

УДК 616-002.5

# Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза

М.В. Павлова<sup>1</sup>, Е.С. Ершова<sup>1,2</sup>, Т.И. Виноградова<sup>1</sup>, Н.В. Сапожникова<sup>1</sup>,  
Н.В. Заболотных<sup>1</sup>, А.Н. Гришко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup> Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер

## Modern trends in treatment of drug-resistant tuberculosis

M. Pavlova<sup>1</sup>, E. Ershova<sup>1,2</sup>, T. Vinogradova<sup>1</sup>, N. Sapozhnikova<sup>1</sup>,  
N. Zabolotnykh<sup>1</sup>, A. Grishko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Khanty-Mansiysk clinical TB dispensary

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

В статье представлено экспериментально-клиническое исследование по изучению эффективности лечения наиболее тяжелой группы пациентов с туберкулезом органов дыхания. Показано, что перспективным резервом для повышения эффективности комплексной терапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза является включение в схемы лечения противотуберкулезных препаратов нового поколения — бедаквила и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, обеспечивающих сокращение сроков абациллирования и положительную рентгенологическую динамику.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*, лечение, бедаквиллин, перхлорон (тиоуреидоимино-

метилпиридиния перхлорат), доклиническая оценка, клиническая эффективность, нежелательные явления

### Summary

The article presents an experimental clinical trial to study the effectiveness of the treatment of the most severe group of patients with tuberculosis of respiratory organs. Demonstrates the use of a new generation of drugs bedaquiline and theorieorientierte of perchlorate in the treatment of pulmonary tuberculosis with ML and XDR *M. tuberculosis* increases the effectiveness of treatment for the cessation of bacterial excretion and radiological positive dynamics.

**Key words:** tuberculosis, XDR *M. tuberculosis*, the treatment, bedaquiline, tioureidoiminomethyl-pyridiniiperchloras, nonclinical assessment, clinical efficacy, adverse effects

### Введение

При развитии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) выявляется устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) одновременно к двум наиболее эффективным лекарственным средствам — изониазиду и рифампицину [1–4].

Неадекватные режимы химиотерапии (ХТ) при наличии лекарственной устойчивости МБТ могут приводить к неблагоприятному, нередко хроническому течению специфического процесса. Такие пациенты являются бактериовыделителями, что небезопасно для здоровых людей и ухудшает эпидемическую ситуацию в целом по стране [5].

Эффективность лечения ТБ-МЛУ по рекомендациям ВОЗ должна быть не менее 75% [6]. Успех лечения при проведении химиотерапии больным туберкулезом органов дыхания зависит от многих факторов (сопутствующей патологии, переносимости проводимого лечения, качества противотуберкулезных препаратов) [7]. Эффективность лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ в России составляет 48,8%, а туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя — 36,9% [8, 9]. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий является значимым фактором, который отрицательно сказывается на эффективности лечения при применении стандартных режимов химиотерапии [9]. В настоящее время нарастание лекарственной устойчивости происходит повсеместно и обусловлено поздним выявлением болезни, несвоевременным определением лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, неадекватным назначением химиотерапии, что приводит к низкой эффективности лечения. Отсутствие новых противотуберкулезных препаратов для лечения ТБ-МЛУ способствует развитию хронических форм туберкулеза. Многие авторы указывают на неадекватно проводимую химиотерапию, что является одной из причин формирования множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам [3, 10].

Эффективность химиотерапии значительно снижается при нарастании спектра ЛУ-МБТ [4–6, 10, 11].

Анализ эффективности стандартных режимов химиотерапии, используемых в настоящее время в России, показал их низкую эффективность, что диктует необходимость пересмотра этой терапии туберкулеза легких и назначения комбинации противотуберкулезных препаратов (ППП) в соответствии с индивидуальным спектром ЛУ возбудителя у каждого конкретного пациента [1, 5, 12].

Своевременное назначение препаратов последнего поколения (бедаквилин, тиоуреидоиминопиридиния перхлорат) и правильный выбор препаратов резервного ряда по результатам ускоренного определения лекарственной устойчивости возбудителя молекулярно-генетическими методами способствуют повышению эффективности лечения у больных ТБ-МЛУ по основным показателям: прекращению бактериовыделения (97,7%) и закрытию полостей распада (82,7%) [1, 2, 8, 13].

Используемые для лечения туберкулеза схемы составляют комбинацию из пяти-восьми препаратов и включают разнородные химические соединения — антибиотики и химиотерапевтические средства. Применение таких схем терапии в течение длительного периода времени (до 18–24 мес) создает высокую медикаментозную нагрузку на больного и нередко ос-

ложняется возникновением побочных реакций, что в значительной мере затрудняет выздоровление таких пациентов [11, 14, 15].

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения ТБ-МЛУ путем сочетанного применения бедаквилина (Bq) и тиоуреидоиминопиридиния перхлората (перхлосон, Trp).

## Материалы и методы исследования

Опыты поставлены на 58 мышах инбредной линии C57black/6 (Филиал «Андреевка» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий» ФАНО) в соответствии с приложением 3 к Приказу Минздрава СССР № 755 от 10.08.1977 и рекомендациями, содержащимися в директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей. Экспериментальный туберкулез моделировали путем инокуляции в латеральную хвостовую вену  $10^6$  КОЕ/мышь суспензии трехнедельного клинического изолята № 9660 второй генерации из коллекции ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, выделенного от больного впервые выявленным туберкулезом легких, устойчивого к изониазиду (1 мкг/мл), рифампицину (40 мкг/мл), стрептомицину (10, 50 мкг/мл), этионамиду (2 мкг/мл), канамицину (30 мкг/мл) с сочетанными мутациями в генах *rpoB* (резистентность к рифампицину), *katG*, *inhA*, *ahpC* (устойчивость к изониазиду). Модельные животные были разделены на пять групп, в том числе четыре контрольные: 1-я группа (n=19) — зараженные без последующего лечения (контроль заражения); 2-я группа (n=10) — лечение осуществляли с учетом спектра ЛЧ МБТ (амикацин — А, этамбутол — Е, пипразинамид — Z, левофлоксацин — Lfx) без включения ППП нового поколения (контроль терапии — КТ1); 3-я группа (n=10) — в схеме терапии производили замену четвертого ППП (Lfx) на бедаквилин (КТ2); 4-я группа (n=9) — Lfx был замещен на тиоуреидоиминопиридиния перхлорат (КТ3) и основная — 5-я группа (n=10), в которой мыши также получали лечение 4 ППП по схеме А, Е, бедаквилин (Bq), тиоуреидоиминопиридиния перхлорат — Trp. Противотуберкулезную терапию начинали на 14-й день после инфицирования, когда при вскрытии эвтаназированных животных группы контроля заражения визуализировали в легких очаги специфического воспаления. Курс лечения составлял 3 мес. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: летальность мышей; макроскопическая регистрация пораженности легких и их биометрия (в условных единицах), оценка массивности роста МБТ в дозированных посевах гомогенатов легких на плот-

ную яичную среду Левенштейна–Йенсена (в Ig от числа колониеобразующих единиц на массу легких).

В клиниках ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и КУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер» обследованы и пролечены пациенты (131 чел.) с мультирезистентным туберкулезом органов дыхания. Все пациенты с установленной лекарственной устойчивостью были разделены на четыре группы в зависимости от схемы назначения противотуберкулезной терапии. Основную группу составили 15 пациентов, которые получали химиотерапию с учетом лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ с включением сочетания перхлорона и бедаквилина, и три контрольные группы: ГК1 — 37 человек, получавших схему терапии с учетом ЛЧ МБТ без включения препаратов нового поколения. Контрольная группа 2 (ГК2Bq) — 40 человек, получавших противотуберкулезную терапию с учетом ЛЧ МБТ с включением бедаквилина; контрольная группа 3 (ГК3Тpp) — 39 человек, получавших противотуберкулезную терапию с учетом ЛЧ МБТ с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям, у всех установлена и подтверждена культуральными методами (посевы на плотные и жидкие питательные среды в системе ВАСТЕС MGIT-960) множественная или широкая лекарственная устойчивость. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета

прикладных программ Statistica 6.0, традиционных параметрических методов (вычисление средних арифметических, стандартных ошибок и достоверности различий при  $p < 0,05$ ). Степень связи между изучаемыми признаками определялась с помощью коэффициента корреляции по формуле точного метода Фишера для количественных данных.

## Результаты и их обсуждение

Инокуляция животным клинического изолята № 9660 с множественной лекарственной устойчивостью вызвала клиническую картину туберкулеза, что подтверждалось гибелью 50% мышей от инфекции в группе нелеченных мышей (контроль заражения), а также высокими значениями показателей тяжести заболевания (таблица) у выживших особей к завершению эксперимента (26 нед с момента заражения).

Сравнение параметров тяжести течения туберкулезной инфекции в группах пролеченных мышей показало достоверный положительный эффект всех схем терапии (см. таблицу). Очень близкие результаты были получены при использовании АЕZBq (КТ2) или АЕZТpp (КТ3), менее успешные — в группе КТ1 (без включения ПТП нового поколения). Наибольшая терапевтическая эффективность установлена у мышей, получавших лечение по схеме АЕBqТpp (5-я группа). Так, биометрическая оценка легких в этой группе показала значимое снижение коэффициента массы органа по сравнению с данными из групп КТ1, КТ2 и КТ3

Таблица

**Показатели тяжести течения туберкулезной инфекции у мышей C57black/6, зараженных штаммом № 9660 с МЛУ, через 3 мес от начала лечения различными схемами терапии (M±m)**

Группа	Условия опыта	Легкие		
		коэффициент массы легких, усл. ед.	индекс поражения легких, усл. ед.	Ig числа жизнеспособных МБТ в посевах гомогенатов легких
1-я	Контроль заражения (без лечения)	1,94±0,09 n=8	3,0±0,07 n=8	4,49±0,05 n=6
2-я	АЕZLfx (КТ1)	0,98±0,04 n=10 $p_{1-2} < 0,001$	2,25±0,05 n=10 $p_{1-2} < 0,001$	3,70±0,11 n=6 $p_{1-2} < 0,001$
3-я	АЕZBq (КТ2)	0,88±0,04 n=10 $p_{1-3} < 0,001$	2,13±0,03 n=10 $p_{1-2} < 0,001$	3,46±0,08 n=6 $p_{1-3} < 0,001$
4-я	АЕZТpp (КТ3)	0,98±0,04 n=9 $p_{1-4} < 0,001$	2,14±0,03 n=9 $p_{1-4} < 0,001$	3,46±0,09 n=6 $p_{1-4} < 0,001$
5-я	АЕТppBq	0,78±0,03 n=10 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$	2,0±0,01 n=10 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$	3,25±0,04 n=6 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$

( $p < 0,05 - 0,001$ ), а также достоверное уменьшение индекса поражения легких ( $p < 0,001$ ), который отражает распространенность очагов специфического воспаления. Наиболее отчетливо в условиях применения схемы АЕВqТрр (5-я группа) уменьшилась и обсемененность легких МБТ по сравнению с показателями в группах КТ1, КТ2, КТ3 (соответственно на 0,45–0,21 Ig числа жизнеспособных микобактерий в легких). Таким образом, на модельных животных показано отчетливое повышение эффективности лечения при сочетанном применении Вq и Трр в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Среди обследованных пациентов преобладали мужчины — 106 (80,9%) человек, женщин было 19 (19,1%). Более половины пациентов, 98 (74,8%) человек, были в возрасте от 18 до 40 лет, в трудоспособном возрасте от 41 до 65 лет — 33 человека (25,2%). Социальный состав пациентов в исследуемых группах был однородным.

Туберкулез легких выявлен в большинстве случаев при обращении в лечебно-профилактические учреждения с жалобами в 60,4% (79 человек) случаев; в 39,6% (52 человека) — при прохождении профилактического осмотра.

Клинические проявления в различных сочетаниях имели место у 131 (80,9%) пациента. При поступлении в стационар у 81 (61,8%) больного заболевание проявлялось острым началом и сопровождалось выраженным интоксикационным синдромом. Преобладали общие интоксикационные симптомы — субфебрильная температура тела, лабильность вегетативной нервной системы в виде усиленного потоотделения, повышенная утомляемость, общая слабость, снижение аппетита, эмоциональная лабильность. Как правило, туберкулез у таких больных был выявлен при обращении с жалобами и нередко его развитию предшествовали провоцирующие факторы (переохлаждение, острое респираторное заболевание). Подострое начало (небольшой кашель с мокротой, мало выраженный интоксикационный синдром) отмечено у 11 (8,4%), бессимптомное — у 39 (29,8%) пациентов.

В клинической структуре туберкулеза преобладали диссеминированный и инфильтративный туберкулез легких, соответственно 82 (62,5%) и 38 (29,0%); у 7 (5,3%) выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез, казеозная пневмония диагностирована у 4 (3,0%) человек.

У подавляющего большинства туберкулезный процесс выявлен в фазе распада (88,5% — 116 человек), у 75 из них (57,3%) деструкции имелись в обоих легких.

Половина больных, поступивших в стационар для лечения, имели различные сопутствующие заболевания (60,3% — 79 человек). Наибольшее число забо-

леваний у 12 (15,2%) человек установлено со стороны желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка, гастрит вне обострения; состояли на учете у кардиолога 8 (10,1%) пациентов, и также 6 больных имели изменения со стороны органов зрения и слуха. Патология со стороны бронхолегочной системы (ХОБЛ, ХНЗЛ) и вирусного поражения печени (хронический вирусный гепатит В и С) установлена соответственно у 10,1% пациентов.

На жидких питательных средах в системе ВАСТЕС MGIT-960 положительные результаты получены у всех пациентов анализируемых групп. С помощью посева мокроты на плотных питательных средах у всех пациентов подтверждены положительные результаты выделения микобактерий туберкулеза. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких был подтвержден у всех (100%) пациентов в исследуемых группах.

Лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину как наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам подтверждена во всех случаях (100%), широкая лекарственная устойчивость — устойчивость, как минимум, к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин) и одному из инъекционных препаратов (канамицин, амикацин, капреомицин) — в 24 случаях (66,7%) соответственно. Множественная лекарственная устойчивость установлена у 30 (22,9%), пред-широкая и широкая лекарственная устойчивость соответственно у 51 (38,9%) и 50 (38,2%) пациентов. Спектр лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам в исследуемых группах представлен на рис. 1.

Установлена наиболее высокая лекарственная устойчивость МБТ к препаратам второго ряда — этионамиду (77,4%), фторхинолону (66,5%) и препарату первого ряда — этамбутолу (70,2%). Достоверных различий по лекарственной устойчивости между группами не установлено.

Эффективность химиотерапии больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, оцениваемая по критерию прекращения бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие среды, показала, что ко второму месяцу лечения в основной группе прекращение бактериовыделения достигнуто достоверно чаще, негативация мокроты — у 80% (12 человек); ГКВq2 — 63,8% против 29,6% (11 человек) в группе ГК1 и ГК Трр — 36,6% ( $p < 0,05$ ). К 4 мес химиотерапии достоверно чаще прекращение бактериовыделения достигнуто между основной группой и ГК1 соответственно у всех 15 (100%) пациентов и 18 (48,6%) больных ( $p < 0,05$ ), такая же тенденция сохранялась и к 6 мес химиотерапии (рис. 2).

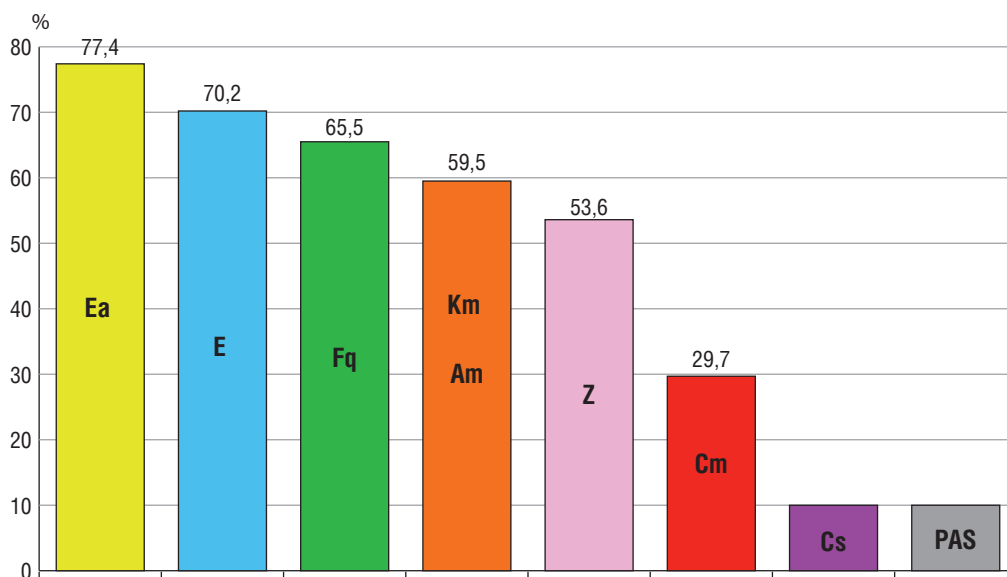


Рис. 1. Спектр лекарственной устойчивости у анализируемой группы. Пояснения в тексте

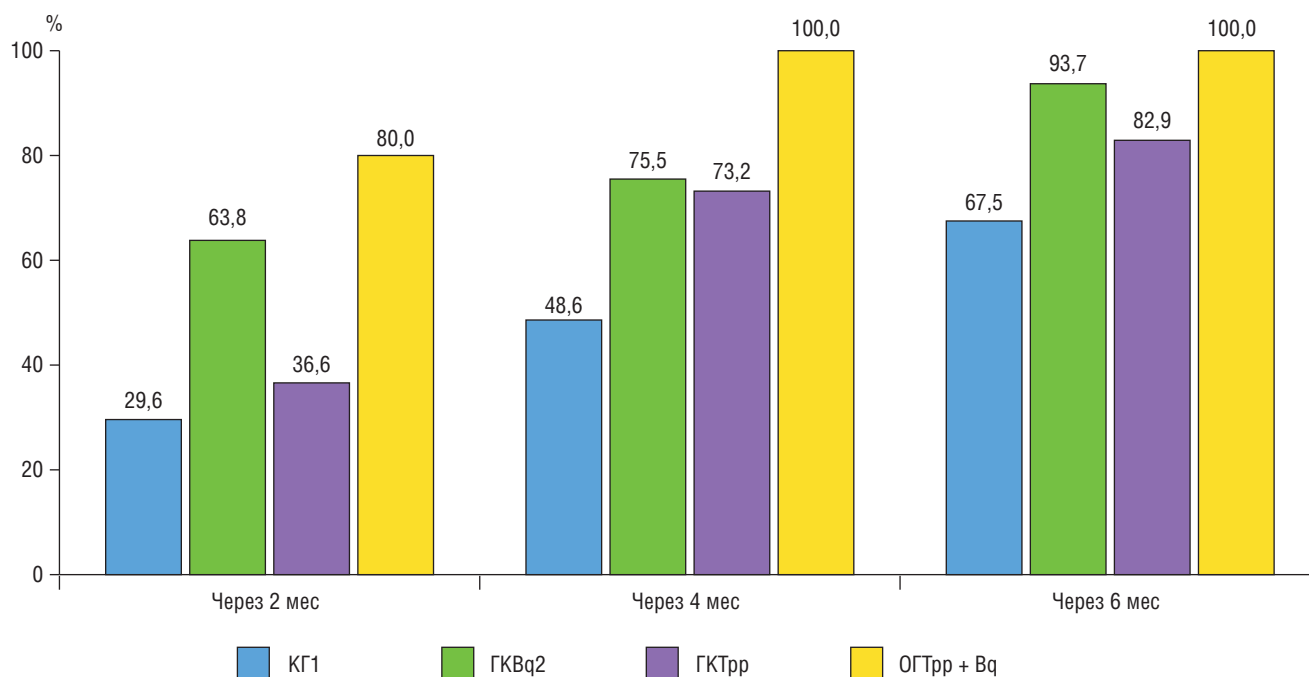
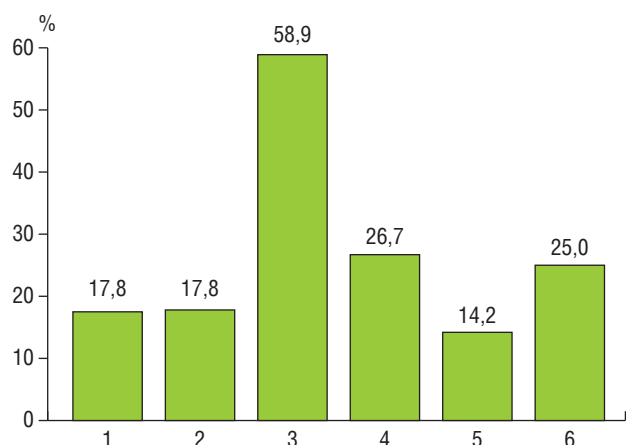


Рис. 2. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения в группах наблюдения. Пояснения в тексте

Рентгенологическая динамика считалась положительной при рассасывании инфильтративных изменений, уменьшении размеров перикавитарной инфильтрации, сокращении количества очагов, сокращении и закрытии полостей распада в легких. Положительные изменения на МСКТ ОГП в легких к 6 мес терапии отмечены в 74,8% (98) случаев в основной группе. В группах сравнения соответственно: КГ1 — 63%; ГKBq2 — 68,4%; ГКТрр — 69,7% — также достигнута положительная динамика рентгенологических изменений, достовер-

ных различий между группами не установлено. Наибольшая эффективность в основной группе достигнута к 4 мес сочетанного применения препаратов бедаквиллина и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, что свидетельствует о целесообразности сочетанного применения данных препаратов в течение всей интенсивной фазы химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких.

Анализ нежелательных реакций среди анализируемых больных не выявил серьезных нежелательных



**Рис. 3.** Нежелательные реакции по системам у анализируемых больных. Пояснения в тексте

реакций. Нежелательные реакции средней степени выраженности установлены у 8,6% пациентов, после временной отмены схемы химиотерапии и назначения симптоматического лечения прием препаратов продолжен в прежнем объеме. Легкие нежелательные реакции зарегистрированы у 58,6% больных, которые не требовали отмены противотуберкулезных препаратов.

Классификация (ВОЗ, 2000 г.), принимающая во внимание поражение определенной системы органов (рис. 3):

- 1) аллергические реакции в виде поражения кожи и ее производных (сыпь, кожный зуд) наблюдались всего у 17,8%;
- 2) гепатотоксические реакции выявлены у 17,8% пациентов;
- 3) поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея, боли в области эпигастрия) регистрировались у 58,9% пациентов;

- 4) кардиотоксическое влияние было документировано по изменениям ЭКГ (тахикардия, нарушение процессов реполяризации, изменения сегмента ST, удлинения интервала Q–T) у 26,7% пациентов;
- 5) эндокринные нарушения были зарегистрированы у 14,2% больных;
- 6) нейротоксические проявления (слабость, сонливость/бессонница, головокружения) зарегистрированы у 25% пациентов.

Достоверных различий между группами по развитию нежелательных реакций не было.

## Выводы

1. В условиях экспериментальной туберкулезной инфекции у мышей инбредной линии C57black/6, вызванной клиническим изолятом с множественной лекарственной устойчивостью, сочетанное применение бедаквилина и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в составе комплексной химиотерапии обеспечивало достоверное повышение эффективности лечения: уменьшалась распространенность специфического воспаления в легких (по индексу поражения и коэффициенту их массы), усиливался клиренс легких от МБТ.
2. Сочетанное использование бедаквилина и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в комплексной терапии туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ позволяет достоверно чаще повысить эффективность лечения по показателю «прекращение бактериовыделения» и в более короткие сроки (2 мес). По числу нежелательных явлений достоверных различий в группах не выявлено. Все нежелательные явления соответствовали легкой и умеренной степени тяжести.

## Список литературы

1. Скрыгина Е.М. и др. Эффективные пути решения проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Беларусь // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 18–24. *Skrjagina E.M. i dr. Jeftektivny eputireshenij a problem u tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju v Respublike Belarus' // Tuberkulez i bolezni legkih. 2014. N 3. P. 18–24.*
2. Фтизиатрия: национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с. *Ftiziatriya: Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii / pod red. P.K. Yablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 240 s.*
3. Castro A.T. et al. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years // Rev. Port. Pneumol. (2006). 2015. Vol. 21, N 3. P. 144–150. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.08.004.
4. Айзиков Д.Л. и др. Опыт применения препаратов третьего ряда в условиях клинической практики // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016. № 5. С. 7–13. *Aizikov D.L. i dr. Opyt primeneni u apreparatov tret'egoryada v usloviya khklinicheskoi praktiki // Tuberkulez i sotsial'noznachimye zabolovaniya. 2016. N 5. S. 7–13.*
5. Mirza I.A. et al. Extensively and pre-extensively drug resistant tuberculosis in clinical isolates of multi-drug resistant tuberculosis using classical second line drugs (levofloxacin and amikacin) // J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2015. Vol. 25, N 5. P. 337–341. doi: 05.2015/JCPSP.337341.
6. Чернохаева И.В. и др. Эффективность лечения туберкулеза легких у пациентки с сопутствующей соматической патологией (клинический пример) // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 63–68. *Chernokhaeva I.V. i dr. Jeftektivnost' lecheniya tuberkuleza legkikh u patsientki s soputstvuyushchei somaticheskoi patologiei (klinicheskiiprimer) // Meditsinskii al'yans. 2016. N 3. S. 63–68.*

7. Jiang R.H., Xu H.B., Fu J. Outcomes of Chinese herb medicine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Complement Ther Med*. 2015. Vol. 23, N 4. P. 544–554. doi: 10.1016/j.ctim.2015.06.006.
8. Лучкевич В.С., Хасанова Е.А. Тенденции эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор) // *Медицинский альянс*. 2016. № 3. С. 20–23. *Luchkevich V.S., Khasanova E.A. Tendentsii epidemiologicheskoi situatsii po tuberkulezu v Rossii na sovremennom etape (obzor)* // *Meditsinskii al'yans*. 2016. N 3. S. 20–23.
9. Яблонский П.К. и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон» // *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016. Т. 18, № 1. С. 42–48. *Yablonskiy P.K. i dr. Doklinicheskie i klinicheskie issledovaniya novogo protivotuberkuleznogo preparata «Perkhlozon»* // *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2016. T. 18, N 1. S. 42–48.
10. Тестов В.В. и др. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Рос. Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. 2014. № 4. С. 9–13. *Testov V.V. i dr. Rezul'taty khimioterapii u bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vozбудitelya v regionakh Ros. Federatsii* // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014. N 4. S. 9–13.
11. Jeon D. Medical Management of Drug-Resistant Tuberculosis // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2015. Vol. 78, N 3. P. 168–174. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.168.
12. Стерликов С.А., Тестов В.В., Васильева И.А. Результаты лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2012 году в Российской Федерации и в мире // *Туберкулез и болезни легких*. 2016. № 1. С. 22–27. *Sterlikov S.A., Testov V.V., Vasil'eva I.A. Rezul'tat y lecheniya patsientov s mnozhestvennoi i shirokoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vozбудitelya, zaregistrirrovannykh v 2012 godu v Rossiiskoi Federatsii i v mire* // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016. N 1. S. 22–27.
13. Мякишева Т.В. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук спец. 14.01.16 / Мякишева, Татьяна Владимировна; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. М., 2013. 48 с. *Myakisheva T.V. Osobennosti techeniya i effektivnost' lecheniya tuberkuleza legkikh s lekarstvennoi ustoichivost'yu vozбудitelya u lits mologogo vozrasta: avtoref. dis. d-ra med. nauk spets. 14.01.16* / *Myakisheva, Tat'yana Vladimirovna; Pervyi Moskovskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet im. I.M. Sechenova*. Moscow, 2013. 48 s.
14. Иванова Д.А. Лекарственное поражение печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии: вопросы эпидемиологии, диагностический подход // *Медицинский альянс*. 2015. № 1. С. 98. *Ivanova D.A. Lekarstvennoe porazhenie pecheni na fone protivotuberkuleznoi khimioterapii: voprosy epidemiologii, diagnosticheskii podkhod* // *Meditsinskii al'yans*. 2015. N 1. S. 98.
15. Velásquez G.E. et al. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death // *Clin. Infect. Dis*. 2014. Vol. 59, N 1. P. 9–15.

**Поступила в редакцию 25.10.2017 г.**

### Сведения об авторах:

*Павлова Мария Васильевна* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: mv@spbniif.ru;

*Ершова Елена Сергеевна* — аспирант отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; врач-фтизиатр Ханты-Мансийского клинического противотуберкулезного диспансера; 628011; Ханты-Мансийск, Ханты-Мансийский автономный округ, ул. Гагарина, д. 76а; e-mail: ele3897@mail.ru;

*Виноградова Татьяна Ивановна* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru;

*Сапожникова Надежда Валентиновна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: n\_sapozhnikova69@mail.ru;

*Заболотных Наталья Вячеславовна* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: zabol-natal@yandex.ru;

*Гришко Алевтина Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор, научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniif\_all@mail.ru.