

В.Ю.Мишин, О.Н.Дейкина, А.Ю.Андреанова, Н.А.Егорова

Влияние неспецифических антимикробных препаратов (амоксциллин / клавулат, кларитромицин и имипенем / циластин) на течение туберкулеза легких и внебольничной пневмонии

ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова" Минздрава России: 124473, Москва, ул. Делегатская, 20 / 1

V.Yu.Mishin, O.N.Deykina, A.Yu.Andrianova, N.A.Egorova

Influence of common antibiotics (amoxicillin / clavulanate, clarithromycin, imipenem / cilastatin), on the clinical course of pulmonary TB and community-acquired pneumonia

Summary

This was the first retrospective clinical study of efficacy of common antibiotics (amoxicillin / clavulanate, clarithromycin, imipenem / cilastatin) administered *ex juvantibus* to differentiate pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia (CAP). Administration of these antibiotics in 162 patients with confirmed pulmonary TB led to significant activation of pulmonary inflammation, extended infiltration of the lung tissue, cavitation and bronchogenic dissemination, culturing of *M. tuberculosis* from sputum and clinical worsening of the disease. On contrary, in 108 patients with CAP, the same antibiotics resulted in resolution of pulmonary infiltrates and relief of signs of the disease. Amoxicillin / clavulanate, clarithromycin and imipenem / cilastatin were proven not to have any effect on *M. tuberculosis* including those with MDR; they do not pertain to anti-TB chemotherapeutic drugs.

Key words: differentiating diagnosis, pulmonary tuberculosis, common antibiotics, anti-TB drugs, *M. tuberculosis*.

Резюме

Впервые проведено ретроспективное клиническое исследование применения неспецифических антимикробных препаратов (амоксциллин / клавулат – Amx / Clv, кларитромицин – Clr и имипенем / циластин – Imp / Cln) в качестве терапии *ex juvantibus* в алгоритме дифференциальной диагностики туберкулеза легких (ТЛ) и внебольничной пневмонии (ВП). Установлено, что применение данных препаратов у больных с подтвержденным диагнозом ТЛ ($n = 162$) ведет к существенному увеличению инфильтративно-воспалительных изменений (ИВИ), развитию каверн и очагов бронхогенного обсеменения в легочной ткани, появление в мокроте кислотоустойчивых микобактерий и нарастание клинических проявлений болезни, в то время как применение данных препаратов у больных ВП ($n = 108$) ведет к рассасыванию ИВИ в легких и исчезновению клинических проявлений болезни. Доказано, что Amx / Clv, Clr и Imp / Cln не оказывают влияния на микобактерии туберкулеза, в т. ч. у больных с множественной лекарственной устойчивостью, и никакого отношения к группе противотуберкулезных препаратов не имеют.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, туберкулез легких, неспецифические антимикробные препараты, противотуберкулезные препараты, микобактерии туберкулеза.

В Рекомендациях экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2008–2009 гг. по лечению туберкулеза, в т. ч. со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) рекомендуется включать в режимы химиотерапии некоторые неспецифические антимикробные препараты (АМП) – амоксициллин / клавулат (Amx / Clv), кларитромицин (Clr) и имипенем / циластин (Imp / Cln). Они отнесены в группу ПТП, но характер их действия на МБТ не выяснен [1, 2].

По мнению экспертов ВОЗ, эти АМП должны использоваться при лечении больных с МЛУ МБТ длительно (20–24 мес.) в случаях выявления МЛУ к основным (изониазид, рифампицин, пиперазидин, этамбутол и стрептомицин) и резервным (канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, циклосерин

и фторхинолоны) ПТП. При этом никаких ссылок на публикации по доказательным микробиологическим, токсическим и клиническим исследованиям не приводится [1, 2]. В то же время в микробиологических и молекулярно-генетических исследованиях В.А.Пузанова и соавт. [3], I.Bastian и F.Portaels [4] и D.Bloom et al. [5] четко указано, что МБТ имеют природную ("дикую") устойчивость к пенициллинам, β -лактамам, цефалоспорином, ампициллином, макролидам и карбапенемам. Учитывая эти никем не опровергнутые данные, а также отсутствие каких-либо публикаций, расценивать эти группы АМП как ПТП не имеет никакого научного и практического значения.

Кроме Рекомендаций экспертов ВОЗ, в Российской Федерации И.А.Васильевой и соавт. были опубликованы методические материалы Американского международного союза здравоохранения и Центрального

НИИ туберкулеза РАМН к проведению циклов тематического усовершенствования врачей-фтизиатров, в которых Amx / Clv, Clr и Imp / Cln также рекомендуются для лечения больных туберкулезом легких (ТЛ) с МЛУ МБТ в практике отечественных фтизиатров [6].

Данные АМП высокоэффективны для лечения внебольничной (ВП) и госпитальной пневмонии различной этиологии как препараты 1-го и 2-го этапов лечения с длительностью применения ≤ 3 нед. [7–14]. Так, Amx / Clv *in vitro* и *in vivo* обладает бактерицидным действием на *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*; Clr – на *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumonia*, *K. pneumonia*, *Legionella pneumonia*, *S. Aureus*; Imp / Cln – на *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *S. aureus*, *K. pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*. Однако ни в одном издании, посвященном лекарственным препаратам, не указано на активность этих АМП *in vitro* и *in vivo* в отношении *Mycobacterium tuberculosis* [7, 9–12, 14–20].

Следует отметить, что в России эти АМП используются с диагностической целью, как терапия *ex juvantibus*, в алгоритме дифференциальной диагностики ТЛ и ВП [9, 10, 18–28]. Если в течение 2–3 нед. лечения больного АМП и при замене одного препарата на другой не происходит улучшения клинической картины болезни и рассасывания инфильтративно-воспалительных изменений (ИВИ) в легких, а при микроскопии мокроты по методу Циля–Нельсена выявляются кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), то устанавливается правильный диагноз ТЛ, МБТ⁺.

Следовательно, применение АМП в терапии *ex juvantibus* и изучение их влияния на течение ТЛ впервые позволяет объективно доказать, обладают ли АМП Amx / Clv, Clr и Imp / Clv противотуберкулезной активностью и могут ли они быть отнесены в группу ПТП, а также рекомендоваться для лечения ТЛ, как это рекомендовано экспертами ВОЗ, Американским международным союзом здравоохранения и Центральным НИИ туберкулеза РАМН [1, 2, 6].

Целью настоящего исследования было установить влияние АМП Amx / Clv, Clr и Imp / Cln на течение ТЛ при проведении терапии *ex juvantibus* в алгоритме дифференциальной диагностики ТЛ и ВП.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное клиническое исследование среди больных ($n = 270$) в возрасте 18–62 лет, поступивших в больницы первичной медико-санитарной помощи с воспалительным бронхолегочным заболеванием и направительным диагнозом ВП.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-рентгенологическое исследование, в т. ч. компьютерная томография, исследование мокроты, бронхоскопия с забором биопсийного материала и его исследованием микробиологическим, цитологическим и гистологическим методами, а также проводилась терапия *ex juvantibus* АМП Amx / Clv, Clr и Imp / Cln. На 1-м этапе пациенты получали Amx /

Clv или Clr внутрь или внутривенно, а на 2-м этапе – Imp / Clv. Длительность применения 1 АМП не превышала 5–10 дней.

Проведенное исследование позволило диагностировать ТЛ ($n = 162$), в т. ч.: инфильтративный ($n = 116$); казеозная пневмония ($n = 46$); ВП ($n = 108$).

Трудности дифференциальной диагностики ТЛ и ВП у пациентов ($n = 270$) в больницах первичной медико-санитарной помощи заключались в схожести клинико-рентгенологических проявлений этих болезней и отсутствии КУМ при микроскопии мокроты методом Циля–Нельсена при первичном исследовании. В этих случаях установить правильный диагноз было возможно только при повторном клинико-рентгенологическом исследовании после проведения терапии *ex juvantibus*.

Результаты и обсуждение

У всех больных ($n = 270$) начало заболевания было острым или подострым, с жалобами на слабость, утомляемость, потливость по ночам, кашель с отделением мокроты, одышку и непостоянными болями в грудной клетке. Объективными признаками являлись укорочение перкуторного звука над пораженным участком легкого, мелкопузырчатые хрипы или крепитация, усиление бронхофонии и голосового дрожания. При этом заболевание сопровождалось фебрильной температурой тела, лейкоцитозом и повышенной скоростью оседания эритроцитов (СОЭ).

При первичном рентгенологическом исследовании у пациентов ($n = 270$) выявить особенности, характерные для ТЛ или ВП, не представлялось возможным. Так, методом ретроспективного анализа показано, что из числа больных ТЛ ($n = 162$) ИВИ в верхней доле легкого были локализованы у 72 (44,4 %) пациентов, а среди пациентов с ВП ($n = 108$) – у 39 (36,1 %); в нижней и средней долях и язычковых сегментах – у 55,6 % и 63,9 % соответственно ($p < 0,05$). При этом характерных изменений для ТЛ в виде каверн и очагов бронхогенного обсеменения не выявлено.

Правильный диагноз ТЛ или ВП был в основном верифицирован при повторном рентгенологическом исследовании после проведения терапии *ex juvantibus* с применением АМП Amx / Clv, Clr и Imp / Cln.

Динамика распространенности ИВИ при ТЛ и ВП после лечения АМП представлена в таблице, из которой следует, что при первичном рентгенологическом исследовании среди больных ТЛ ($n = 162$) поражение 1-2 сегментов легких было диагностировано в 21 % случаев, 1 доли – у 53,1 %, 2 долей – 17,3 %, ≥ 3 – 8,6 % больных.

При повторном рентгенологическом исследовании среди этих же 162 пациентов произошло существенное увеличение ИВИ в легких. Так, поражение 1–2 сегментов легких уже не наблюдалось, а 1 доли – сохранялось только у 7,4 %, что было в 7,2 меньше, чем при первичном исследовании (53,1 %; $p < 0,01$). При этом существенно увеличилось поражение > 2 –3 долей, до 41,3 и 20,4 % соответственно, что было

Таблица
Динамика распространенности ИВИ в легких при применении АМП Amx / Clv, Clr и Imp / Cln до лечения и через 5–10 дней у больных ТЛ и ВП (M ± m)

Нозология, n	Сроки исследования	Распространенность				Каверна	Очаги обсеменения
		1–2 сегмента	1 доля	2 доли	≥ 3 долей		
ТЛ (n = 162)	До лечения	34 (21,0 ± 3,2)	86 (53,1 ± 3,9)	28 (17,3 ± 2,9)	14 (8,6 ± 2,2)	–	–
	Через 5–10 дней	–	12 (7,4 ± 2,1)	67 (41,4 ± 3,8)	83 (51,2 ± 3,9)	61 (37,7 ± 3,8)	77 (47,5 ± 3,9)
ВП (n = 108)	До лечения	31 (28,7 ± 4,3)	34 (31,5 ± 4,5)	18 (16,7 ± 3,6)	25 (23,1 ± 4,0)	–	–
	Через 5–10 дней	18 (16,7 ± 3,5)	–	–	–	–	–

в 2,4 раза больше, чем при первичном исследовании (17,3 % и 8,6 % соответственно; $p < 0,05$). В то же время у 30,9 % больных произошло распространение ИВИ > 3 долей легкого, чего не наблюдалось при первичном рентгенологическом исследовании. Наблюдаемое увеличение и нарастание ИВИ в легких сочеталось с появлением типичных для ТЛ каверн в 61 (37,7 ± 3,8 %) случае и очагов бронхогенного обсеменения – в 74 (45,7 ± 3,9 %) случаях.

При первичном рентгенологическом исследовании у больных ТЛ ($n = 108$) поражение 1–2 сегментов легких было диагностировано в 28,7 % случаев, 1 доля – в 31,5 %, 2 долей – 16,7 %, ≥ 3 – 23,1 %.

При повторном рентгенологическом исследовании среди этих же пациентов произошло значительное рассасывание ИВИ в легких и только у 16,7 % больных сохранялись поражение 1–2 сегментов, причем только у тех, у которых ранее отмечалось поражение ≥ 3 долей.

Отмечено, что у больных ТЛ при повторном клинико-лабораторном обследовании было констатировано нарастание тяжести клинических проявлений болезни, усиление лихорадки, нарастание лейкоцитоза и СОЭ, жалоб на слабость, утомляемость, потливость по ночам, кашель с отделением мокроты, одышку и боли в грудной клетке. При объективном обследовании отмечалось еще большее укорочение перкуторного звука над пораженным участком легкого, нарастание мелкопузырчатых и появление крупнопузырчатых хрипов, усиление бронхофонии и голосового дрожания. В биопсийном материале, полученном при бронхоскопии, выявлялись КУМ и морфологические элементы туберкулезной гранулемы.

Данные динамические рентгенологические изменения у больных ($n = 162$) явились объективными критериями для установления диагноза ТЛ и направления этих пациентов в противотуберкулезные учреждения для проведения специфического лечения. Данный диагноз был подтвержден также обнаружением МБТ при люминесцентной микроскопии и посеве мокроты на питательные среды, а также при цитологическом и гистологическом исследовании биопсийного материала, полученного при бронхоскопическом исследовании.

Следует отметить, что из 162 больных у 55 (34,0 ± 3,7 %) выделенные культуры МБТ были чувствительны ко всем ПТП, у 21 (13 %) – монорезистентны, у 48 (29,6 %) – полирезистентны, у 38 (23,4 %) – обладали МЛУ.

Таким образом, данными динамического клинико-рентгенологического и микробиологического исследования убедительно доказано, что лечение АМП Amx / Clv, Clr и Imp / Cln не оказывает никакого положительного влияния на течение ИВИ при ТЛ и МБТ, в т. ч. с МЛУ.

Побочные реакции при лечении АМП Amx / Clv, Clr и Imp / Cln были установлены у 142 (87,6 ± 2,6 %) из 162 больных. Наиболее часто встречались диспептические явления (85,9 %), головная боль (76,8 %) и аллергические реакции (69 %), которые носили преходящий характер и купировались применением патогенетических лекарственных средств. Неустрашимые побочные реакции были диагностированы у 34 (23,9 ± 3,6 %) из 142 больных. Неустрашимые побочные реакции наблюдались при лечении Amx / Clv 15 пациентов в виде тяжелых аллергических реакций ($n = 6$), поражения ЦНС ($n = 6$) и лейкомоидных реакций ($n = 3$); при лечении Clr ($n = 10$) – в виде тяжелых аллергических реакций ($n = 4$), поражения ЦНС ($n = 3$) и лейкомоидных реакций ($n = 3$); при лечении Imp / Cln ($n = 9$) – аллергических реакций ($n = 4$) и поражения ЦНС ($n = 4$) и лейкомоидных реакций ($n = 1$). В то же время при парентеральном введении АМП у 33 больных были отмечены местные реакции в виде болезненности и инфильтратов в месте введения.

Следовательно, лечение АМП Amx / Clv, Clr и Imp / Cln только в течение 5–9 дней, не говоря о лечении в течение 20–24 мес., вызывает множество побочных реакций, требующих применения ряда патогенетических лекарственных средств; в некоторых случаях они носят неустрашимый характер и требуется полная их отмена.

Заключение

В результате ретроспективного клинического исследования применения Amx / Clv, Clr и Imp / Cln в качестве терапии *ex juvantibus* в алгоритме дифференциальной диагностики ТЛ и ВП убедительно доказано, что эти препараты не оказывают никакого положительного влияния на течение ИВИ и клинических проявлений при ТЛ и МБТ, в т. ч. с МЛУ. Напротив, применение у больных ТЛ Amx / Clv, Clr и Imp / Cln ведет к увеличению и нарастанию ИВИ, каверн в легких, очагов бронхогенного обсеменения, клинических проявлений болезни и появлению в мокроте КУМ, следовательно, никакого отношения к группе ПТП не имеют.

Литература

- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update. Geneva: WHO / HTM / TB; 2008.
- Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. Geneva: WHO / HTM / TB; 2009.
- Пузанов В.А., Попов С.А., Мишин В.Ю., Владимирский М.А. Микобактерии – возбудители туберкулеза. В кн.: Лобинская А.С., Костюкова Н.Н., Иванова С.М. (ред.). Руководство по медицинской микробиологии. Кн. 2. М.: Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. БИНОМ; 2010. 234–269.
- Бастуан И., Порталс Ф. (ред.). Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (Пер. с англ.). М.: Издательство "Медицина и жизнь"; 2003.
- Bloom D. Tuberculosis: pathogenesis, protections and control. Washington: ATS Press; 1998.
- Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Методические материалы Американского Международного союза здравоохранения и Центрального НИИ туберкулеза РАМН к проведению циклов тематического усовершенствования врачей / И.А.Васильева, А.Г.Самойлова, А.Э.Эргешов и др. М.; 2012.
- Чучалин А.Г. (ред.). Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.; 2010.
- Клочков О.Н. Внебольничная пневмония у лиц молодого возраста в организованных коллективах (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005.
- Чучалин А.Г. (ред.). Пульмонология: Национальное руководство. М.; 2013.
- Чучалин А.Г. (ред.). Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей. М.; 2004.
- Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина: Руководство. М.; 2007. Т. 1.
- Синопальников А.И., Зайцева А.А. "Трудная" пневмония: Пособие для врачей. М.; 2010.
- Фесенко О.В. Тяжелая внебольничная пневмония у лиц молодого возраста (диагностика, клиника, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.; 2006.
- Машковский М.Д. Лекарственные препараты: Пособие для врачей. 15-е изд. М.; 2005.
- Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.; 2011.
- Чучалин А.Г. (ред.). Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. М.; 2013; вып. XIV.
- Налиткина А.А. Туберкулез легких в клинике внутренних болезней (особенности современного течения и диагностики в условиях многопрофильного стационара): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
- Перельман М.И. (ред.). Фтизиатрия: Национальное руководство. М.; 2007.
- Мишин В.Ю., Дейкина О.Н. Туберкулез и пневмония. В кн.: А.Г.Чучалин, А.И.Синопальников, Л.С.Страчунский (ред.). Пневмония. М.; 2006. 229–267.
- Дейкина О.Н. Дифференциальная диагностика пневмонии и туберкулеза легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
- Дейкина О.Н., Мишин В.Ю., Демихова О.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии. Пробл. туб. и бол. легких 2007; 11: 47–63.
- Егорова Н.А., Мишин В.Ю., Кононец А.С. Особенности выявления и клинические проявления туберкулеза в СИЗО. В кн.: Всероссийская науч.-практ. конф. "Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом". СПб.; 2011. 55–57.
- Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Гиллер Д.Б. Казеозная пневмония. М.: Медицина; 2008.
- Назарова Н.В. Клинические проявления и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
- Мишин В.Ю. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии. Врач 2002; 3: 6–9.
- Мишин В.Ю., Дейкина О.Н., Назарова Н.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии. Consilium Medicum 2004; 6 (4): 232–238.
- Мишин В.Ю., Дейкина О.Н., Егорова Н.А. Влияние неспецифических антимикробных препаратов: амоксициллин / клавулат, кларитромицин и имипенем / циластин на течение туберкулеза легких. В кн.: XX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Тезисы докладов. М.; 2013. 110.

Информация об авторах

Мишин Владимир Юрьевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; тел.: (910) 436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru

Дейкина Оксана Николаевна – к. м. н.; доцент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; тел.: (903) 561-99-52; e-mail: ideykin@yandex.ru

Андрианова Анна Юрьевна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; тел.: (905) 740-44-63; e-mail: andrianova-anna@mail.ru

Егорова Наталья Алексеевна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; тел.: (960) 480-18-07; e-mail: ego-na@mail.ru

Поступила 22.07.13

© Коллектив авторов, 2013

УДК [616.24-002.5+616.24-002]-085.281