

М.Н. Кондакова, М.В. Павлова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ

ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», Санкт-Петербург

Представлены режимы терапии туберкулеза у подростков-носителей протективных и предрасполагающих аллелей гена HLA DRB1*. Режимы лечения основаны на применении типирования гена HLA DRB1* у больных подростках с выявлением среди них генетически значимых аллелей. Представлены данные по эффективности использования метода у 100 пациентов. Полученный результат свидетельствует о том, что индивидуальный подход к выбору режимов терапии с учетом прогностической значимости генетических характеристик лиц подросткового возраста позволяет повысить эффективность лечения, в том числе у пациентов с прогрессирующим течением туберкулеза органов дыхания.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, генотип HLA DRB1*, режимы лечения, подростки.

Authors present protocols of tuberculosis treatment in adolescents with protective and predisposing alleles of HLA DRB1* gene. Protocols of treatment are based on HLA DRB1* typing in adolescents with tuberculosis and in determination of genetically significant alleles. Authors present data about efficacy of this method in 100 patients. Result of study showed that individual approach to choice of therapeutic regimen counting prognostic role of genetic characteristics in adolescents permitted to increase efficacy of treatment, including cases of progressive pulmonary tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, HLA DRB1*, genotype, therapeutic regimens, adolescents.

Провозглашенная еще в 1962 г. А.Е. Рабухиным цель противотуберкулезной терапии, а имен-

но «полное восстановление физиологического равновесия организма, обратное развитие морфоло-

Контактная информация:

Кондакова Марина Николаевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких СПбНИИФ

Адрес: 191036 г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4

Тел.: (812) 579-25-74, **факс:** 579-25-73

Статья поступила 19.12.08, принята к печати 21.01.10.

гических изменений и, следовательно, стойкое выздоровление больного», может быть достигнута только с помощью комплексного применения различных лекарственных средств и методов. основополагающий принцип отечественной школы фтизиатрии – комплексность, т.е. сочетание этиотропной и патогенетической терапии, и на современном этапе не утратил своей актуальности. Научные исследования неоспоримо доказывают, что в инфекционном диалоге роль макроорганизма достаточно весома [1, 2]. И в ситуации множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) штаммов микобактерии туберкулеза (МБТ), когда эффективность применения этиотропных средств весьма проблематична [3–5], на первый план выходят методы, повышающие иммунологическую толерантность макроорганизма. Однако при выборе методов патогенетического воздействия, круг которых все расширяется год от года, абсолютно показан научно обоснованный индивидуальный подход в противовес эмпирическому, составляющему значительный риск при назначении «райс-терапии». Основанием для дифференцированного подхода могут служить различные критерии, а на современном этапе появилась возможность использования для этих целей генетических параметров организма больного. По современным представлениям, главную роль в регуляции иммунного ответа осуществляют гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) [6, 7]. С 2000 г. в клинике СПбНИИФ проводится исследование аллельного полиморфизма гена HLA DRB1*. Примененный метод генетической идентификации позволил определить достоверно более частую встречаемость у больных туберкулезом 16 (16% против 7,2% среди здоровых) и 12 (9% против 4,1%) аллелей и достоверно более редкую – 01 (14% против 23,9%), 07 (16% против 27,5%) и 13 (14% против 23,7%) аллелей.

У большинства пациентов, заболевших легким туберкулезом, в генетическом паспорте которых идентифицированы 01, 07, 13 аллели, отмечены ограниченные процессы с преобладанием продуктивного типа тканевой реакции, с выраженной положительной клинико-рентгенологической динамикой на фоне адекватной терапии. Полученный результат позволяет расценивать наличие в генотипе HLA DRB1* 01, 07, 13 как прогностический фактор, определяющий более благоприятное течение туберкулеза органов дыхания (ТОД).

Напротив, у больных туберкулезом достоверно чаще, чем у здоровых лиц, выявляются 16 и 12 аллели. Инфекционный процесс у пациентов с 12 и 16 аллелями характеризуется преобладанием экссудативного и казеозно-некротического типа тканевой реакции с деструкцией легочной ткани и бактериовыделением, нередко прогрессирующим течением, в ряде случаев требует хирургического лечения. Установлено, что наиболее выраженный дисбаланс иммунологических показателей (уро-

вень противотуберкулезных антител, показатели НСТ-теста, активность интерферона γ – ИФН γ) отмечен у подавляющего большинства (85,7%) пациентов-носителей указанных аллелей.

Наличие в генетическом паспорте пациента специфичностей, ассоциированных с туберкулезом (12 и 16), позволяет прогнозировать склонность к тяжелому, прогрессирующему течению заболевания и диктует необходимость индивидуального подхода к выбору режима терапии в сочетании с селективными иммуноактивными препаратами.

Цель работы – повышение эффективности терапии ТОД у подростков на основании генетической идентификации гена HLA DRB1*.

Материалы и методы исследования

Материалом для выполнения цели исследования послужили результаты динамического наблюдения и лечения 100 подростков в возрасте от 15 до 18 лет, больных ТОД.

Среди взятых в разработку пациентов большинство составили девушки – 58%, юношей было 42%.

В клинической структуре преобладали вторичные формы процесса – 72%, в частности инфильтративный туберкулез. Первичный туберкулезный комплекс и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов диагностирован у 28% больных. Контакт с туберкулезным больным имел место у 57 подростков, из них семейный – отмечен у 46 пациентов. Симптомы интоксикации различной степени выраженности отмечены у 67 пациентов: значительно выраженные имели место у 32 подростков. Распространенные, полисегментарные поражения легочной ткани визуализировались у 61 подростка (61%), ограниченные – выявлены у 39 больных.

Деструктивные изменения легких определялись у большинства больных подростков (80%). Деструкция в виде участков расплавления до 1 см отмечена у 29 пациентов. Сформированные полости распада выявлены практически у каждого второго – 46%.

Бактериовыделение зафиксировано у большинства пациентов – 77%, МЛУ – у 85%.

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям: частота и сроки исчезновения симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада.

Предметом специального изучения явилось молекулярное типирование HLA-генов DRB1* локуса методом полимеразной цепной реакции (PCR-SSP) с использованием панели отечественных праймеров фирмы «ДНК-технология» (лаборатория РосНИИ гематологии и трансфузиологии). Идентификацию аллельного полиморфизма гена HLA DRB1* проводили при поступлении подростка в клинику СПбНИИФ.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты с учетом их прогностической значимости в совокупности с клиничес-

Таблица 1

Динамика прекращения бактериовыделения у наблюдаемых подростков

Группы больных (n=100)	МБТ (+) (n=77)	1 мес МБТ (-)		2 мес МБТ (-)		3-4 мес МБТ (-)		6 мес МБТ (-)	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1-я группа (n=37)	27 72,9%	21	77,8*	27	100*	0	0	0	0
2-я группа (n=23)	19 82,6%	0	0	4	21,1*	7	36,8*	12	63,1
3-я группа (n=40)	31 77,5%	8	25,8*	18	58,1*	31	100*	0*	0*

Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Таблица 2

Динамика закрытия полостей распада у наблюдаемых подростков

Группы больных (n=100)	CV (+) (n=80)	1 мес CV (-)		2 мес CV (-)		3-4 мес CV (-)		6 мес CV (-)	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1-я группа (n=37)	29 78,4%	0	0	6	20,6	17	58,6*	28	96,5*
2-я группа (n=23)	23 100%	0	0	0	0	5	21,7*	14	60,8*
3-я группа (n=40)	28 70%	0	0	4	14,3	11	39,3*	20	71,4*

кими проявлениями заболевания (объем поражения легочной ткани, наличие и массивность бактериовыделения) явились основанием для назначения индивидуальных режимов химиотерапии (ХТ).

Нами использованы два режима ХТ.

1-й режим для больных-носителей протективных аллелей (01, 07, 13) гена HLA DRB1*:

- «А» – без бактериовыделения: больным с поражением легочной ткани в пределах 3 бронхолегочных сегментов назначали 4 противотуберкулезных препарата: изониазид 10 мг/кг внутривенно капельно, рифампицин 10 мг/кг per os, пиразинамид 1,5 г/сут per os, стрептомицин (при отсутствии указаний на контакт) или канамицин 0,75–1,0 г/сут внутримышечно;

- «Б» – с бактериовыделением: больным-носителям протективной аллели с бактериовыделением и распространенным поражением легочной ткани назначали 4 препарата по следующей схеме: изониазид 10 мг/кг внутривенно капельно, рифампицин внутривенно капельно 10 мг/кг в 300 мл 5% раствора глюкозы, пиразинамид 1,5 г/сут per os, канамицин или амикацин 0,75–1,0 г/сут внутримышечно.

2-й режим для больных-носителей туберкулез-ассоциированных аллелей (12, 16):

- «А» – без бактериовыделения: назначение 4 противотуберкулезных препаратов: изониазид 10–15 мг/кг внутривенно капельно, рифампицин внутривенно капельно 10 мг/кг в 300 мл 5% раствора глюкозы или рифабутин 0,3 г/сут per os, пира-

зинамид 1,5 г/сут per os, канамицин или амикацин 0,75–1,0 г/сут внутримышечно; при выраженном экссудативном компоненте воспаления – курсы антибиотиков широкого спектра действия: макролиды (азитромицин), β -лактамы (амоксиклав), цефалоспорины 3-го и 4-го поколений (фортум) в стандартных возрастных дозах;

- «Б» – с бактериовыделением: назначение 5 противотуберкулезных препаратов: изониазид 15 мг/кг внутривенно капельно, рифабутин 0,3 г/сут per os (до получения первых результатов динамики терапии или спектра ЛУ МБТ), или канамицин, или амикацин (стрептомицин не использовали); пиразинамид, этамбутол (протионамид), при наличии данных ЛУ МБТ – препараты резерва (ПАСК, циклосерин); при прогрессирующем течении туберкулеза оправдано назначение 5-го препарата из группы фторхинолонов (левофлоксацин) и проведение курсов антибиотиков широкого спектра действия – макролиды (азитромицин), β -лактамы (амоксиклав), цефалоспорины 4-го и 3-го поколений (фортум) в стандартных возрастных дозах.

Для снижения выраженности интоксикационного синдрома и улучшения переносимости противотуберкулезных препаратов комплексная терапия дополнялась дезинтоксикационными средствами (мафузол, реамберин), при казеозно-некротическом типе воспаления использовали ингибиторы протеаз (гордокс, контрикал). Уменьшение

степени выраженности интоксикационного синдрома позволяет в течение 7–10 дней назначить полный курс ХТ.

Через 1 месяц осуществлялась предварительная коррекция этиотропного лечения на основании полученной клинико-рентгено-бактериологической динамики специфического процесса в легочной ткани.

По достижении позитивных клинических, лабораторных и рентгенологических результатов интенсивной фазы терапии (в среднем 2 месяца) у пациентов с протективной специфичностью осуществляли переход на внутримышечный или пероральный прием изониазида.

При отсутствии положительной рентгенологической динамики через 1 месяц лечения у подростков с предрасполагающим аллелем ХТ была усилена назначением фторхинолонов.

Сохранение обильного бактериовыделения методом бактериоскопии являлось основанием для усиления ХТ назначением микобутина (Rb) в возрастной дозировке (0,3 г/сут). У пациентов с рецидивирующим или прогрессирующим течением туберкулеза при массе тела более 60 кг суточная доза микобутина была увеличена до 0,45 г.

Через 2 месяца лечения при получении данных ЛУ и генотипа МБТ проводилась окончательная коррекция ХТ в соответствии с чувствительностью культуры МБТ.

После окончательной верификации спектра и степени ЛУ к изониазиду проводили коррекцию дозы изониазида. У больных с ЛУ к малым концентрациям изониазида использовали препарат внутривенно капельно из расчета 15 мг/кг. При ЛУ МБТ к средним и высоким концентрациям изониазида оправдано назначение изониазида 20 мг/кг в 2 приема: внутривенно капельно и per os 0,3 г в 18 ч, но не более 0,9 г/сут.

При ЛУ к высоким концентрациям изониазида, рифампицина и микобутина, а также при непереносимости высоких доз изониазида (развитие гепатотоксических, нейротоксических реакций) в качестве основных противотуберкулезных препаратов нами используются фторхинолоны в стандартных дозах (с 15 лет): цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин (таваник). Препараты назначали по ступенчатой методике: внутривенное введение в течение 30–60 дней с последующим переходом на пероральный прием с длительностью общего курса 4–6 мес.

Генетические параметры макроорганизма учитываются также при выборе кратности рентгенологического обследования и определения сроков фазы интенсивной терапии:

- у подростков-носителей туберкулез-ассоциированных аллелей при отсутствии клинического улучшения рентгенологический контроль при проведении интенсивной фазы терапии необходимо осуществлять ежемесячно;

- в случае идентификации в генетическом паспорте пациента 16-й специфичности гена HLA DRB1*, а также у подростков, выделяющих МБТ генотипа Beijing, срок интенсивной фазы терапии продлевается до 4–8 мес.

Адекватная ХТ является обязательным условием назначения патогенетической терапии. Одним из показателей к выбору иммуноактивных препаратов мы предлагаем считать генетические характеристики макроорганизма.

По нашим данным, в 85,7% случаев у подростков-носителей туберкулез-ассоциированных аллелей имеет место снижение уровня ИФН γ и дисбаланс параметров бактерицидности нейтрофилов, что подтверждает целесообразность включения в комплексную терапию селективных иммуномодуляторов.

При казеозно-некротическом типе тканевой реакции, некупируемом прогрессировании туберкулезного процесса показано назначение ронколейкина – препарата, повышающего эффективность завершающей стадии фагоцитоза – микробного киллинга. Доза препарата 500 тыс МЕ вводили внутривенно капельно в 500 мл 0,9% растворе хлорида натрия; по схеме – 1 инъекция (длительность до 4 ч) через день № 3.

В качестве средства патогенетической терапии для пациентов, имеющих в генетическом паспорте 01, 07 или 13 аллели, использовали синтетический индуктор ИФН – амиксин в таблетках по 0,125 г по схеме: первые 2 дня по 250 мг/сут, затем по 125 мг/сут через день в течение 34 дней. Таблетированная форма препарата, хорошая переносимость и клиническая эффективность при его использовании, подтвержденная в клинике СПбНИИФ, позволяют рекомендовать препарат для широкого применения в практической фтизиатрии. Гепатопротективный эффект амиксина делает его препаратом выбора в условиях дневного стационара и на этапе санатория.

Критериями выбора иммуноактивных препаратов при лечении пациентов с другими аллельными вариантами гена HLA DRB1* служили традиционные клинические и рентгенологические показатели – распространенность поражения легочной ткани, тип тканевой реакции, иммунологические реакции.

Оценка проведена при сравнении результатов лечения подростков с протективными аллелями гена HLA DRB1* (1-й режим, 37 чел.) и пациентов с предрасполагающими специфичностями (2-й режим, 23 чел.). В качестве группы сравнения использованы показатели эффективности терапии среди больных, в генетическом паспорте которых отсутствовали значимые аллели (40 чел.).

У всех пациентов, лечение которым проводили по 1-му режиму, купирование симптомов интоксикации достигнуто к 2 месяцам терапии. К этому же сроку исчезновение интоксикационных проявлений зафиксировано у 85,7% больных

группы сравнения и лишь у 41,6% подростков с предрасполагающими аллелями гена HLA DRB1*. Тем не менее, активная этиопатогенетическая терапия по 2-му режиму позволила добиться ликвидации интоксикации у всех пациентов данной группы к 6 месяцам лечения. Стойкое исчезновение симптомов интоксикации к 3–4 месяцам терапии зарегистрировано у всех больных группы сравнения.

Оценка эффективности разработанных режимов отражена в табл. 1 и 2.

Стойкое абациллирование зарегистрировано у всех пациентов с резистентными аллелями к концу активной фазы терапии (2 месяца). Также у всех больных группы сравнения к 3–4 месяцам лечения МБТ перестали выявляться в мокроте и промывных водах бронхов. Наиболее длительно эпидемиологическую опасность в связи с выделением МЛУ МБТ представляли пациенты 2-й группы (табл. 1).

Закрытие полостей распада к 6 месяцам лечения достигнуто практически у всех больных 1-й группы, что достоверно чаще в сравнении с остальными группами наблюдения (табл. 2).

У пациентов без деструкции легочной ткани и бактериовыделения также отмечена положитель-

ная динамика: к концу интенсивной фазы – рассасывание очаговых и инфильтративных образований в легочной ткани, к концу стационарного этапа – формирование минимальных остаточных изменений.

Выводы

1. Достаточно высокая эффективность терапии на современном этапе может быть достигнута только при соблюдении таких принципов, как комплексность (оптимальное сочетание этиотропной и патогенетической терапии), индивидуальный подход к выбору метода патогенетического лечения с учетом генетических характеристик пациента.

2. Основу ХТ у подростков с распространенными, деструктивными, прогрессирующими формами туберкулеза, в том числе с МЛУ МБТ, составляет внутривенное капельное введение изониазида.

3. Рентгенологический контроль при проведении фазы интенсивной терапии у подростков с прогрессирующим течением туберкулеза в особенности у больных, имеющих в генетическом паспорте туберкулез-ассоциированные аллели гена HLA DRB1*, необходимо осуществлять ежемесячно. В этой группе пациентов срок фазы интенсивной терапии продлевается до 4–6 месяцев и более.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерохин В.В. Патоморфогенез туберкулеза. Материалы юбил. сессии ЦНИИ туб. РАМН. М., 2000: 13–17.
2. Саркисов Д.С. Некоторые особенности взаимоотношений макро-микроорганизмов с общепатологических позиций. Пробл. туб. 2000; 5: 3–6.
3. Левашев Ю.Н., Нарвская О.В., Елькин А.В. и др. Клиническое значение штаммов *Myc. tuberculosis* различных генотипов, циркулирующих на Северо-Западе России. Мед. акад. журн. 2004; 4 (1): 56–61.
4. Сапожникова Н.В. Особенности течения туберкулеза легких в зависимости от биологических свойств возбудителя: Авто-

реф. дис... канд. мед. наук. СПб., 2003.

5. Скворцова Л.А., Павлова М.В., Кондакова М.Н., Сапожникова Н.В. Этиопатогенетическая терапия больных туберкулезом органов дыхания подростков с лекарственной устойчивостью МБТ. Пробл. туб. и болезней легких. 2004; 1: 24–26.

6. Ant A.C. Генетические аспекты выявления групп риска по туберкулезу. Пробл. туб. 2001; 7: 65–68.

7. Dubaniewicz A, Lewko B, Moszkowska G et al. Molecular subtypes of the HLA-DR antigens in pulmonary tuberculosis. Int. J. Infect. Diseases. 2000; 4 (3): 129–133.