

ДИССЕРТАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-002.5-08:615.035.1

И.В. ЧЕРНОХАЕВА¹, М.В. ПАВЛОВА¹, А.А. СТАРШИНОВА¹, Е.Н. БЕЛЯЕВА¹, Н.В. САПОЖНИКОВА¹, П.В. ГАВРИЛОВ¹, В.Ю. ЖУРАВЛЕВ¹, Л.И. АРЧАКОВА^{1,2}, П.К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,2}¹Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, 191036, г. Санкт-Петербург, пр. Лиговский, д. 2-4²Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, г. Санкт-Петербург, В.О., линия 21, 8

Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиюреидоиминометилпиридиния (перхлозон)

Чернохаева Ирина Владиславовна — младший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких, тел. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Павлова Мария Васильевна — профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения терапии туберкулеза легких, тел. (812) 579-25-06, e-mail: mv@spbniif.ru

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, руководитель отдела фтизиопульмонологии, тел. (812) 579-25-06, e-mail: starshinova_777@mail.ru

Беляева Екатерина Николаевна — младший научный сотрудник, тел. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких, тел. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Гаврилов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики, тел. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Журавлев Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики, тел. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заведующая отделением терапии туберкулеза легких, тел. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор СПбНИИФ МЗ РФ, тел. (812) 579-25-06, e-mail: ghirurgb2@mail.ru

В Российской Федерации в последние годы отмечается стабилизация эпидемического процесса. Однако данная ситуация не имеет устойчивого характера, что связано с ростом распространенности множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). За период с 2002 по 2012 г. в РФ доля пациентов с МЛУ МБТ среди всех впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением возросла в два раза.

В настоящее время эффективность терапии у пациентов с МЛУ МБТ в мире и РФ не превышает 48,7%. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя является трудной задачей. С 2013 г. в РФ после регистрации препарата «Перхлозон» появилась возможность его применения в клинической практике при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, что позволило продолжить изучение его эффективности и безопасности. Применение препарата тиюреидоиминометилпиридиния (перхлозон) в комплексной терапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя существенно повысило эффективность терапии в течение 6 месяцев по основным критериям — прекращению бактериовыделения и положительной рентгенологической динамике.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезная терапия, перхлозон.

I.V. CHERNOKHAEVA¹, M.V. PAVLOVA¹, A.A. STARSHINOVA¹, E.N. BELYAEVA¹, N.V. SAPOZHNIKOVA¹, P.V. GAVRILOV¹, V.Yu. ZHURAVLEV¹, L.I. ARCHAKOVA^{1,2}, P.K. YABLONSKIY^{1,2}¹St. Petersburg Scientific and Research Institute of Phthiopulmonology of the MH of RF, 2-4 Ligovskiy Ave., St. Petersburg, Russian Federation, 191036²St. Petersburg State University, 8 line 21, V. I., St. Petersburg, Russian Federation, 199034

Efficacy of treatment by perchlozon of multidrug-resistant tuberculosis

Chernokhaeva I.V. — junior researcher of the Department of pulmonary tuberculosis therapy, tel. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru
Pavlova M.V. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of pulmonary tuberculosis therapy, tel. (812) 579-25-06, e-mail: mv@spbniif.ru
Starshinova A.A. — D. Med. Sc., Head of the Department of Phthisiopulmonology, tel. (812) 579-25-06, e-mail: starshinova_777@mail.ru
Belyaeva E.N. — junior researcher, tel. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru
Sapozhnikova N.V. — Cand. Med. Sc., Senior Researcher of the Department of pulmonary tuberculosis therapy, tel. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru
Gavrilov P.V. — Cand. Med. Sc., Head of the Department of Radiation Diagnosis, tel. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru
Zhuravlev V.Yu. — Cand. Med. Sc., Head of the Department laboratory diagnostics, tel. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru
Archakova L.I. — D. Med. Sc., Head of the Department of pulmonary tuberculosis therapy, tel. (812) 579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru
Yablonskiy P.K. — D. Med. Sc., Professor, Head of St. Petersburg Scientific and Research Institute of Phthisiopulmonology of the MH of RF, tel. (812) 579-25-06, e-mail: glhirurgb2@mail.ru

Within recent years in Russian Federation stabilization of the epidemic process of tuberculosis is observing. However, this situation is not sustainable, due to the increasing prevalence of multidrug resistance (MDR) Mycobacterium tuberculosis (MBT). During the period from 2002 to 2012 in Russian Federation proportion of patients with MDR MBT among all newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis with bacterial excretion was doubled. Currently the effectiveness of therapy in patients with MDR worldwide and in Russian Federation does not exceed 48.7%. Treatment of multidrug-resistant (MDR) is a difficult task. Since 2013 in Russian Federation upon registration of perchlozon and its application in routine clinical practice for treatment of multidrug-resistant pathogen opportunities for its further efficacy and safety appeared. Use of the drug perchlozon in complex therapy of pulmonary tuberculosis caused by multidrug-resistant pathogen significantly increased the effectiveness of 6 months therapy evaluated by basic criteria — cassation of bacterial excretion and positive radiological dynamics.

Key words: tuberculosis, antituberculous treatment, Perchlozon.

Согласно последним оценкам ВОЗ, доля туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ и ШЛУ) в мире составляет 9,0% среди всех впервые выявленных больных туберкулезом и 20% среди ранее получавших лечение. Почти 60% случаев МЛУ-ТБ в мире приходится на долю Индии, Китая, Российской Федерации и Южной Африки [1-3].

В Российской Федерации в последние годы отмечается стабилизация эпидемического процесса [4]. Однако данная ситуация не имеет устойчивого характера, что связано с ростом распространенности множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [5-8]. За период с 2002 по 2012 г. в РФ доля пациентов с МЛУ МБТ среди всех впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением возросла в два раза [9, 10].

В настоящее время эффективность терапии у пациентов с МЛУ МБТ, которая не превышает в мире и РФ 48,7%, низкая [5, 11-13]. Один из путей решения задачи — поиск новых эффективных противотуберкулезных препаратов, к которым МБТ еще не выработали устойчивость [14, 15]. В 2012 г. в РФ после проведения клинических исследований в рамках II/III фазы был зарегистрирован препарат Перхлозон® — перхлорат 4-тиоуреидоиминотетилпиридиния. (Россия, ОАО «Фармасинтез», удостоверение №ЛП-001899 от 09.11.12). Перхлозон® оказывает отчетливое избирательное ингибирующее действие на жизнеспособность микобактерий туберкулеза, обладает выраженным противотуберкулезным эффектом в отношении как лекарственно чувствительных, так и лекарственно устойчивых штаммов микобактерий, и рекомендован к применению для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ [14, 15].

Но при этом по результатам третьей фазы клинических испытаний было отмечено значительное количество нежелательных реакций, не наблюдавшихся при стандартных режимах лечения туберкулеза.

Таким образом, изучение эффективности комбинированной терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием тиюреидо-иминотетилпиридиния (перхлозона) и без его применения является своевременным и, безусловно, актуальным.

Цель исследования — определить эффективность терапии при включении тиюреидоиминотетилпиридиния (перхлозона) в схему лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы

На базе терапевтического отделения ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России за период с начала 2013 по июнь 2014 г. обследовано и пролечено 49 пациентов — мужчин (19) и женщин (30) в возрасте 18-70 лет, которые получали комплексную терапию по поводу инфильтративного туберкулеза легких (14,3%; 7), инфильтративного туберкулеза легких в фазе распада и обсеменения (55,1%; 27), диссеминированного (12,2%; 6), кавернозного (6,1%; 3) и фиброзно-кавернозного туберкулеза (12,2%; 6) с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, которая была установлена в результате проведения молекулярно-генетических методов исследования (МГМ). По данным бактериологического исследования, у всех пациентов имела место устойчивость к рифампицину и изониазиду по МГМ, что подтверждено результатами бактериологического исследования. Практически у всех па-

циентов — устойчивость к стрептомицину (81,6%; 40), у большинства — к этамбутолу (59,1%; 29), у каждого четвертого — к этионамиду (22,4%; 11) и к протионамиду (10,2%; 5), к офлоксацину (8,1%; 4), канамицину (10,2%; 5) и капреомицину (8,1%; 4). Имела место устойчивость к пиразинамиду (3; 6,1%). Подавляющее большинство пациентов были впервые выявленные (93,8%; 46). Рандомизация проводилась согласно программе генерации случайных чисел (версия 14.0) с распределением 1:1 на две сопоставимые по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям группы. В основной группе (I) (n=25), назначалась комбинация из 6 противотуберкулезных препаратов с включением перхлорона; во II группе (сравнения; n=24) — аналогичная комбинация из 6 противотуберкулезных препаратов с включением левофлоксацина или офлоксацина, что регламентировано нормативными документами [16]. Все пациенты были впервые выявленными.

Срок терапии с применением 6 противотуберкулезных препаратов (левофлоксацин/перхлорон, пиразинамид, капреомицин, циклосерин/теризидон и ПАСК, этамбутол/протионамид/этионамид) составил 6 месяцев. Средняя суточная доза перхлорона — 10-12 мг/кг. Использование перхлорона курсом длительностью 6 месяцев основано на результатах доклинических исследований [14]. Хирургическое лечение в группах не проводилось.

Критерии включения: возраст пациентов 18-70 лет; наличие впервые выявленного туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением; наличие МЛУ МБТ, определяемое с помощью молекулярно-генетических методов (МГМ). Критерии исключения: наличие в анамнезе опухолевых заболеваний; тяжелые или хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; наличие данных о любых видах ЛУ, не подпадающих под определение МЛУ; наличие устойчивости МБТ одновременно к аминогликозидам или фторхинолонам (широкая лекарственная устойчивость); пациенты с ВИЧ-инфекцией; непереносимость применяемых в схеме терапии препаратов в анамнезе; туберкулез других локализаций, в том числе генерализованные формы.

В стационаре было проведено комплексное обследование пациентов с оценкой выраженности клинической симптоматики и респираторных проявлений, рентгенологических изменений, с исследованием мокроты на наличие МБТ и определением спектра лекарственной чувствительности. Рентгенологический комплекс обследования проводился с использованием спиральной компьютерной томографии грудной клетки (томограф с многорядным детектором Aquilion-32). Лабораторный комплекс включал проведение люминисцентной бактериоскопии, посева диагностического материала на плотную и жидкую питательную среду, определение ДНК МБТ с помощью полимеразноцепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, GeneXpert.

Основные критерии краткосрочного эффекта терапии оценивались по купированию клинических проявлений заболевания и по респираторной симптоматике, прекращению бактериовыделения и рентгенологической динамике согласно нормативным документам [16, 17]. Анализ результатов с целью определения эффективности терапии проводился в 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного обеспечения

Statistica 6.0 и SPSS® версия 16.0. Количественные данные оценивались в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Проводился анализ различий; показатели считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Был произведен расчет показателей относительного риска (relative risk (RR)), соотношения шансов (odds ratio (OR)) [18].

Результаты и обсуждение

По окончании интенсивной фазы была проанализирована эффективность химиотерапии к 3 и 6 месяцам в обеих группах. Купирование симптомов интоксикации в I группе отмечалось достоверно чаще уже к 1 месяцу терапии: 60% (15) против 33,3% (7) ($p < 0,05$). К трем месяцам лечения респираторная симптоматика и купирование интоксикации было зафиксировано в 80% (20) случаев в основной группе, тогда как в группе сравнения только в половине случаев (66,7% (16)).

В основной группе (I) к 3 месяцам достигнуто прекращение бактериовыделения, что достоверно чаще, чем во II (группе сравнения): 1 — 72,0% (18) против 2 — 37,5% (9), $\chi^2 = 4,08$; $p < 0,05$. К 6 месяцам терапии по результатам бактериологического обследования достоверно часто зафиксировано прекращение бактериовыделения практически у всех пациентов в основной группе: 96,0% (24) против 58,3% (14), $\chi^2 = 9,97$; $p < 0,01$.

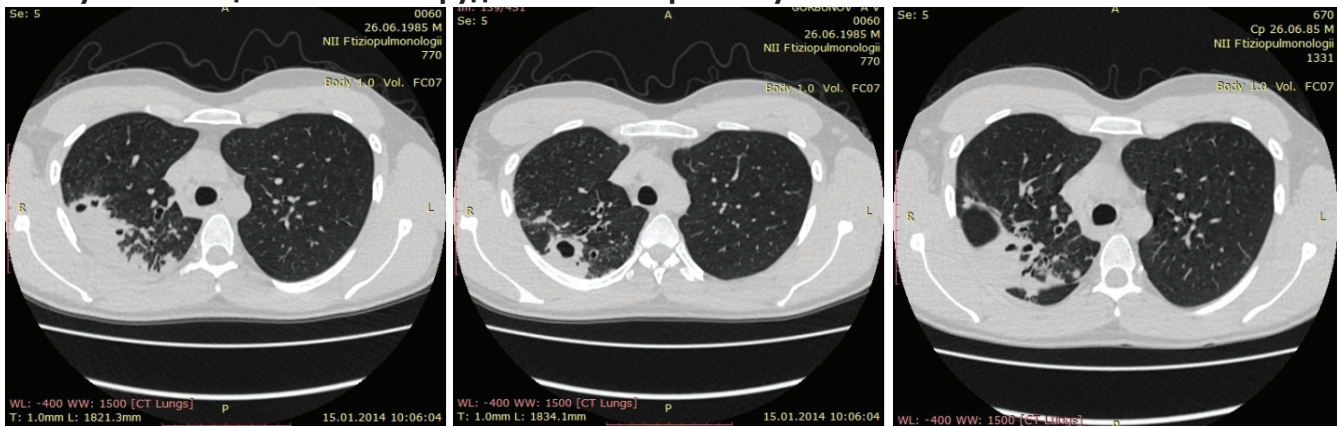
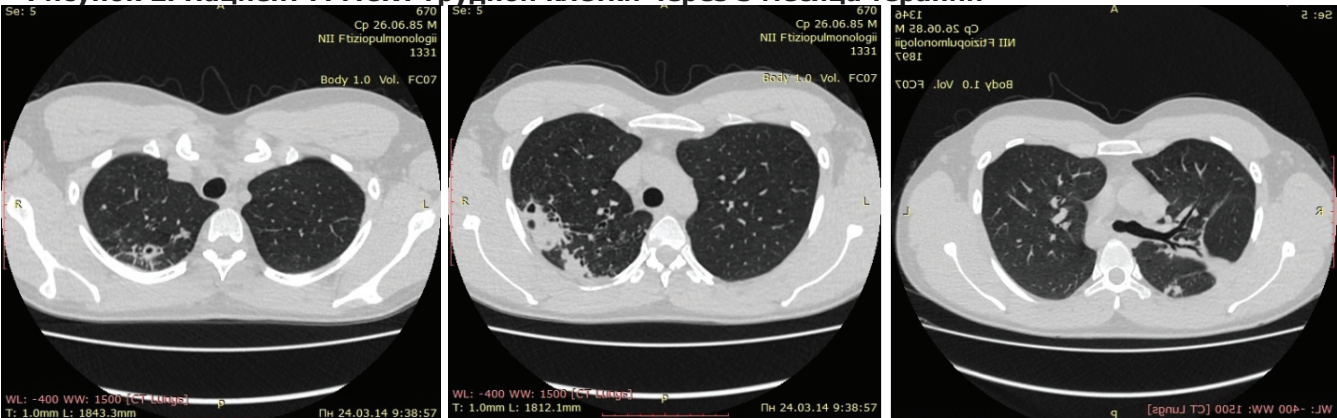
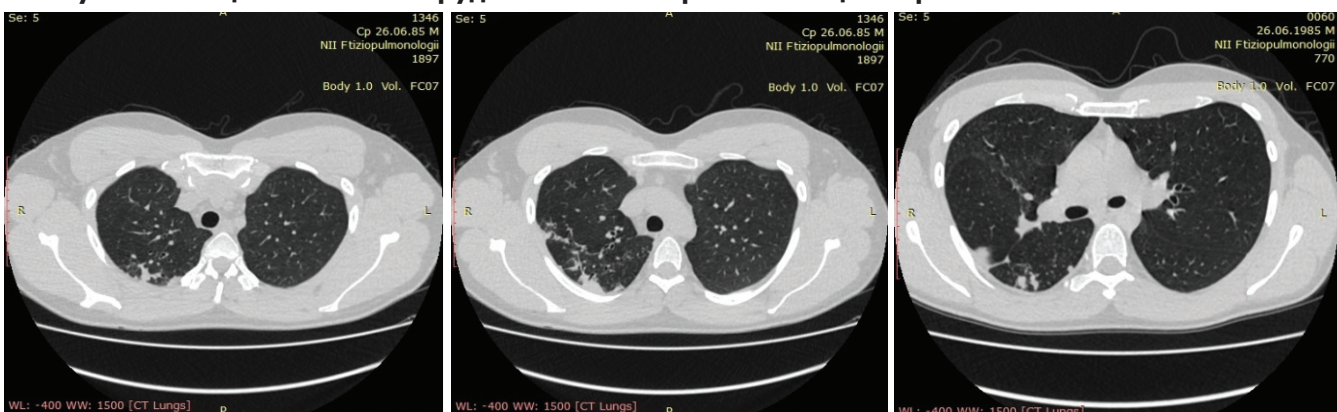
Положительная рентгенологическая динамика в легких к 3 месяцам терапии отмечена в 80% случаев (20) в основной группе в виде уменьшения размеров и закрытия полостей распада.

В группе сравнения положительная динамика (рассасывание инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада и их закрытие) отмечена лишь в половине случаев: 80% (20) против — 50% (12), $\chi^2 = 4,86$; $p < 0,05$. К 6 месяцам лечения полости распада закрылись в 100% (25) случаев в основной группе и в группе сравнения в 87,5% (21).

Полученные данные наглядно демонстрируют высокую эффективность схемы терапии с применением препарата «Перхлорон» в комбинации с пятью противотуберкулезными препаратами в сравнении с аналогичной схемой терапии, где применялся левофлоксацин.

Клинический пример

Пациент Г. (1985 г.р., и/б №884). Диагноз при поступлении: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения МБТ(+), МЛУ (SHR, Et). Сопутствующей патологии нет. Анамнез заболевания: ранее туберкулезом не болел, контакт с больным туберкулезом не установлен, ФЛГ регулярно (предыдущая 31.10.12 — патологии не выявлено). С 27.08.13 по 24.09.13 находился на лечении в клинике РАН с диагнозом: экзогенный аллергический альвеолит, внегоспитальная пневмония. Получал неспецифическую антибактериальную терапию (таваник), дексаметазон. По данным представленного выписного эпикриза ИБ№3090, выписан с положительной рентгенологической динамикой. При выполнении контрольной СКТ грудной клетки через 2 месяца инфильтративные изменения сохранились. Направлен на госпитализацию в отделение 1 терапии СПбНИИФ в январе 2014 года. При поступлении были выражены следующие симптомы интоксикации: лихорадка, слабость, кашель с выделением слизистой

Рисунок 1. Пациент Г. МСКТ грудной клетки при поступлении**Рисунок 2. Пациент Г. МСКТ грудной клетки через 3 месяца терапии****Рисунок 3. Пациент Г. МСКТ грудной клетки через 6 месяцев терапии**

мокроты. Аускультация: в легких жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются, тоны сердца ритмичные, пульс 86 ударов в минуту удовлетворительного наполнения. ЭКГ: синусовый ритм, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Со стороны ЛОР-органов патологии не выявлено, прием аминогликозидов не противопоказан. Патологии со стороны органов зрения не выявлено, прием этамбутола разрешен. Эндокринологической патологии нет. По данным фибробронхоскопии (05.01.13): посттуберкулезные рубцы ПГБ, лункообразный рубец ПБ справа. Локальный гнойный эндобронхит Б-2 справа. ЭХО-КГ (28.01.14): аорта не расширена, уплотнена. Камеры сердца не расширены. Сократительная способность миокарда левого желудочка не наруше-

на. ФВ=68%. Систолическое давление в легочной артерии 15 мм рт.ст. Клинический анализ крови от 14.01.14: эритроциты ($\times 10^{12}/л$) — 4,05; гемоглобин (Hb, г/л) — 135; СОЭ (мм/ч) — 10; лейкоциты ($\times 10^9/л$) — 7,3; эозинофилы (%) — 1; палочкоядерные (%) — 3; сегментоядерные (%) — 55; лимфоциты (%) — 39; моноциты (%) — 2; тромбоциты ($\times 10^9/л$) — 324.

Анализ мокроты на МБТ методом бактериоскопии положительный от 20.01.14, 21.01.14 №399. Анализ мокроты методом бактериоскопии МБТ (+) (январь 2014). Анализ мокроты методом ПЦР: обнаружена ДНК МБТ и выявлены мутации, ответственные за устойчивость к изониазиду и рифампицину (январь 2014). Анализ мокроты методом ВАСТЕС от



27.11.13 №9372: определена устойчивость к S, H, R, Et.

По данным рентгенологического обследования на МСКТ (16.01.14) в основании в/доли справа и в С6 справа инфильтрация с наличием мелких полостей (рис. 1).

Назначена схема терапии: перхлозон (800 мг) с учетом массы тела, пипразинамид (1,5 мг), капреомидин (1,5 мг), этамбутол (1,2 мг), ПАСК (9,0 мг), циклосерин (0,75 мг) на фоне приема гепатопротекторов.

На фоне терапии в первый месяц купировались симптомы интоксикации, пациент прибавил 1,5 кг. Не отмечалось повышение температуры тела, кашель стал реже и уменьшилось отделяемое мокроты. Ко второму месяцу терапии симптомы интоксикации и респираторная симптоматика полностью купировались. Прибавил 2,5 кг. Отмечалась хорошая переносимость препарата, улучшился психоэмоциональный фон пациента. Получены отрицательные результаты бактериоскопии.

Через 3 месяца терапии получен отрицательный результат на МБТ методом бактериоскопии, отрицательный посев на жидких средах. Мокрота методом посева от 18.02.14 №1490, 12.03.14 №2225, 09.04.14 №3278, 13.05.14 №4466 на МБТ отрицательные (-). По МСКТ грудной клетки — уменьшение инфильтрации и сокращение полостей распада (рис. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis / A.S. Dharmadhikari et al. // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. — 2014. — 18(9). — P. 1019-1025(7).
2. World Health Organization Global tuberculosis report, 2012.
3. World Health Organization Global tuberculosis report, 2013.
4. Нечаева О.Б. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // О.Б. Нечаева, Н.В. Эйсмонт // *Эпидемиология и гигиена*. — 2012. — №4. — С. 6-13.
5. Самойлова А.Г. Организация лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в условиях угрозы развития эпидемии в Архангельской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Г.Самойлова. — СПб, 2008. — 20 с.
6. Состояние противотуберкулезной помощи населению Северо-Западного федерального округа в 2007-2012 годах / В.Б.Галкин и соавт. // *Медицинский альянс*. — 2013. — №3. — С. 5-24.
7. Стерликов С.А. Характеристика и результаты основного курса лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2011г. // *Туберкулез и болезни легких*. — 2014. — №7. — С. 16-20.
8. Яблонский П.К. Российская фтизиатрия сегодня — выбор пути развития / П.К. Яблонский // *Медицинский альянс*. — 2013. — №3. — С. 5-24.
9. Туберкулез в Российской Федерации 2011г. / Аналитический обзор. — Москва, 2013. — 280 с.
10. Шилова М.В. Организация противотуберкулезной помощи в России и пути модернизации организационно-методического управления диспансерным наблюдением больных туберкулезом в

В 6 месяцев терапии симптомы интоксикации и респираторная симптоматика полностью купированы. Получены отрицательные результаты по определению МБТ в мокроте методом бактериоскопии, при посеве мокроты на жидкие и плотные среды. По МСКТ грудной клетки (09.06.14): уменьшение инфильтрации в верхней доле правого легкого, закрытие полости в основании С3 справа, истончение стенки полости на границе С1 и С2 справа. В других отделах легких без очагов и инфильтрации (рис. 3).

Пациент переведен на фазу продолжения основного курса терапии.

Полученные данные наглядно демонстрируют высокую эффективность схемы терапии с применением препарата «Перхлозон» в комбинации с пятью противотуберкулезными препаратами.

Заключение

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя является трудной задачей. Применение препарата тиюреидоиминометилпиридиния (перхлозон) в комплексной терапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя существенно повысило эффективность терапии в течение 6 месяцев по основным критериям — прекращению бактериовыделения и положительной рентгенологической динамике.

современных эпидемических и социально-экономических условиях // Шилова М.В. / *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. — №5. — С. 236.

11. Khatri G.R., Frieden T.R. The status and prospects of tuberculosis control in India // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. — 2000. — Vol. 4. — P. 193-200.

12. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future / C. Lienhardt et al. // *J. Infect. Dis.* — May 2012. — 205 Suppl. 2. — P. 241-9.

13. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis / T.J. Hwang et al. // *J. Tuberc. Lung Dis.* — 2013. — Vol. 17(10). — P. 1257-1266.

14. Противотуберкулезный препарат Перхлозон® в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания / Методические рекомендации. — Санкт-Петербург/Иркутск, 2013. — 32 с.

15. Разработка оптимальных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза в эксперименте / Т.И. Виноградова [и др.] // *Пермский медицинский журнал*. — 2011. — №1. — С. 88-93.

16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых / под редакцией Яблонского П.К. // *Национальная ассоциация фтизиатров*. — 2013. — 48 с. — www.narph.ru.

17. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 N109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 N 855).

18. Биостатистика. Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. — СПб: ИД СПб МАПО. — 2005. — 559 с.