

*На правах рукописи*

**Беляева  
Екатерина Николаевна**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ  
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

14.01.16 – фтизиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2018

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, институт дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующая

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

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

Защита состоится « 26 » июня 2018 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](http://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 « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В последнее время настоящую угрозу представляет неуклонный рост туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. В 2015 году было зарегистрировано 480 тысяч новых случаев туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ), из которых 9,5% составили пациенты с широким спектром устойчивости возбудителя. При этом эффективность лечения данного контингента пациентов во всем мире вызывает особые трудности и не превышает 52,0% при туберкулезе с МЛУ МБТ и 28,0% при широкой лекарственной устойчивости микобактерий (ШЛУ МБТ) (ВОЗ, 2016; Яблонский П.К. 2016; Самойлова А.Г., 2017).

В Российской Федерации при значительных успехах в борьбе с туберкулезом и при достижении снижения показателей заболеваемости и смертности в три и два раза соответственно отмечается неуклонный рост туберкулеза с МЛУ МБТ, где 52,1% составляют пациенты с ШЛУ МБТ (Нечаева О.Б., 2015; Васильева И.А., 2017).

Существенным вкладом в повышение эффективности лечения больных туберкулезом стало внедрение новых противотуберкулезных препаратов при условии ликвидации факторов, способствующих формированию более широкого спектра лекарственной устойчивости, в том числе уже к новым препаратам (Богородская Е.М., Иванушкина Т.Н., 2015; Борисов С.Е., 2016; Lienhardt C., 2015; Diel R., 2015; Mbuagbaw L., 2017).

С 2012 года в Российской Федерации был зарегистрирован тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон<sup>®</sup>, компания ОАО «Фармасинтез»). Благодаря усилиям сотрудников экспериментальной лаборатории НИИ фтизиопульмонологии под руководством профессора Виноградовой Т.И., привнесших, начиная с 1978 года по настоящее время, существенный вклад в изучение сначала активной субстанции препарата и далее его самого, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) успешно прошел все этапы клинических испытаний и был разрешен к применению в

клинической практике, а также был включен в клинические рекомендации Национальной ассоциации физиатров (Николаева С.В., 2015; Виноградова Т.Н. 1978-2016; Яблонский П.К., 2015).

**Степень разработанности темы исследования.** В последние годы исследованию новых противотуберкулезных препаратов уделяется большое внимание (Мишин В.Ю., 2014; Павлова М.В., 2015; Морозова Т.И., 2016; Kranzer K., 2015; Tupasi T., 2016).

Исследования препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората были начаты в конце 90-х годов и продолжаются до настоящего времени (Нечаева О.Б., 2015, Клинические рекомендации НАФ, 2015; Виноградова Т.И., Яблонский П.К., 2016). Результатами последних исследований доказано, что Трр обладает бактериостатическим эффектом, является новым тиосемикорбазоном и эффективность лечения больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при его применении в течение шести месяцев интенсивной фазы на 20,0% выше, чем без его включения в схему терапии (Можокина Г.Н., 2014; Чернохаева И.В., 2017; Николаева С.В., 2015; Dick T., 2015).

В настоящее время нет четких данных статистики о распространенности туберкулеза с ШЛУ МБТ, не выявлены факторы риска, которые приводят к низкой эффективности полихимиотерапии. Ранее не проводилась оценка эффективности и безопасности лечения туберкулеза легких с ШЛУ МБТ с включением Трр в схему терапии в течение восьми месяцев интенсивной фазы. Получение сведений о возможности применения исследуемого противотуберкулезного препарата в лечении туберкулеза легких с ШЛУ МБТ, а также данных о факторах, влияющих на низкую эффективность терапии у пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя, является необходимым в настоящее время, что и послужило основанием для настоящего исследования.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

**Задачи исследования:**

1. Изучить социальные, клинические, рентгенологические и лабораторные особенности больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и выявить факторы, которые влияют на низкую эффективность терапии заболевания.
2. Определить эффективность применения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в течение восьми месяцев интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.
3. Изучить туберкулостатическую активность крови на фоне химиотерапии с применением тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.
4. Выявить спектр нежелательных явлений на фоне химиотерапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в схему терапии туберкулеза легких в течение восьми месяцев.

**Научная новизна.** Впервые определены факторы, влияющие на эффективность полихимиотерапии у больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. Получены новые данные об эффективности применения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в течение восьми месяцев интенсивной фазы в составе комплексной химиотерапии и о влиянии туберкулостатической активности крови на эффективность химиотерапии с применением данного препарата. Впервые представлены сведения о регистрации в 40% случаев нежелательных явлений легкой и средней степени тяжести с преобладанием токсико-аллергических и нейротоксических реакций на фоне применения Трр в комбинации с другими противотуберкулезными и антибактериальными

препаратами, применяемыми в лечении туберкулеза легких при широкой лекарственной устойчивости возбудителя.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Впервые обоснована и доказана необходимость применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в комбинации с препаратами первого, второго и третьего рядов в схеме химиотерапии у пациентов с ШЛУ МБТ в течение восьми месяцев для повышения эффективности лечения и подготовки пациентов к хирургическому этапу лечения, а также доказана необходимость назначения Трр с учетом туберкулостатической активности крови, значения которой определяют высокую эффективность химиотерапии туберкулеза. Впервые даны рекомендации по повышению эффективности полихимиотерапии туберкулеза легких у пациентов с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза с учетом факторов экзогенной интоксикации и приверженности к лечению. Рекомендовано проведение мониторинга гормонов щитовидной железы, а также наблюдение невролога и эндокринолога при включении Трр в схему терапии в течение интенсивной фазы лечения для предотвращения развития нежелательных явлений.

### **Методология и методы исследования.**

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение общенаучных методов познания (сравнения, аналогий, абстрагирования). Методы исследования выбирались, исходя из постановки решаемых задач, с учетом особенностей исследуемых объектов (пациентов с туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя). В работе использована совокупность социологических, клинических, микробиологических, биохимических, лучевых и математико-статистических методов исследования. Эффективность терапии оценивалась по общепринятым критериям «прекращение бактериовыделения» и «закрытие полостей распада», лабораторным показателям системного воспаления, при изучении туберкулостатической пробы. Использовалась стандартная пятибалльная

шкала «Критерии оценки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), а также специально разработанная электронная программа "Балльная оценка эффективности лечения туберкулеза" (свидетельство о государственной регистрации № 2017662158 от 31.10.2017).

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Основными предпосылками низкой эффективности лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя являются следующие факторы: неэффективные курсы полихимиотерапии на предшествующих этапах лечения, низкая приверженность к терапии, влияние факторов экзогенной интоксикации (алкоголизма и табакокурения), что в совокупности приводит к развитию более тяжелого течения заболевания.
2. Применение тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя способствует повышению эффективности терапии по критериям «прекращение бактериовыделения» и «закрытие полостей распада».
3. Отсутствует четкая корреляция между степенью потенцирования и дозой вводимого тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, а также между степенью потенцирования и минимальной ингибирующей концентрацией Трр, который обладает способностью усиливать антимикобактериальное действие препаратов резервного ряда в отношении штаммов МБТ с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.
4. Нежелательные явления регистрировались в обеих подгруппах у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с одинаковой частотой и имели первую, вторую и третью степени тяжести. На фоне применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в комбинации с противотуберкулезными и антибактериальными препаратами преобладали токсико-аллергические, нейротоксические

нежелательные явления, тогда как в подгруппе сравнения преобладали нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта.

**Внедрение результатов работы в практику.** Основные положения диссертации внедрены в практику работы СПбГБУЗ «Городская туберкулезная 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 «Первый СПб ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России.

**Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов.** Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-лабораторных, рентгенологических исследований у 171 пациента с использованием необходимых методов диагностики, соответствующих поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа. Апробация диссертации проведена на Ученом совете ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 3 научные статьи - в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях различного уровня: на научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «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, 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, VI конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров



с международным участием (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017), на 25-ом и 26-ом конгрессах Европейского респираторного общества (ERS) (Амстердам, 2015; Лондон, 2016); на 7-ой конференции Союза по борьбе с туберкулезом в Европейском регионе (Братислава, 2016); на 47-ой конференции Союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Ливерпуль, 2016), на окружной научно-практической конференции с Всероссийским и международным участием «Современные технологии комплексной медицинской помощи больным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: реализация, развитие, резервы» (Екатеринбург, 2017).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки) и области исследований по пункту 3 - лечение туберкулеза органов дыхания.

**Личный вклад автора.** Автором определены цель и задачи работы, самостоятельно разработан дизайн исследования, проведен анализ отечественной и иностранной литературы, осуществлены обследование, ведение и анализ результатов обследования и лечения пациентов с туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, выполнен анализ и обобщение материала. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

**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 131 странице, содержит 5 таблиц, иллюстрирована 27 рисунками и клиническими примерами. Список литературы включает 105 отечественных и 118 зарубежных источников.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Результаты получены на основании статистического анализа данных анамнеза и обследования 171 больного с туберкулезом легких со

множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в возрасте от 18 до 65 лет. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол №28 от 02.12.14). Всем пациентам была разъяснена суть исследования, а также были получены информированные согласия. Исключались из исследования пациенты в возрасте до 18 и после 75 лет с наличием в анамнезе опухолевых заболеваний, тяжелых или хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации, с ВИЧ-инфекцией; при наличии непереносимости препаратов, применяемых в схеме терапии; с туберкулезом других локализаций, в т. ч. генерализованных форм, при необходимости оперативного лечения в период проведения интенсивной фазы терапии; при отсутствии согласия больного или его участие в других исследованиях.

На первом этапе пациенты были разделены на 2 группы (72 пациента со множественной лекарственной устойчивостью МБТ – I группа, 99 пациентов с широкой лекарственной устойчивостью МБТ – II группа), что позволило провести статистический анализ и выявить факторы, влияющие на низкую эффективность терапии. Далее пациенты II группы были разделены на подгруппы: Па (основная), которым в схему терапии включался тиюреидо-иминометилпиридиния перхлорат в течение восьми месяцев, и Пб (сравнения) – без применения исследуемого препарата. В каждой подгруппе схема лечения состояла из семи противотуберкулезных препаратов. Внутри подгрупп проведена оценка эффективности терапии с учетом различных сроков заболевания у пациентов с впервые выявленным (В\В) и длительно страдающих туберкулезом (контингенты (К)).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В анализ включены данные 171 больного с туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в возрасте от 18 до 65 лет, которые получали лечение с 2013 по 2016 годы на базе отделений терапии туберкулеза легких ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава

России, СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер». Структура клинических форм туберкулеза легких (ТЛ) у пациентов представлена на рисунке 1.

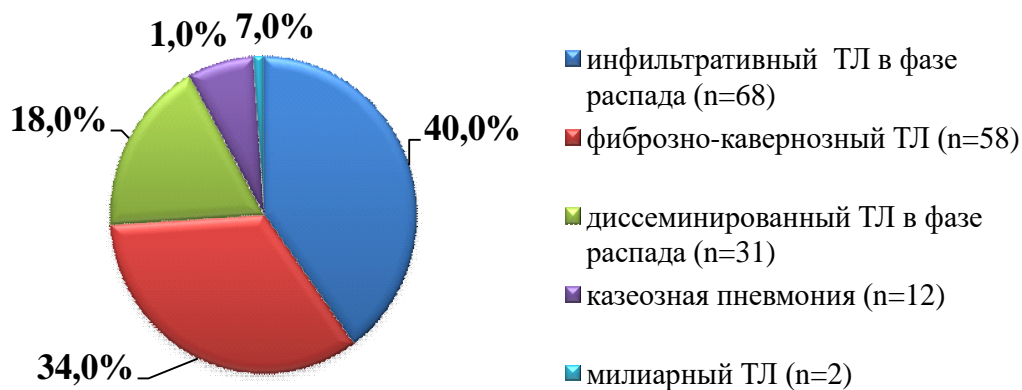


Рисунок 1 - Структура клинических форм туберкулеза легких (% , n)

Из данных, представленных на рисунке 1, видно, что в структуре клинических форм заболевания обследуемых пациентов преобладал инфильтративный туберкулез легких в фазе распада (40,0%) и фиброзно-кавернозный (34,0%) туберкулез легких (ТЛ).

У каждого второго пациента имелось инфекционное заболевание – хронический вирусный гепатит С или В, в половине случаев - их сочетание (50,0% (85)). Более трети больных имели поражения желудочно-кишечного тракта в виде хронического гастрита, холецистита или панкреатита вне обострения (38,0% (65)). В половине случаев преобладали социально дезадаптированные пациенты, ведущие асоциальный образ жизни и не имеющие социальных гарантий (пенсии, инвалидности). Четверть больных имела инвалидность II или I групп (46,0% (27)). Наиболее часто встречалась лекарственная устойчивость к этамбутолу - 76,0% (129), офлоксацину - 72,2% (123), канамицину - 71,0% (121) и этионамиду\протионамиду - 66,0% (113).

Все больные получали этиотропную терапию с учетом данных лекарственной чувствительности МБТ. В схему лечения включались препараты, к которым была сохранена чувствительность возбудителя: пиразинамид (Z), этамбутол (E), полипептид (капреомицин (Cm)),

левофлоксацин (Lfx), протионамид (Pto)/этионамид (Eto), циклосерин (Cs)/теризидон (Trd), аминосалициловая кислота (PAS)), а также амоксициллин + клавулановая кислота (Amox/Clv)) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Trp).

В группе с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий пациенты были распределены на две подгруппы с учетом включения в схему полихимиотерапии препаратом Trp. В основной подгруппе (IIa) применялась схема Trp+Lxf +Z +PAS +Cm + Cs/Tzd + Amox/Clv /Pto/Et/ E, в подгруппе сравнения (IIb) –Lxf +Z +PAS +Cm + Cs/Tzd + Amox/Clv+ Pto/Et/ E. В каждой подгруппе схема терапии состояла из семи препаратов.

Всем пациентам была проведена оценка социального статуса, комплексное клиническое, бактериологическое, лабораторное и рентгенологическое обследование, а также рассчитан индекс коморбидности (Чарлстона). Эффективность терапии оценивалась по общепринятым критериям «прекращение бактериовыделения» и «закрытие полостей распада», а также с применением индексной оценки эффективности химиотерапии туберкулеза (свидетельство № 2017662158 от 31.10.2017) во II группе.

Бактериологический комплекс обследования включал стандартные методы. Молекулярно-генетические методы определения мутации ДНК МБТ проводились с помощью тест-системы «ТБ-Биочип», ПЦР – технологии (ПЦР в режиме реального времени) с использованием картриджной системы Gene-Xpert. Общепринятое рентгенологическое исследование было дополнено проведением мультисрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Характеристику воспалительного процесса в сыворотке крови исследовали с определением уровня церулоплазмينا (ЦП), гаптоглобина (ГП),  $\alpha_1$ -кислого гликопротеина (АГП), активности  $\alpha_1$ -протеазного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ), активности аденозиндезаминазы (АДА) и эластазы (Эл). Применялась

туберкулостатическая проба (ТСП) для оценки *ex vivo* активности комплекса вводимых пациенту препаратов (на пике их концентрации в крови) в отношении выделяемого пациентом штамма МБТ. Для проведения ТСП применяли метод микроразведений в 96-луночном планшете FLUOstarOptima по методике, разработанной О.А. Маничевой и Б.И. Вишневым (2008). Фрагменты работы по изучению реактантов острой фазы выполнены совместно с к.б.н. М.Е.Дьяковой и к.б.н. Д.С.Эсмедляевой, по изучению туберкулостатической пробы - совместно с д.б.н. О.А.Маничевой и к.м.н. Н.В.Сапожниковой.

Оценка нежелательных явлений на фоне терапии проводилась по пятибалльной шкале степени тяжести «Критерии оценки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (СТСАЕ)).

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  $\chi^2$  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.

Согласно полученным данным, выявлены достоверные различия в группах по длительности течения заболевания и приверженности к лечению, что представлено на рисунке 2.

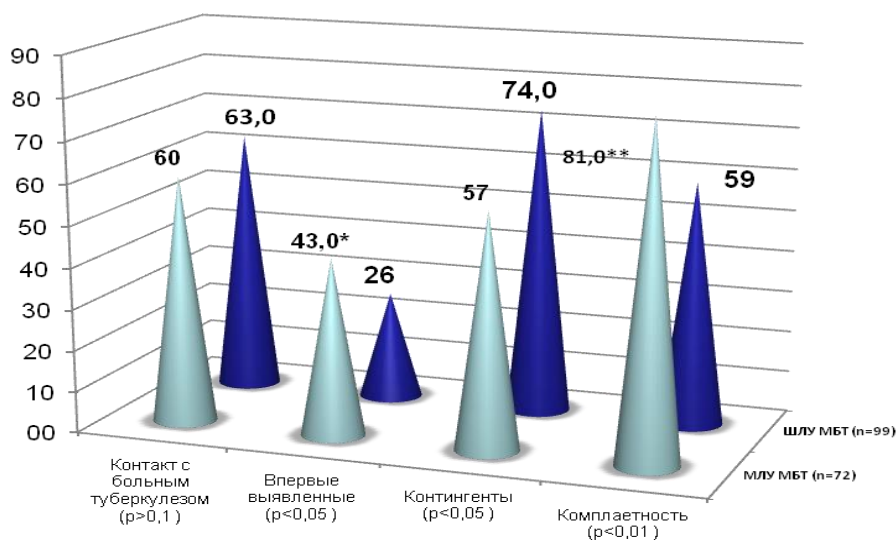


Рисунок 2 – Результаты сравнения данных анамнеза в группах (%)

Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении двух групп

Во II группе у больных туберкулезом легких (ТЛ) с ШЛУ МБТ в сравнении с пациентами I группы (МЛУ МБТ) достоверно чаще определялась длительность заболевания более года (74,0%), низкая эффективность лечения на предшествующем этапе (30,5%), а также низкая приверженность к терапии до выявления ШЛУ МБТ (59,0%). Сроки лечения до выявления ЛУ в обеих группах оказались сопоставимы.

Социальный портрет пациентов в обеих группах значительно не отличался. Были получены данные о достоверном преобладании факторов экзогенной интоксикации у больных ТЛ с ШЛУ МБТ (II) (алкогольной зависимости (56,0% (55)) и табакокурения (89,0% (88),  $p < 0,05$ ).

У больных II группы с ШЛУ МБТ определялась выраженность клинических проявлений заболевания, которая сопровождалась изменениями системного воспалительного ответа и достоверным повышением уровня активности фермента АДА.

На следующем этапе проводилось сравнение эффективности и безопасности лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной

устойчивостью микобактерий при включении Трр в схему терапии в основной подгруппе (IIa, n=50)) и без его применения в течение восьми месяцев в комбинации с другими препаратами в подгруппе сравнения (IIb, n=49).

После окончания интенсивной фазы лечения в подгруппах прекращение бактериовыделения зафиксировано во IIa подгруппе в 51,0% (24) случаев, что сопоставимо с подгруппой сравнения (IIb) (в 56,0% (25)).

Достоверных различий по закрытию полостей распада в подгруппах получено не было (13,0% во IIa подгруппе против 15,0% в подгруппе сравнения (IIb)).

Поскольку пациенты значительно различались по срокам выявления и по длительности предыдущего лечения, проведено сравнение результатов эффективности лечения у пациентов с впервые выявленным (В/В) и длительно страдающих (контингенты) туберкулезом легких с ШЛУ МБТ, результаты которого представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Эффективность химиотерапии туберкулеза легких в подгруппах с учетом длительности заболевания

Критерии эффективности ХТ	Основная подгруппа (IIa) (+Трр) n=47				Подгруппа сравнения (IIb) (без Трр) n=45			
	IIa В/В (n=11)		IIaК (n=36)		IIb В/В (n = 11)		IIb К (n= 34)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Прекращение бактериовыделения	6	<b>55,0*</b>	10	28,0	5	<b>46,0</b>	9	26,5
Закрытие полостей распада	3	<b>27,3</b>	0	-	2	<b>18,0</b>	2	6,0

Примечание:

- \*  $p < 0,05$  - при сравнении показателей в подгруппах IIa В/В и IIaК;
- В/В-впервые выявленные, К-контингенты

Как видно из таблицы 1, в основной подгруппе у впервые выявленных пациентов (IIa (B\B)) при применении исследуемого препарата (Трр) в схеме полихимиотерапии прекращение бактериовыделения было зафиксировано достоверно чаще, чем в подгруппе сравнения, так же как закрытие полостей распада.

В основной подгруппе (с применением Трр) рассасывание очаговых и инфильтративных изменений с уменьшением размеров деструкций в легочной ткани также достоверно чаще отмечалось у впервые выявленных больных ТЛ (IIa (B\B)), по сравнению с контингентами (IIaК) (30,0% против 10,0% соответственно, где  $p < 0,01$ ).

Сравнительный анализ эффективности терапии в обеих подгруппах к восьми месяцам лечения, согласно индексной оценке, представлен на рисунке 3.

Высокий индекс эффективности терапии (ИЭТ) (19-21 балл) определялся в основной подгруппе достоверно чаще, чем в подгруппе сравнения (31,0% (15), против 13,3% (6) соответственно, где  $\chi^2 = 4,05$ ,  $p < 0,05$ ).

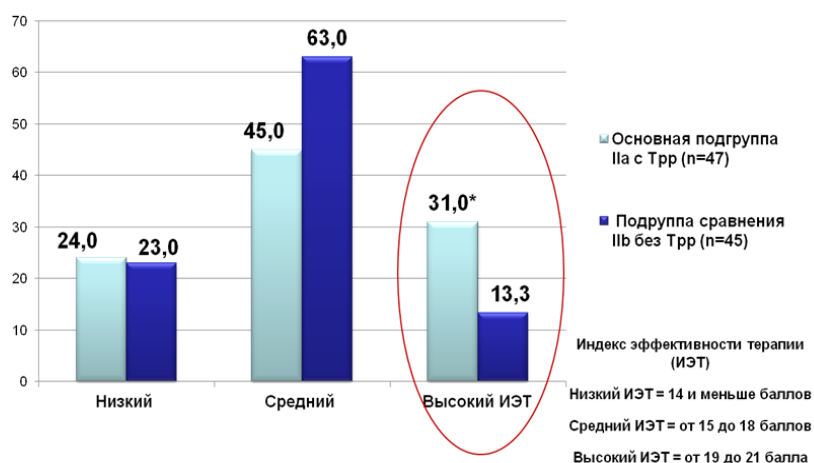


Рисунок 3 - Общая оценка индекса эффективности терапии (ИЭТ) туберкулеза легких в подгруппах к окончанию интенсивной фазы лечения(%)  
 Примечание: \*  $p < 0,05$  - при сравнении показателей в подгруппах



На основании туберкулостатической пробы (ТСП) проводилось определение потенцирующей активности тиюреидоиминометилпиридиния перхлората при его включении в схему лечения ТЛ с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, что представлено на рисунке 4.

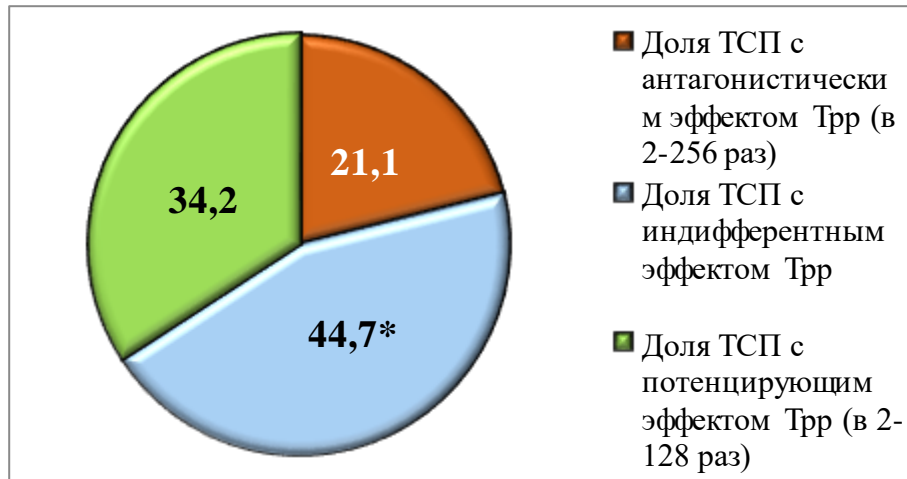


Рисунок 4 – Соотношение эффектов Трр в подгруппе IIIa (%)

Примечание: \*  $p < 0,05$  - достоверная разница при сравнении ТСП препарата Трр

Как представлено на рисунке 4, Трр может оказывать как потенцирующее (34,2%) (Lxf, PAS, Cm, Cs, Amox/Clv), так и антагонистическое действие на препараты, применяемые в схеме терапии (Lxf, PAS, Cm, Cs, Amox/Clv, в 21,1%), что необходимо учитывать в клинической практике при отсутствии эффекта от терапии при применении Трр.

Для подтверждения полученных данных было проведено изучение корреляционной зависимости между высоким индексом эффективности (ИЭ) лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ и показателями ТСП на фоне применения Трр и сроками прекращения бактериовыделения. Данные представлены на рисунке 5.

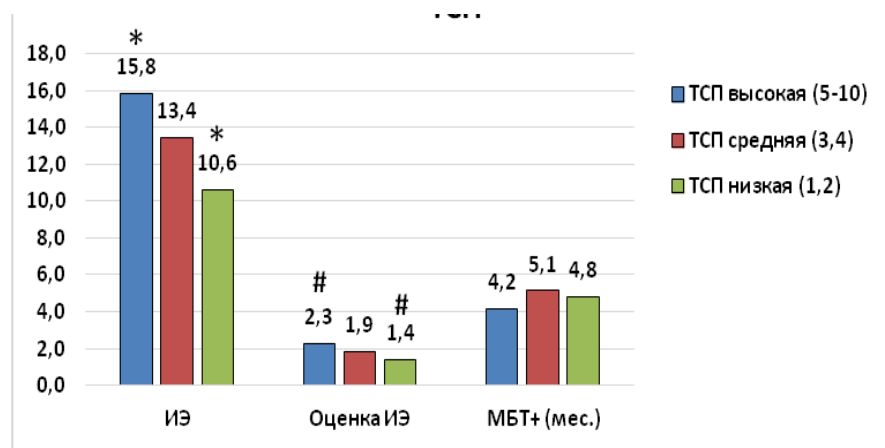


Рисунок 5 - Средние величины ИЭ, оценки ИЭ, длительности бактериовыделения (МБТ+) при различных уровнях ТСП

Примечание: \* U,  $p < 0,05$  – различия значимы

По данным, представленным на рисунке 5, были получены данные о зависимости между показателями ТСП и индексом эффективности лечения туберкулеза легких. На фоне введения Трр была обнаружена корреляция ИЭ и величин ТСП (выраженных в  $\log_2$ ):  $r=0,409$ ,  $p=0,011$ , что говорит о достаточной информативности метода ТСП.

Согласно одной из задач исследования, проводилось изучение безопасности применения Трр при включении его в интенсивную фазу терапии у пациентов с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (II). Нежелательные явления регистрировались в обеих подгруппах с одинаковой частотой (основная IIa (40,0%) ( $n=20$ ), сравнения IIb (58,0%) ( $n=28$ ) от общего количества пациентов). При развитии тяжелых НЯ пациенты выбывали из исследования – 3 пациентов в основной подгруппе (агранулоцитоз-1, токсико-аллергическая реакция – 2).

В основной подгруппе достоверно чаще преобладали аллергические реакции - 40,0% (8) (кожная сыть и зуд); нейротоксические проявления - 40,0% (8) (головная боль, чувство тревоги); лекарственный гипотиреоз - 25,0% (5). В подгруппе сравнения достоверно часто определялись НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, изжога, отсутствие

аппетита, иногда рвота) - в 53,0% (15) случаев. Процент рассчитывался от общего числа всех развившихся НЯ в каждой из подгрупп.

В настоящем исследовании были получены данные об эффективности и безопасности применения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората у людей, страдающих туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Было доказано, что включение Трр в схему комбинированной терапии туберкулеза легких с ШЛУ МБТ в течение восьми месяцев не позволяет добиться существенной разницы по сравнению с комбинацией препаратов, применяемых по спектру лекарственной чувствительности МБТ без его включения в схему терапии, однако получен достоверно более выраженный положительный эффект на экссудативный компонент воспаления, по данным рентгенологического обследования, что позволяет осуществить подготовку пациентов к хирургическому этапу лечения.

При этом необходимо учитывать, что Трр может оказывать как выраженное потенцирующее действие на другие препараты (Lxf, PAS, Cm, Cs, Амох/Clv), применяемые в схеме терапии, в 34,0% случаев, так и обратное - антагонистический эффект в 21,1% случаев, что может снижать эффект от проводимой терапии и требует дальнейшего изучения. Полученные данные диктуют необходимость проведения туберкулостатической пробы до назначения препарата, что позволит осуществлять персонализированный подход к лечению и прогнозировать эффективность терапии.

Впервые были получены данные о безопасности применения Трр в схеме терапии с другими препаратами первого, второго и третьего рядов в течение восьми месяцев интенсивной фазы терапии. Было доказано, что частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) легкой и средней степени тяжести на фоне приема Трр и без его включения в схему терапии не отличалась, однако среди НЯ в основной подгруппе отмечалось достоверное

преобладание токсико-аллергических реакций (40,0%), нейротоксических проявлений (40,0%) и эндокринных нарушений (гипотиреоз) (25,0%).

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя характеризуются длительностью заболевания более одного года (74,0%), низкой комплаентностью к терапии (59,0%), низкой эффективностью лечения на первоначальном этапе (30,5%), выраженностью симптомов интоксикации и респираторной симптоматики, которые сопровождаются изменением показателей системного воспаления.
2. Применение тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в схеме терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких позволяет получить повышение индекса эффективности лечения достоверно чаще, чем без его применения (31,0% против 13,3%,  $p < 0,01$ ).
3. По данным туберкулостатической активности крови тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат в комбинации с препаратами (Lxf, PAS, Cm, Cs, Amox/Clv), применяемыми для лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ, может оказывать как потенцирующий эффект (в 34,2%), так и антагонистическое действие (в 21,1% случаев). Также была выявлена взаимосвязь индекса эффективности терапии и величины туберкулостатической пробы.
4. Общее число нежелательных явлений в течение восьми месяцев интенсивной фазы лечения в подгруппах не отличалось. В основной подгруппе на фоне терапии с применением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората отмечались нежелательные явления легкой и средней степеней тяжести в виде аллергических реакций (40,0%), нейротоксических явлений (40,0%) и гипотиреоза (25,0%).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендовано включение тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в схему терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий в течение восьми месяцев, что позволяет повысить эффективность лечения у каждого третьего больного с впервые выявленным туберкулезом и подготовить больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий к хирургическому этапу лечения.
2. Необходимо проведение туберкулостатической пробы перед включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в схему лечения, что позволит правильно оценить действие препарата в схеме терапии и прогнозировать общую эффективность лечения пациентов с туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя.
3. Ведение пациентов с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в схему полихимиотерапии необходимо осуществлять с проведением мониторинга показателей гормонов щитовидной железы под контролем эндокринолога, невролога, а также с контролем общих аллергических реакций.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведенное диссертационное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с применением отечественного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората. Важным направлением является углубленный анализ взаимодействия Трр с конкретными противотуберкулезными препаратами, используемыми в схемах лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с целью отбора оптимальных сочетаний. Необходимо более подробно изучить отдаленные результаты применения

Трр у пациентов с туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Прикладным аспектом дальнейшей разработки проведенного исследования является изучение эффективности применения Трр в комплексной химиотерапии больных внелегочными локализациями и генерализованными формами туберкулеза, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, 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. Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* / **Е.Н. Беляева**, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедляева, М.М. Назаренко, Н.В. Сапожникова, А.А. Старшинова // Журнал Инфектологии. - 2017.- Т. 9, № 4.- С. 31-36.

3. Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / **Е.Н. Беляева**, И.В. Чернохаева, Н.В. Сапожникова, М.М. Назаренко, А.А. Старшинова, П.К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2017. - №4. – С.51-56.

### Работы, опубликованные в других изданиях

4. Спектр нежелательных реакций в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении препарата перхлзон / **Е.Н. Беляева**, И.В. Чернохаева, А.А. Старшинова, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - С.24-25.

5. Применение Перхлорона в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / **Е.Н. Беляева**, А.А. Старшинова, М.В. Павлова, Т.Б. Потепун, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, Л.И. Арчакова // VIII съезд фтизиатров и пульмонологов Узбекистана: тезисы докл. - Ташкент, 2015. - С.122.

6. Сравнение клинико-рентгенологической характеристики туберкулеза при множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя / **Е.Н. Беляева**, А.А. Старшинова, М.В. Павлова, Т.Б. Потепун, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, Л.И. Арчакова // VII ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международ. участием: тезисы докл. - М., 2015. - С.43.

7. Эффективность лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоимино-метилипидиния перхлората в составе комбинированной полихимиотерапии / И.А. Чернохаева, М.В. Павлова, **Е.Н. Беляева**, А.А. Старшинова, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова, П.К. Яблонский // IV Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докл. - СПб., 2015. - С.201.

8. Опыт применения перхлорона в лечении туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью МБТ / **Е.Н. Беляева**, Т.Б. Потепун, Т.Ю. Супрун, А.А. Старшинова // IV Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докл. - СПб., 2015. - С.153.

9. Новые возможности лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / **Е.Н. Беляева**, Т.Ю. Супрун, Т.Б. Потепун, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, А.А. Старшинова // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2016. - №3. - С.38-45.

10. Лабораторное обоснование персонифицированной химиотерапии МЛУ/ШЛУ туберкулёза: туберкулостатическая проба / О.А. Маничева, М.З. Догонадзе, О.Н. Зубрий, Н.С. Соловьева, Н.В. Сапожникова, **Е.Н. Беляева**, А.А. Старшинова, Б.И. Вишневский // V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докл. - СПб., 2016. - С.140.

11. Особенности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких в зависимости от устойчивости штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам / М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедляева, **Е.Н. Беляева** // V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докл. - СПб., 2016. - С.70.

12. Efficiency of MDR-TB therapy with the use of thioureidoiminomethylpyridinii perchlorate / A. Starshinova, M Pavlova, E.

Istomina, **E. Belaeva**, I. Chernokhaeva, P. Yablonskiy // ERS International Congress 2016, London, 3-7 September. - P.1917.

13. Эффективность лечения туберкулеза легких с применением тиоуреидоиминопиридиния перхлората в комплексной терапии у пациентов с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Перспективы / **Е.Н. Беляева**, И.А. Чернохаева, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, Т.Б. Потепун, А.А. Старшинова, П.К. Яблонский // VI Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докл. - СПб., 2017. - С.32.

14. Индексная система оценки эффективности лечения туберкулеза легких с включением нового противотуберкулезного препарата / И.В. Чернохаева, **Е.Н. Беляева**, Д.Н. Афонин, А.А. Старшинова, П.К. Яблонский // VI Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докл. - СПб., 2017. - С.246.

15. Эффективность лечения и определения туберкулостатической активности перхлорона у пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом органов дыхания / **Е.Н. Беляева**, А.А. Старшинова, О.А. Маничева, М.З. Догондзе, О.Н. Зубрий, Н.С. Соловьева, Н.В. Сапожникова, Б.И. Вишневский // Медицинская иммунология. - СПб., 2017. - С.139.