

УДК 616.24-002.5-078-053.2

Эффективность лечения туберкулеза легких у пациентки с сопутствующей соматической патологией (клинический пример)

И.В. Чернохаева, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, Е.В. Истомина,
Е.Н. Беляева

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Efficacy of pulmonary tuberculosis treatment in a patient with comorbidities (clinical case)

I. Chernokhaeva, M. Pavlova, N. Sapoznikova, E. Istomina, E. Belaeva

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Низкая эффективность лечения туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий нередко связана с непереносимостью изониазида, наиболее эффективного препарата группы гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), обладающего бактерицидной активностью. Назначение препарата Феназид® (изоникотиноилгидразин-О,Н') железа(II)сульфат дигидрат) пациентам с сопутствующей патологией, обладающего лучшей переносимостью и достаточной эффективностью, перспективно. Представлен клинический пример успешного лечения диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации с применением Феназида®.

Ключевые слова: туберкулез легких, лечение, коморбидность, Феназид®

Summary

The low efficacy of drug-sensitive *M. tuberculosis* pulmonary tuberculosis treatment is often associated with intolerance to isoniazid, the most efficient drug isonicotinic acid hydrazide group (GINK), having bactericidal activity. The prescribing of Fenazid® drug (isonicotinoilgidrazin-O,N') of iron(II)sulfate dihydrate) in patients with concomitant diseases having a better tolerability and a sufficient efficiency is perspective. It is a clinical example of successful treatment of disseminated pulmonary tuberculosis with using Fenazid® in the intensive phase.

Keywords: pulmonary tuberculosis, treatment, comorbidity, Fenazid®

Повышение эффективности лечения туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий (СЛЧ) является на сегодняшний день одной из самых актуальных проблем фтизиатрии [1, 2]. Помимо решения вопроса эпидемиологической безопасности и распространенности туберкулезной инфекции, имеет значение предотвращение развития

лекарственной устойчивости возбудителя [3–5]. Показатель прекращения бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом легких не достигает в целом по стране 75,0%, клиническое излечение констатируют только у 30,0–32,0% больных [1, 5–7].

Эффективность терапии туберкулеза легких зависит от множества факторов: наличия сопутствующей

патологии, своевременного выявления, адекватной противотуберкулезной терапии, хорошей переносимости противотуберкулезных препаратов [8–10]. По данным клиники терапии туберкулеза легких, коморбидность составляет 43% у пациентов с впервые выявленным туберкулезом. У всех ранее леченных и с рецидивом заболевания пациентов выявляется сопутствующая патология, нередко один больной имеет несколько нозологических форм, что затрудняет проведение интенсивного курса химиотерапии. Основным недостатком противотуберкулезной терапии является развитие токсических реакций со стороны печени, желудочно-кишечного тракта и нервной системы [11, 12].

Основным и наиболее активным противотуберкулезным препаратом является изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) — синтетическое средство бактерицидного действия, обладающее высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ), в особенности активно действующих.

Механизм действия изониазида обусловлен его способностью подавлять синтез миколовой кислоты, что приводит к нарушению структуры клеточной стенки МБТ. Однако при приеме изониазида у части пациентов развиваются нежелательные побочные реакции, возникновение которых связано с его ацетилированием в печени, с отделением от изоникотинового компонента группы гидразина, которое обуславливает токсическое действие препарата. Основными побочными эффектами изониазида являются гепатотоксические (повышение аминотрансфераз, реже уровня билирубина), нейротоксические (головокружения, головные боли, нарушения сна, периферические невриты), ангиотоксические (боли в сердце) и кожные аллергические реакции (зуд, папулезные и эритематозные высыпания). Вышеперечисленные побочные токсические реакции особенно часто проявляются у больных, имеющих одно или несколько сопутствующих заболеваний, что значительно затрудняет подбор схемы химиотерапии. В связи с этим актуален выбор противотуберкулезного препарата, который не уступает по своей активности изониазиду, но не вызывает характерных для него побочных токсических реакций [8, 13].

Препарат Феназид® (изоникотиноилгидразин-О,N') железа(II)сульфат дигидрат, синтезированный в 90-х годах XX в. С.Л. Гладких и соавт. как производное препаратов группы ГИНК, представляет собой хелатный комплекс двухвалентного железа и изониазида.

В ходе доклинического изучения препарата на культурах микобактерий было установлено, что препарат Феназид® (изоникотиноилгидразин-О,N') железа(II)

сульфат дигидрат в концентрации 40 мкг/мл обладает бактерицидным, а в концентрации 10 мкг/мл и 20 мкг/мл — бактериостатическим действием. Экспериментальные данные свидетельствуют о высокой видоспецифичности Феназида® (изоникотиноилгидразин-О,N') железа(II)сульфата дигидрата, его действию в отношении подавления роста микобактерий туберкулеза, при отсутствии влияния на другие микроорганизмы. Препарат не образует в организме токсичных метаболитов, не оказывает влияния на центральную нервную систему и не обладает иммунотоксическим и аллергическим действием, относится к классу малотоксичных веществ (IV класс токсичности). Метаболизм (изоникотиноилгидразина-О,N') железа(II)сульфата дигидрата, в отличие от изониазида, идет путем окисления, а не ацетилирования, что приводит к исчезновению токсичных метаболитов. Железо, введенное в организм в виде хелатного комплекса ГИНК, не вступает ни в синергические, ни в антагонистические взаимодействия с металлами переходной группы и щелочноземельными металлами. Хелатный комплекс с железом снижает полярность молекулы изониазида и облегчает диффузию вещества через липидную оболочку микобактерии, а также обеспечивает более низкую токсичность препарата по сравнению с изониазидом. (Изоникотиноилгидразин-О,N') железа(II)сульфат дигидрат обладает тропностью к сидерофорам микобактерий туберкулеза, что обеспечивает направленный транспорт препарата в клетки микобактерий [14, 15].

Сопутствующие заболевания при туберкулезе легких, способные повлиять на переносимость химиотерапии, диктуют необходимость выбора противотуберкулезного препарата с наименьшей токсичностью и хорошей переносимостью, что подтверждает данное клиническое наблюдение.

Пациентка Б. (1954 г. р.) поступила в СПб НИИФ с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого МБТ (–).

Сопутствующий диагноз: бронхиальная астма смешанного генеза средней степени тяжести, вне обострения. Гипертоническая болезнь I степени (ГБ).

Из анамнеза известно, что пациентка выявлена при выполнении проверочной флюорографии. Флюорографию делала регулярно, в течение последних 12 лет определялись изменения в верхней доле левого легкого, трактовались как пневмофиброз. Туберкулезный контакт не установлен. На ФЛГ 22.06.15 г. выявлено нарастание изменений в верхней доле левого легкого.

Пациентка обследована в противотуберкулезном диспансере. Установлен диагноз туберкулеза, и больную госпитализировали в терапевтическое отделение института. При поступлении в институт состояние пациентки удовлетворительное, симптомы интоксикации выраже-

ны умеренно, по вечерам температура повышалась до субфебрильных цифр. Назначены исследования мокроты на МБТ методом микроскопии, посева на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в систему Bactec MGIT 960, посев на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена, молекулярно-биологические исследования с исследованием мокроты методом Gene Xpert, а также клинические и биохимические анализы крови, в том числе определение свободного Fe^{2+} в сыворотке крови и Fe^{2+} -связывающей способности крови (ОЖСС).

Объективные данные: при осмотре — кожа и слизистые оболочки чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены. Аускультативно: в легких дыхание слева жесткое, над остальной поверхностью легких везикулярное, частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд./мин, систолическое и диастолическое артериальное давление крови — 130/70 мм рт. ст., частота дыхания (ЧД) 17 в минуту, температура тела нормальная.

В клиническом анализе крови при поступлении: эритроциты $4,61 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 135 г/л, СОЭ 18 мм/ч, лейкоциты $6,2 \times 10^9/л$, эозинофилы 8%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 40%, лимфоциты 46%, моноциты 7%, тромбоциты $348 \times 10^9/л$. В биохимическом анализе крови: общий белок 67 г/л; глюкоза 4,6 ммоль/л, креатинин 73 ммоль/л, АлАТ 17 ммоль/л, АсАТ 20 ммоль/л, Fe 29,2 мкмоль/л, ОЖСС 46,7 мкмоль/л. Были выявлены изменения в клиническом анализе крови в виде умеренного повышения СОЭ и увеличения количества эозинофилов. Анализ мокроты методом бактериоскопии трехкратно показал, что МБТ не обнаружены. Анализ мокроты методом посева показал, что МБТ не обнаружены. Анализ мокроты методом ПЦР ДНК показал обнаружение МБТ.

ЭКГ 08.10.15 г.: синусовый ритм, ЧСС 77 в минуту, нормальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки Гиса (НБПНПГ). Изменение процессов реполяризации по передней стенке.

ФВД 07.08.15, 25.08.15 г.: ЖЕЛ в пределах нормы. Умеренные нарушения проходимости дыхательных путей. Проба с бронхолитиком отрицательная.

ФЭГДС 18.08.15 г.: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Недостаточность кардии. Поверхностный гастрит.

ФБС от 11.08.15 г.: посттуберкулезные рубцы правого верхнедолевого бронха, среднедолевого бронха и Бб; стеноз левого главного бронха 2–3 степени. Левосторонний ограниченный катаральный эндобронхит.

УЗИ органов брюшной полости от 17.02.14 г.: дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП).

Проведены консультации специалистов.

Консультация офтальмолога 13.08.15 г.: гиперметропия слабой степени — ОУ, гипертоническая ангиопатия сетчатки. Прием этамбутола не противопоказан.

Консультация ЛОР-врача 17.08.15 г.: полипоз носа. Применение аминогликозидов не противопоказано.

Выполнена лучевая диагностика органов грудной клетки (компьютерная томография). В С1–3 левого легкого определяется тотальное обсеменение полиморфными очагами с формированием инфильтратов, некоторые очаги с включением извести, на фоне пневмофиброза. Единичные очаговые формирования до 0,8 см в диаметре — в С1, С6, С8 правого и в С5, С8 левого легких. ВГЛУ не увеличены. Плевроапикальные напластования с обеих сторон (рис. 1).

Пациентке назначена этиотропная терапия с учетом сопутствующей патологии. Основу лечения составили

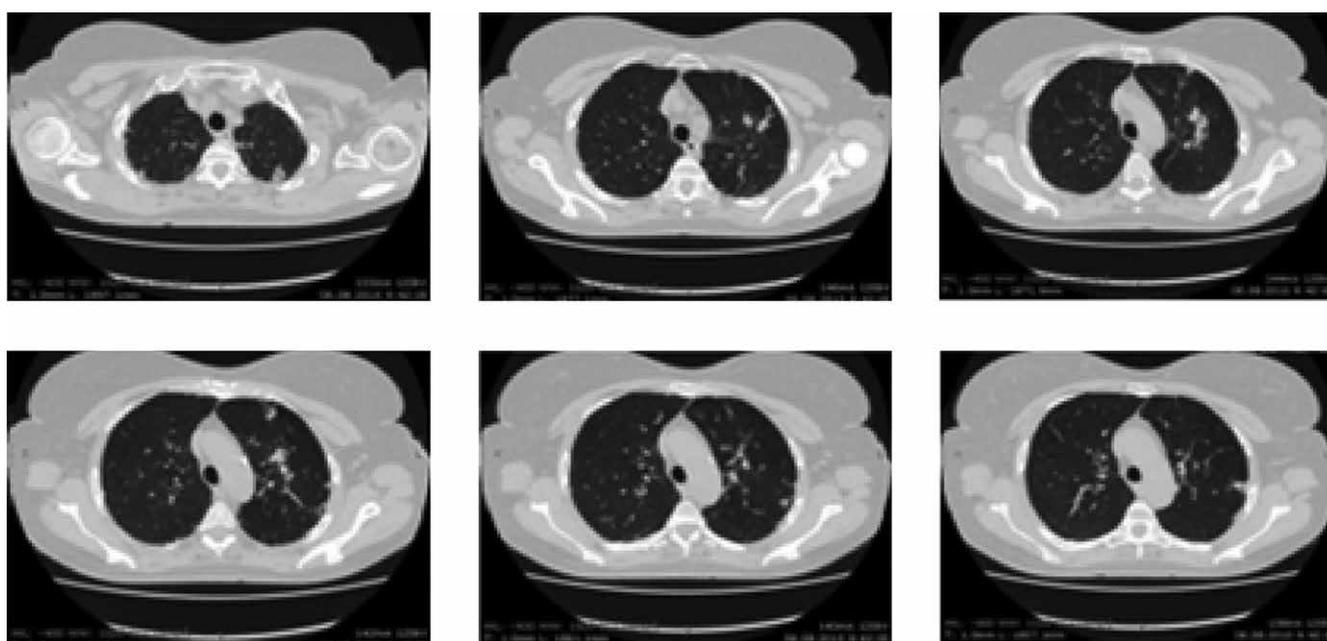


Рис. 1. КТ: выборочные сканы. Определяется инфильтрат в С1–2 левого легкого с очагами обсеменения в С1, С6, С8 правого и С5, С8 левого легких

четыре препарата, в том числе лекарственный препарат Феназид® (изоникотиноилгидразин-О,N' железа(II) сульфат дигидрат) таблетки по 250 мг производства ОАО «Фармсинтез», который назначался внутрь через 30–40 мин после еды. В первый день приема — 250 мг (1 таблетка) утром (для уточнения индивидуальной переносимости), далее при отсутствии побочных реакций — по 250 мг утром и вечером, пиразинамид — 1,5,

этамбутол — 1,2, рифампицин — 0,45, гепатопротекторы, витамины группы В в течение 2 мес интенсивной фазы терапии.

При оценке эффективности лечения учитывались сроки ликвидации или уменьшения симптомов интоксикации, локальных признаков болезни, нормализации показателей гемограммы, а также сроки прекращения бактериовыделения и рентгенологическая динамика.

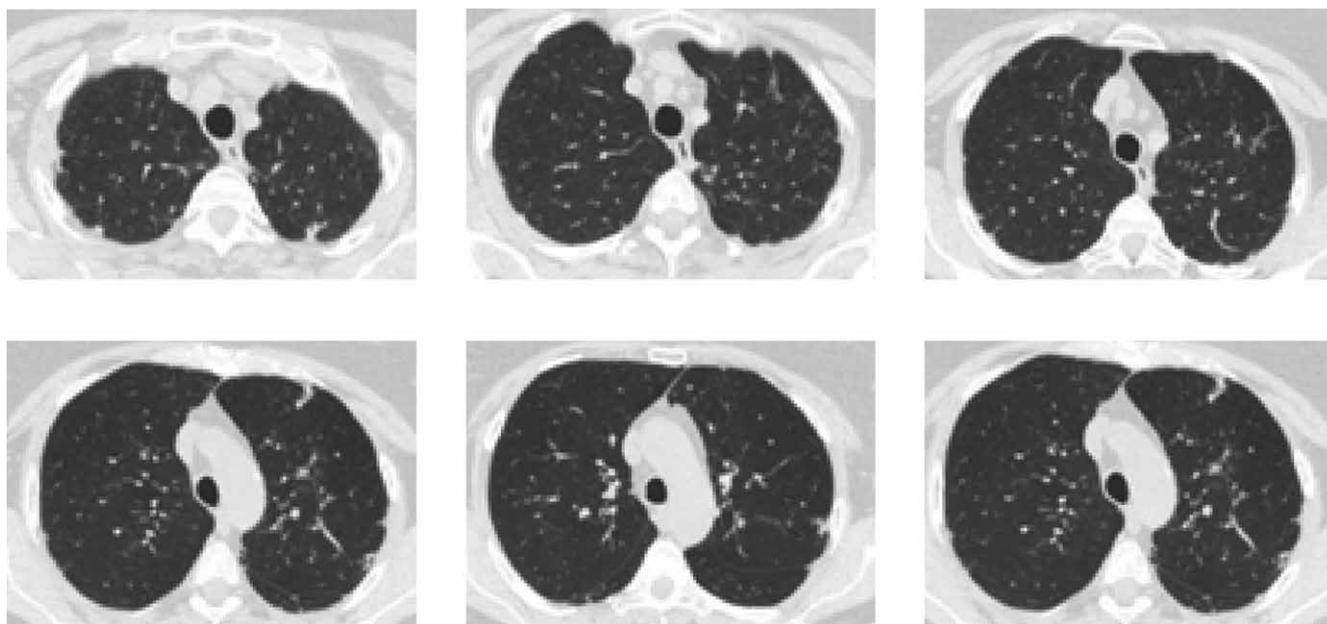


Рис. 2. СКТ: выборочные сканы после окончания интенсивной химиотерапии (2 мес)

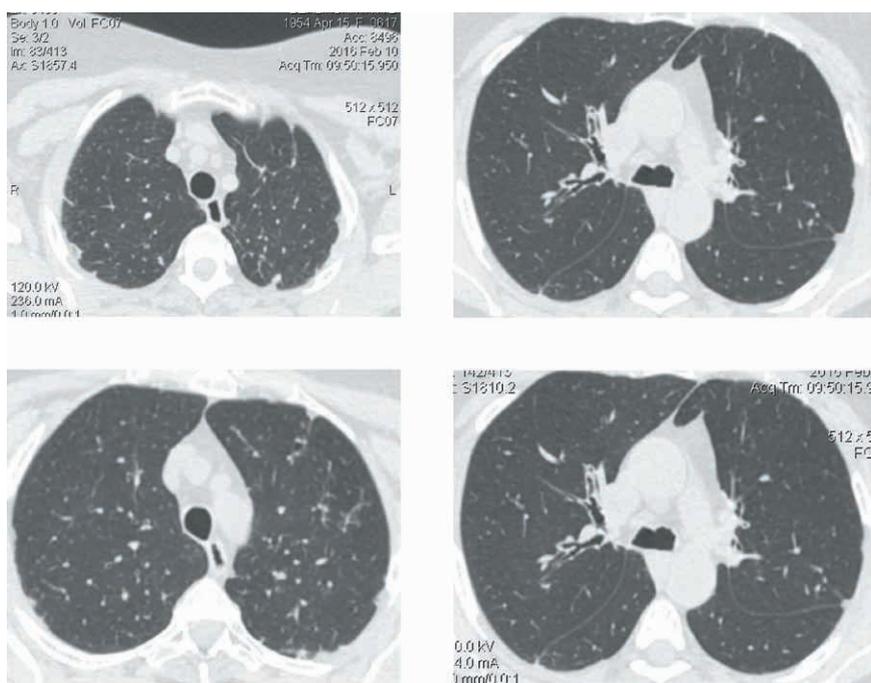


Рис. 3. КТ: визуализируются единичные плотные очаги, деструктивные изменения не определяются

К окончанию интенсивного курса химиотерапии (2 мес) симптомы интоксикации не определялись. Изменений в анализе крови выявлено не было: эритроциты $4,41 \times 10^{12}/л$, Hb 142 г/л, СОЭ 12 мм/ч, лейкоциты $7,0 \times 10^9/л$, эозинофилы 7%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 46%, лимфоциты 42%, моноциты 2%, тромбоциты $290 \times 10^9/л$. Биохимия крови: общий белок 66 г/л, глюкоза 4,0 ммоль/л, креатинин 73 ммоль/л, АлАТ 19 ммоль/л, АсАТ 22 ммоль/л, Fe 32 мкмоль/л, ОЖСС 57,3 мкмоль/л. Анализ мокроты методом бактериоскопии через месяц лечения и перед выпиской показал, что МБТ не обнаружены. Анализ мокроты методом посева через месяц лечения и перед выпиской показал, что МБТ не обнаружены.

При выполнении контрольной СКТ установлено рассасывание большей части сливных очагов и инфильтрации в верхней доле левого легкого с сохранением плотных субплевральных немногочисленных очагов в этом легком. ВГЛУ увеличены не были (рис. 2).

Пациентка выписана на амбулаторное лечение по месту жительства (фаза продолжения). Рекомендовалось продолжить химиотерапию Феназидом®, рифампицином.

Пациентку консультировали в ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ на амбулаторном этапе в середине фазы продолжения (5 мес лечения). Состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляла, лечение переносила хорошо. Побочных реакций со стороны органов и систем выявлено не было. Клинические и биохимические показатели крови — в пределах референсных значений. На контрольной компьютерной томограмме отмечено дальнейшее уменьшение и ограничение очаговых изменений. Паци-

ентке рекомендовано продолжить терапию в прежнем режиме до 12 мес (рис. 3). По итогам контрольного обследования в 12 мес основного курса химиотерапии получена положительная рентгенологическая динамика на фоне стабильного абацеллирования.

Пациентке рекомендовано продолжить химиотерапию двумя противотуберкулезными препаратами (Феназид®, рифампицин).

Таким образом, за период лечения была достигнута выраженная положительная клиническая и рентгенологическая динамика, показатели крови нормализовались, уровни свободного Fe^{2+} в сыворотке крови и Fe^{2+} -связывающей способности в крови (ОЖСС) не изменились и были в пределах референсных значений.

Заключение

Применение (изоникотиноилгидразина-О,N') железа(II)сульфата дигидрата в комплексной терапии туберкулеза позволяет добиться высокой эффективности лечения. Назначение данного препарата пациентам с туберкулезом легких оправдано. Его хорошая переносимость, отсутствие побочных реакций и высокая эффективность позволяют получить хороший эффект от терапии при непереносимости изониазида. Препарат можно рекомендовать к широкому применению в лечении туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью при наличии сопутствующей патологии, не позволяющей проводить лечение с применением изониазида.

Список литературы

1. *Стерликов С.А.* Характеристика и результаты основного курса лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2011 г. // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 7. — С. 16–20. *Sterlikov S.A.* Kharakteristika i rezul'taty osnovnogo kursa lecheniya vpervye vyuyavlennykh bol'nykh tuberkulezom legkikh, zaregistrovannykh v 2011 g. // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — N 7. — S. 16–20. (rus)
2. *Шмелев Е.И. и др.* Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы // Пульмонология. — 2010. — № 5. — С. 38–40. *Shmelev E.I. i dr.* Tuberkulez legkikh i soputstvuyushchie zabolevaniya respiratornoi sistemy // Pul'monologiya. — 2010. — N 5. — S. 38–40. (rus)
3. *Павлова М.В. и др.* Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких у беременной женщины // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 3. — С. 67–71. *Pavlova M.V. i dr.* Osobennosti techeniya i effektivnost' terapii tuberkuleza legkikh u beremЕННОй zhenshchiny // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — N 3. — S. 67–71. (rus)
4. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization. — 2014. — 448 p.
5. *Старшинова А.А. и др.* Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-экономической ситуации // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 6. — С. 34–39. *Starshinova A.A. i dr.* Vliyaniye faktorov riska na razvitie i techenie tuberkuleznoi infektsii u detei iz semeinogo kontakta v sovremennoy sotsial'no-ekonomicheskoy situatsii // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2010. — N 6. — S. 34–39. (rus)
6. *Яблонский П.К.* Российская фтизиатрия сегодня — выбор пути развития // Медицинский альянс. — 2013. — № 3. — С. 5–24. *Yablonskii P.K.* Rossiiskaya ftiziatriya segodnya — vybor puti razvitiya // MedAlliance. — 2013. — N 3. — S. 5–24. (rus)
7. *Шилова М.В.* Совершенствование диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений на основе персонального мониторинга пациентов с применением компьютерных технологий (обоснование и условия выполнения) // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 7. — С. 8–15. *Shilova M.V.* Sovershenstvovanie dispansernogo nablyudeniya kontingentov protivotuberkuleznykh uchrezhdenii na osnove personal'nogo monitoringa patsientov s primeneniem komp'yuternykh tekhnologii (obosnovanie i usloviya vypolneniya) // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — N 7. — S. 8–15. (rus)
8. *Yablonskii P. et al.* Tuberculosis in Russia its history and its status today // Am. J. Respir. Clin. Care Med.— 2015. — Vol. 191, № 4. — P. 372–376.

9. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учеб. пособие. — СПб., 2011. — 88 с. *Balasyants G.S., Sukhanov D.S., Aizikov D.L. Pobochnye deistviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya: ucheb. posobie.* — SPb., 2011. — 88 s. (rus)
10. Овчинникова Ю.Э., Старшинова А.А., Довгальук И.Ф. Оптимизация режимов химиотерапии при первичном туберкулезе у детей // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 1. — С. 36–39. *Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Optimizatsiya rezhimov khimioterapii pri pervichnom tuberkuleze u detei // Tuberkulez i bolezni legkikh.* — 2009. — N 1. — S. 36–39. (rus)
11. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 240 с. *Ftiziatriya. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii / pod red. P.K. Yablonskogo.* — Moscow: GEOTAR-Media, 2016. — 240 s. (rus)
12. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 8. — С. 3–12. *Borzakova S.N., Aksenova V.A., Reizis A.R. Lekarstvennye porazheniya pecheni u detei, bol'nykh tuberkulezom // Tuberkulez i bolezni legkikh.* — 2010. — N 8. — S. 3–12. (rus)
13. Павлова М.В. и др. Клинико-экспериментальная оценка эффективности ремаксола при гепатотоксических проявлениях химиотерапии туберкулеза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2015. — Т. 13, спец. выпуск. — С. 124. *Pavlova M.V. i dr. Kliniko-eksperimental'naya otsenka effektivnosti remaksola pri gepatotoksicheskikh proyavleniyakh khimioterapii tuberkuleza // Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* — 2015. — T. 13, spets. vypusk. — S. 124. (rus)
14. Борисова М.И., Стаханов В.А., Жаркова Т.И. Клиническая эффективность применения Феназида у больных туберкулезом легких с плохой переносимостью изониазида // Тезисы докладов VIII Рос. национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2001. — С. 426. *Borisova M.I., Stakhanov V.A., Zharkova T.I. Klinicheskaya effektivnost' primeneniya Fenazida u bol'nykh tuberkulezom legkikh s plokhoy perenosimost'yu izoniazida // Tezisy dokladov VIII Ros. natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo».* — M., 2001. — S. 426. (rus)
15. Сельцовский П.П. и др. Комплексные научные исследования в изучении эффективности Феназида // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 8. — С. 29–31. *Sel'tsovskii P.P. i dr. Kompleksnye nauchnye issledovaniya v izuchenii effektivnosti Fenazida // Problemy tuberkuleza.* — 2001. — N 8. — S. 29–31. (rus)

Поступила в редакцию 28.04.2016 г.

Сведения об авторах:

Чернохаева Ирина Владиславовна — младший научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: chernokhaev@mail.ru;

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель направления «Фтизиопульмонология» ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mv@spbniif.ru;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru;

Истомина Евгения Викторовна — врач-фтизиатр ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: spbniif_all@mail.ru;

Беляева Екатерина Николаевна — заведующая отделением № 1 для лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница № 2», младший научный ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ekaterina_83@bk.ru.