
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТИОУРЕИДОИМИНОМЕТИЛИРИДИНИЯ ПЕРХЛОРАТА (ПЕРХЛОЗОНА)

ПАВЛОВА М. В.¹, ЧЕРНОХАЕВА И. В.¹, БЕЛЯЕВА Е. Н.¹, СТАРШИНОВА А. А.¹, САПОЖНИКОВА Н. В.¹, АРЧАКОВА Л. И.¹,
ЯБЛОНСКИЙ П. К.^{1,2}

THERAPY EFFICIENCY OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE WHEN USING THIOUREIDEIMINOMETHYLIRIDINE PERCHLORATE (PERCHLOZON)

PAVLOVA M. V.¹, CHERNOKHAEVA I. V.¹, BELYAEVA E. N.¹, STARSHINOVA A. A.¹, SAPOZHNIKOVA N. V.¹, ARCHAKOVA L. I.¹,
YABLONSKIY P. K.^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург,

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, RF

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

Создание и апробация новых противотуберкулезных препаратов в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя – необходимая задача сегодняшнего дня. Тиоуреидоиминометирилидиний перхлорат (перхлозон) – противотуберкулезное средство, обладающее выраженным и строго избирательным ингибирующим действием на жизнеспособность микобактерий туберкулеза (МБТ), устойчивых к существующим противотуберкулезным препаратам. В исследованиях на модели экспериментального туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя на двух видах животных (мыши и кролики) в условиях монотерапии перхлозоном установлены его высокие протективные и терапевтические свойства: лечебный эффект нового вещества в дозе 30 мг/кг был сопоставим с изониазидом и амикацином, превосходил этамбутол и цiproфлоксацин; а в дозе 20 мг/кг – равноценен офлоксацину. Перхлозон является малотоксичным веществом, не оказывает структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем, а также раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. В опытах *in vitro* оказывал выраженное ингибирующее действие на жизнеспособность лекарственно-устойчивых штаммов МБТ. При этом минимальная ингибирующая концентрация вещества варьировала от 0,78 до 6,25 мкг/мл. На модели экспериментального туберкулеза с МЛУ возбудителя доказано, что замена фторхинолонов перхлозоном способствовала существенному повышению эффективности лечения по протективному и терапевтическому действию по сравнению с базовой химиотерапией (ХТ), патент RU № 2423977 (2011). С 2010 по 2012 г. проведено клиническое исследование II-III фазы.

Цель: изучение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) с МЛУ

МБТ при включении в схему терапии препарата перхлозон в течение 3 мес.

Материалы и методы. В отделении терапии туберкулеза легких проведено лечение ТОД с МЛУ МБТ 29 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом инфильтративный (82,8%; 24) и диссеминированный туберкулез легких (17,2%; 5). Перхлозон назначали в суточной дозе 14 мг/кг массы тела в составе IV режима ХТ вместо левофлоксацина в комбинации с пиразинамидом, аминогликозидами (канамицин/амикацин или капреомицин), протионамидом, этамбутолом, циклосерином и ПАСК в течение 3 мес. Завершили полный курс лечения (15 мес.) (2013-2014 гг.) 19 (65,5%) человек, терапия отменена из-за плохой переносимости в 20,6% (6) случаев. Проведен анализ отдаленных результатов терапии у 19 пациентов через 18 мес.

Результаты. Прекращение бактериовыделения зарегистрировано к 1-му мес. терапии в 62,5% (15), к 3-му мес. терапии в 72,4% (21). Положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания воспалительных изменений части очагов, уменьшения инфильтрации к 1-му мес. отмечалась в 41,6% (10), к 3-му мес. в 58,6% (17) случаев имело место закрытие полостей распада. После 3 мес. терапии перхлозон был отменен с заменой. После 6 мес. лечения отмечена дальнейшая положительная рентгенологическая динамика специфического процесса в 93,1% (21) случаев. По окончании основного курса терапии (12 мес.) 4 (21,1%) пациента из 19 были прооперированы. Клиническое излечение зарегистрировано у 17 (89,4%) человек. Рецидив заболевания зафиксирован в 10,5% (2) случаев. Эффективность терапии туберкулеза легких с МЛУ МБТ с применением перхлозона составила 89,5% (17).

Заключение. Прекращение бактериовыделения отмечалось в 41,6% случаев к 1-му мес. и в 58,6% к 3-му мес. лечения с применением перхлозона

в комплексной терапии ТОД. Эффективность терапии после окончания курса терапии через

15 мес. составила 89,5%, рецидив заболевания отмечен в 10,5% случаев.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТОВ ИЗ СЛОЕВИЩ СЕВЕРНЫХ ЛИШАЙНИКОВ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ПАВЛОВ Н. Г.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EXTRACT FROM NORTHERN LICHEN THALLOME ON BIOLOGICAL PROPERTIES OF TUBERCULOUS MYCOBACTERIA

PAVLOV N. G.

ГБУ РС (Я) «НПЦ "Фтизиатрия"», г. Якутск

Scientific Practical Phthisiology Center, Yakutsk, RF

Цель: установить степень антибактериального действия двух экстрактов лишайников, отличающихся по методу выделения комплекса активных веществ, на микобактерии туберкулеза (МБТ).

Материалы и методы. В опытах *in vitro* проведены сравнительные исследования антибактериального действия 40% водно-спиртовых экстрактов из слоевищ лишайников без дополнительной обработки (экстракт № 1) и с применением механохимии (экстракт № 2) на биологические свойства клинических штаммов МБТ № 691, чувствительного к противотуберкулезным препаратам (ПТП), и № 742, устойчивого к стрептомицину в концентрации 25 мкг/мл, изониазиду в концентрации 1 мкг/мл, рифампицину – 80 мкг/мл.

Определение активности антибактериального действия испытуемых экстрактов лишайника проводили методом серийных разведений на плотных питательных средах в соотношении от 1 : 1 до 1 : 512. В качестве питательной среды применяли традиционную питательную яичную среду для выращивания МБТ – Финна-2. Эффективность антибактериального действия экстрактов лишайников определяли сроками появления первичного, интенсивного и массивности роста культур МБТ.

Определение специфической активности экстрактов проводили на 24 беспородных белых мышах массой 13-16 г, полученных из вивария Якутской республиканской ветеринарно-испытательной лаборатории. Мышей заражали введением под кожу спины взвеси (0,1 мг бактериальной массы в 0,5 мл физиологического раствора) трехнедельной культуры клинического штамма МБТ № 238 с множественной лекарственной устойчивостью. Изучаемые экстракты вводили мышам внутрь со дня их заражения.

Все экспериментальные животные были разделены на следующие группы по 6 особей в каждой группе: 1-я группа – интактные животные; 2-я –

зараженные животные (контроль заражения), не получающие лечения; 3-я группа – зараженные животные, получающие экстракт лишайника № 1 в разведении 1 : 8; 4-я группа – зараженные животные, получающие экстракт лишайника № 2 в разведении 1 : 8. Продолжительность эксперимента составляла 2,5 месяца, выживших к этому сроку животных умерщвляли.

Эффективность влияния экстрактов на туберкулезный процесс у экспериментальных животных оценивали по показателям тяжести течения туберкулезного процесса: динамике массы тела животных, летальности, бактериологическим данным (высеваемость МБТ из легких, селезенки).

Результаты. При действии экстракта № 1 на клинические штаммы МБТ № 691 и 742 в разведениях 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4 отмечалось отсутствие роста микобактерий на средах (бактерицидное действие). В разведении 1 : 8 происходила задержка начального и интенсивного роста по сравнению с контрольным посевом. Разведение 1 : 16 оказывало на МБТ умеренное бактериостатическое действие.

Экстракт № 2 в разведениях 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4 также оказывал бактерицидное действие на МБТ клинического штамма № 691. Разведение 1 : 8 оказывало бактериостатическое действие. Слабое бактериостатическое действие оказывали разведения 1 : 16, 1 : 32 с задержкой начального и интенсивного роста на 6 дней и ростом до 100 колониеобразующих единиц (КОЕ) по сравнению с контролем. Бактерицидное действие экстракта № 2 на клинический штамм № 742 наблюдалось в разведениях 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8. Начиная с разведения 1 : 16 происходила задержка начального и интенсивного роста МБТ на 7 и 6 дней соответственно, со скудным ростом до 20 КОЕ. Следовательно, экстракт в разведении 1 : 16 оказывал выраженное бактериостатическое действие на МБТ.