

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

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

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза с применением противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат («Перхлозон», Трр). Изучена 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: лекарственно-устойчивый (ЛУ) туберкулез, эффективность лечение туберкулеза, противотуберкулезные препараты (ПТП), «Перхлозон», тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, нежелательные явления (НЯ), лекарственный гипотиреоз, лекарственная аллергия

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^{1,2}, A.L.Turik¹, M.V. Pavlova², E.A.Revjakin¹

¹ SI of KMAO-Ugra "Khanty-Mansiysk clinical TB dispensary"

² St. Petersburg research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of health of Russia

ABSTRACT

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", Трр). The frequency of occurrence and the spectrum of adverse events were studied. An in-depth analysis of individual adverse reactions and their causal relationship with various components of the combined treatment regimens was carried out. Are 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 2018г, доля МЛУ-ТБ среди вновь выявленных больных в РФ достигла 35%, что значительно превышает аналогичный показатель в Европейском регионе (18%). Среди

ранее леченных российских пациентов МЛУ-ТБ регистрируется в 71% случаев, что почти в 4 раза выше общемирового показателя [14]. Такая тенденция диктует необходимость совершенствования подходов к лечению данной группы больных, обосновывает востребованность всестороннего изучения комбинированных режимов ХТ в ракурсе безопасности и переносимости, как важнейших предикторов успешности лечения. Первостепенной остается задача по повышению эффективности специфической терапии туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

Относительно новый ПТП - тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, под торговым названием «Перхлозон» (разработка отечественной компанией АО «Фармасинтез»), зарегистрирован и разрешен к применению в РФ с 2013г [4]. Препарат показал удовлетворительный профиль безопасности как на экспериментальном [10,11], так и на клинических (I-II фаза) этапах исследования [11]. С 2015г тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат рекомендован Российским Обществом Фтизиатров для использования в составе комбинированных режимов ХТ туберкулеза с пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ [7] и стал активно применяться в большинстве регионов нашей страны. За 5-летний период клинической практики накоплен значительный опыт по применению препарата. Российские исследователи представили обобщённые данные, отражающие сравнительно высокую клинико-рентгенологическую и бактериологическую эффективность режимов ХТ, содержащих тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, относительно традиционных режимов [8, 1]. В то же время, авторы акцентируют внимание на повышении частоты отдельных нежелательных явлений в группах исследования [9,5,2,1]. А так как успех химиотерапии и приверженность больных к лечению напрямую коррелируют с переносимостью ПТП [3,6,14,13], актуальной остается необходимость детального изучения причин и характера НЯ, установление причинно-следственных связей с приемом тех или иных лекарственных средств, разработка алгоритмов прогнозирования, профилактики и коррекции побочных эффектов.

Целью исследования обозначены оценка терапевтической эффективности и определение частоты и характера нежелательных явлений при включении в схему лечения ЛУ-туберкулеза тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората. Проведение детального анализа отдельных побочных реакций с установлением их причинно-следственной связи с различными компонентами комбинированных режимов ХТ, разработка алгоритмов и рекомендаций по прогнозированию, профилактике и коррекции осложнений терапии, непосредственно связанных с приемом Тпр.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

В структуре туберкулезного процесса преобладали диссеминированные (56%) и инфильтративные (16,8%) формы заболевания. Чаще всего туберкулезному процессу сопутствовали (Рисунок 1) заболевания гепатобилиарной системы (42,4%), ВИЧ-инфекция (39,2%), патология ЖКТ (27,2%) и наркотическая/алкогольная зависимость (23,2%).

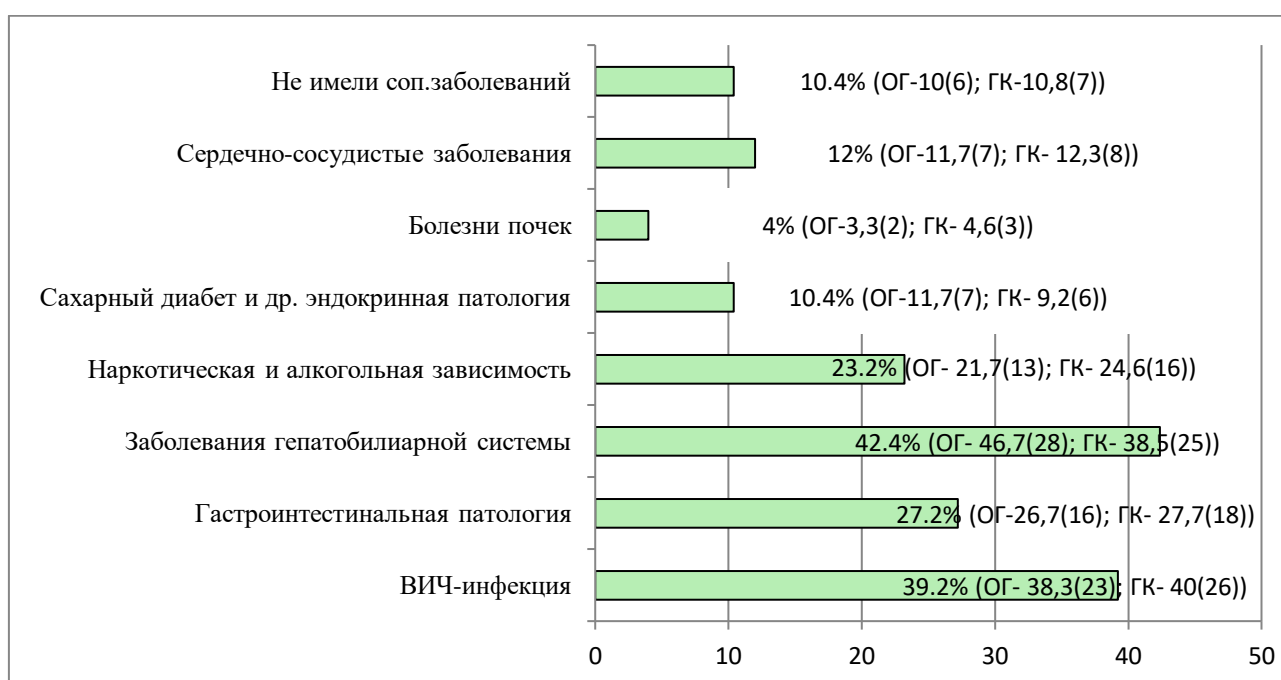


Рис.1 Сопутствующая патология в группах исследования (%(абс.))

Общая когорта была разделена на 2 группы. Основную группу (ОГ) составили 60 (n=60) пациентов, которые принимали 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 (E) и пиперазид (Z) назначались при сохраненной чувствительности к ним. В группу контроля (ГК) вошли 65 (n=65) пациентов, получавшие аналогичные (Рисунок 2) основной группе комбинации из 5-6 ПТП, за исключением Трр.

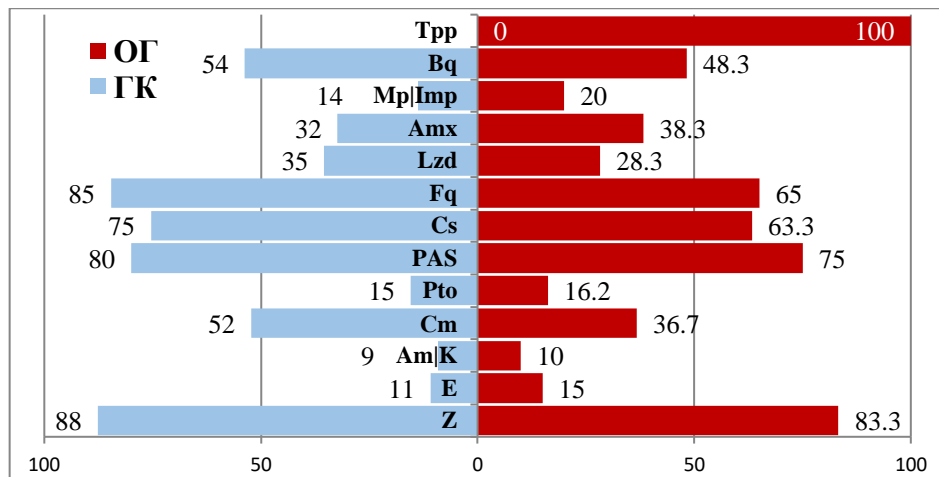


Рис.2 Компоненты комбинированных режимов химиотерапии (%)

У всех пациентов, включенных в исследование, до начала лечения зарегистрировано бактериовыделение, подтверждена множественная (МЛУ) или широкая (ШЛУ) лекарственная устойчивость МБТ (посев на питательные среды Ливенштейна-Йенсена/Финн-2 или в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960). У впервые выявленных больных проводился 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 сопоставимы по спектру ЛУ (Рисунок 3).

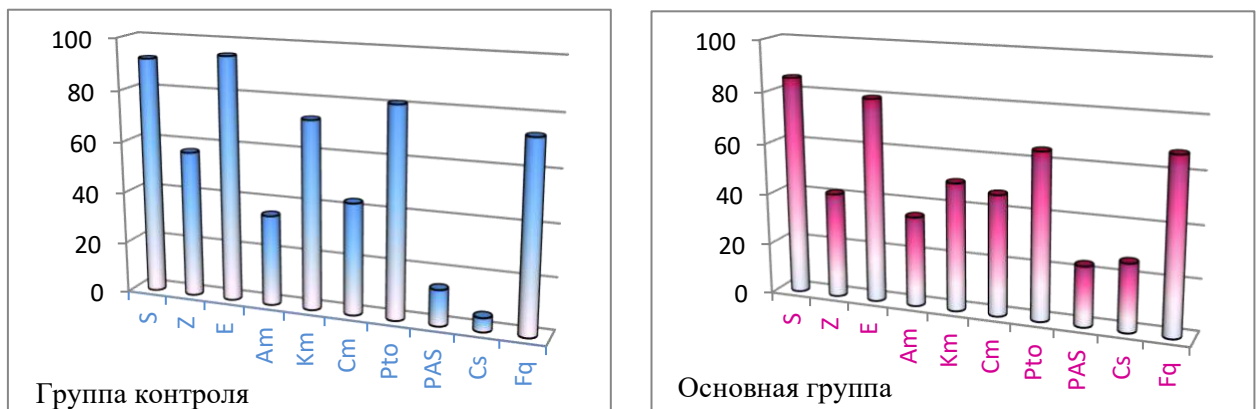


Рис 3. Лекарственная резистентность в группах исследования (%)

Эффективность лечения оценивалась по двум основным критериям – прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада в легочной ткани. Контроль бактериовыделения проводился ежемесячно (люминесцентная микроскопия и посев из 2-х образцов мокроты) на протяжении всего курса лечения. Контроль рентгенологической

динамики выполнялся 1 раз в 2 месяца (обзорная рентгенографии и МСКТ органов грудной клетки).

Мониторинг НЯ осуществлялся 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-8exp) исследований. Общий и биохимический анализы крови выполнялись ежемесячно, исследование Т4, ТТГ, УЗИ щитовидной железы 1 раз в 2-3 мес., а также при возникновении клинико-лабораторных показаний.

Вид и степень тяжести НЯ регистрировались согласно «Общей терминология критериев нежелательных явлений» (ОТКНЯ), версия 5.0 (2017). Для определения степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) "Неблагоприятная побочная реакция-лекарственное средство" применялась шкала Наранжо, представленная в методических рекомендациях, предложенных «Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития» в 2008г. В основной группе, Трр назначался 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 тиюреидоиминометилпиридиния перхлоратом НЯ, дополнительно использована классификаций типов (ABCDE) побочных эффектов, разработанная ВОЗ (WHO, 2017).

Статистическая обработка данных проводилась 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 И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения.

В ОГ, полный интенсивный курс лечения привел к прекращению бактериовыделения у 87,6%(52) пациентов (Рисунок 4), что достоверно выше ($\chi^2=7.197$, 95%ДИ, $p<0,05$), чем в ГК (66,2% (43)). 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.

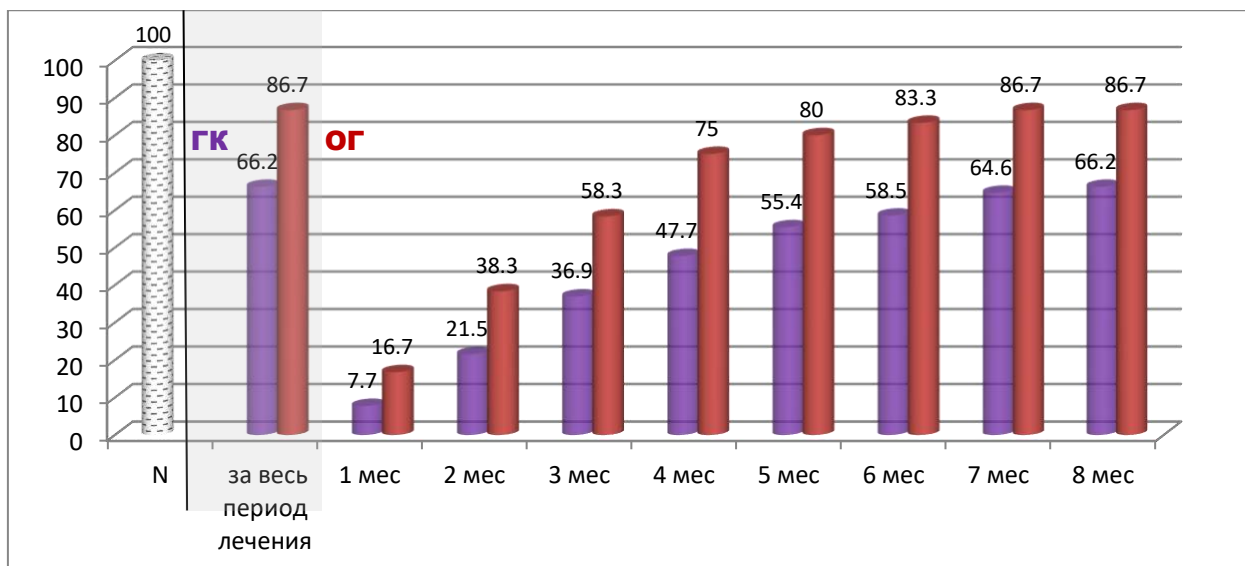


Рис 4. Показатель прекращения бактериовыделения на различных сроках лечения (%)

Уже к концу 2-го месяца лечения, прекращение бактериовыделения в ОГ наступало почти в 2 раза чаще чем в ГК. 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 критериям эффективной ХТ 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, положительной расценивалась динамика их уменьшения. С помощью индексной рентгенологической оценки (Рисунок 5) 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 (ИП, ИПП, КББ).

Критерий оценки	Общий рентгенологический индекс (ОРИ) - суммарное количество баллов	Примеры
<p>Индекс протяженности процесса:</p> <ul style="list-style-type: none"> - односторонний долевой – 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 5. Шкала индексной рентгенологической оценки

Как видно из Таблицы 1, более чем $\frac{3}{4}$ больных в каждой из групп имели деструкцию легочной ткани. Распространенные процессы с крупными полостями распада (ОРИ 3) встречались немного чаще (на 2,3%) в ОГ, которая включала меньшую долю пациентов с деструктивными изменениями. Коллапсотерапевтические методы ликвидации деструкции применялись с относительно одинаковой частотой в различных группах.

Таб 1. Общий рентгенологический индекс и доля деструктивных процессов

Когорта	CV- абс (%)	CV+ абс(%)	ОРИ 0 абс(%)	ОРИ 1 абс(%)	ОРИ 2 абс(%)	ОРИ 3 абс(%)	Применялась коллапсотерапия КББ/ИП/ИПП
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)	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

На момент окончания интенсивной фазы лечения, в ГК рубцевание полостей достигнуто у 25% (14 из 56), в ОГ у 26,7%(12 из 45) пациентов с деструкцией легочной ткани. Достоверных различий по показателю рубцевания между группами не выявлено ($\chi^2=0.036$, 95%ДИ, $p>0,05$). Однако, при оценке рентгенологического эффекта (закрытие полости распада) в конце 4-го месяца лечения, ОГ(13,3%(6)) значительно опередила ГК (5,4%(3)) без применения коллапсотерапии.

Средняя продолжительность лечения до момента закрытия полости(-ей) распада в ОГ составила $5\pm 0,7$ мес. (Me=5, Mo=5), в ГК – $6,5\pm 0,67$ мес. (Me=7, Mo=8). Важно отметить, что в ОГ все случаи рубцевания произошли не позднее 6-ти месяцев от момента начала лечения.

У 63(84%) из 75 пациентов с сохраняющейся к окончанию интенсивной фазы терапии деструкцией, отмечена стойкая положительна рентгенологическая динамика. Отрицательная динамика наблюдалась у 2 пациентов (6%) ОГ и 4 (9,5%) в ГК.

Из числа больных, не имевших распада легочной ткани на момент начала лечения, у 95,8%(23) была отмечена положительная рентгенологическая динамика (100% в ОГ и 88,9% в ГК) 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) больных. При этом в ОГ побочные реакции встречались в 58,3%(35), а в ГК 69,2%(45) случаев. Достоверных различий по частоте возникновения НЯ между ОГ и ГК не выявлено ($\chi^2=1.608$, 95% ДИ 0.298-1.298, $p>0.05$).

В структуре осложнений терапии (Рисунок 6) преобладали ЖК-расстройства (36,3%). Реже и примерно с равной частотой отмечались гепато-билиарные нарушения (16,3%) и дерматологические реакции (15%). Эндокринно-обменные и психо-неврологические нарушения встречались в 13,8%.

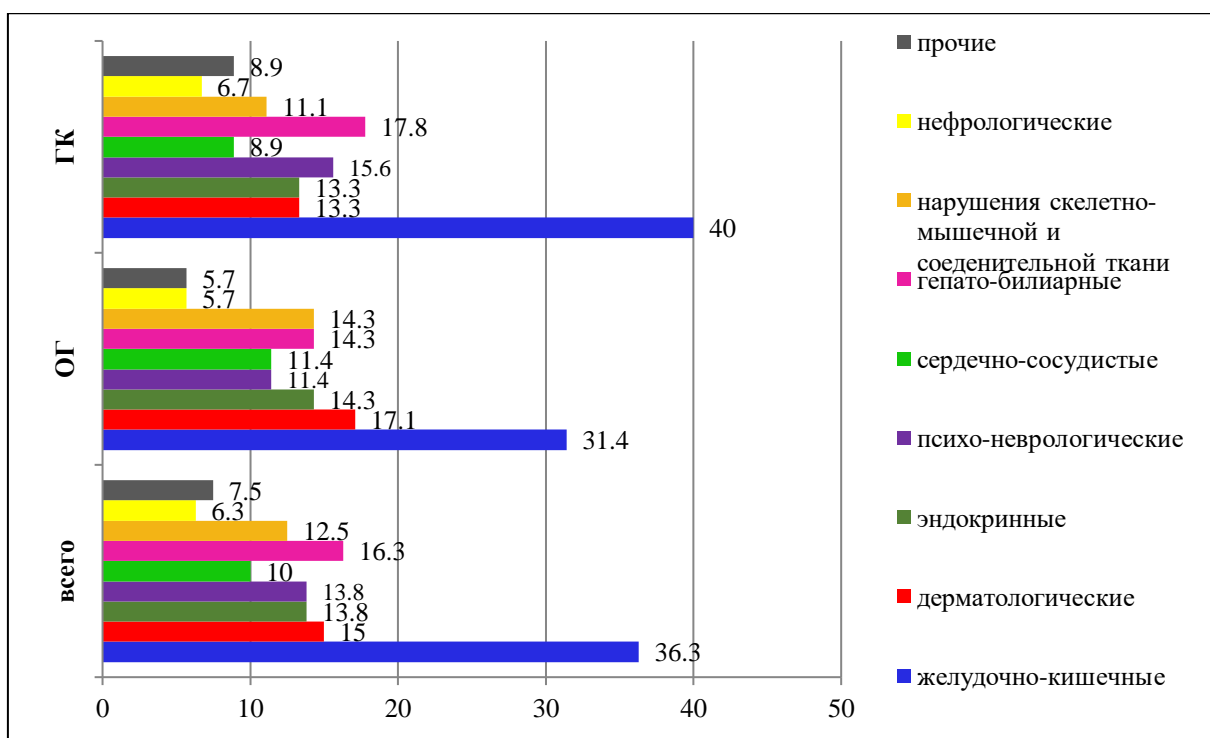


Рис 6. Структура нежелательных явлений в группах (%)

При сравнительном анализе (Рисунок 6) отмечено, что в процентном эквиваленте в ГК расстройства пищеварительной и гепатобилиарной системы развивались чаще (на 8,6 и 3,5% соответственно). Напротив, в ОГ относительно преобладают дерматологические реакции (на 3,8%). 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 ОГ имели 1 и 2 степень тяжести согласно градации ОТКНЯ (Таблица 2).

Таблица 2. Оценка тяжести НЯ в группах

Степень тяжести НЯ		ГК	ОГ	Всего	
1 степень	Абс.	25	20	45	
	%	55,6	57,1	56,3	
2 степень	Абс.	17	10	27	
	%	37,7	28,6	33,8	
3 степень	Абс.	3	4	7	
	%	6,7	11,4	8,8	
4 степень	Абс.	---	1	1	
	%	---	2,9	1,3	
5 степень	Абс.	---	---	---	
Общий показатель		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 [9, 2, 6, 1].

Нарушение 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 ПТТ, 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 (Рисунок 7).



Рис 7. Карта желудочно-кишечных расстройств

Констатация определенной причинно-следственной связи (ПСС) исключается в связи с тем, что исследуемая группа пациентов принимала одновременно более 2-х ПТП. В каждом 2-м наблюдении, лечение было дополнено лекарственными средствами, не входящими в перечень противотуберкулезных. Установление вероятной ПСС с приемом Трр, на практике стало возможным отсроченным его назначением (спустя 5 суток от начала приема основной схемы лечения).

Вероятная ПСС желудочно-кишечных расстройств с приемом тиюреидоиминотетилпиридиния 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 (Рисунок 8). Ведущие жалобы (изжога, тошнота, рвота, боль в животе) возникали на первый прием Трр и сохранялись в отсутствии 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) приводили к исчезновению или значительному снижению интенсивности диспепсии.

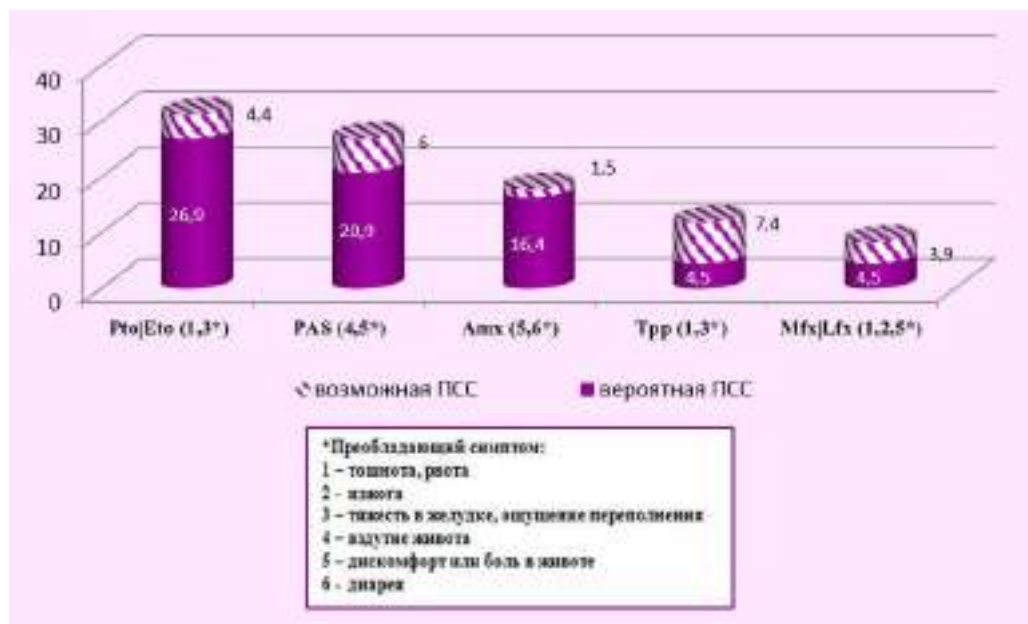


Рис 8. Причинно-следственная связь НЯ с ПТП.

Дерматологические реакции в ОГ встречались в 17,1%(6) случаев, что на 3,8% чаще, чем в ГК. Статистически достоверной разницы между группами не выявлено ($\chi^2= 0.224$, 95% ДИ 0.393- 4.598, OR=1.345, $p>0,05$). В 4 из 6 случаев они имели достоверную и определенную ПСС с приемом «Перхлозона» и развились в течение 3-4 часов после приема препарата. Клинически данные осложнения проявлялись в виде мелкоточечной зудящей сливной кожной сыпи (Рисунок 9 а,б), преимущественно на груди, лице, конечностях. У 2-х пациентов сыпь сопровождалась затрудненным дыханием и «спастическим» кашлем (2-3 степень тяжести по ОТКНЯ). При назначении антигистаминной терапии, бронхолитических средств НЯ регрессировали у всех пациентов, но при повторном назначении возникали вновь. Еще у 1-го развилась картина отека Квинке (4 степень тяжести по ОТКНЯ), что потребовало оказания неотложной помощи. Таким образом, индивидуальная непереносимость ПТП «Перхлозон» стала главным фактором, препятствующем его дальнейшему приему и, в отдельных случаях, представляла угрозу жизни пациента.

Определенный интерес для нас имели еще 2 случая дерматологических реакций, которые развились не в начале, а на 10-14 день приема Трр. Клинически определялась тотальная гиперемия кожи с ощущением покалывания, головокружение, стеснение в груди, тахикардия и гипотония, чувство беспокойства и страха.



Рис. 9 Варианты дерматологических реакций, вызванных Трр

Такие симптомы не укладывались в рамки «типичной» аллергической реакции. При детальном расспросе пациентов установлена временная связь НЯ с употреблением алкогольсодержащих 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 взаимодействием лекарственного средства и алкоголя), не имеющей никакой связи с аллергией или идиосинক্রазией.

Эндокринные расстройства в виде гипотиреоза зафиксированы у 5 (14,3%) пациентов ОГ и 6 (13,3%) пациентов ГК. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($\chi^2=0.118$ 95%ДИ 0.350-4.467 OR=1,25 $p>0,05$). Первые признаки данного осложнения манифестировали $3,7(\pm 0,6)$ 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 ХТ, помимо Трр, включали другие ПТП, обладающие тиреотоксичностью (протионамид (Рто) и ПАСК (PAS)), 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 (Таблица 3).

Таб 3. Частота гипотиреоза при различных комбинациях ПТП

Комбинация ПТП Гипотиреоз	Pto	Pto+PAS	Trp	Trp+PAS	Trp+PAS+Pto	Комбинации др. ПТП	Итого
Гипотиреоз (-)	16	23	27	15	11	22	114
Гипотиреоз (+)	2	2	0	1	6	0	11
Всего	18	25	27	16	17	22	125

При сопоставлении частоты наступления гипотиреоза при лечении больных туберкулезом в анализируемых группах, с использованием анализ 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 приём Pto. Гипотеза была проверена при сопоставлении группы принимавшей Trp±PAS±Pto, с группой получавшей Pto±PAS. Разница в возникновении гипотиреоза достоверно не значима ($\chi^2=0.147$, 95%ДИ 0.391- 4.018, $p>0,05$). Среди пациентов, получавших Pto в любых комбинациях (кроме комбинации с Trp) гипофункция щитовидной железы встречалась в 4,6 раз чаще (RR=4.607).

При аппаратном исследовании плазмы крови на содержание ТТГ и свободного Т4 отклонения были установлены 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 ОГ среднее значение Т4 составило 5,7, а для ГК – 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).

УЗ-сканирование щитовидной железы у пациентов с лабораторными признаками гипофункции органа 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 месяце терапии наблюдались УЗ-признаки гиперваскуляризации щитовидной железы (Рисунок 10) 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.

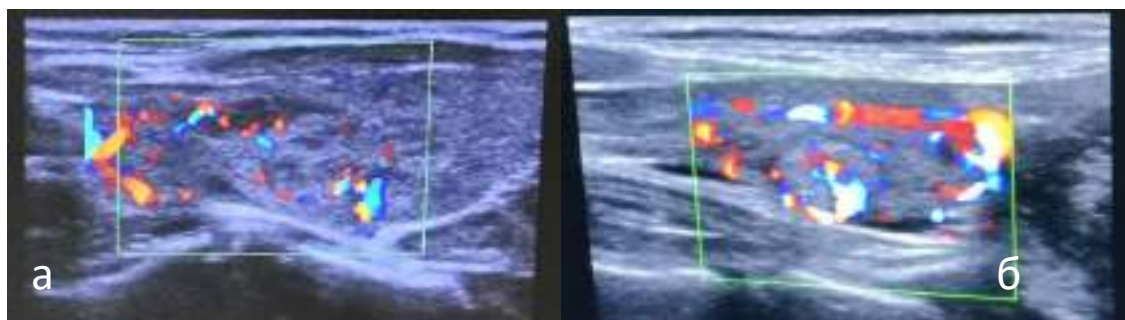


Рис 10. Ультразвуковое доплеровское картирование щитовидной железы (а - до лечения, б- спустя 3 мес. лечения)

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 гипофункции щитовидной железы влияет 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 ($\chi^2=23.936$, $p<0,05$, $RR=10,7$), чем среди мужчин. Стартовое (до начала лечения) среднее значение индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с гипотиреозом составил 17,8, без гипотиреоза заметно выше – 22,8. Компенсаторная гиперперфузия щитовидной железы при нормальных показателях Т4 и ТТГ наблюдалась у каждого 3-го мужчины и у каждой 8-й женщины в общей группе исследования.

ВЫВОДЫ

1. Применение тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ- и ШЛУ МБТ достоверно повышает ($p<0,05$) эффективность лечения по показателю прекращению бактериовыделения с 66,2 до 87,6% и сокращает срок конверсии мокроты с 3,6 до 2,9 мес.
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 ОГ происходило на 1,5 -2 мес. раньше чем в ГК.

3. Включение Трр в состав многокомпонентного режима ХТ 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 (55,9%) и 2 (26,9%) степеням тяжести (ОТКНЯ) и могли быть купированы симптоматическими средствами без отмены препарата.

4. Нарушение 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 амоксиклава установлена в 16,4-26,9% наблюдений.

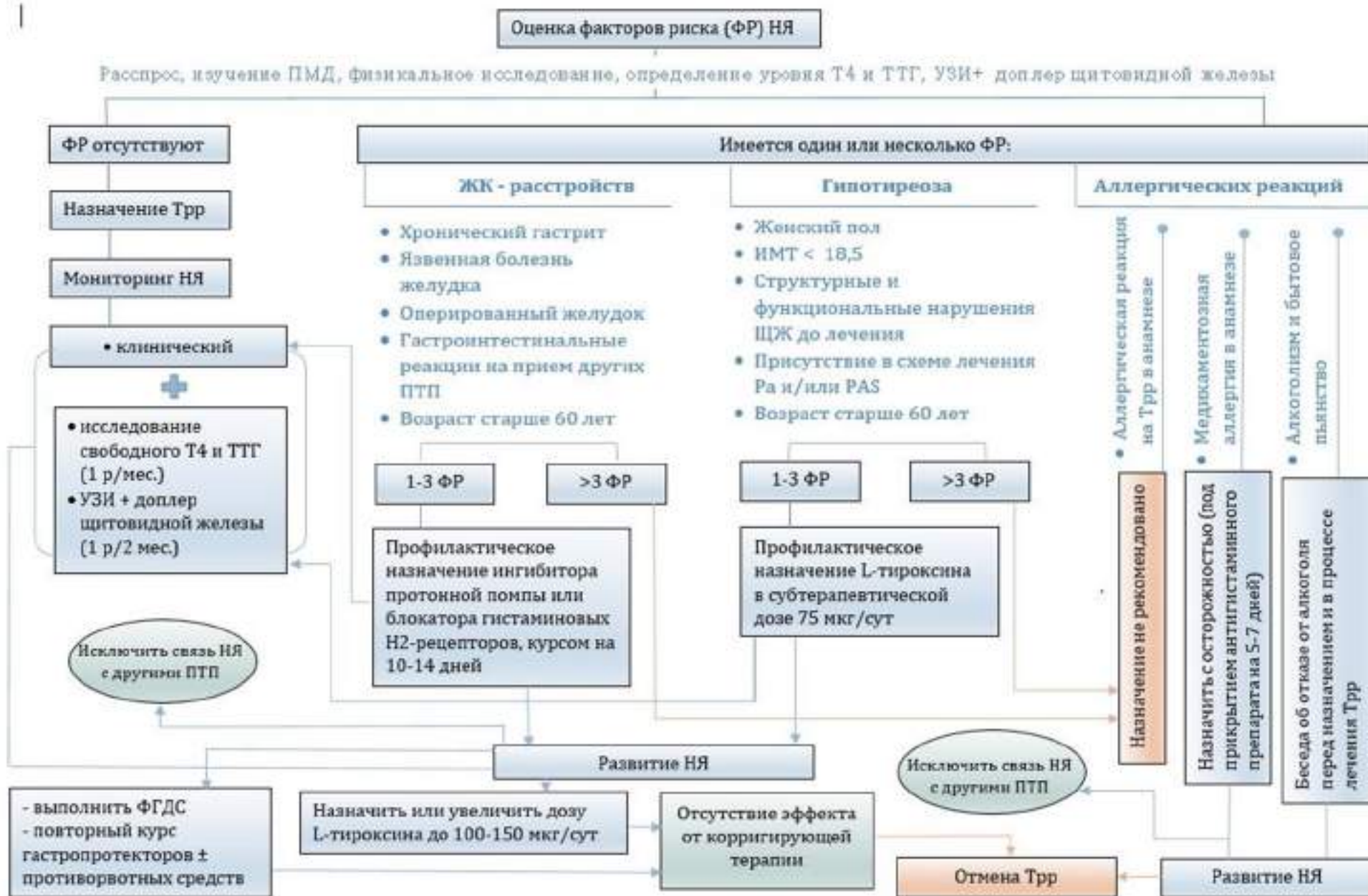
5. Несмотря на отсутствие статистических различий ($\chi^2= 0.224$, $p>0,05$) в частоте возникновения аллергических НЯ между группами, достоверная и вероятная ПСС побочной реакции с приемом Трр определена в 75% случаев. В 1 наблюдении отмечено развитие отека Квинке (4 степень по ОТКНЯ). Повторение НЯ 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 тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат не является основной причиной лекарственного гипотиреоза, а лишь суммарно усиливает тиреотоксический эффект в композиции с протионамидом и/или ПАСК. Так же 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 ведению пациентов при назначении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в составе комбинированного режима лечения туберкулеза.

Алгоритм для оценки рисков нежелательных явлений и ведению пациентов при назначении тироуроидоиминометилпиридиния перхлората



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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 перхлозон. 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 туберкулеза легких». Фаза II-III. Версия 3,0 от 06.12.2010г. 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. и др. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах РФ / 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. 2015. – с.14-16
8. Чернохаева И.В., Павлова М.В., Старшинова А.А., Беляева Е.Н и др. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлозон). / Практическая медицина. 2015. №3, Том 1. – С.81-65.
9. Чернохаева И.В. Эффективность применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Автореферат диссертации. СпбНИИФ, 2017.
10. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В. и др. Новые перспективы лечения туберкулеза органов дыхания. / МедАльянс. – 2013, №2.
11. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н. и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулёзного препарата «Перхлозон®»./ Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2016. - №18(1). – С.42-48
12. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death / G.E. Velásquez [et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2014. - Vol. 59, № 1. - P. 9-15.
13. Jeon, D. Medical Management of Drug-Resistant Tuberculosis / D. Jeon // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). - 2015. - Vol. 78, № 3. - P. 168-74. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.168
14. WHO, Global tuberculosis report, 2019, p.58

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ершова Елена Сергеевна - врач-фтизиатр КУ «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер» (628011, ХМАО, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д.76А), старший преподаватель кафедры инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (628011, ХМАО, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д.40), e-mail: ele3897@mail.ru; ORCID 0000-0002-9123-2311

Турик Алена Леонидовна – врач клинической лабораторной диагностики КУ «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер» (628011, ХМАО, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д.76А), e-mail: turik-al@tbhmao.ru; ORCID 0000-0002-7070-3524

Павлова Мария Васильевна - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4), e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136

Ревякин Евгений Анатольевич – главный врач КУ «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер» (628011, ХМАО, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д.76А), e-mail: tbhmao@tbhmao.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena Ershova - phthisiologist of «Khanty-Mansiysk clinical TB dispensary» (76A Gagarin street, Khanty-Mansiysk, KHMAO, 628011), high educator, Department of infectious diseases «Khanty-Mansi state medical Academy» (40 Mira street, Khanty-Mansiysk, KHMAO, 628011), e-mail: ele3897@mail.ru; ORCID 0000-0002-9123-2311

Alena Turik – doctor of clinical laboratory diagnostics of «Khanty-Mansiysk clinical TB dispensary» (76A Gagarin street, Khanty-Mansiysk, KHMAO, 628011), e-mail: turik-al@tbhmao.ru ; ORCID 0000-0002-7070-3524

Maria Pavlova - doctor of medical Sciences, Professor, leading researcher at the St. Petersburg research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of health of Russia (2-4 Ligovsky Ave., Saint Petersburg, 191036), e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136

Evgeny Revyakin - chief medical specialist of «Khanty-Mansiysk clinical TB dispensary» (76A Gagarin street, Khanty-Mansiysk, KHMAO, 628011), e-mail: tbhmao@tbhmao.ru

