

На правах рукописи

**Чернохаева
Ирина Владиславовна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ТИОУРЕИДОИМИНОМЕТИЛПИРИДИНИЯ ПЕРХЛОРАТА В
ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА СО МНОЖЕСТВЕННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Старшинова Анна Андреевна

Официальные оппоненты:

Морозова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мишин Владимир Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущее учреждение: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций

Защита состоится «19» декабря 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.092.01 при ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4, тел. (812) 579-25-54).

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте www.spbniif.ru ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2/4, тел.(812) 579-25-87)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Туберкулез по-прежнему остается смертельно опасной инфекцией, в 2015 году унесшей 1 млн 400 тысяч жизней (ВОЗ, 2016). В последние годы в мире отмечается неуклонный рост заболеваемости туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ). Согласно оценкам ВОЗ, в 2015 году выявлено 480 тысяч новых случаев заболевания с МЛУ МБТ, что составляет 9,0 % среди впервые выявленных больных туберкулезом. Почти 45% случаев туберкулеза с МЛУ МБТ приходится на долю Индии, Китая, Российской Федерации и Южной Африки (Casali N., 2014; Winters N., 2015; Wang M., 2015; WHO, 2016).

В Российской Федерации при снижении общих показателей заболеваемости туберкулезом с 2000 до 2016 гг (с 90,7 до 53,3 на 100 000 населения) и смертности от туберкулеза (с 20,0 до 7,8 на 100 000 населения) в несколько раз, отмечается ежегодный рост туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (с 15,9 в 2005 до 25,5 в 2015 году на 100 000 населения) (Аналитический обзор, 2016; Яблонский П.К., 2015; Баласанянц Г.С., 2016; Васильева И.А., 2017). При этом эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя представляет значительные трудности. В странах Европы эффективность лечения туберкулеза с МЛУ МБТ не превышает 48,7%, а в Российской Федерации - 36,9% (Тестов В.В., 2014; Нечаева О.Б., 2016; Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016), тогда как ВОЗ рекомендует добиться показателя 75% («Глобальная стратегия и цели по профилактике, уходу и контролю туберкулеза после 2015 года», ВОЗ, 2014).

Применение методов этиологической диагностики, которые имеют решающее значение в возможности проведения персонифицированной химиотерапии и формирования адекватных схем лечения туберкулеза, ограничено внедрением новых противотуберкулезных препаратов

(Самойлова А.Г., 2014; Морозова Т.И., 2016; Борисов С.Е., 2017; Mingote R., 2015; Sotgiu G., 2015).

Проблема поиска новых эффективных противотуберкулезных препаратов (ПТП), к которым МБТ сохраняют чувствительность, во всем мире стоит наиболее остро (Мишин В.Ю., 2014; Павлова М.В., 2016; Lienhardt C., 2015; Diel R., 2015; Mbuagbaw L., 2017).

Благодаря научным исследованиям, проведенным сотрудниками лаборатории экспериментального туберкулеза СПб НИИ Фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения и социального развития РФ под руководством Т.И. Виноградовой (1994, 1999), после завершения доклинических и клинических исследований, в 2012 году в Российской Федерации был зарегистрирован (ЛП-001899 от 09.11.2012) новый противотуберкулезный препарат тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) (перхлозон) (Яблонский П.К. и соавт., 2012). В рамках II/III фаз клинических исследований по лечению туберкулеза легких, в том числе со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, перхлозон (тиoureидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр)) применялся в течение трех месяцев (Виноградова Т.И., 2014; Павлова М.В., 2016).

За последние годы были разработаны отечественные и международные клинические рекомендации, в которых изменились сроки проведения химиотерапии, перечень и количество препаратов, рекомендованных для лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Наиболее эффективная схема терапии должна включать как минимум четыре ПТП, к которым сохранена чувствительность, что практически обеспечивает индивидуализированный подход в лечении туберкулеза с МЛУ МБТ.

Таким образом, низкая эффективность лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью, появление впервые за 40 лет нового отечественного противотуберкулезного препарата требует проведения исследований по изучению возможности применения Трр в схеме терапии на

более длительный срок. До настоящего времени не получено данных об эффективности и безопасности применения Трр в течение шести месяцев терапии, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования. По мнению экспертов ВОЗ, без разработки и применения в клинике новых препаратов глобальная эпидемия туберкулеза с МЛУ МБТ продолжит нарастать (Lienhardt С., 2015). Наиболее эффективным способом борьбы с резистентностью возбудителя являются разработка и внедрение новых препаратов (Козлов Р.С., 2014). Несмотря на открытие большого числа активных в отношении микобактерии туберкулеза веществ, до участия в клинических исследованиях доходит лишь их небольшая часть. Зарегистрированный в 2012 году новый отечественный противотуберкулезный препарат тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) показал высокую эффективность в лечении туберкулеза с сохраненной и множественной лекарственной устойчивостью МБТ при его использовании в течение трех месяцев в составе полихимиотерапии (Яблонский П.К. и соавт., 2012, 2015).

Получение новых данных о возможности применения данного препарата в течение шести месяцев лечения в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами является актуальным и необходимым в настоящих условиях.

Цель исследования: повышение эффективности лечения туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий путем применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в схеме полихимиотерапии.

Задачи исследования:

1) изучить эффективность лечения больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в течение шести месяцев интенсивной фазы химиотерапии при применении

тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в комбинации с противотуберкулезными препаратами первого и второго ряда;

2) провести сравнение результатов лечения больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при включении Трр в схему терапии и без его применения по окончании основного курса терапии на основании индексной оценки основных критериев эффективности лечения туберкулеза легких;

3) изучить и сравнить спектр нежелательных явлений у больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в течение шести месяцев интенсивной фазы лечения на фоне применения Трр и без его включения в схему терапии;

4) научно обосновать алгоритм применения Трр в схеме комбинированной полихимиотерапии туберкулеза легких с МЛУ МБТ.

Научная новизна исследования. Впервые получены данные об эффективности лечения больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ) при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в течение шести месяцев интенсивной фазы полихимиотерапии. На основании индексной оценки эффективности терапии туберкулеза легких проведено сравнение результатов лечения при включении Трр в течение шести месяцев в схему терапии и без его назначения по окончании основного курса лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Изучена безопасность применения Трр в течение шести месяцев в комбинации с противотуберкулезными препаратами первого и второго ряда. Проведено сравнение спектра нежелательных явлений (НЯ) схемы терапии с включением Трр и без его назначения: доказано отсутствие увеличения числа НЯ на фоне приема Трр. Получены новые данные о развитии гипотиреоза первой и второй степени тяжести в схеме химиотерапии с Трр после двух месяцев лечения.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные об эффективности и безопасности применения Трр в составе комплексной химиотерапии впервые позволяют рекомендовать его для лечения больных

туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в течение шести месяцев интенсивной фазы химиотерапии. Разработанная индексная система оценки эффективности лечения туберкулеза легких и электронная программа позволяет объективно и унифицированно оценивать результаты лечения на разных сроках контрольного обследования пациентов, в том числе к окончанию основного курса терапии. Впервые предложен алгоритм применения препарата Трр в комбинации с противотуберкулезными препаратами первого и второго ряда в лечении туберкулеза с МЛУ МБТ.

Методология и методы исследования. При подготовке и проведении исследования была использована стандартная для диссертационного исследования методология: обоснование актуальности темы, разработка дизайна, определение целей и задач исследования. В процессе решения поставленных задач использовались статистический, аналитический и графический методы. Исследование выполнено на основании анализа данных обследования, результатов лечения и последующего наблюдения впервые выявленных больных туберкулезом легких бактериовыделителей со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий по данным методов этиологической диагностики (n=91), поступивших для лечения туберкулеза в терапевтические отделения ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» до начала 2015 года. Исследование одобрено Независимым локальным этическим комитетом при ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол №12 от 18.06.14).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Включение нового противотуберкулезного препарата тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) при соблюдении принципов формирования индивидуальной схемы терапии, согласно данным о лекарственной устойчивости микобактерий, в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами первого и второго ряда позволяет в

ранние сроки ликвидировать клинические проявления заболевания, достичь прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

2. На основании индексной оценки эффективности терапии туберкулеза легких установлено улучшение результатов лечения туберкулеза с МЛУ МБТ с включением Трр на 20% при сопоставлении их с данными в группе сравнения.

3. Общее число нежелательных явлений при применении Трр в схеме лечения в течение шести месяцев интенсивной фазы в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами не различалось по сравнению с аналогичной схемой без включения Трр (86,5% - в I и 80,0% - во II группе). Однако только на фоне применения Трр после двух месяцев терапии определялись нежелательные явления первой и второй степени тяжести со стороны щитовидной железы (гипотиреоз).

4. В алгоритме применения Трр перед назначением препарата обоснована необходимость учета данных анамнеза пациента о наличии патологии со стороны щитовидной железы, определения уровня гормонов Т4 и ТТГ, а также проведение мониторинга данных показателей через каждые два месяца интенсивной фазы терапии под контролем эндокринолога.

Внедрение результатов работы в практику. Основные положения диссертации внедрены в практику работы ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница №2», ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ ЛО "Сланцевская МБ", а также в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первого СПб ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Апробация работы. По полученным данным было опубликовано 11 научных работ, из них 5 публикаций – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 - в международных изданиях. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях различного

уровня, в том числе: на научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2015), на VIII Съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (Ташкент, 2015), на VII, VIII и IX Ежегодных Всероссийских конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015; 2016; 2017), на X Российском съезде фтизиатров «Туберкулез в России: год 2015» (Воронеж, 2015), на II, III, IV и V конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015; 2016); на 25 конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) (Амстердам, 2015), на 26 конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) (Лондон, 2016); на 7 конференции Союза по борьбе с туберкулезом в Европейском регионе (Братислава); на 47 конференции Союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (26 - 29 октября, 2016, Ливерпуль).

Личный вклад автора. Автором диссертации были определены цель и задачи работы, самостоятельно разработан дизайн исследования, проведен поиск и анализ отечественной и иностранной литературы, осуществлены ведение, обследование и анализ результатов лечения 91 больного с впервые выявленным туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий на основании молекулярно-генетического тестирования. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации. Представленная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 138 страницах, содержит 14 таблиц, иллюстрирована 29 рисунками и клиническим примером. Список литературы включает 88 отечественных и 115 зарубежных источников.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во введении на основании анализа литературы за последние десять лет исследований, представленных в отечественных и международных базах данных, обоснована актуальность и степень разработанности темы данного исследования. Проведенный анализ позволил определить цель, задачи и разработать дизайн работы, которые представлены в данной главе. Также в данном разделе раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, методология проведения исследования, представлены положения, выносимые на защиту. Полученные и проанализированные автором данные, представлены на конференциях различного уровня и внедрены в практику медицинских учреждений.

В первой главе, состоящей из трех подразделов, на основании анализа научных трудов отечественных и зарубежных авторов дано представление о механизмах формирования лекарственной устойчивости возбудителя, причинах низкой эффективности лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий и этапах внедрения новых противотуберкулезных препаратов.

Вторая глава работы посвящена описанию дизайна ретроспективно-проспективного рандомизированного исследования с включением 91 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий на основании молекулярно-генетического тестирования.

Согласно разработанным критериям, в исследование не включались больные с наличием в анамнезе опухолевых заболеваний, тяжелых или хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации, с туберкулезом других локализаций, в т.ч. генерализованными формами, с ВИЧ-инфекцией и с непереносимостью препаратов, применяемых в схеме терапии.

В структуре клинических форм заболевания преобладал инфильтративный (57,1%) и фиброзно-кавернозный (22,1%) туберкулез

легких (ТЛ). У каждого второго пациента была выявлена сопутствующая патология (51,6%). Каждый третий пациент имел одновременно два и более соматических заболевания. Средний показатель индекса коморбидности Чарльсона составил $1,8 \pm 0,6$ баллов. По данным бактериологического исследования мокроты в 44,3% случаев определялось сочетание устойчивости возбудителя к аминогликозидам (амикацину, канамицину или капреомицину) и в 18,9% - к офлоксацину. У 19 (21,0%) человек была выявлена широкая лекарственная устойчивость микобактерий, что являлось основанием для исключения пациентов из анализа.

Таким образом, проведен анализ результатов лечения 72 пациентов, которые получали сопоставимые по числу препаратов схемы противотуберкулезной терапии с включением Трр в течение шести месяцев интенсивной фазы терапии и без его применения, далее пяти препаратов в фазе продолжения терапии до 18 месяцев основного курса лечения. Подбор препаратов осуществлялся согласно отечественным (Национальной ассоциации фтизиатров, 2013) и международным рекомендациям (ВОЗ, 2014) по лечению туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Две группы пациентов формировались с помощью метода рандомизации: I группа - с включением в состав комплексной химиотерапии тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в интенсивной фазе в течение шести месяцев ($n=37$); II группа – пациенты, получавшие только препараты по спектру лекарственной устойчивости МБТ ($n=35$). Всем пациентам в течение всего периода наблюдения через 2, 4, 6, 8, 12 и 18 месяцев лечения проводилось контрольное обследование с целью сравнения эффективности и безопасности применения схем терапии.

В главе описаны методы обследования, которые применялись в исследовании (сбор анамнеза, стандартный комплекс обследования с проведением анализов клинического минимума, с объективной оценкой клинической симптоматики и наличия сопутствующей патологии).

Комплекс этиологической диагностики включал: люминисцентную микроскопию, посевы мокроты на жидких и плотных средах, молекулярно-генетические методы определения мутации ДНК МБТ ускоренными методами с помощью тест-системы «ТБ-Биочип», ПЦР – технологии (ПЦР в режиме реального времени) с использованием картриджной системы Gene-Xpert. Исследования проводились совместно с к.м.н., доцентом В.Ю. Журавлевым в бактериологической лаборатории ФГБУ "СПб НИИФ" Минздрава России.

Рентгенологическое исследование включало обзорную рентгенограмму в прямой и боковой проекциях, мультисрезовую спиральную компьютерную томографию (МСКТ) с применением спирального компьютерного томографа.

Все больные получали этиотропную терапию с учетом данных лекарственной устойчивости МБТ. Назначались препараты 1-го (пиразинамид (Z), этамбутол (E)) и 2-го рядов (инъекционные аминогликозиды канамицин (Km) и амикацин (Am)) и полипептид (капреомицин - Cm), а также левофлоксацин (Lfx) или офлоксацин (Ofx), протионамид (Pto), этионамид (Eto), циклосерин (Cs)/теризидон (Trd), аминосалициловая кислота (PAS)). По результатам данных лекарственной чувствительности МБТ, полученным в ходе исследования, пациенты получали персонифицированный режим из шести ПТП.

В интенсивной фазе лечения у всех пациентов применялись схемы терапии с включением шести ПТП (Z + Km/ Am/Cm + Lfx/ Ofx + Cs/Trd + E/Pto + PAS – в 48,4% (35) случаев и Z + Lfx + Cm + Cs/Trd + E/PAS/Pto + Trp – в 51,6% (37) случаев). Через шесть месяцев лечения проводилась замена Trp на другой препарат согласно данным лекарственной устойчивости МБТ. Далее пациенты получали терапию до 18 месяцев основного курса лечения.

Анализ эффективности лечения осуществлялся на основании уменьшения симптомов интоксикации и респираторной симптоматики, прекращения

бактериовыделения по данным микроскопии и посевов на плотных и жидких средах, рентгенологической динамики и восстановления трудоспособности.

В исследовании разработана индексная оценка эффективности химиотерапии туберкулеза легких и электронная программа, которая основывается на балльной шкале динамики основных показателей эффективности (URL: <http://www.spbniif.ru/s/iet/>). Каждому признаку присвоен один балл. Индекс эффективности терапии сформирован из индексов купирования симптомов интоксикации (ИКИ), прекращения бактериовыделения (ИПБ), рентгенологической динамики (ИРД) и восстановления трудоспособности (ИВТ). Расчет индексов проводился по получению положительного результата лечения. Высокий индекс - от 21 до 19 ($18,5 \pm 2,1$) баллов, средний индекс – от 18 до 15 ($16,0 \pm 1,8$) баллов и низкий – от 14 и меньше ($12,9 \pm 1,3$) баллов.

Оценка нежелательных явлений на фоне терапии осуществлялась по принятой в международной практике пятибалльной шкале степени тяжести «Критерии оценки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)). Состояние щитовидной железы оценивали после появления соответствующей клинической симптоматики, подтвержденной эндокринологом. Комплекс обследования включал: ультразвуковое исследование размеров и структуры щитовидной железы, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т4).

Обработка материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0, а также с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Были использованы методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. При этом количественные данные рассчитывались в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Оценивалась частота положительных реакций с расчетом 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). При оценке различий качественных признаков использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

Статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$. Производился расчет показателя относительного риска (обозначаемого RR - Relative Risk) и отношения шансов (odds ratio, OR) развития нежелательных явлений. Значимой считалась величина относительного риска более 1,0.

Третья глава посвящена изучению эффективности лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью МБТ при включении Трр в схему химиотерапии в течение шести месяцев интенсивной фазы в комбинации с пятью препаратами согласно спектру лекарственной чувствительности возбудителя. Сравнение пациентов по основным параметрам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика групп пациентов по основным параметрам

Параметры	I группа (основная), n =37 (n /%)	II группа (сравнения), n =35 (n /%)
Средний возраст пациентов (M±m)	31 ± 11.8	32 ± 11.9
Инфильтративный туберкулез легких	24 (64,8%)	22 (62,8%)
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	7 (18,9%)	4 (11,4%)
Диссеминированный туберкулез легких	5 (13,5%)	7(20,1%)
Кавернозный туберкулез легких	1(2,8%)	2 (5,7%)
МЛУ МБТ	19 (51,3%)	17 (48,5%)
пре-ШЛУ МБТ	18 (48,6%)	18 (51,4%)
Сопутствующая патология	19 (51,3%)	22 (62,8%)

Как видно из таблицы 1, пациенты в группах были сопоставимы между собой по возрасту, клиническим формам заболевания, по спектру лекарственной чувствительности МБТ и наличию сопутствующей патологии.

В I группе (основной) за первые два месяца лечения выбыло 9 пациентов (24,4%) из-за развития нежелательных явлений на фоне приема Трр, что отражено на рисунке 1.

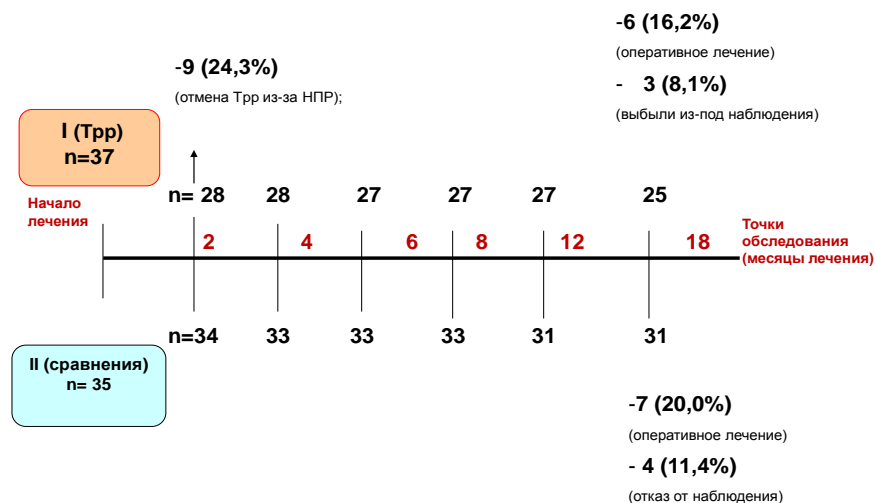


Рисунок 1. Число пациентов в точках обследования в течение всего периода наблюдения

Как представлено на рисунке 1, в обеих группах по одному пациенту отказались от участия в исследовании. По окончании шести месяцев химиотерапии в I группе насчитывалось 27 пациентов, во II группе – 33 пациента. В ходе исследования 13 пациентов (18,0%) выбыли на оперативное лечение в связи с сохранением деструкции в легочной ткани после окончания курса приема исследуемого препарата. В исследовании было проведено сравнение основных показателей эффективности в группах наблюдения. Результаты исследования по критерию прекращения бактериовыделения в группах через шесть месяцев лечения отражена на рисунке 2.

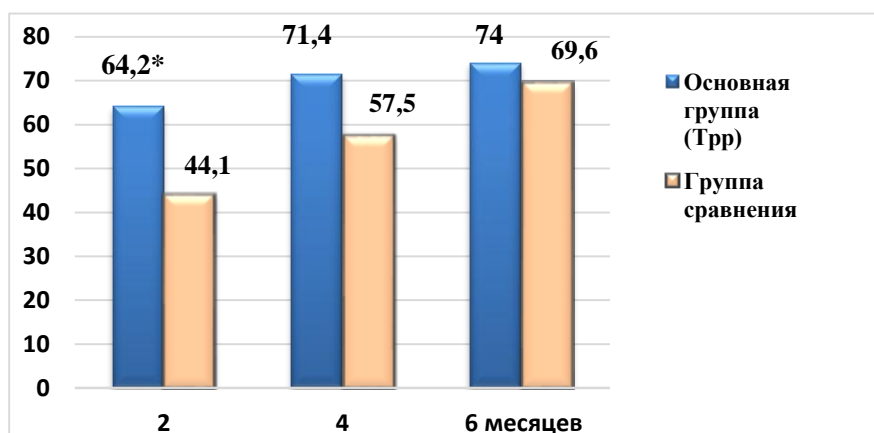


Рисунок 2. Динамика изменения результатов посева мокроты на жидких средах в группах через шесть месяцев лечения (%)

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей в группах в точках обследования

Как видно из представленных на рисунке 2 данных, прекращение бактериовыделения отмечалось уже через два месяца лечения достоверно чаще в основной группе, чем в группе сравнения. К шести месяцам лечения данная динамика в группах сравнения сохранилась. К окончанию основного курса терапии бактериовыделение имело место в единичных случаях в обеих группах.

Рентгенологическая динамика по критерию «закрытия полостей распада» в группах через шесть месяцев лечения представлена на рисунке 3.

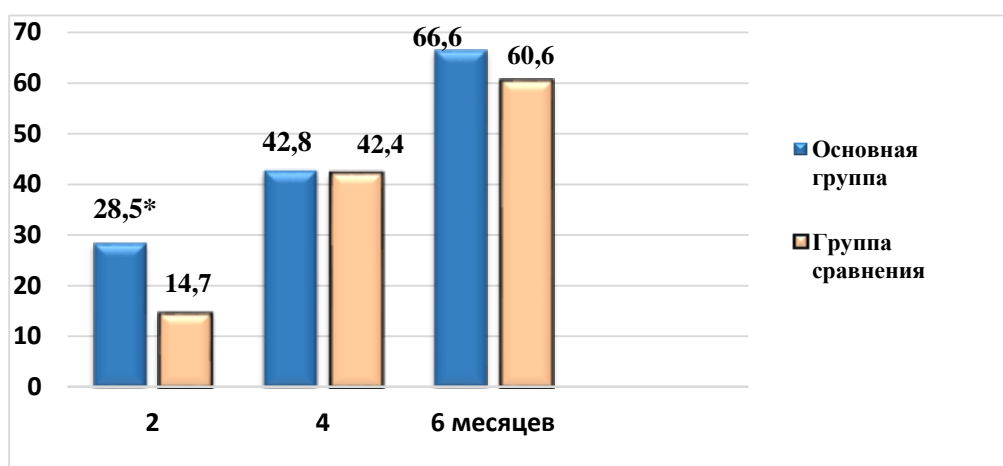


Рисунок 3. Динамика закрытия полостей распада в группах через шесть месяцев лечения (%)

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей в группах в точках обследования

Как видно из рисунка 3, по одному из основных критериев эффективности лечения через два месяца химиотерапии «закрытие полости распада» достоверно чаще наблюдалось в основной группе, чем в группе контроля (28,5% против 14,7%, где $\chi^2 = 4,01$, $p < 0,05$). После завершения лечения в I группе положительная рентгенологическая динамика получена чаще, чем в группе сравнения (88,0 и 64,5 соответственно).

Сравнительная оценка результатов лечения туберкулеза с МЛУ МБТ в двух группах по индексу эффективности терапии (ИЭТ) с применением

электронной программы «Оценка эффективности терапии туберкулеза легких» в течение основного курса проведена в точках контрольного обследования. Сравнение результатов высокого ИЭТ отражено на рисунке 4.

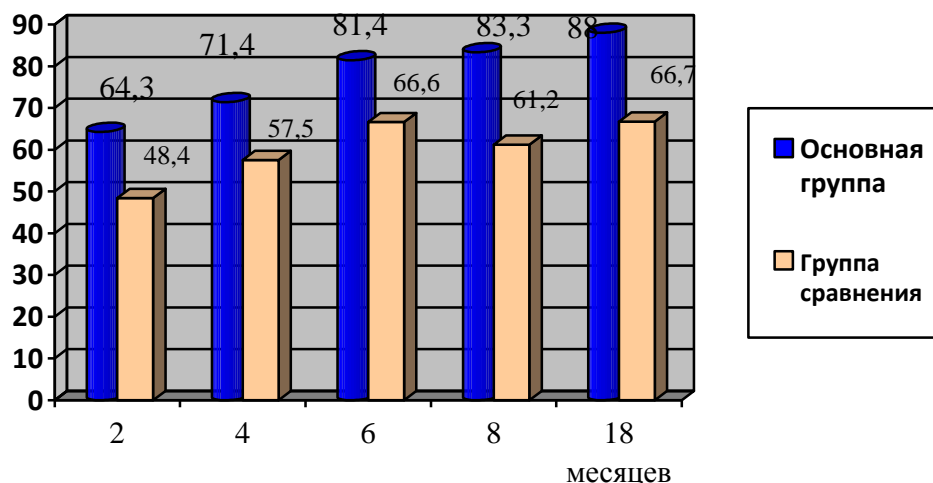


Рисунок 4. Сравнение высокого индекса эффективности терапии от 21 до 19 баллов в разных точках контрольного обследования

Как представлено на рисунке 4, эффективность лечения через два месяца была достоверно выше в I группе, чем во II (64,3 против 48,4, где $\chi^2 = 3,95$, $p < 0,05$). К окончанию основного курса высокий ИЭТ в I группе определялся на 22% чаще, чем в группе сравнения (88,0% (I) против 66,7% (II)).

Результаты исследования безопасности применения Трр в течение интенсивной фазы химиотерапии, а также сравнение спектра нежелательных явлений (НЯ) в I и II группах отражены в четвертой главе. У 9 (24,3%) пациентов после назначения Трр было отмечено появление гипертермии до 38-39 градусов, которая не купировалась анальгетиками, у 1 пациента отмечалась выраженная аллергическая реакция в виде кожной сыпи, у 2 человек развилась диарея с явлениями гипокалиемии, у 1 – повышение более чем в 5 раз уровня трансаминаз в крови (АЛТ и АСТ), что потребовало отмены препарата по медицинским показаниям.

В течение всего периода наблюдения в 86,5% случаев (32) в I группе и в 80,0% (28) - во II группе отмечались нежелательные явления, чаще всего

легкой и умеренной степени тяжести. Результаты мониторинга нежелательных явлений (НЯ) в группах по системам представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Спектр нежелательных явлений среди всех зафиксированных в обеих группах за шесть месяцев интенсивной фазы терапии

Нежелательные явления	Основная группа (n=32)			Группа сравнения (n=28)		
	n/%	RR	OR	n/%	RR	OR
Аллергические реакции	9 (28,1)	0,4	0,7	8(28,5)	0,2	0,03
Со стороны гепатобилиарной системы	10 (31,2)	0,4	0,6	17 (60,7)	0,5	0,9
Со стороны желудочно-кишечного тракта	13 (40,6)	0,3	0,5	18 (64,2)	0,5	0,9
Со стороны сердечно-сосудистой системы	9 (28,1)	0,4	0,5	7 (25,0)	0,2	0,3
Со стороны эндокринной системы (гипотиреоз)	16 (50,0)*	0,5	1,0	0	0	0
Со стороны крови и лимфатической системы	8 (25,0)	0,3	0,4	6 (21,4)	0,2	0,2
Со стороны скелетно-мышечной системы	3 (9,3)	0,3	0,3	7 (25,0)*	0,2	0,3
Со стороны нервной системы	11 (34,3)	0,2	0,3	16 (57,1)	0,5	0,8
Всего		0,9	6,4		0,8	4,0

Примечание: * $p < 0,01$ - при сравнении показателей в группах

Как представлено в таблице 2, в обеих группах зафиксированы нежелательные явления со стороны гепатобилиарной системы (в I группе – 31,2%, во II группе – 60,7%), со стороны желудочно-кишечного тракта (в I группе – 40,6%, во II группе – 64,2%). Однако достоверно чаще преобладали НЯ со стороны эндокринной системы ($p < 0,01$) в I группе и изменения со стороны скелетно-мышечной системы – во II группе.

В группе сравнения данных явлений не отмечалось ни в одном случае, что позволяет предположить возможную связь данной реакции с приемом Трр в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, у которых описано влияние на функцию щитовидной железы. Риск развития различных НЯ в группах примерно сопоставим, за исключением высокого показателя OR (1,0) гипотиреоза в основной группе. Данное нежелательное явление не описывалось ранее по результатам клинических исследований препарата на I-III фазах, и может быть обусловлено более длительными сроками его применения, чем объясняется отсутствие забора крови для определения уровня гормонов щитовидной железы перед началом терапии. Инструментальные и лабораторные обследования функции щитовидной железы осуществлялись при появлении у пациентов характерной для гипотериоза симптоматики после консультации эндокринолога.

Число выявленных случаев с отклонением уровня гормонов Т4 и ТТГ на разных сроках обследования отражено на рисунке 5.

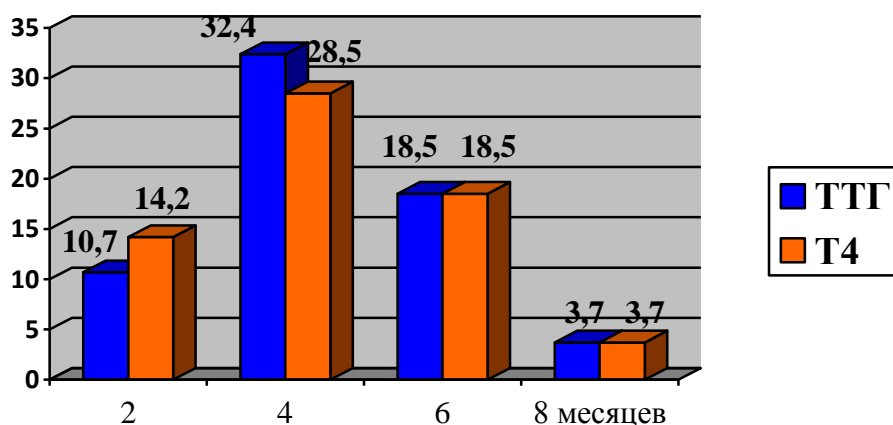


Рисунок 5. Отклонение уровня ТТГ и Т4 у пациентов I группы (%)

Примечание: * $p < 0,01$ - при сравнении с показателями в 2 месяца (%)

Из представленных на рисунке 5 данных видно, что максимальный пик нарастания ТТГ отмечался к четырем месяцам (32,4%), однако к шести месяцам (18,5%) уровень гормонов снижался. Аналогичная динамика отмечалась по изменению уровня Т4 (28,5% и 18,5% соответственно).

На фоне заместительной гормональной терапии (при приеме левотироксин натрия в дозе 25-100мкг в сутки за 30 мин до завтрака) клинические проявления гипотиреоза купировались в течение одной - двух недель, а лабораторные показатели нормализовались в течение шести – восьми недель после отмены препарата в 87,5% (14) случаев. НЯ со стороны функции щитовидной железы имели первую и вторую степень тяжести (т.е. не вызывали трудностей в повседневной деятельности и самообслуживании); при этом отмены исследуемого препарата или изменения схемы его приема не потребовалось ни в одном случае.

Полученные в результате настоящего исследования данные позволили разработать алгоритм применения Трр у больных со множественной лекарственной устойчивостью МБТ, который представлен на рисунке 6.



Рисунок 6. Алгоритм назначения тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлората в схеме терапии туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

Таким образом, полученные данные по уменьшению симптомов интоксикации и респираторной симптоматики, прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада демонстрируют высокую эффективность схемы терапии с применением препарата тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлората (Трр) в комбинации с противотуберкулезными препаратами. Включение Трр в схему терапии

позволяет прекратить бактериовыделение в 64,2% случаев уже через два месяца лечения и показывает высокий индекс эффективности к окончанию основного курса терапии туберкулеза с МЛУ МБТ в 88,0% случаев, что не сопровождается увеличением числа нежелательных явлений, за исключением развития вторичного гипотиреоза первой или второй степени тяжести через два - четыре месяца интенсивной фазы лечения. На основании полученных данных разработан алгоритм применения Трр у больных со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.

ВЫВОДЫ

1. Применение нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в течение шести месяцев в комбинации с препаратами первого и второго ряда позволяет достигнуть прекращения бактериовыделения через два месяца лечения достоверно чаще в I группе, чем без его применения в группе сравнения (в 64,2% - I и в 44,1% - II).
2. В группе пациентов, где в течение шести месяцев интенсивной фазы терапии применялся тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, высокий индекс эффективности основного курса лечения туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий определялся на 22% чаще, чем в группе без его применения.
3. В группах сравнения нежелательные явления (НЯ) регистрировались с одинаковой частотой (в 86,5% случаев - в I группе и в 80,0% - во II группе) и характеризовались легкой и средней степенью тяжести. Достоверно чаще преобладали НЯ со стороны эндокринной системы ($p < 0,01$) в I группе, на фоне применения Трр, и изменения со стороны скелетно-мышечной системы – в группе сравнения (II). Во второй группе в два раза чаще зафиксированы изменения со стороны гепатобилиарной системы (31,2% (I) против 60,7% (II)) и со стороны желудочно-кишечного тракта (40,6% (I) против 64,2% (II)).
4. Предложен новый алгоритм применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в схеме комбинированной терапии туберкулеза

легких с МЛУ МБТ с учетом данных анамнеза пациентов и уровня гормонов щитовидной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Включение тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в схему терапии туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий необходимо для сокращения сроков бактериовыделения к двум месяцам и закрытия полостей распада к шести месяцам лечения.
2. С целью комплексной унифицированной оценки результатов лечения пациентов на разных сроках контрольного обследования и к окончанию основного курса терапии туберкулеза с МЛУ МБТ рекомендовано применение индексной оценки эффективности.
3. Целесообразно проведение мониторинга уровня гормонов щитовидной железы (Т4 и ТТГ) на фоне применения Трр в течение шести месяцев интенсивной фазы терапии, а также назначение корректирующей терапии под наблюдением эндокринолога при появлении гипотиреоза.
4. Перед назначением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората показано проведение сбора эндокринологического анамнеза пациента о наличии заболеваний щитовидной железы, а также проведение комплексного обследования структуры щитовидной железы и определение уровня тиреотропного гормона и тироксина у пациентов с туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях,
рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской
Федерации**

1. Эволюция фтизиатрии - поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза / А.А. Старшинова, М.В. Павлова, П.К. Яблонский, Н.В. Сапожникова, Т.И. Виноградова, **И.В. Чернохаева**, Е.Н. Беляева // Практическая медицина. - 2014. - №7 (83). - С. 127-132.

2. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлозона) / **И.В. Чернохаева**, М.В. Павлова, А.А. Старшинова, Е.Н. Беляева, Н.В. Сапожникова, П.В. Гаврилов, В.Ю. Журавлев, Л.И. Арчакова, П.К. Яблонский // Практическая медицина. – 2015. –Т. 1, №3 (88). - С. 81-85.

3. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя/ М.В. Павлова, А.А. Старшинова, Н.В. Сапожникова, **И.В. Чернохаева**, Л.И. Арчакова, П.К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №12. - С.61-65.

4. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата перхлозон / П.К. Яблонский, Т.И. Виноградова, Ю.Н. Левашев, М.М. Павлова, Э.К. Зильбер, А.А. Старшинова, Н.В. Сапожникова, **И.В. Чернохаева**, Л.И. Арчакова, Н.В. Заболотных, М.Л. Витовская // Терапевтический архив. - 2016. - № 3.- С. 111-115.

5. Эффективность терапии туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий / М.В. Павлова, **И.В. Чернохаева**, А.А. Старшинова, Н.В. Сапожникова, Е.Н. Беляева, А.Л. Чужов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2016. - 94(8).- С.23-29.

Работы, опубликованные в других изданиях

6. Сравнительный анализ нежелательных реакций на фоне стандартной терапии туберкулеза органов дыхания при множественной лекарственной устойчивости возбудителя при включении препарата перхлозон / М.В. Павлова, А.А. Яковчук, **И.В. Чернохаева**, А.А. Старшинова, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова, П.К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2015. - №1. — С.209-210.

7. Confirmation of preclinical data on tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate in the clinical study / T. Vinogradova, M. Pavlova, A. Starshinova, N. Sapozhnikova, **I. Chernokhaeva** // Eur. Respir. J. – 2015. - Vol. 46, Suppl. 3, Sept. 1. – S.46-51.

8. Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis using tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (perchlozon) / **I. Chernokhaeva** , M. Pavlova, A.Starshinova , N. Sapozhnikova , E.Belaeva , V. Zhuravlev , L. Archakova, Piotr Yablonskii // International J. of technical research and applications. -2015. - Vol. 3. - P. 59-62.

9. Confirmation of preclinical studies data on tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (perchlozon) in clinic / M. Pavlova, T. Vinogradova, A. Starshinova, N. Sapozhnikova, **I. Chernokhaeva**, L.

Archakova, P. Yablonskii // International J. of Current Research. -2015. - Vol. 7(04). - P.14501-14505.

10. Спектр нежелательных реакций в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении препарата перхлорон / Е.Н. Беляева, **И.В. Чернохаева**, А.А. Старшинова, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова // Туберкулез и болезни легких: Материалы съезда фтизиатров России и 10-го съезда Российского общества фтизиатров 26-28 мая 2015 г., Воронеж. – 2015.- №7.- С.24-25.

11. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (перхлорона) / М.В. Павлова, **И.В. Чернохаева**, Е.Н. Беляева, А.А. Старшинова, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова, П.К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких: Материалы съезда фтизиатров России и 10-го съезда Российского общества фтизиатров 26-28 мая 2015 г., Воронеж. - 2015.- №7.- С.102-103.