

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ПЕРХЛОЗОН. МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ И УСТРАНЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Е.С. Ершова^{1,2}, А.Л.Турик¹, М.В. Павлова², Е.А. Ревякин¹

THE EFFECTIVENESS AND THE SAFETY OF COMBINED TUBERCULOSIS TREATMENT REGIMENS USING THE DRUG PERCHLOZON. METHODS OF FORECASTING, PREVENTION AND ELIMINATION OF ADVERSE EVENTS

E.S. Ershova, A.L. Turik, M.V. Pavlova, E.A. Revjakin

В статье представлены результаты рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя с применением противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат. Изучены частота возникновения и спектр нежелательных явлений. Выполнен углубленный анализ отдельных побочных реакций и их причинно-следственная связь с различными компонентами комбинированных режимов лечения. Представлены алгоритмы и рекомендации по прогнозированию, профилактике и коррекции наиболее часто встречающихся осложнений лекарственной терапии.

Ключевые слова: туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя, эффективность лечения туберкулеза, противотуберкулезные препараты, перхлорзон, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, нежелательные явления, лекарственный гипотиреоз, лекарственная аллергия

The article presents the results of a randomized clinical trial to study the effectiveness of treatment of drug-resistant tuberculosis with the use of the anti-tuberculosis drug thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon, Tpp). The frequency of occurrence and the spectrum of adverse events studied. An in-depth analysis of individual adverse reactions and their causal relationship with various components of the combined treatment regimens carried out. Presented algorithms and recommendations for predicting, preventing, and correcting the most common complications of drug therapy.

Keywords: drug-resistant tuberculosis, effectiveness of tuberculosis treatment, thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, perchlozone, adverse events, drug hypothyroidism, drug allergy

Введение

К концу 2018 года доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя среди вновь выявленных больных в Российской Федерации достигла 35%, что значительно превышает аналогичный показатель в Европейском регионе (18%). Среди ранее леченных российских пациентов МЛУ *M. tuberculosis* (МБТ) регистрируют в 71% случаев, что почти в 4 раза выше общемирового показателя [12]. Такая тенденция диктует необходимость совершенствования

подходов к лечению данной группы больных, обосновывает востребованность всестороннего изучения комбинированных режимов химиотерапии в ракурсе безопасности и переносимости как важнейших предикторов успешности лечения. Первостепенной остается задача по повышению эффективности специфической терапии туберкулеза с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

Относительно новый противотуберкулезный препарат – тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, под торговым

¹ КУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер».

² ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.

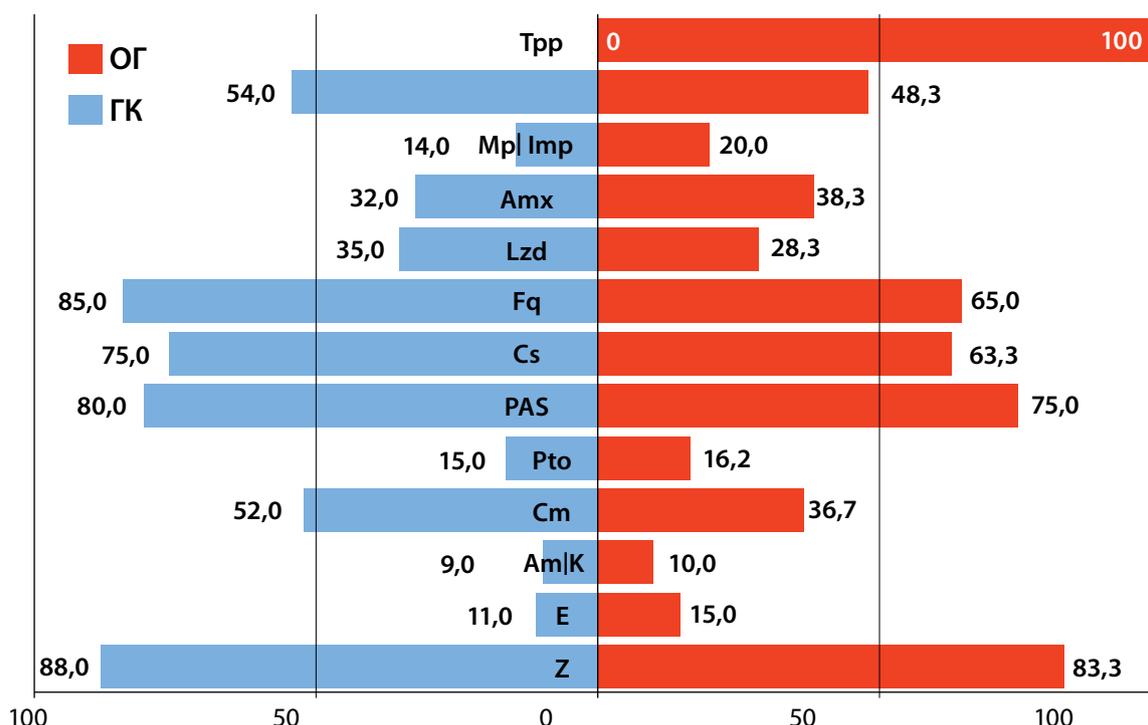


Рис. 1. Компоненты комбинированных режимов химиотерапии (%)

названием Перхлзон (разработка отечественной компании АО «Фармасинтез»), зарегистрирован и разрешен к применению в Российской Федерации с 2013 года [4]. Препарат показал удовлетворительный профиль безопасности как на экспериментальном [10, 11], так и на клинических (I–II фаза) этапах исследования [11]. С 2015 года тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат рекомендован Российским обществом фтизиатров для использования в составе комбинированных режимов химиотерапии туберкулеза с пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ [7] и стал активно применяться в большинстве регионов нашей страны. За пятилетний период клинической практики накоплен значительный опыт по применению препарата. Российские исследователи представили обобщенные данные, отражающие сравнительно высокую клинико-рентгенологическую и бактериологическую эффективность режимов химиотерапии, содержащих тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, относительно традиционных режимов [1, 8]. В то же время авторы акцентируют внимание на повышении частоты отдельных нежелательных явлений в группах исследования [1, 2, 5, 9]. А так как успех химиотерапии и приверженность больных к лечению напрямую коррелируют с переносимостью противотуберкулезных препаратов [3, 6, 12, 13], актуальной остается необходимость детального изучения причин и характера нежелательных явлений, установление их причинно-следственных связей с приемом тех или иных лекарственных средств, разработка алгоритмов прогнозирования, профилактики и коррекции побочных эффектов.

Цель исследования

Оценка терапевтической эффективности и определение частоты и характера нежелательных явлений при включении в схему лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя тиюреидоиминометилпиридиния перхлората; проведение детального анализа отдельных побочных реакций с установлением их причинно-следственной связи с различными компонентами комбинированных режимов химиотерапии, разработка алгоритмов и рекомендаций по прогнозированию, профилактике и коррекции осложнений терапии, непосредственно связанных с приемом тиюреидоиминометилпиридиния перхлората.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 125 пациентов, страдающих туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя, проходившие стационарное лечение (8 мес.) в отделении терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ КУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер» в период с 2015 по 2018 год. Группа состояла из 100 (80%) мужчин и 25 (20%) женщин в возрасте от 20 до 62 лет (M = 41 ± 21 год, Mo = 39 лет).

В структуре туберкулеза преобладали диссеминированные (56,0%) и инфильтративные (16,8%) формы заболевания. Чаще всего туберкулезному процессу сопутствовали (табл. 1) заболевания гепатобилиарной системы (42,4%), ВИЧ-инфекция (39,2%), патология желудочно-кишечного тракта (27,2%) и наркотическая и/или алкогольная зависимость (23,2%).

Таблица 1. Сопутствующая патология у включенных в исследование больных

Сопутствующие заболевания	Основная группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 65)		Всего (n = 125)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Не имели	6	10,0	7	10,8	13	10,4
Кардиоваскулярные заболевания	7	11,7	8	12,3	15	12,0
Заболевания почек	2	3,3	3	4,6	5	4,0
Сахарный диабет и иная эндокринная патология	7	11,7	6	9,2	13	10,4
Наркотическая и/или алкогольная зависимость	13	21,7	16	24,6	29	23,2
Гепатобилиарные заболевания	28	46,7	25	38,5	53	42,4
Гастроинтестинальные заболевания	16	26,7	18	27,7	34	27,2
ВИЧ-инфекция	23	38,3	26	40,0	49	39,2

Основную группу (ОГ) составили 60 пациентов, которые принимали тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) в сочетании с 4–5 резервными ПТП 2-го (Lfx/Mfx/Sfx, Pto/Eto, PAS, Cs/Trd, Cm/Am/Km, Bq) и 3-го ряда (Amx, Lzd, Imp/Мр). Этамбутол (Е) и пиперазид (Z) назначали при сохраненной чувствительности к ним. В группу контроля (ГК) вошли 65 пациентов, получавшие аналогичные (рис. 1) основной группе комбинации из 5–6 ПТП, за исключением Трр.

У всех пациентов, включенных в исследование, до начала лечения зарегистрировано бактериовыделение, подтверждена множественная (МЛУ) или широкая (ШЛУ) лекарственная устойчивость МБТ (посев на питательные среды Левенштейна-Йенсена / Финн-2 или в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960). У впервые выявленных больных проводили обязательный молекулярно-генетический скрининг мутаций, ассоциированных с МЛУ МБТ (картриджная технология GeneXpert и мультиплексная ПЦР в режиме реального времени с использованием реактивов «Синтол» RIF). Группы пациентов были сопоставимы по спектру лекарственной устойчивости МБТ (рис. 2).

Эффективность лечения оценивали по двум основным критериям – прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада в легочной ткани. Контроль бактериовыделения проводили ежемесячно (люминесцентная микроскопия и посев из двух образцов мокроты) на протяжении всего курса лечения. Контроль рентгенологической динамики выполняли один раз в два месяца (обзорная рентгенография и МСКТ органов грудной клетки).

Мониторинг нежелательных явлений (НЯ) осуществляли с помощью клинического наблюдения (сбор жалоб, общий осмотр, термометрия, измерение АД), лабораторных (общий и биохимический анализ крови, определение в плазме Т4 и ТТГ, электролитного спектра) и инструментальных (ЭКГ, УЗИ щитовидной железы с цветовой доплеровской картографией на аппарате Mindray DC-8 Exp) исследований. Общий и биохимический анализы крови выполняли ежемесячно, исследование

Т4, ТТГ, УЗИ щитовидной железы – один раз в 2–3 месяца, а также при возникновении клинико-лабораторных показаний.

Вид и степень тяжести НЯ регистрировали согласно «Общей терминологии критериев нежелательных явлений» (ОТКНЯ), версия 5.0 (2017). Для определения степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» применяли шкалу

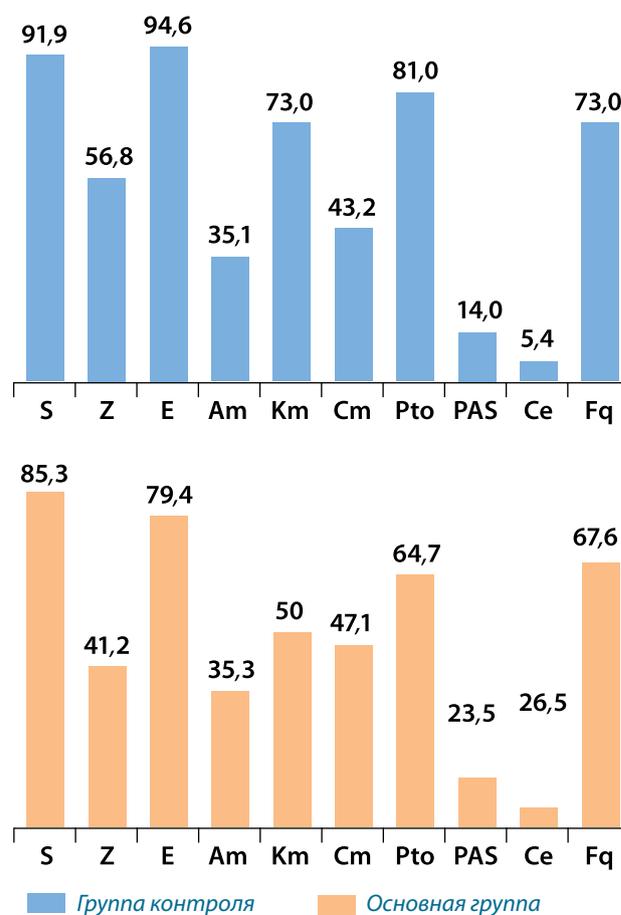


Рис. 2. Лекарственная устойчивость МБТ в группах исследования (%)

Таблица 2. Общий рентгенологический индекс и доля деструктивных процессов

Группа больных	Наличие деструктивных изменений в легких				Общий рентгенологический индекс								Применялась коллапсотерапия или клапанная бронхоблокация	
	нет		есть		ОРИ 0		ОРИ 1		ОРИ 2		ОРИ 3			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГК (n = 65)	9	13,8	56	86,2	2	3,0	33	50,8	25	38,5	5	7,7	8	14,3*
ОГ (n = 60)	15	25,0	45	75,0	3	5,0	31	51,7	20	33,3	6	10,0	6	13,3*
Всего (n = 125)	24	19,2	101	80,8	5	4,0	64	51,2	45	36,0	11	8,8	14	13,9*

* – из числа больных, имевших деструктивные изменения.

Наранжо, представленную в методических рекомендациях, предложенных Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в 2008 году.

В основной группе Трр назначали спустя 5 суток от начала специфического лечения, для более точного определения причинно-следственной связи с назначением препарата, в случае развития нежелательных явлений. Для достоверно связанных с Трр НЯ дополнительно использована классификация типов (ABCDE) побочных эффектов, разработанная ВОЗ (WHO, 2017).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы Statistica 8, включая расчет доверительных интервалов с помощью критерия Пирсона (χ^2), анализ абсолютных и относительных величин, показателей вариационного ряда, относительного риска (RR) и отношения шансов (OR).

Результаты исследования и обсуждение

Эффективность лечения

В основной группе полный интенсивный курс лечения привел к прекращению бактериовыделения у 87,6% (52 чел.) пациентов (рис. 3), что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля (66,2%, 43 чел.). У 22 (33,8%) пациентов ГК бактериовыделение сохранялось по истечении 8-месячной интенсивной этиотропной терапии, что потребовало у части больных пролонгации стационарного лечения, у другой – применения радикальных оперативных технологий.

Уже к концу 2-го месяца лечения прекращение бактериовыделения в основной группе отмечали почти в 2 раза чаще, чем в группе контроля. Средний срок санации мокроты для ОГ составил 2,9 мес. (Me = 3, Mo = 2), а для ГК – 3,6 мес. (Me = 3, Mo = 3).

Вторым критерием эффективной химиотерапии обозначены регрессия патологических изменений (рассасывание и уменьшение зон инфильтрации, уменьшение количества и уплотнение туберкулезных очагов) и закрытие полостей распада у пациентов, имевших деструктивные изменения на старте лечения. В ряде случаев (полидеструктивные процессы) при сохранении полостей как положительную динамику рассценивали их уменьшение. С помощью индексной рентгенологической оценки (рис. 4) специфического процесса у каждого больного был определен терапевтический потенциал изолированной медикаментозной терапии и выделена группа больных, рубцевание полостей у которых невозможно без применения вспомогательных методик (искусственный пневмоторакс, искусственный пневмоперитонеум, клапанная бронхоблокация).

Более чем ¼ больных в каждой из групп имели деструкцию легочной ткани (табл. 2). Распространенные процессы с крупными полостями распада (ОРИ 3) встречались не много чаще (на 2,3%) в основной группе, которая включала меньшую долю пациентов с деструктивными изменениями. Коллапсотерапевтические методы ликвидации деструкции

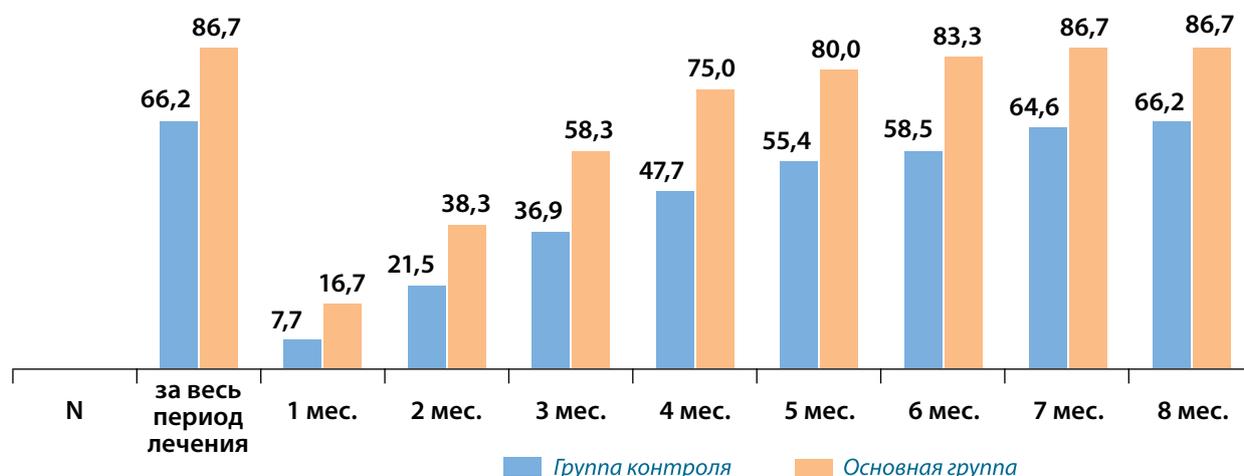


Рис. 3. Показатель прекращения бактериовыделения на различных сроках лечения (%)

Критерий оценки	Общий рентгенологический индекс (ОРИ) – суммарное количество баллов	Примеры
<p>Индекс протяженности процесса:</p> <ul style="list-style-type: none"> • односторонний долево́й – 1 балл; • односторонний – 2 балла; • двусторонний – 3 балла. <p>Индекс деструктивных изменений:</p> <ul style="list-style-type: none"> • деструктивные изменения отсутствовали – 0 баллов; • 1-2 мелкие (до 1 см) деструкции – 1 балл; • множественные деструкции, но размеры максимальной не превышают 2,5 см – 2 балла; • одна или множественные деструкции размером от 2,5 до 4 см – 3 балла; • одна или множественные полости крупных размеров (более 4 см) – 4 балла. 	<p>Суммарная оценка 1-2 балла (ОРИ 0) – пациент имеет односторонний или двусторонний процесс без деструктивных изменений, терапевтический потенциал на фоне консервативного лечения высокий, целевой срок прекращения бактериовыделения – 1 мес. от начала терапии.</p> <p>Суммарная оценка 2-4 балла (ОРИ 1) – пациент имеет хороший терапевтический потенциал на фоне консервативной терапии, целевой срок прекращения бактериовыделения – 1-2 месяца от начала лечения, альтернативные методики лечения не требуются.</p> <p>Суммарная оценка 5-6 баллов (ОРИ 2) – пациент имеет удовлетворительный терапевтический потенциал на фоне консервативной терапии, целевой срок прекращения бактериовыделения – 3-4 месяца от начала лечения, дополнительно показана коллапсотерапия.</p> <p>Суммарная оценка 7 баллов (ОРИ 3) – пациент имеет низкий терапевтический потенциал на фоне консервативной терапии, без дополнительной коллапсотерапии и хирургического лечения достижение стойкого прекращения бактериовыделения маловероятно.</p>	 <p>2 балла (ОРИ 1)</p> <p>5 баллов (ОРИ 2)</p> <p>7 баллов (ОРИ 3)</p>

Рис. 4. Шкала индексной рентгенологической оценки туберкулезного поражения органов дыхания

применялись с относительно одинаковой частотой в различных группах.

На момент окончания интенсивной фазы лечения в группе контроля рубцевание полостей достигнуто у 25% (14 из 56 чел.), в основной группе – у 26,7% (12 из 45 чел.) пациентов с деструкцией легочной ткани. Достоверных различий по показателю рубцевания между группами не выявлено ($p > 0,05$). Однако при оценке рентгенологического эффекта (закрытие полости распада) в конце 4-го месяца лечения ОГ (13,3%, 6 чел.) значительно опередила ГК (5,4%, 3 чел.) без применения коллапсотерапии.

Средняя продолжительность лечения до момента закрытия полостей распада в основной группе составила $5,0 \pm 0,7$ мес. ($Me = 5$, $Mo = 5$), в группе контроля – $6,5 \pm 0,67$ мес. ($Me = 7$, $Mo = 8$). Важно отметить, что в основной группе все случаи рубцевания произошли не позднее 6 месяцев от момента начала лечения.

У 63 (84%) из 75 пациентов с сохраняющейся к окончанию интенсивной фазы терапии деструкцией отмечена стойкая положительная рентгенологическая динамика. Отрицательная динамика наблюдалась у 2 пациентов (6%) основной и 4 (9,5%) – контрольной группы.

Из числа больных, не имевших распада легочной ткани на момент начала лечения, у 95,8% (23 чел.) была отмечена положительная рентгенологическая динамика (100% в основной и

88,9% в контрольной группе) в виде частичного рассасывания, уплотнения очагов, уменьшения объема инфильтрации легочной ткани.

Безопасность терапии

В ходе наблюдения те или иные НЯ были зарегистрированы у 70,4% (88 чел.) больных. При этом в основной группе побочные реакции встречались в 58,3% (35 чел.), а в группе контроля – в 69,2% (45 чел.) случаев. Достоверных различий по частоте возникновения НЯ между группами не выявлено (95%ДИ 0,298–1,298, $p > 0,05$).

В структуре осложнений терапии (рис. 5) преобладали желудочно-кишечные расстройства (36,3%). Реже и примерно с равной частотой отмечали гепатобилиарные нарушения (16,3%) и дерматологические реакции (15%). Эндокринно-обменные и психоневрологические нарушения встречались в 13,8% случаев.

В группе контроля расстройства пищеварительной и гепатобилиарной системы развивались чаще (на 8,6 и 3,5% соответственно) (рис. 5). Напротив, в основной группе относительно превалировали дерматологические реакции (на 3,8% больше). При статистическом анализе достоверных различий по всем классам НЯ между группами не выявлено ($p > 0,05$ для всех категорий НЯ). До 68% нежелательных реакций в основной группе имели 1-ю и 2-ю степень тяжести согласно градации ОТКНЯ (таблица 3).

Таблица 3. Оценка тяжести НЯ в группах исследования

Степень тяжести НЯ		Группа больных		Всего
		ГК (n = 65)	ОГ (n = 60)	
1-я степень	абс.	25	20	45
	%	55,6	57,1	56,3
2-я степень	абс.	17	10	27
	%	37,7	28,6	33,8
3-я степень	абс.	3	4	7
	%	6,7	11,4	8,8
4-я степень	абс.	–	1	1
	%	–	2,9	1,3
5-я степень	абс.	–	–	–
Всего	абс.	45	35	80

Далее нами детально рассмотрены отдельные группы НЯ, составляющие весомую долю в структуре осложнений лекарственной терапии и упомянутые в результатах исследований других авторов [1, 2, 6, 9].

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта, как правило, развиваются на прием первых доз ПТП и могут быть

отнесены к нежелательным явлениям типа А, являются предсказуемыми и связаны с фармакологической активностью лекарственных средств. С практической точки зрения эти НЯ, наряду с аллергическими, являются основной причиной отказа пациента от дальнейшего приема препарата, так как имеют «яркую субъективную окраску», психологически истощают больного, приводят к нарушению режима питания и потере массы тела. В условиях назначения многокомпонентной ПТП часто не удается точно установить причину диспепсических расстройств, так как большинство ныне известных ПТП могут вызывать НЯ в виде изжоги, тошноты, рвоты, тяжести или боли в эпигастрии, отсутствия аппетита, вздутия живота, спазмов кишечника, диареи или задержки стула. Определены наиболее типичные для отдельных ПТП «комплекты жалоб», которые позволят заподозрить «виновный» препарат (рис. 6).

Констатация определенной причинно-следственной связи (ПСС) исключается в связи с тем, что исследуемая группа пациентов принимала одновременно более двух ПТП. В каждом втором наблюдении лечение было дополнено лекарственными средствами, не входящими в перечень противотуберкулезных.

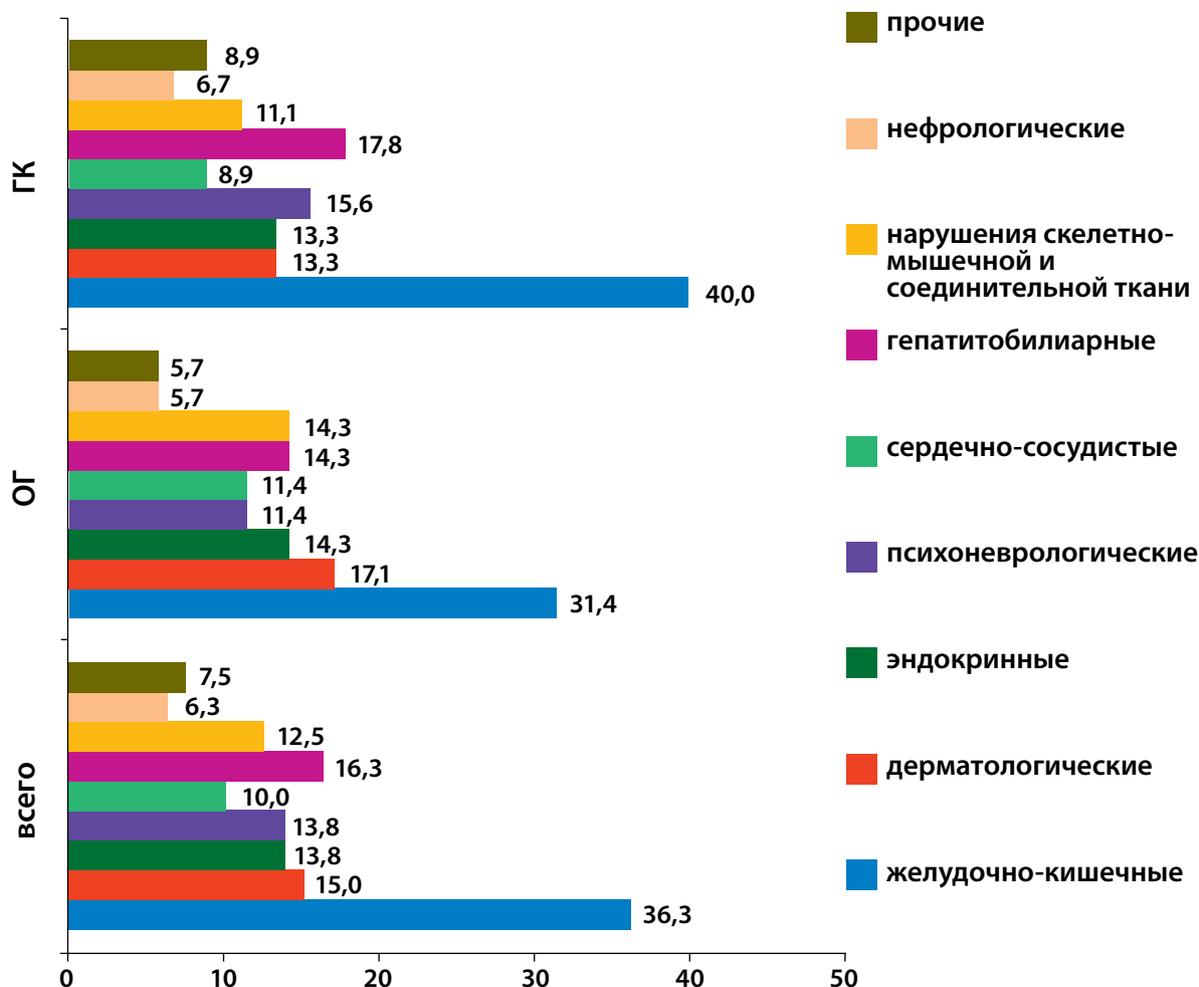


Рис. 5. Структура нежелательных явлений в группах исследования (%)

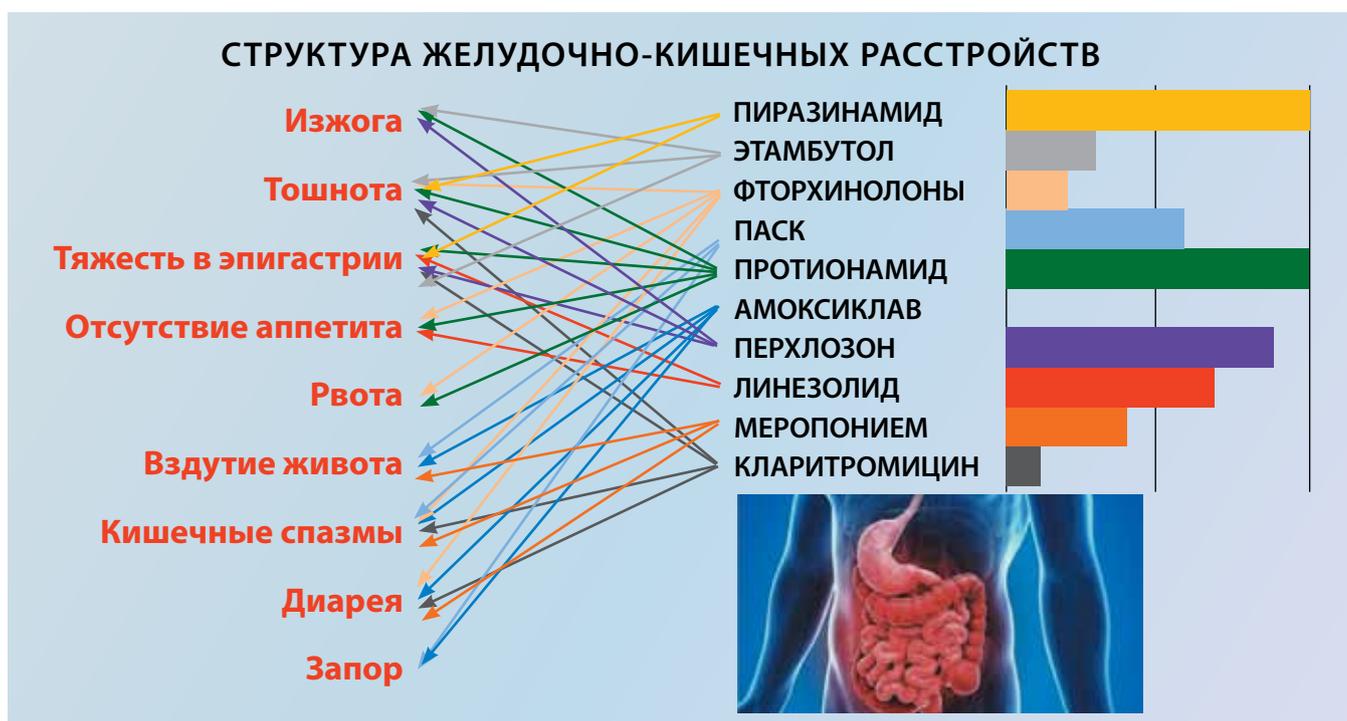


Рис. 6. Карта желудочно-кишечных расстройств

Установление вероятной ПСС с приемом Трр на практике стало возможным при отсроченном его назначении (спустя 5 суток от начала приема основной схемы лечения).

Вероятная ПСС желудочно-кишечных расстройств с приемом тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората установлена лишь в 4,5% случаев. Для сравнения – НЯ вероятного характера на прием протионамида, ПАСК и амоксиклава зафиксированы в 26,9, 20,9 и 16,4% соответственно (рис. 7). Ведущие жалобы (изжога, тошнота, рвота, боль в животе) возникали на первый прием Трр и сохранялись в отсутствие

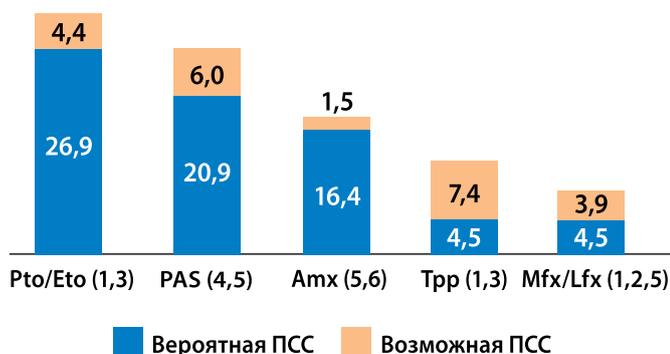


Рис. 7. Причинно-следственная связь нежелательных явлений с противотуберкулезными препаратами (%)

В скобках указаны преобладающие симптомы:

- 1 – тошнота, рвота
- 2 – изжога
- 3 – тяжесть в желудке, ощущение переполнения
- 4 – вздутие живота
- 5 – дискомфорт или боль в животе
- 6 – диарея

симптоматической терапии и даже при снижении дозы препарата. В большинстве случаев (86%) назначение ингибитора протонной помпы (омепразол), блокатора гистаминовых H2-рецепторов (ранитидин) и противорвотных средств (метоклопрамид, домперидон) приводило к исчезновению или значительному снижению интенсивности диспепсии.

Дерматологические реакции в основной группе отмечены в 17,1% (6 чел.) случаев, что на 3,8% чаще, чем в группе контроля. Статистически достоверной разницы между группами не выявлено (95%ДИ 0,393–4,598, $p > 0,05$). В 4 из 6 случаев они имели достоверную и определенную ПСС с приемом Трр и развились в течение 3–4 часов после приема препарата. Клинические данные осложнения проявлялись в виде мелкоточечной зудящей сливной кожной сыпи (рис. 8 а, б) преимущественно на груди, лице, конечностях. У двух пациентов сыпь сопровождалась затрудненным дыханием и «спастическим» кашлем (2–3-я степень тяжести по ОТКНЯ). При назначении антигистаминной терапии, бронхолитических средств НЯ регрессировали у всех пациентов, но при повторном назначении возникали вновь. Еще у одного развилась картина отека Квинке (4-я степень тяжести по ОТКНЯ), что потребовало оказания неотложной помощи. Таким образом, индивидуальная непереносимость Трр стала главным фактором, препятствующим его дальнейшему приему и в отдельных случаях представляла угрозу жизни пациента.

Определенный интерес для нас имели еще два случая дерматологических реакций, которые развились не в начале, а на 10–14-й день приема Трр. Клинически определялись



Рис. 8. Варианты дерматологических реакций, вызванных Трр

тотальная гиперемия кожи с ощущением покалывания, головокружение, стеснение в груди, тахикардия и гипотония, чувство беспокойства и страха.

Такие симптомы не укладывались в рамки «типичной» аллергической реакции. При детальном расспросе пациентов установлена временная связь НЯ с употреблением алкоголь-содержащих напитков. После проведения курса симптоматической терапии у обоих пациентов на фоне возобновления приема Трр и отказа от алкоголя НЯ не повторилось. Эти наблюдения позволили считать развившиеся осложнения дисульфирамподобной реакцией (реакция, вызванная взаимо-

действием лекарственного средства и алкоголя), не имеющей никакой связи с аллергией или идиосинкразией.

Эндокринные расстройства в виде гипотиреоза зафиксированы у 5 (14,3%) пациентов основной группы и 6 (13,3%) пациентов группы контрольной. Статистически значимых различий между группами не выявлено (OR = 1,25, 95%ДИ 0,350–4,467 $p > 0,05$). Первые признаки данного осложнения манифестировали через $3,7 \pm 0,6$ мес. терапии. Лабораторные отклонения (повышение уровня ТТГ, снижение Т4) заметно опережали (в среднем на 2–3 недели) клинические признаки гипотиреоза (часто – вялость, сонливость, сухость кожи, выпадение волос, повышение чувствительности к холоду, реже – одутловатость лица, запор). Так как режимы химиотерапии помимо Трр включали другие препараты, обладающие тиреотоксичностью (протионамид и аминосалициловую кислоту), а НЯ имели отсроченный характер, определить ПСС связь с Трр не представлялось возможным. Для установления препарата, наиболее вероятно вызвавшего гипотиреоз, пациенты были разделены на группы (табл. 4).

При сопоставлении частоты наступления гипотиреоза при лечении больных туберкулезом в анализируемых группах с использованием анализа таблиц сопряженности 6×2 получено значение $\chi^2 = 14,547$, число степеней свободы = 4, $p < 0,01$. Разница в возникновении гипотиреоза достоверно значима. Полученные данные позволяют сделать выводы о том, что основным фактором риска развития гипотиреоза у больных туберкулезом, получающих антибактериальную терапию, является прием Pto. Гипотеза была проверена при сопоставлении группы, принимавшей Трр ± PAS ± Pto, с группой, получавшей Pto ± PAS. Разница в возникновении гипотиреоза достоверно незначима (95%ДИ 0,391–4,018, $p > 0,05$). Среди пациентов, получавших Pto в любых комбинациях (кроме комбинации с Трр), гипофункция щитовидной железы встречалась в 4,6 раза чаще (RR = 4,607).

При аппаратном исследовании плазмы крови на содержание ТТГ и свободного Т4 отклонения были выявлены у 11 (8,8%) пациентов из 125. Клинические проявления гипотиреоза разной степени выраженности наблюдались у 10 (90,9%) больных, имеющих лабораторные отклонения. Уровень свободного Т4 (норма 9,0–22,0 пмоль/л) колебался в пределах 3,8–6,9 пмоль/л (M = 5,5 пмоль/л). Для основной группы среднее значение Т4 составило 5,7, а для группы кнтроля – 5,2 пмоль/л. Повышение ТТГ (норма 0,34–5,6 мМЕ/мл) ограничено интервалом от 6,3–48,6 мМЕ/мл (M = 14,3 мМЕ/мл).

Таблица 4. Частота гипотиреоза при различных комбинациях противотуберкулезных препаратов (абс.)

Гипотиреоз	Комбинация ПТП						Итого
	Pto	Pto+PAS	Трр	Трр+PAS	Трр+PAS+Pto	Комбинации других препаратов	
Гипотиреоз (-)	16	23	27	15	11	22	114
Гипотиреоз (+)	2	2	–	1	6	–	11
Всего	18	25	27	16	17	22	125

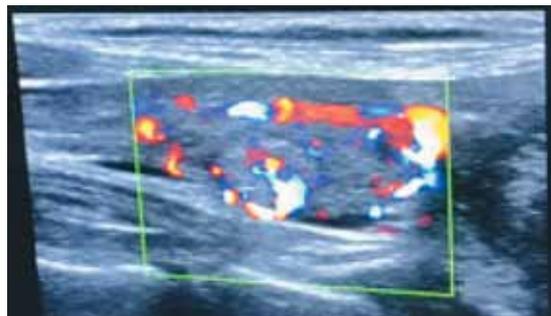
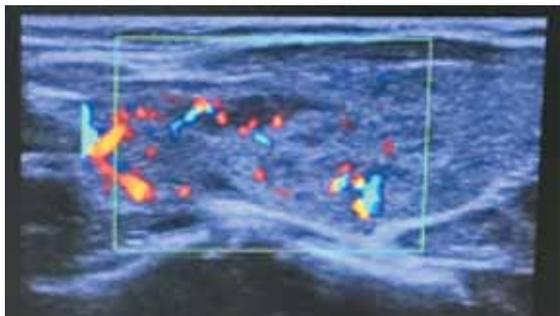


Рис 9. Ультразвуковое доплеровское картирование щитовидной железы (а – до лечения, б – спустя 3 мес. лечения)

УЗ-сканирование щитовидной железы у пациентов с лабораторными признаками гипотиреоза позволило выявить диффузные изменения у 4 (36%), узловые образования у 2 (18,2%), коллоидные кисты у 3 (27,3%) и отсутствие структурных изменений у 2 пациентов (18,2%). Среди больных (114 чел.) с нормальными показателями ТТГ и Т4 на протяжении всего курса лечения у 34 (29,8%) на 3–4-м месяце терапии наблюдали УЗ-признаки гипертрофии щитовидной железы (рис. 9) при нормальном кровотоке органа до начала лечения. В группе пациентов с «лабораторным» гипотиреозом таких наблюдений не было. Таким образом, усиление кровотока щитовидной железы можно рассматривать как компенсаторную (адаптивную) реакцию на динамическое снижение уровня Т4, предупреждающую развитие гипотиреоза.

Из 11 пациентов с медикаментозным гипотиреозом 9 (81,8%) имели дефицит массы, а 8 (72,7%) являлись лицами женского пола. Эти гендерно-соматические особенности породили предположение о том, что на развитие гипотиреоза щитовидной железы влияют не столько прием тиреотоксичных ПТП, сколько исходное состояние организма пациента, его компенсаторные возможности и пол. При статистическом анализе установлено, что среди женщин гипотиреоз развивался достоверно чаще ($p < 0,05$, RR = 10,7), чем среди мужчин. Стартовое (до начала лечения) среднее значение индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с гипотиреозом составило 17,8, без гипотиреоза заметно выше – 22,8. Компенсаторная гиперперфузия щитовидной железы при нормальных показателях Т4 и ТТГ наблюдалась у каждого третьего мужчины и у каждой восьмой женщины в общей группе исследования.

Выводы

1. Применение тиауреидоиминометилпиридиния перхлората в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ- и ШЛУ МБТ достоверно повышает ($p < 0,05$) эффективность лечения по показателю прекращения бактериовыделения с 66,2 до 87,6% и сокращает срок конверсии мокроты с 3,6 до 2,9 месяца.

2. Трр не оказывает существенного влияния на рентгенологическую регрессию специфических туберкулезных изменений и закрытие полостей распада. Определяющими

факторами по данному критерию являются индекс распространенности туберкулезного процесса и активность применения вспомогательных технологий (ИП, ИПП и КББ). В то же время рубцевание деструкции в основной группе происходило на 1,5–2 мес. раньше, чем в группе контроля.

3. Включение Трр в состав многокомпонентного режима химиотерапии достоверно не повышает ($p > 0,05$) как общую частоту нежелательных явлений, так и частоту побочных реакций отдельных классов. Основная доля НЯ, развившихся в процессе лечения комбинациями резервных ПТП с Трр, отнесены к 1-й (55,9%) и 2-й (26,9%) степеням тяжести (ОТКНЯ) и могли быть купированы симптоматическими средствами без отмены препарата.

4. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта признаны основной причиной отказа пациентов от приема ПТП. В то время как роль Трр (вероятная ПСС) в развитии данного класса НЯ определялась лишь в 4,5% случаев. А прямая связь диспепсических жалоб с приемом протионамида, ПАСК и амоксицилина установлена в 16,4–26,9% наблюдений.

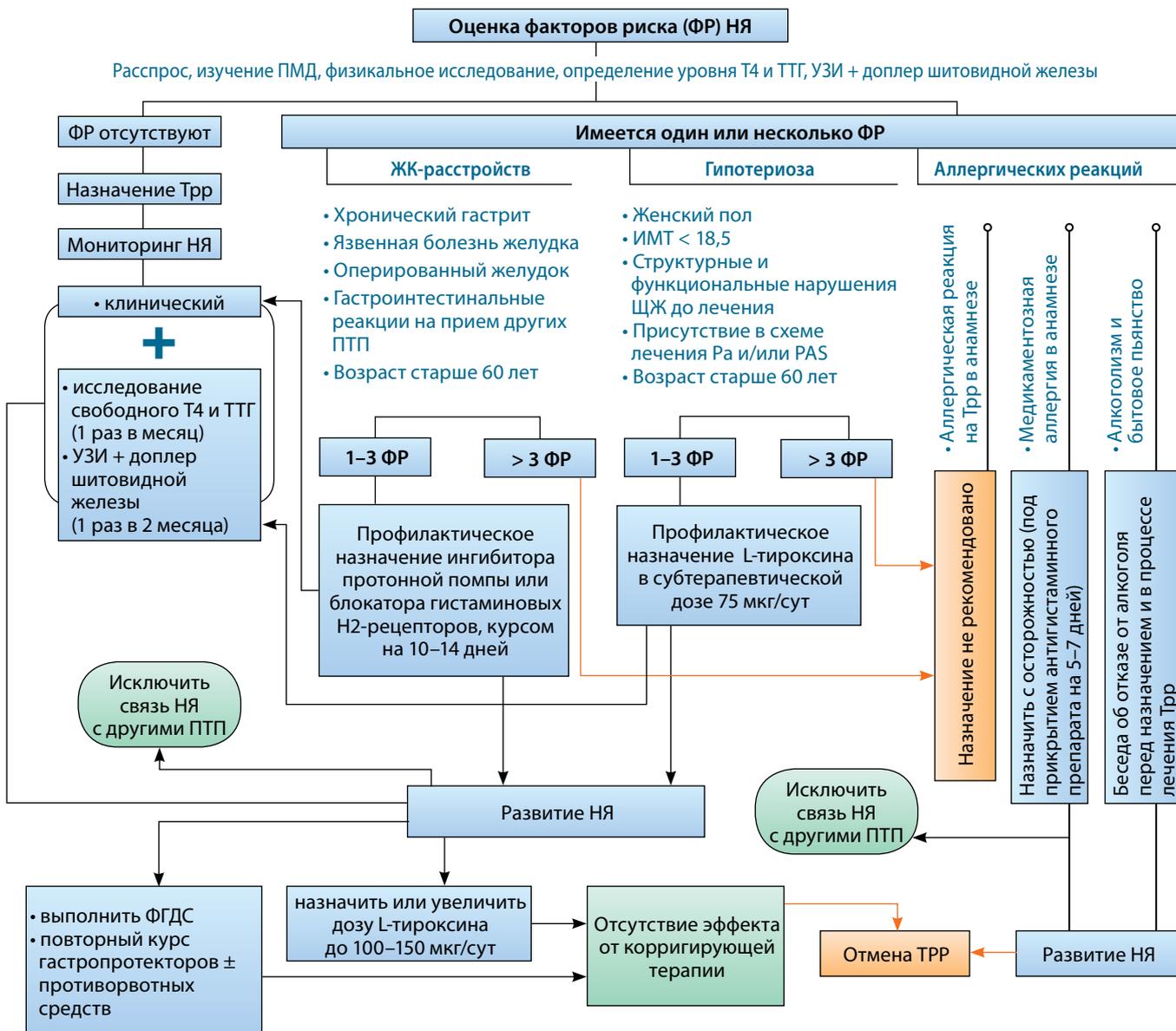
5. Несмотря на отсутствие статистических различий ($p > 0,05$) в частоте возникновения аллергических НЯ между группами, достоверная и вероятная ПСС побочной реакции с приемом Трр определена в 75% случаев. В одном наблюдении отмечено развитие отека Квинке (4-я степень по ОТКНЯ). Повторение НЯ аллергического характера при возобновлении приема Трр (на фоне десенсибилизирующей терапии) делает невозможным его дальнейшее применение. У лиц, совмещающих лечение Трр с употреблением алкоголя, при появлении «дерматологических» жалоб следует исключать дисульфирамподобную реакцию.

6. Статистический анализ различных комбинаций ПТП доказал, что тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат не является основной причиной лекарственного гипотиреоза, а лишь суммарно усиливает тиреотоксический эффект в комбинации с протионамидом и/или ПАСК. Также установлено, что дефицит массы тела (ИМТ < 18,5) на момент начала терапии и женский пол ассоциируются с высоким риском гипотиреоза, в том числе в режимах ХТ, не содержащих Трр.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Ниже практическому здравоохранению предложен алгоритм для оценки рисков нежелательных явлений и ведения пациентов при назначении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в составе комбинированного режима лечения туберкулеза.

Алгоритм для оценки рисков нежелательных явлений и ведения пациентов при назначении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората



Литература

1. Айзиков Д.Л., Антонова Н.В., Сергиенко О.Б., Лазебный С.В., Лапырева И.А. Опыт применения препаратов третьего ряда в условиях реальной клинической практики // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 7-12.
2. Беляева Е.Н., Чернохаева И.В., Старшинова А.А., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. Спектр нежелательных реакций в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении препарата перхлорон // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 24-24.
3. Лучкевич В.С., Хасанова Е.А. Тенденции эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор) // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 20-23.

4. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения по протоколу «Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Перхлозон в комплексной терапии больных туберкулезом легких». Фаза II-III. Версия 3,0 от 06.12.2010 г. ОАО «Фармасинтез».
5. Павлова М.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 61-67.
6. Тестов В.В., Стерликов С.А., Васильева И.А., Ерохин В.В., Кесаева Т.Ч. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9-13.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание третье. – М., 2015. – С.14-16.
8. Чернохаева И.В., Павлова М.В., Старшинова А.А., Беляева Е.Н., Сапожникова Н.В., Гаврилов П.В., Журавлев В.Ю., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминотетилпиридиния (перхлорон) // Практическая медицина. – 2015. – Т. 1. – № 3 – С. 81-85.
9. Чернохаева И.В. Эффективность применения тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2017. – 24 с.
10. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Васильева С.Н., Арчакова Л.И., Гущин А.С. Новые перспективы лечения туберкулеза органов дыхания // МедАльянс. – 2013. – № 2. – С. 69-73.
11. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н., Павлова М.В., Зильбер Э.К., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата Перхлорон®/ Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 42-48.
12. Global tuberculosis report, 2019. – WHO, 2019. – 283 p.
- [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>. (Дата обращения 11.11.2021).
13. Jeon D. Medical Management of Drug-Resistant Tuberculosis // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). – 2015. – Vol. 78. – N. 3. – P. 168-174. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.168.
14. Velásquez G.E., Becerra M.C., Gelmanova I.Y., Pasechnikov A.D., Yedilbayev A., Shin S.S., Andreev Y.G., Yanova G., Atwood S.S., Mitnick C.D., Franke M.F., Rich M.L., Keshavjee S. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 59. – N. 1. – P. 9-15. doi: 10.1093/cid/ciu209.

Сведения об авторах

Ершова Елена Сергеевна – врач-фтизиатр КУХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер», старший преподаватель кафедры инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Адрес: 628011, ХМАО, г. Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 76А

e-mail: ele3897@mail.ru

ORCID 0000-0002-9123-2311

Турик Алена Леонидовна – врач клинической лабораторной диагностики КУХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер»

Адрес: 628011, ХМАО, г. Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 76А

e-mail: turik-al@tbhmao.ru

ORCID 0000-0002-7070-3524

Павлова Мария Васильевна – ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

e-mail: mv@spbniif.ru

ORCID 0000-0002-9472-8136

Ревякин Евгений Анатольевич – главный врач КУХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер»

Адрес: 628011, ХМАО, г. Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 76А

e-mail: tbhmao@tbhmao.ru