Умер от туберкулеза | 1 | 2,3 | – | – |
| Умер от других причин | 1 | 2,3 | – | – |
| Выбыл | 1 | 2,3 | 1 | 3,03 |

конверсия мазка мокроты произошла у оставшихся пациентов обеих групп.

По данным табл. 1 видно, что статистическую взаимосвязь между сроками прекращения бактериовыделения и дозой изониазида выявить не удалось. Среднее время прекращения бактериовыделения методом простой микроскопии пациентов 1-й и 2-

й групп было одинаковое (Me=3,0 против Me=3,0) $U=670000$, $Z=-0,589$, $p=0,556$.

Анализ зависимости конверсии мазка мокроты от массивности бактериовыделения удалось провести по данным, имеющимся на конец интенсивной фазы лечения (3 мес). Всего на тот момент в исследовании было 65 человек, из них 53,8% (35 человек) были

пациенты из 1-й группы, 46,2% (30 человек) – из 2-й группы. В табл. 2 представлены данные массивности бактериовыделения пациентов двух групп наблюдения, абациллированных методом простой микроскопии, к концу интенсивной фазы лечения.

Как видно из табл. 2, абсолютные значения и доли пациентов со скудным, умеренным и массивным бактериовыделением в обеих группах значительно не отличались. Не было выявлено также статистической взаимосвязи между массивностью бактериовыделения и дозой изониазида ($\chi^2_{(2)}=1,197$, $p=0,550$).

К концу интенсивной фазы лечения все пациенты были абациллированы методом посева на среде Левинштейн-Йенсена. У всех пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалась положительная рентгенологическая динамика (уменьшение инфильтрации и полостей распада). У 3 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы зарегистрировано закрытие полостей распада.

К концу фазы продолжения лечения у 14 из 34 пациентов 1-й группы (41,2%) и 14 из 28 пациентов (50%) 2-й группы полости распада не определялись.

Результаты лечения пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 3.

Согласно данным таблицы, высока доля пациентов, прервавших лечение (11,4 против 6,06%), что подтверждает актуальность этой проблемы для региона в целом. Но высока также доля пациентов с эффективным курсом химиотерапии, подтвержденным микроскопией мокроты (81,8% против 90,9%).

При анализе результатов химиотерапии не было выявлено статистической взаимосвязи между эффективным курсом химиотерапии и дозой изониазида в комплексном лечении с другими противотуберкулезными препаратами ($RR=0,9$ 95%CI=0,755-1,073; точный критерий Фишера составил 0,335, $p=0,214$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Важное значение в эпидемиологическом контроле за распространением туберкулеза и излечением от заболевания имеют сроки прекращения бактериовыделения. Исследование мазка мокроты микроскопическим методом в процессе химиотерапии имеет особое диагностическое и прогностическое значение, так как позволяет оценить воздействие химиопрепаратов на бактериальную популяцию [15]. *In vitro* доказано, что под влиянием одного лишь изониазида или рифампицина количество микобактерий туберкулеза в течение первых 2 нед снижается более чем на 90% [14]. *In vivo* – это значит снижение количества МБТ с 107 до 104 МБТ/мл, но они до сих

пор могут быть определены методом простой микроскопии и посева.

По данным зарубежных авторов [7], пациентам, получающим изониазид, рифампицин, пипразинамид и стрептомицин, необходимо 28 дней для снижения количества микобактерий туберкулеза от 7 до 3,5 log. Научные исследования отечественных [2] и зарубежных авторов [8] показывают, что в среднем 28,63 дня достаточно для конверсии мазка мокроты. По данным исследований [12], среднее количество дней до первых 3 отрицательных мазков мокроты составляет 33 дня.

По данным нашего исследования, сроки прекращения бактериовыделения у пациентов 1-й группы варьировали от 1 до 23 нед ($Me=3,00$), причем 50% пациентов перестали быть бактериовыделителями в промежутке от 1 до 8,5 нед ($Q1=1,0$, $Q3=8,5$). Во 2-й группе сроки конверсии мазка мокроты составили от 1 до 21 нед ($Me=3,0$), причем 50% пациентов абациллировались в пределах 1–7 нед.

Таким образом, пациенты 1-й и 2-й групп оставались бактериовыделителями в среднем около 3 нед, что соответствует примерно 21 дню простой микроскопии.

Наше исследование показало, что конверсия мазка мокроты у больных легочным туберкулезом легких наступает не так быстро, но в то же время оно показало высокую эффективность лечения независимо от используемой дозы изониазида (5 мг/кг и 10 мг/кг) в комбинированной схеме химиотерапии больного туберкулеза и отсутствие статистической взаимосвязи между дозой изониазида и исчезновением клинических проявлений заболевания, закрытием полостей распада и сроками прекращения бактериовыделения микобактерий туберкулеза.

Литература

1. Браженко Н.А., Браженко О.Н. Фтизиопульмонология. М.: Академия, 2006. С. 266–267.
2. Васильев А.В. Современные проблемы туберкулеза в регионе Северо-Запада России // Пробл. туб. 1999. № 3. С. 5–7.
3. Визель А.А., Гурылева М.Э. Туберкулез. М., 1999. С. 281–284.
4. Мишин В.Ю., Стрелис А.К., Чуканов В.И. и др. Лекции по фтизиопульмонологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. С. 230–232.
5. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. М.: Медицина, 2004. С. 426–427.
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 21 марта 2003 года № 109 «О со-

- вершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». М., 2003.
7. Brindle R., Odhiambo J., Mitchison D. Serial counts of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum as surrogate markers of the sterilizing activity of rifampicin and pyrazinamide in treating pulmonary tuberculosis // *BMC Pulm. Med.* 2001. Vol. P. 2–8.
 8. Dominguez-Castellano A., Muniain M.A., Rodriguez-Bano J. et al. Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* Vol. 7. № 5. P. 432–436.
 9. Donald P.R., Sirgel F.A., Botha F.J. et al. The early bactericidal activity of isoniazid related to its dose size in pulmonary tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 156. P. 895–900.
 10. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. WHO report 2005 // World Health Organization. Geneva, 2005.
 11. Jindai A., Aber V.R., Edwards E.A., Mitchinson D.A. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980. Vol. 121. P. 939–949.
 12. Masako WADA, Takashi Yoshiyama, Hideo Ogata. Six-months chemotherapy (2HRZS or E/4HRE) of new cases of pulmonary tuberculosis // *Kekkaku.* 1999. Vol. 74. № 4. P. 353–360.
 13. Mitchison D.A. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2000. Vol. 4. № 9. P. 796–806.
 14. Rider H.L. Intervention for Tuberculosis Control and Elimination. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.
 15. Telzak E.E., Fazal B.A., Pollard C.L. et al. Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* 1997. Vol. 25. P. 666–670.