

## Применение препарата Перхлозон в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью

И.В. Чернохаева<sup>1</sup>, М.В. Павлова<sup>1</sup>, А.А. Старшинова<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>, Н.В. Сапожникова<sup>1</sup>, Л.И. Арчакова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, РФ

В современных условиях, когда очевидно повсеместное распространение МЛУ-туберкулеза, существует острая необходимость в поиске новых противотуберкулезных препаратов и внедрении их в практику фтизиатрии. В России 09.11.2012 был зарегистрирован новый противотуберкулезный препарат Перхлозон (ЛП-001899).

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность и безопасность при применении препарата Перхлозон в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью.

**Материалы и методы.** В отделении терапии туберкулеза легких с 2011 по 2013 г. обследовались и лечились 50 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте от 18 до 45 лет. Комплекс обследования включал: анализ выраженности клинической симптоматики, сбор и исследование респираторного материала на наличие МБТ (промывные воды бронхов, мокрота) с использованием микробиологических (люминисцентная бактериоскопия, посев на плотные питательные среды (Левенштейна–Йенсена, Финна 2) и жидкую питательную среду ВАСТЕС MGIT 960) и молекулярно-биологических методов (исследование мокроты на определение устойчивости к рифампицину методом Gene-Xpert (при поступлении), ПЦР реального времени с использованием системы амплитуд-RW, производитель «Синтол», Россия); лучевой комплекс обследования (компьютерная томография, выполненная на томографе с многорядным детектором Aquilion-32 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). Пациенты были разделены на две группы: I (n = 25) — с включением в основную схему терапии вместо фторхинолонов препарата Перхлозон в суточной дозе 400 мг, 600 мг и 800 мг ежедневно (в зависимости от массы тела) (Perchlozon + Cap + Pt/Et + PAS + Z + Cs/Tr) на 3 мес, далее — стандартный курс терапии из 5 препаратов до 6 мес; II (n = 35 — группа сравнения) — с назначением стандартной схемы терапии (OfI/Lev + Cap + Pt/Et + PAS + Z + Cs/Tr) с учетом чувствительности выделенной МБТ на 6 мес. Группы сопоставимы по клинико-рентгенолабораторным данным. У всех пациентов наблюдались деструктивные изменения в легочной ткани, все были бактериовыделителями со множественной лекарственной устойчивостью МБТ (подтверждено бактериологическими методами). Симптомы интоксикации различной степени выраженности установлены в 73 % случаев. Изменение гематологических показателей крови выявлено в 95,3 %: ускорение СОЭ от 20 до 45 мм/ч в 96,4 %, лейкоцитоз зарегистрирован в 37,5 %, лимфопения — в 40,6 % случаев. Эффективность терапии оценивали по основным показателям: купирование симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения, рентгенологическая динамика, включая закрытие полостей распада. Статистический анализ проведен с применением программы Statistica 8.0.

**Результаты исследования.** В I группе ко 2-му месяцу достоверно чаще наблюдалось абацилирование (или конверсия мокроты) в сравнении со II (20 больных, или 80,0 %, и 15, или 42,9 %, соответственно, где  $\chi^2 = 8,27$ ;  $p = 0,01$ ). Через 6 мес после завершения интенсивной фазы терапии абацилирование было достигнуто у 57,1 % (20 больных) во II группе и у 88 % (22) в I ( $\chi^2 = 6,61$ ;  $p = 0,05$ ). Обращает на себя внимание стабильность полученного результата в основной группе на протяжении интенсивной фазы лечения.

Положительная клинико-рентгенологическая динамика ко 2-му месяцу терапии в виде регрессии инфильтративных изменения в легочной ткани в I группе отмечалась достоверно чаще (у 15, или 60 % больных), чем во II (у 12, или 34,3 %;  $\chi^2 = 3,89$ ;  $p = 0,05$ ), так же, и как закрытие полостей распада (11, или 44,0 %, и 4, или 11,4 %;  $\chi^2 = 8,25$ ;  $p = 0,01$ ).

У 6 (24,0 %) пациентов I группы наблюдались нежелательные реакции разной степени тяжести в виде диспепсических явлений и подъема температуры тела до 38,0 градусов, кожные аллергические изменения легкой степени тяжести зарегистрировали у 5 (20,0 %). Побочные эффекты корригировали назначением препаратов сопровождения, они угасали после отмены препарата. У одного больного отмечены серьезные нежелательные реакции в виде токсико-аллергических проявлений на коже и отека Квинке, для купирования которых назначали кортикостероидные гормоны в высоких дозах и отменяли препарат.

**Выводы.** Таким образом, применение нового противотуберкулезного препарата Перхлозон в течение 3 мес в комплексной терапии ТОД достоверно увеличивает частоту абацилирования и закрытия полостей распада у пациентов со множественной лекарственной устойчивостью по сравнению со стандартными схемами химиотерапии, что доказывает его высокую эффективность.

## Use of the drug Perhlozon in complex therapy of pulmonary tuberculosis multidrug-resistant

I.V. Chernochaeva<sup>1</sup>, M.V. Pavlova<sup>1</sup>, A.A. Starshinova<sup>1</sup>, P.K. Yablonskii<sup>1,2</sup>, N.V. Sapoznikova<sup>1</sup>, L.I. Archakova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, RF

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

In modern conditions, when there is the ubiquitous spread of MDR-TB, search of new TB drugs and put them into practice phthisiology. In Russia 09.11.2012 was registered new anti-TB drug — Perhlozon (PL-001899).

**Objective:** to evaluate — the clinical efficacy and safety Perhlozon in adjuvant therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug resistance.

**Materials and methods.** Department of pulmonary tuberculosis therapy from 2011 to 2013 examined and were treated 50 patients with pulmonary tuberculosis at the age of 18 to 45 years. Complex included: analysis of clinical symptoms, examination of bacteriological and molecular-biological methods; CT. Patients were divided into two groups: I group (n = 25) with Pehlozon in basic of therapy (Cap + Pershlozon® + Pt/Et + PAS + Z + Cs/Tr) for 3 months, then a standard course of therapy is 6 months of preparations; II group (n = 35 – comparison group) c assignment standard regimen (Cap + Ofl/Lev + Pt/Et + PAS + Z + Cs/Tr) in 6 months. Groups comparable in clinical and laboratory X-ray data. All patients had destructive changes in lung tissue were MBT multidrug-resistant, which is confirmed by bacteriological methods. Statistical analysis was performed using the software Statistica 8.0.

**Results of the study.** In group I, the second month was significantly more as compared to group II (80.0 % (20) against 42.9 % (15), wherein  $\chi^2 = 8.27$ ; p = 0.01). 6 months after completion of the intensive phase of therapy abacillation was achieved in 57.1 % (20) in group II, group I 88.0 % (22) ( $\chi^2 = 6.61$ ; p = 0.05). Positive clinical and radiological improvement to two months of therapy in the form of regression infiltrative changes in lung tissue in group I experienced significantly more often (in 60 % (15), in II – 34.3 % (12) ( $\chi^2 = 3.89$ ; p = 0.05), as well as closing of cavities (44.0 % (11) versus 11.4 % (4) ( $\chi^2 = 8.25$ ; p = 0.01). Side effects of medications to correct the appointment escorts and faded after drug withdrawal. One patient noted serious adverse reactions such as toxic and allergic reactions on the skin and angioedema, which demanded relief destination of corticosteroids in high doses and discontinuation.

**Conclusions.** The use of new anti-TB drug Pehlozon for 3 months in the combined therapy significantly increases the frequency of TOD abacillation and closing of cavities in patients with multidrug-resistant compared to standard chemotherapy, which proves its high efficiency. ■

## Проблеми стійкості до протитуберкульозних препаратів у хворих з ко-інфекцією ВІЛ/туберкульоз

**О.С. Шевченко**

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Загострення епідемічної ситуації з туберкульозу в світі експерти пов'язують зі стрімким зростанням масштабів пандемії ВІЛ-інфекції та поширеності мультирезистентного туберкульозу (МРТБ). З огляду на це ми проаналізували поширеність резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів на тлі ко-інфекції ВІЛ/ТБ у Харківській області.

Проведено ретроспективне дослідження за історіями хвороби пацієнтів ОПТД № 1 м. Харкова. Діагностику МБТ проводили за методом флотажі і засіву, тестували на медикаментозну чутливість (ТМЧ) МБТ до ПТП I і II ряду, згідно з інструкціями з бактеріологічної діагностики, регламентованої наказом МООЗ України № 45 від 06.02.2002 р.

У 43,4 % виявлених у Харківській області хворих туберкульоз розвинувся на тлі ВІЛ-інфекції, у 46,8 % ВІЛ-інфекцію і туберкульоз виявлено одночасно і у 9,8 % ВІЛ-інфекція розвинулася на тлі туберкульозу. В 50,5 % випадків ВІЛ/ТБ встановлено під час звертання, в 42,7 % – профілактичних оглядів та у 6,8 % – в лікувальних установах у процесі обстеження з різних причин. У разі добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію пацієнтів протитуберкульозних закладів антитіла до ВІЛ виявлено в 1,9 % випадків. За локалізацією процесу переважали легеневі форми ТБ (85,5 %). Бактеріовиділення встановлено у 63,9 % хворих, з них підтверджено методом бактеріоскопії у 38,8 %, культуральним – у 61,2 %.

За допомогою аналізу історій хвороби пацієнтів, що перебували на обліку з МРТБ від 2010–2012 рр., у 94 (5,9 %) пацієнтів констатовано ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. Медикаментозна стійкість до препаратів I ряду була в 60,8 % випадків. Найчастіше (62 %) виявляли штами, стійкі до чотирьох препаратів (HRES), удвічі менше (28,6 %) – до трьох (HRS). Сумарна частота стійкості МБТ до стрептоміцину становила 92,5 % випадків, до етамбутолу – 66,7 %. У 32 хворих виявлено штами, стійкі до препаратів I і II ряду одночасно, серед них у 4 пацієнтів із широкою лікарською стійкістю. Сумарна частота виявлення штамів, стійких до канаміцину, становила 61,1 % випадків, до амікацину – 44,4 %, до капреоміцину – 14,3 %, до всіх ін'єкційних препаратів одночасно – 12,7 %. Сумарну частоту виявлення стійких штамів до етіонаміду діагностовано в 16,7 % випадків, до офлоксацину – в 6,4 %.

**Висновки.** Ситуація щодо ко-інфекції ВІЛ/ТБ у Харківській області рік у рік погіршується, за останніх 5 років захворюваність зросла на 34 %, а смертність – на 30 %. У хворих з ко-інфекцією найпоширеніші штами МБТ із HRES-профілем резистентні як за збереженою чутливістю до препаратів II ряду, так і за додатковою резистентністю до різної кількості протитуберкульозних препаратів II ряду.

## Anti-TB drugs resistant problems among patients with co-infection of HIV/tuberculosis

**O.S. Shevchenko**

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The situation with co-infection of HIV/TB in Kharkiv region worsens from the past 5 years, the incidence has increased by 34 % and mortality by 30 %. Among patients with co-infection, the most common are strains of Mycobacterium tuberculosis with HRES-resistance profile – both in intact sensitivity to second-line drugs, and in the presence of additional resistance to different amounts of second-line anti-TB drugs. ■