

УДК 616-2005-08:615724.8

Клинический пример эффективного лечения рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

Е.В. Истомина¹, Е.Г. Соколович^{1,2}, М.В. Павлова¹, Л.И. Арчакова^{1,2},
Н.В. Сапожникова¹, И.В. Чернохаева¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

Clinical example of effective treatment of the recurrence of tuberculosis with multiple dosing stability of mycobacteria

E. Istomina¹, E. Sokolovich^{1,2}, M. Pavlova¹, L. Archakova^{1,2},
N. Sapozhnikova¹, I. Chernokhaeva¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Цель исследования: повышение эффективности лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. **Материалы и методы исследования.** Представлен клинический пример эффективного лечения пациента с туберкулезом органов дыхания, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ). **Результаты.** Представлен клинический случай, успешного лечения пациента с использованием новых противотуберкулезных препаратов, при котором развились серьезные нежелательные реакции, но в результате своевременной коррекции были ликвидированы. **Заключение.** Назначение таких противотуберкулезных препаратов, как тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, меропенем, линезолид, несмотря на развитие побочных действий при применении некоторых из них, позволило достигнуть в короткие сроки значительной положительной клинико-рентгенологической динамики: прекращения бактериовыделения и закрытия

полостей распада у пациента с деструктивным туберкулезом МЛУ МБТ.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерия туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, нежелательные реакции

Summary

The objective: improving the efficacy of treating tuberculosis with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. **Materials and methods:** A clinical example of effective treatment of a patient with respiratory tuberculosis caused by multidrug-resistant mycobacteria (MDR MBT) is presented. **Results.** This is a clinical case with successful treatment of patient with the use of new anti-TB drugs, in which serious adverse reactions developed, but as a result of timely correction were eliminated. **Conclusion.** The appointment of anti-Tb drugs such as Thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, Bedaquiline, Meropenem and Linezolid and despite the development

of adverse drug events associated with their using, were allowed to achieve successful results of therapy during short terms — the cessation of bacterial excretion and radiological positive dynamics in a patient with destructive pulmonary MDR tuberculosis.

Введение

В Российской Федерации отчетливо наметилась стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу. За последние 10 лет (с 2008 по 2017 г.) снизилась заболеваемость туберкулезом (на 43,2%); с 85,1 до 48,3 на 100 тыс. населения [1]. Тем не менее по данным Росстата продолжает увеличиваться число больных, выделяющих *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. Так, например, по данным О.Б. Нечаевой в 2017 г. процент лиц с множественной лекарственной устойчивостью среди пациентов с туберкулезом органов дыхания и бактериовыделением вырос с 51,2 до 54,0%. Рост частоты туберкулеза с МЛУ МТБ характерен не только для Российской Федерации, но и для всего мира [1–6].

Помимо сложившейся эпидемической ситуации, немаловажное влияние на развитие лекарственной устойчивости оказывает необходимость прерывания лечения ввиду плохой переносимости противотуберкулезных препаратов, особенно при наличии сопутствующей патологии и необходимости назначения дополнительных средств. Кроме того, неэффективность предыдущего курса химиотерапии, некоторое увеличение продолжительности лечения только усиливают негативный настрой пациента и оказывают влияние на результаты лечения.

В Российской Федерации за последние годы зарегистрированы новые противотуберкулезные препараты — тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлорон) и бедаквилин (Сиртуро), доказавшие свою эффективность при практическом применении [7–12]. Клинические исследования совместного применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората и бедаквилаина в составе комплексной терапии туберкулеза легких у пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя, проводившиеся на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии», доказали эффективность по основному критерию — прекращение бактериовыделения за короткие сроки (2 мес) [8].

Также представлен опыт применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в составе комплексной терапии у пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ с длительным анамнезом заболевания, подтверждающий прекращение бактериовыделения и достижение клинико-

Keywords: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistance, extensively drug resistant, Thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, Bedaquiline, adverse drugs reactions

рентгенологической стабилизации хронического туберкулезного процесса в течение 6 мес лечения [9].

Несмотря на положительные результаты применения новых препаратов, нередко отмечаются побочные действия, связанные с их применением, большая часть из которых устраняется назначением симптоматической терапии. Например, G. Srikrishna и соавт. (2015) описан опыт применения верапамила с целью снижения нежелательной реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала Q–T), развивающейся, по опыту коллег, в первый месяц приема бедаквилаина. В доклинических исследованиях авторы доказали, что верапамил потенцирует активность бедаквилаина в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, что предположительно позволяет снизить дозировку последнего в начале терапии. Именно поэтому авторы рекомендуют назначение верапамила в первые 2 нед приема бедаквилаина, доказав отсутствие взаимодействия между препаратами и кардиопротективный эффект верапамила (снижение как генетически обусловленной, так и вторичной пролонгации Q–T) [13].

В своих исследованиях Н.Н. Парпиева и соавт. (2018) показали эффективность приема амиодарона без отмены бедаквилаина при развитии экстрасистолии по типу бигеминии у пациентов с туберкулезом с ШЛУ МБТ [10].

В настоящее время как отечественные, так и зарубежные исследователи продолжают поиск эффективных лекарственных средств, которые бы позволили в случае возникновения необходимости отмены препарата нивелировать влияние последнего на эффективность и сроки лечения [3, 4, 7–12, 14].

Ниже представлен клинический случай успешного лечения пациента с использованием новых противотуберкулезных препаратов, при котором развились серьезные нежелательные реакции, но в результате своевременной коррекции были ликвидированы.

Пациент 3. Туберкулез выявлен в январе 2015 г. при обращении за медицинской помощью (длительный кашель с отделением гнойной мокроты, слабость, снижение массы тела на 5 кг за 6 мес). Контакты по туберкулезу отрицал. По месту жительства начата терапия препаратами: изониазид 0,6 г, пипразинамид 1,5 г, рифампицин 0,45 г, этамбутол 1,2 г. В анализах мокроты методом бактериоскопии и посевом выделены *M. tuberculosis*.

В марте 2015 г. выявлена устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП): стрептомицину (S), изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), канамицину (K), этионамиду (Et), капреомицину (Cap). Назначена химиотерапия с учетом установленной лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*: пиразинамид 1,5 г, амикацин 1,0 г, циклосерин 0,75 г, левофлоксацин 0,5 г, аминокислотная кислота 10,0 г, которую продолжал получать 7 мес, при этом сохранялись полость распада слева в верхней доле и бактериовыделение методом посева. Пациент консультирован хирургом и в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями «Фтизиатрия» рекомендовано хирургическое лечение [15]. В октябре 2015 г. выполнено плановое оперативное лечение — левосторонняя верхняя лобэктомия. В дальнейшем продолжил лечение по месту жительства теми же препаратами.

В апреле 2016 г. при плановом обследовании отмечено появление в средних отделах обоих легких множественных очагов и единичных очагово-сливных инфильтратов, течение заболевания осложнилось легочными кровотечениями IA степени, последнее рецидивировало в июне 2017 г.

В августе 2017 г. поступил в клинику СПбНИИФ. Состояние пациента при поступлении удовлетворительное. Правильного телосложения, рост 1,62 м, масса тела 51 кг, индекс массы тела 19,4. Кожные покровы бледные, сухие. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхания 19 в минуту. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, справа в среднем отделе и в верхних и средних отделах слева выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. ЧСС 82 уд./мин. АД 100/70 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Почки не пальпируются, покола-

чивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Сбор анамнеза, а также обследование проводилось согласно общим принципам диагностики и лечения туберкулеза, рекомендованным Национальными клиническими рекомендациями «Фтизиатрия» [16].

Получены следующие данные.

- В общем анализе крови выявлены изменения в виде незначительного снижения гемоглобина, увеличения СОЭ, незначительного лейкоцитоза, лимфоцитоза. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение СРБ до 45 мг/л, в остальном — без существенных отклонений (табл. 1).
- В анализах мокроты: методом бактериоскопии при поступлении (от 23.08.2017): выделены 50 КУМ в 100 полях зрения. Методом РТ-ПЦР: от 23.08.2017 — обнаружена ДНК *M. tuberculosis complex*, посев на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в системе Bactec MGIT 960, от 23.08.2017 — выделена культура *M. tuberculosis*.
- Результаты спирометрии, ЭКГ и УЗИ органов брюшной полости представлены в табл. 2.
- При ФБС выявлены признаки атрофии слизистой оболочки трахеобронхиального дерева; культя ЛВДБ короткая, без признаков воспаления.
- По данным ЭхоКГ при поступлении: ЭхоКГ-признаки соединительнотканной дисплазии в виде дополнительной поперечной трабекулы — «хорда» в полости ЛЖ, минимального пролабирования (гемодинамически незначимого) септальной створки трикуспидального клапана. Размеры полостей камер сердца и крупных сосудов с учетом площади поверхности тела не увеличены. Миокард левого желудочка не утолщен, расслабление его не

Таблица 1

Клинические и биохимические показатели крови

Анализ крови			
Клинический		Биохимический	
Эритроциты	4,39×10 ¹² /л	Общий белок	69 г/л
Hb	125 г/л	Глюкоза	4,31 ммоль/л
СОЭ	33 мм/ч	Креатинин	80 мкмоль/л
Лейкоциты	11,4×10 ⁹ /л	Аланинаминотрансфераза (АлАТ)	16 Ед/л
Эозинофилы	4%	Аспартатаминотрансфераза (АсАТ)	22 Ед/л
Палочкоядерные нейтрофилы	1,0%	Магний	0,98 ммоль/л
Сегментоядерные нейтрофилы	49%	Калий	3,95 ммоль/л
Лимфоциты	47%	Натрий	140,6 ммоль/л
Моноциты	10%	Кальций	2,32 ммоль/л
Тромбоциты	330×10 ⁹ /л	СРБ	45,0 мг/л
		Общий билирубин	13,9 мкмоль/л

Результаты функциональных исследований

Спирометрия		ЭКГ	УЗИ органов брюшной полости
ОФВ ₁	2,84 л/75,0% от должного	Синусовый ритм, ЧСС 78 уд./мин, вертикальное положение ЭОС	Патологии не выявлено
ЖЕЛ	3,29 л/75,7%		
Признаки рестриктивного варианта вентиляционных нарушений			

замедлено. Локальные нарушения сократимости стенок левого желудочка достоверно не обнаружены. Сократительная способность миокарда левого желудочка не нарушена. Аорта не расширена, незначительные признаки атеросклероза аорты. Рассеянный фиброз МЖП. Расчетное давление в легочной артерии не повышено — 23 мм рт.ст.

- Из лучевых методов диагностики при поступлении была выполнена МСКТ ОГК (рис. 1).

По данным МСКТ ОГК — состояние после верхней лобэктомии слева от 2015 г. В левом легком разнокалиберные полости деструкции до 29×19 мм с толщиной стенки до 2 мм, в окружающей легочной ткани экссудативные перибронхиальные очаги и фокусы до 5 мм. В обоих легких преимущественно в средних отделах множественные экссудативные очаги и единичные очагово-сливные инфильтраты до 11×9 мм. Ход и проходимость трахеи и бронхов 1–4-го порядка справа не нарушены. Внутригрудные лимфатические узлы до 10 мм, немногочисленные, обычной формы и структуры. Средостение смещено влево. Плевроапикальные напластования с обеих сторон. Плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон.

На основании полученных данных сформулирован диагноз: инфильтративный туберкулез левого легкого, фаза распада и обсеменения, МБТ(+) МЛУ(SHREKЕtCap). Оперативное лечение от 2015 г. — левосторонняя верхняя лобэктомия.

С учетом данных теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ), а также доказанной эффективности препарата

тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат сформирован режим химиотерапии: левофлоксацин 0,75 г, пиперазидин 1,5 г, циклосерин 0,5 г, аминсалициловая кислота 10,0 г, амоксициллин+клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат 0,4 г.

Получены результаты анализов мокроты: методом бактериоскопии: от 12.10.2017 — выделены 60 КУМ в 100 полях зрения. На жидкой питательной среде с использованием анализатора BACTEC MGIT 960 от 12.10.2017 — выделена культура *M. tuberculosis* и определена лекарственная чувствительность: *M. tuberculosis* устойчива к SHREAOfxKPAS, чувствительна к CapEt.

При присоединении к терапии тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората спустя 3 нед приема отмечены побочные действия в виде появления сыпи на коже, покраснения лица, повышения температуры тела до 39,2 °С, тошноты. Решением ЦВКК препарат отменен.

Учитывая развитие побочных действий, связанных с приемом тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, а также данных теста лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* с октября сформирован режим химиотерапии с присоединением новых препаратов: левофлоксацин 0,75 г; бедаквилин (0,4 г первые 14 дней, затем по 0,2 г 3 раза в неделю); линезолид 0,6 г; циклосерин 0,5 г; меропенем 1,0 г 2 раза в сутки внутривенно капельно; амоксициллин+клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки; симптоматическая терапия.

На фоне проводимой терапии самочувствие улучшилось, отмечена прибавка массы тела (+6 кг), нормализация

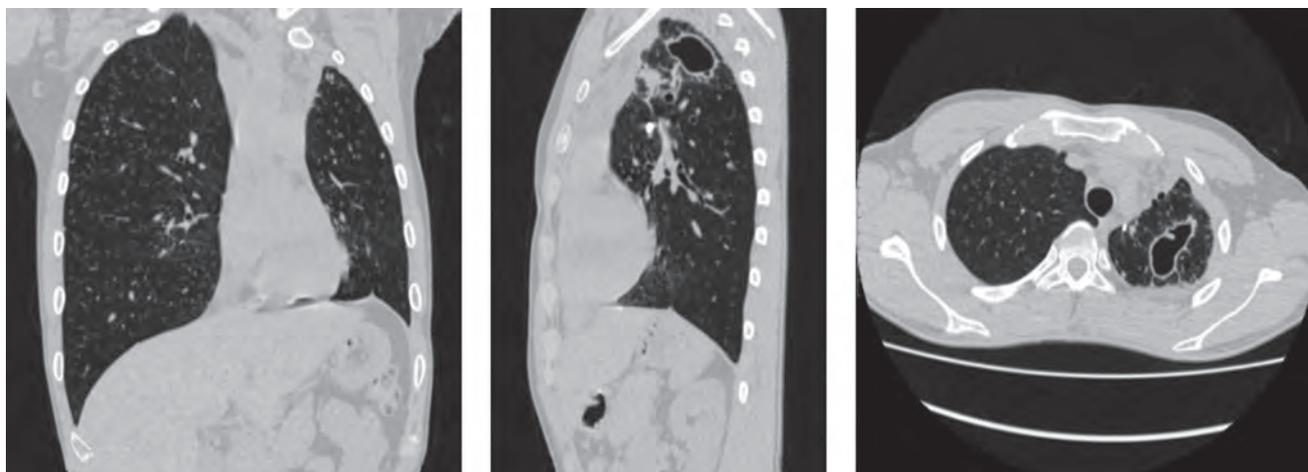


Рис. 1. МСКТ ОГК при поступлении (22.08.2017)

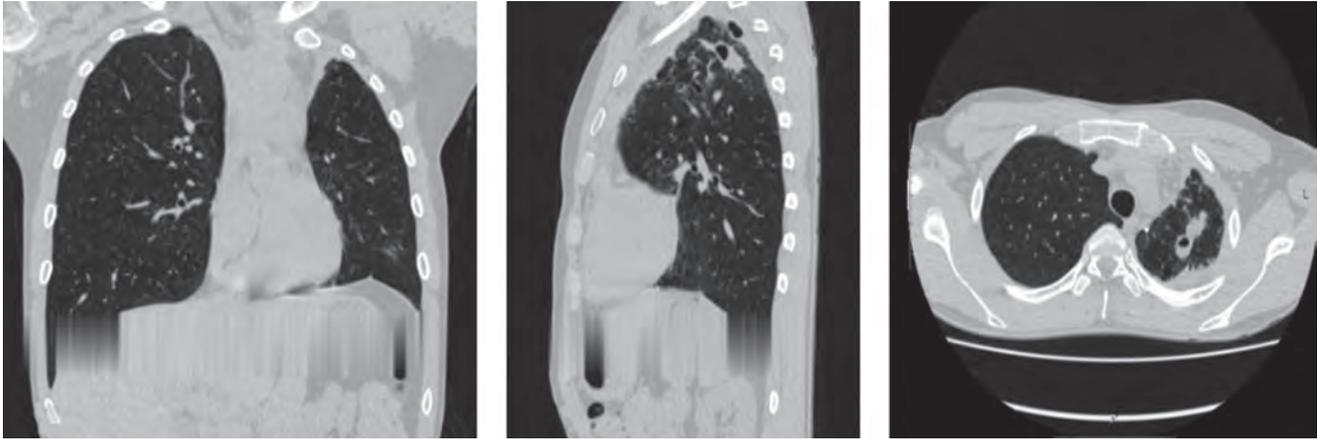


Рис. 2. МСКТ ОГК через 4 мес химиотерапии (12.12.2017)

показателей крови и прекращение бактериовыделения (методом посева на плотных и жидких средах от 07.11.2017; 21.11.2017 — микобактерии туберкулеза не выделены). Через 4 мес лечения при контроле МСКТ ОГК достигнута положительная динамика (рис. 2).

По данным МСКТ ОГК уменьшаются в размерах каверны в верхушке С6 левого легкого до 19×12 мм и сокращается инфильтрация в окружении центрилобулярной эмфиземы. Рассасывается часть очагов в нижних долях обоих легких, в средней доле, где они уменьшаются в размерах.

Через 12 нед приема бедаквилина (46-я доза) у пациента было отмечено нарушение сердечного ритма в виде тахикардии до 120 уд./мин и одиночных желудочковых экстрасистол по данным ЭКГ, клинически предъявлял жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца. Назначение блокатора кальциевых каналов — верапамила в дозе 40 мг 3 раза в сутки позволило достигнуть положительного клинического эффекта в течение 3 дней в виде снижения частоты пульса до 98 уд./мин и отсутствия желудочковых экстрасистол по данным ЭКГ. Далее суточное мониторирование ЭКГ и АД по Холтеру зафиксировало желудочковые экстрасистолы по типу бигеминии (до 22 в час), что потребовало отмены верапамила и бедаквилина. Назначен селективный β_1 -адреноблокатор (биспролол 5 мг), на фоне которого отмечена положительная динамика в виде нормализации пульса до 84 в минуту, отсутствие жалоб и исчезновение экстрасистол. Терапия бедаквилином решением ЦВКК продолжена. Мониторинг ЭКГ и АД проводился ежедневно, контроль уровня электролитов — каждые 10 дней. Однако через 2 нед (52-я доза приема бедаквилина) по данным ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ и АД по Холтеру зарегистрированы повторные нарушения ритма: тахикардия до 122 в минуту, желудочковые экстрасистолы (до 20 в час) по типу бигеминии. Отменены бедаквилин и биспролол 5 мг и назначен амиодарон в средней терапевтической суточной дозе 400 мг/сут (200 мг 2 раза в сутки) с последующим снижением до поддерживающей дозы — до 200 мг/сут. Состояние пациента нормализовалось, нарушения ритма более не регистрировались и в дальнейшем

ЭКГ-контроль проводился каждые 10 дней, а мониторинг уровня электролитов — каждые 2 нед. Амиодарон пациент продолжил принимать до апреля 2018 г.

Через 7 мес лечения препаратами: левофлоксацин 0,75 г; линезолид 0,6 г; циклосерин 0,5 г; меропенем 1,0 г 2 раза в сутки внутривенно капельно; амоксициллин+клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки — отмечена дальнейшая положительная клиническая, бактериологическая (прекращение бактериовыделения с ноября 2017 г.) и рентгенологическая динамика (рис. 3).

По данным МСКТ ОГК продолжается уменьшение в размерах каверны в верхушке С6 левого легкого до 4×3 мм и уменьшается перикавитарная инфильтрация в окружении центрилобулярной эмфиземы. Рассасывание большей части очагов в нижних долях обоих легких, средней доле, в язычковых сегментах их уменьшение в размерах, отграничение и уплотнение.

По данным анализов крови — без существенных отклонений от нормы, по результатам анализов мокроты — прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральными методами (посевы на плотные и жидкие среды в системе ВАСТЕС MGIT-960 с ноября 2017 г.).

Согласно инструкции по применению препарата терминальный период полувыведения бедаквилина и его активных метаболитов из организма, а следовательно и влияние препарата на удлинение интервала Q–T, сохраняется в течение 5,5 мес [3, 5], что способствовало принятию решения о ежемесячном мониторинге ЭКГ. Данные ЭКГ пациента без существенных отклонений от нормы.

Через 9 мес лечения была выполнена МСКТ ОГК (рис. 4).

По данным МСКТ — дальнейшее сокращение размеров оставшегося инфильтрата и очагов в С6 левого легкого, закрылась полость в структуре инфильтрата за счет коллапса. Продолжают рассасываться очаги отсева в правом легком.

С учетом прекращения бактериовыделения с ноября 2017 г. и положительной клинико-рентгенологической динамики пациент выписан в ПТД по месту жительства.

В августе 2018 г. были выполнены контрольные исследования: ЭКГ — без патологии, уровень электролитов —

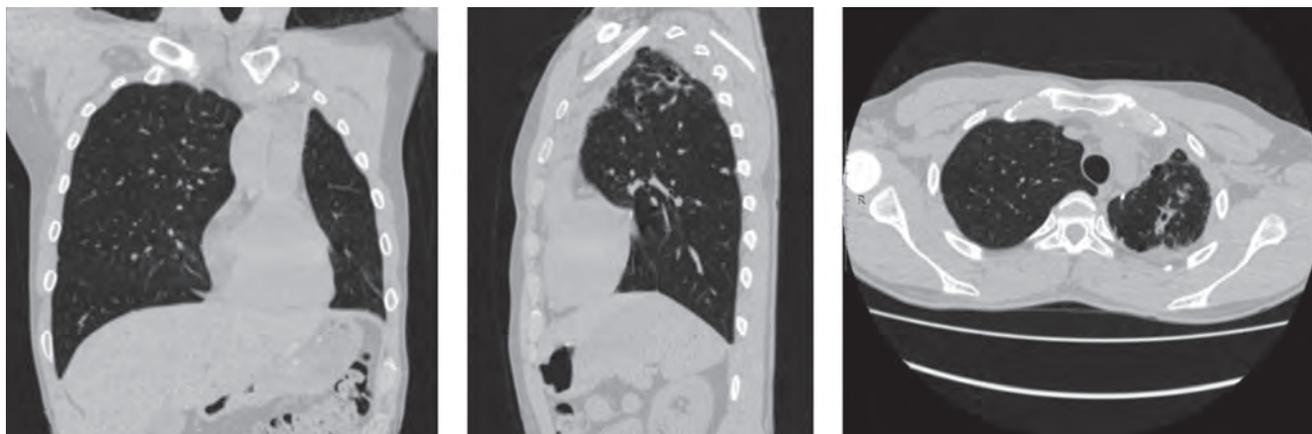


Рис. 3. МСКТ ОГК через 7 мес химиотерапии (12.03.2018)

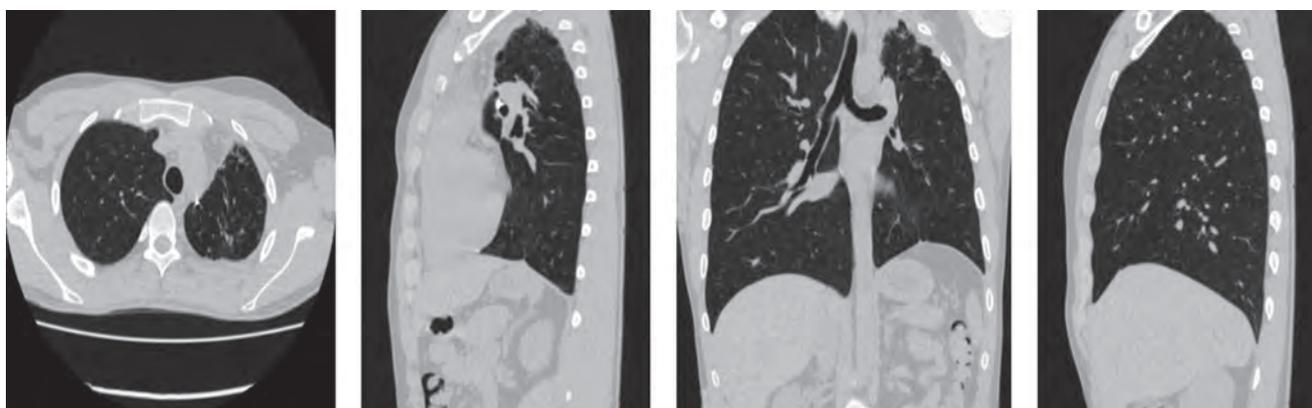


Рис. 4. МСКТ ОГК через 9 мес лечения (20.06.2018)

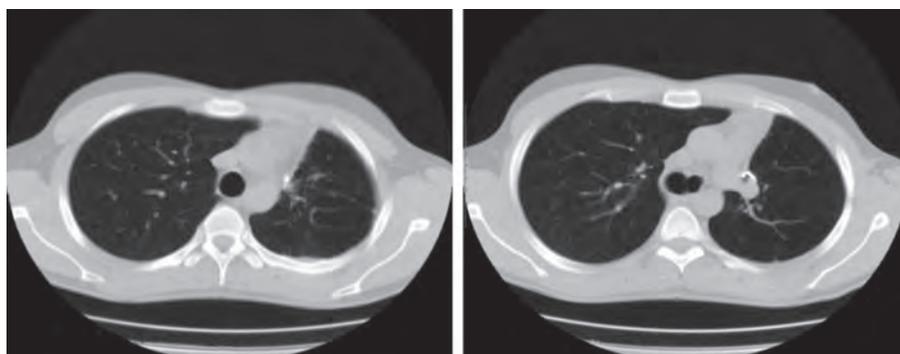


Рис. 5. МСКТ ОГК от 24.08.2018

в пределах нормальных значений. По данным контрольной МСКТ ОГК рентгенологическая картина стабильна, свежих очагов и инфильтрации в легких нет (рис. 5).

Таким образом, на фоне приема препаратов нового поколения в комплексной терапии с учетом лекарственной чувствительности микобактерий интенсивная фаза химиотерапии успешно закончена к июлю 2018 г.

Следовательно, использование новых препаратов в лечении пациентов с рецидивами туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью способствует достижению выраженных положительных

результатов, стойкого прекращения бактериовыделения в более короткие сроки, что, в свою очередь, поможет повысить уровень комплаенса.

Заключение

Таким образом, представлен клинический пример эффективного лечения препаратами бедаквилин, меропенем, линезолид туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ. Достигнуто прекращение бактериовыделения через 2 мес, под-

твержденное культуральными методами, выраженная положительная клиническая и рентгенологическая динамика: закрытие полостей распада, рассасывание очаговых изменений в обоих легких. Возникшее нежелательное явление успешно купировано назначением кардиотропных средств. Кратковременная отмена бедаквилина не повлияла на эффективность лечения в дальнейшем.

Учитывая возможное развитие нежелательных реакций при присоединении новых противотуберкулезных препаратов, на наш взгляд, будет полезным предварительное углубленное обследование и мониторинг предикторов развития осложнений в процессе лечения:

- тщательный сбор анамнеза для исключения следующих состояний: врожденное удлинение интервала $Q-T$ (синдром Джеруэлла–Ланге–Нилсена, синдром Романо–Уорда), недавно перенесенный инфаркт миокарда, развитие аритмий по типу «torsade de points», клинически значимая брадикардия, декомпенсирован-

ная сердечная недостаточность, гипотиреоз в анамнезе;

- ЭКГ, ЭхоКГ перед назначением терапии;
- консультация эндокринолога, кардиолога перед назначением новых противотуберкулезных препаратов;
- кроме выполнения ЭКГ 1 раз в 7–10 дней, в случае присоединения к комбинированной терапии бедаквилина через 10–12 нед приема, у пациентов с длительным анамнезом туберкулеза — суточный мониторинг ЭКГ и АД по Холтеру;
- при назначении препарата бедаквилин контроль таких показателей, как уровни кальция, магния, калия, натрия, перед началом терапии и каждые 2 нед в течение первых 8 нед, затем не реже 1 раза в месяц;
- учитывая влияние препарата бедаквилин на удлинение интервала $Q-T$, сохраняющееся в течение 5,5 мес, целесообразен мониторинг ЭКГ в течение 6 мес после окончания терапии.

Список литературы

1. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (8): 15–24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>. [Nechaeva O.B. The epidemic situation of tuberculosis in Russia. Tuberkulez i bolezni legkikh 2018; 96 (8): 15–24 (In Russ.)].
2. *Nguyen T.V., Cao T.B., Akkerman O.W. et al.* Bedaquiline as part of combination therapy in adults with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis. Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2016; 9 (8): 1025–1037. doi: 10.1080/17512433.2016.1200462.
3. *Mbuagbaw L.* Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report. Version 6. Ontario, Canada; 2017. https://www.who.int/tb/publications/2017/Appendix_GDGRReport_Bedaquiline.pdf.
4. *Singh P., Kumari R., Lal R.* Bedaquiline: Fallible Hope Against Drug Resistant Tuberculosis. Indian J. Microbiol. 2017; 57 (4): 371–377.
5. SIRTURO® product information for healthcare providers. <https://www.sirturo.com/sites/default/files/pdf/SIRTURO-product-guide.pdf>.
6. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. World Health Organization; 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf?sequence=1
7. *Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н., Павлова М.В., Зильбер Э.К., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л.* Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2016; 18 (1): 42–48. [Yablonskiy P.K. Vinogradova T.I., Levashov Yu.N., Pavlova M.V., Zil'ber E.K., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V., Archakova L.I., Zabolotnykh N.V., Vitovskaya M.L. Preclinical and clinical studies of the new anti-TB drug «Perkhlozon». Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2016; 18 (1): 42–48 (In Russ.)].
8. *Павлова М.В., Ершова Е.С., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И.* Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения. Медицинский альянс 2018; (2): 23–27. [Pavlova M.V., Ershova E.S., Chernokhaeva I.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I. Undesirable reactions in the treatment of respiratory tuberculosis with new-generation drugs. Meditsinskii al'yans 2018; (2): 23–27 (In Russ.)].
9. *Николаева С.В.* Опыт применения противотуберкулезного препарата перхлозон у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия. Туберкулез и болезни легких 2015; (10): 64–68. [Nikolaeva S.V. Experience with the use of the anti-tuberculosis drug perchlozone in patients with multidrug-resistant tuberculosis in Buryatia Republic. Tuberkulez i bolezni legkikh 2015; (10): 64–68 (In Russ.)].
10. *Парпиева Н.Н., Абулкасимов С.П., Пулатов Ж.А., Мухторов Ш.Н., Айтжанова А.У.* Побочные нежелательные явления при применении бедаквилина в режиме лечения больных с ШЛУ ТБ. Молодой ученый 2018; (10-1): 31–33. [Parpieva N.N., Abulkasimov S.P., Pulatov Zh.A., Mukhtorov Sh.N., Aitzhanova A.U. Adverse effects during the use of bedaquiline in the treatment of patients with XDR-TB. Molodoi uchenyi 2018; (10-1): 31–33 (In Russ.)].
11. *Павлова М.В., Ершова Е.С., Виноградова Т.И., Сапожникова Н.В., Заболотных Н.В., Гришко А.Н.* Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. Медицинский альянс 2017 (4): 23–29. [Pavlova M.V., Ershova E.S., Vinogradova T.I., Sapozhnikova N.V., Zabolotnykh N.V., Grishko A.N. Current trends in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Meditsinskii al'yans 2017; (4): 23–29 (In Russ.)].
12. *Павлова М.В., Яковчук А.А., Чернохаева И.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И., Яблонский П.К.*

- Сравнительный анализ нежелательных реакций на фоне стандартной терапии туберкулеза органов дыхания при множественной лекарственной устойчивости возбудителя и при включении препарата Перхлозон. Медицинский альянс 2015; (1): 109–110. [Pavlova M.V., Yakovchuk A.A., Chernokhaeva I.V., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I., Yablonskiy P.K. Comparative analysis of adverse reactions against the background of standard therapy of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance of the pathogen and with the inclusion of the drug Perchlozon. Meditsinskii al'yans 2015; (1): 109–110 (In Russ.)].
13. Srikrishna G., Gupta S., Dooley K.E. et al. Can the addition of vepamil to bedaquiline-containing regimens improve tuberculosis treatment outcomes? A novel approach to optimizing TB treatment. *Future Microbiol.* 2015; 10 (8): 1257–1260. doi: 10.2217/FMB.15.56.
 14. Field S.K. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment? *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2015; 6 (4): 170–184. doi: 10.1177/2040622315582325.
 15. Фтизиатрия. Применение хирургических методов в лечении туберкулеза легких. Национальные клинические рекомендации под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 176–183. [Phthiatriy. The use of surgical methods in the treatment of pulmonary tuberculosis. National clinical guidelines ed. P.K. Yablonskiy. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media 2015; 176–183 (In Russ.)].
 16. Фтизиатрия. Общие принципы диагностики и лечения туберкулеза. Национальные клинические рекомендации под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015 [Phthiatriy. General principles of diagnosis and treatment of tuberculosis. National clinical guidelines ed. P.K. Yablonskiy. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media 2015 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 19.01.2019 г.

Сведения об авторах:

Истомина Евгения Викторовна — фтизиатр-пульмонолог отделения терапии туберкулеза легких № 1 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: albert.evgeniya@mail.ru; ORCID 0000-0003-0477-7338;

Соколов Евгений Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; профессор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: sokole@mail.ru; ORCID 0000-0003-4794-0588;

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких № 1 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: spbniif_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких № 1 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru; n_sapozhnikova69@mail.ru; n_sapozhnikova69@mail.ru;

Чернохаева Ирина Владиславовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением терапии туберкулеза легких № 1 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: chernokhaev@mail.ru;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.