

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

УДК 616.24-002.5:615.281
doi: 10.17816/RCF16433-40

© **М.В. Павлова¹, Т.И. Виноградова¹, Н.В. Заболотных¹, Е.С. Ершова^{1,2}, Н.В. Сапожникова¹, И.В. Чернохаева¹, Л.И. Арчакова^{1,3}, М.Л. Витовская¹, М.З. Догондзе¹, А.А. Старшинова¹, А.Н. Гришко¹, П.К. Яблонский^{1,3}**

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² КУХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер», Ханты-Мансийск;

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Павлова М.В., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., и др. Перспективы использования противотуберкулезных препаратов нового поколения в терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (экспериментально-клиническое исследование). – 2018. – Т. 16. – № 4. – С. 33–40. doi: 10.17816/RCF16433-40

Поступила: 08.10.2018

Одобрена: 11.12.2018

Принята: 24.12.2018

Цель настоящей работы — экспериментально-клиническое исследование возможности повышения эффективности терапии туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя за счет включения в схемы лечения сочетания противотуберкулезных препаратов нового поколения: бедаквилина (Bq) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (перхлозон, Трр). Представленные результаты получены: в эксперименте — в модели туберкулезной инфекции у 103 мышей-самцов линии C57black/6, воспроизведенной путем введения в латеральную вену хвоста суспензии клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью и с различными сочетаниями мутаций в генах; в клинике — на основе обследования и лечения 148 пациентов с мультирезистентным туберкулезом органов дыхания. Показано, что применение схем терапии туберкулеза с множествен-

ной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, содержащих Bq и Трр, в комплексе с препаратами, подобранными с учетом лекарственной чувствительности микобактерий, позволяет существенно сократить сроки купирования симптомов интоксикации, регрессии воспалительных изменений, абациллирования и достижения положительной рентгенологической динамики. Нежелательные явления на фоне сочетанного назначения препаратов нового поколения, как правило, соответствовали легкой и средней тяжести, по частоте развития и выраженности не отличались от контрольных групп наблюдения.

◆ **Ключевые слова:** туберкулез; лекарственная устойчивость возбудителя; лечение; бедаквилин; тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат; доклиническая оценка; клиническая эффективность; нежелательные явления.

PROSPECTS FOR THE USE OF NEW GENERATION OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN TREATMENT OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY)

© **M.V. Pavlova¹, T.I. Vinogradova¹, N.V. Zabolotnykh¹, E.S. Ershova^{1,2}, N.V. Sapozhnikova¹, I.V. Chernokhaeva¹, L.I. Archakova^{1,3}, M.L. Vitovskaya¹, M.Z. Dogonadze¹, A.A. Starshinova¹, A.N. Grishko¹, P.K. Yablonsky^{1,3}**

¹ Saint Petersburg State Research Institute of Phthiisopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

² Khanty-Mansiysk Clinical TB Dispensary, Khanty-Mansiysk, Russia;

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pavlova MV, Vinogradova TI, Zabolotnykh NV, et al. Prospects for the use of new generation of anti-tuberculosis drugs in treatment of drug-resistant tuberculosis (experimental and clinical study). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(4):33-40. doi: 10.17816/RCF16433-40

Received: 08.10.2018

Revised: 11.12.2018

Accepted: 24.12.2018

The aim of this work was an experimental and clinical study of increasing of the efficiency of therapy of respiratory tuberculosis with drug resistant pathogen by including a combination of anti-tuberculosis drugs of new generation – Bedaqui-

line (Bq) and Thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (perchlozone, Tpp) into treatment regimens. The presented results were obtained: in the experiment on a model of tuberculosis infection in 103 male C57black / 6 mice, reproduced

by inserting into the lateral vein of the tail of a suspense of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* with multi-drug resistance and with various combinations of mutations in the genes; in the clinic – on the basis of examination and treatment of 148 patients with multidrug-resistant respiratory tuberculosis. It is shown that the application of the therapy schemes for multiple and broad drug resistant tuberculosis, containing Bq and Tpp in combination with drugs, selected taking into account the drug sensitivity of mycobacteria, allows to significantly reduce the periods of relief of symptoms of intoxication, regression of inflammatory changes, abacil-

lation and achieving positive X-ray dynamics. Undesirable phenomena against the background of combined prescription of new generation drugs, as a rule, corresponded to light and moderate severity, and in frequency of development and expression did not differ from control groups of observation.

◆ **Keywords:** tuberculosis; drug resistance of pathogen; treatment; Bedaquiline; Thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate; preclinical evaluation; clinical efficacy; undesirable phenomena.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения. Тенденции к росту МЛУ-ТБ характерны как для Российской Федерации, так и для всего мира. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), только лишь в европейском регионе из 323 000 новых случаев туберкулеза, зарегистрированных в 2015 г., каждый пятый — с МЛУ-ТБ [5]. В Российской Федерации на фоне достигнутой стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу с тенденцией к улучшению отмечается ежегодный прирост доли МЛУ-ТБ среди пациентов с туберкулезом органов дыхания, выделяющих микобактерии (МБТ), с 51,4 % в 2016 г. до 54 % в 2017 г. [7]. Эффективность лечения данного контингента пациентов вызывает особые трудности во всем мире и не превышает 54 % для туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя и 30 % для туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью [14]. Поэтому поиск путей повышения эффективности лечения МЛУ-ТБ с использованием возможностей новых противотуберкулезных препаратов является одним из важнейших и приоритетных направлений современной фтизиатрии.

К препаратам последнего поколения, зарегистрированным в РФ в период 2012–2014 гг., включенным в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [4] и Национальные клинические рекомендации по фтизиатрии [12], относятся бедаквилин (Bq) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлорон, Tpp). Бедаквилин — препарат из группы диарилхинолинов, оказывает бактерицидный эффект за счет ингибирования протонной помпы аденозинтрифосфат-синтазы микобактерий, разобщая процессы клеточного дыхания. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат относится к группе тиосемикарбазонов, является пролекарством, трансформируется в активную форму с помощью фермента монооксигеназы, проявляет бактериостатическое действие в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, нарушая биосинтез кле-

точной стенки, механизм антимикобактериального воздействия не изучен полностью.

Появились отечественные исследования по обоснованию применения бедаквилина [3, 5, 8, 9] или тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората [1, 2, 8, 13] в качестве препаратов выбора при лечении лекарственно устойчивого туберкулеза органов дыхания.

Целью исследования явилось экспериментальное клиническое изучение возможности повышения эффективности терапии туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя за счет включения в схемы лечения сочетания противотуберкулезных препаратов нового поколения — Bq и Tpp.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования выполнены в двух сериях опытов на 103 мышах-самцах линии C57black/6 массой 16–18 г, полученных из питомника «Андреевка» филиала ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФАНО. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище и естественной смене светового режима. В обеих сериях экспериментальный туберкулез моделировали путем инокуляции в латеральную хвостовую вену суспензии, содержащей 10^6 КОЕ (колониеобразующих единиц/мышь) трехнедельных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (из коллекции ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» (СПб НИИФ) Минздрава России) с МЛУ и с различными сочетаниями мутаций в генах. В первой серии опытов использован штамм № 9660 с устойчивостью к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этионамиду, канамицину с сочетанными мутациями в генах *rpoB* (резистентность к рифампицину), *katG*, *inhA*, *ahpC* (устойчивость к изониазиду). Во второй серии применяли штамм № 2712, резистентный к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину, капреомицину и амикацину с мутациями в генах *rpoB*, *katG* и *ahpC*. Все исследования проводили согласно Правилам

лабораторной практики (приказ Минздравсоцразвития РФ № 708 н от 23.08.2010).

Противотуберкулезную терапию с учетом спектра лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (ЛЧ МБТ) начинали на 14-й день после инфицирования, когда при вскрытии эвтаназированных животных группы контроля заражения в легких визуализировали очаги специфического воспаления. В первой серии опытов контролем терапии являлась группа мышей, леченных амикацином (А), этамбутолом (Е), пиразинамидом (Z) и левофлоксацином (Lfx). В опытных группах заменяли один либо два из базовых препаратов (Lfx или ZLfx) на Bq и Trp. Во второй серии опытов животных группы терапии лечили парааминосалициловой кислотой (PAS), циклосерином (Cs), протионамидом (Pt) и Lfx. В опытной группе заменяли Pt и Lfx на Bq и Trp. Курс лечения составил 2 месяца в первой серии, 4 месяца — во второй.

Эффективность лечения в обеих сериях оценивали по макроскопической регистрации пораженности легких туберкулезным процессом и их биометрии (в условных единицах), а также по оценке массивности роста МБТ в дозированных посевах гомогенатов ткани легких на плотную яичную среду Левенштейна–Йенсена методом серийных разведений по числу КОЕ на массу легких.

Характеристика обследованных больных. В клиниках ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и КУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер» было проведено обследование и курс лечения пациентов (148 чел.) с мультирезистентным туберкулезом органов дыхания.

Все пациенты с установленной лекарственной устойчивостью разделены на 4 группы в зависимости от схемы назначения противотуберкулезной терапии. Основную группу (ОГ) составили 32 пациента, которые получали химиотерапию с учетом ЛЧ МБТ с включением сочетания Bq + Trp. Сформировано три контрольные группы (КГ), где противотуберкулезную терапию также назначали с учетом ЛЧ МБТ: в ГК1 ($n = 37$) препараты нового поколения не использовали; в схему химиотерапии контрольной группы 2 ($n = 40$) был включен Bq (ГК2Bq); в контрольной группе 3 ($n = 39$) использовали Trp (ГК3Trp). Пациенты основной и контрольных групп были сопоставимы по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям.

Среди обследованных пациентов мужчин было 80,4 % (119 чел.), женщин — 19,5 % (29 чел.), из них 110 чел. (74,3 %) — в возрасте от 18 до 40 лет, 38 чел. (25,6 %) — от 41 до 65 лет. Социальный состав пациентов в исследуемых группах был однороден. Туберкулез легких выявлен в большинстве случаев при обращении в лечебно-профилактические учреждения с жалобами — 64,2 % случаев (95 чел.); при прохождении профилактического ос-

мотра — 35,8 % (53 чел.). Клинические проявления в различных сочетаниях имели место у 119 (80,4 %) пациентов.

При поступлении в стационар у 91 больного (61,4 %) заболевание проявлялось острым началом с выраженным интоксикационным синдромом, подострое начало (небольшой кашель с мокротой, мало выраженный интоксикационный синдром) отмечено у 12 (8,1 %), бессимптомное — у 44 (29,7 %) пациентов. В клинической структуре туберкулеза преобладали диссеминированный и инфильтративный туберкулез легких и 42 (28,3 %) больных соответственно у 92 (62,2 %); у 8 пациентов (5,4 %) диагностирован фиброзно-кавернозный туберкулез, казеозная пневмония — у 6 (4 %) человек. У подавляющего большинства пациентов туберкулезный процесс характеризовался наличием в легочной ткани фазы распада (130 чел., 87,8 %), у 84 из них (56,7 %) деструктивные изменения имелись в обоих легких. Более половины больных, поступивших в стационар для лечения, имели различные сопутствующие заболевания (89 чел., 60,2 %). Наибольшее число патологии у 22 (14,8 %) человек установлены со стороны желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка, гастрит вне обострения; состояли на учете у кардиолога 14 (9,4 %) пациентов, у 6 больных наблюдались изменения со стороны органов зрения и слуха. Патология со стороны бронхолегочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, хронические неспецифические заболевания легких) и вирусного поражения печени (хронический вирусный гепатит В и С) установлена у 9,4 % пациентов.

Множественная или широкая лекарственная устойчивость микобактерий установлена у всех пациентов и подтверждена культуральными методами (посевы на плотные и жидкие питательные среды в системе BACTEC MGIT-960). К изониазиду и рифампицину, как наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам, ЛУ МБТ подтверждена во всех 148 случаях; к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам и одному из инъекционных препаратов (канамицин, амикацин, капреомицин) — в 98 случаях (66,2 %). Наиболее высокая ЛУ МБТ к препаратам второго ряда установлена к этионамиду (77,4 %), фторхинолону (66,5 %) и препарату первого ряда — этамбутолу (70,2 %). Множественная ЛУ МБТ установлена у 33 (22,3 %), пре- и широкая ЛУ МБТ соответственно у 57 (38,5 %) и 58 (39,1 %) пациентов. Достоверных различий по лекарственной устойчивости МБТ между группами не установлено.

Эффективность химиотерапии больных оценивали по критерию прекращения бактериовыделения методами люминисцентной микроскопии и посева на жидкие питательные среды в системе BACTEC MGIT-960.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica по *t*-test, а также с помощью коэффициента корреляции по формуле точного метода Фишера для количественных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальное исследование терапевтического эффекта композиции AEZLfx у мышей в первой серии, инфицированных лекарственно устойчивым штаммом *Mycobacterium tuberculosis* № 9660, показало отчетливую результативность через 2 месяца применения по достоверному снижению показателей тяжести течения инфекции в сравнении с группой не получавших лечения зараженных животных (коэффициент массы легких до $0,98 \pm 0,04$ усл. ед. против $1,94 \pm 0,09$ и индекс их поражения до $2,25 \pm 0,05$ усл. ед. против $3,0 \pm 0,07$ усл. ед., $p < 0,001$) и по числу КОЕ МБТ в посевах легких в 5,7 раза ($p < 0,00001$).

Замена одного либо двух из базовых препаратов (Lfx или ZLfx) на Bq Trp привела к дальнейшему улучшению результатов противотуберкулезной терапии. Наибольшая терапевтическая эффективность установлена у получавших лечение по схеме AEBqTrp мышей: по сравнению с контролем у них зафиксировано достоверное снижение коэффициента массы легких (на 30 %, $p < 0,001$), индекса их поражения (на 20 %, $p < 0,001$), а также интегрального показателя результативности терапии — обсемененности легких МБТ (рис. 1).

При этом клиренс легких от МБТ по числу КОЕ МБТ повысился в 3 раза и составил $(1,86 \pm 0,29) \times 10^3$ КОЕ при $(5,66 \pm 1,09) \times 10^3$ КОЕ ($p < 0,05$) у мышей, по-

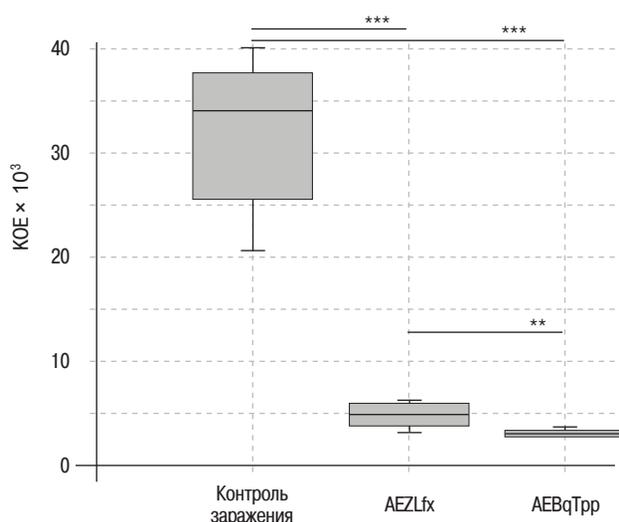


Рис. 1. Обсемененность легких микобактериями через 2 месяца терапии композицией AEBqTrp лекарственно устойчивого туберкулеза у мышей C57BL/6. Данные представлены в виде диаграмм размаха; горизонтальная линия — медиана; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,00001$

лучавших противотуберкулезную терапию по схеме AEZLfx. Тенденция более качественной инволюции туберкулезного процесса по показателю обсемененности легких МБТ у мышей, получавших сочетание Bq Trp в схеме химиотерапии, сохранялась и через 3 месяца после прекращения лечения, но эти различия с группой контроля не были статистически достоверными.

Во второй серии опытов, где для моделирования экспериментального лекарственно устойчивого туберкулеза использован клинический штамм № 2712, четырехмесячный курс лечения композицией PASCsPtLfx повысил клиренс легких от МБТ более чем в 3,7 раза по числу КОЕ по сравнению с группой контроля заражения ($p < 0,00001$, рис. 2). На этом фоне, как и в предыдущей серии, наибольший положительный эффект был достигнут при сочетанном введении Bq и Trp в комплексную терапию по дальнейшему снижению коэффициентов массы легких в 1,4 раза (с $1,34 \pm 0,08$ до $0,94 \pm 0,1$ усл. ед., $p < 0,001$), индексов их поражения в 1,2 раза (с $2,88 \pm 0,04$ до $2,36 \pm 0,13$ усл. ед., $p < 0,02$) и обсемененности количества КОЕ в легких в 2,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (см. рис. 2).

Таким образом, в двух сериях опытов при инфицировании мышей C57BL/6 двумя клиническими штаммами МБТ (с различным спектром лекарственной устойчивости и различными сочетаниями мутаций в генах) установлено достоверное повышение эффективности лечения при сочетанном включении Bq и Trp в схемы противотуберкулезной терапии.

Оценка клинической эффективности терапии больных показала, что ко второму месяцу лечения включение в комплексную терапию туберкулеза с ЛУ

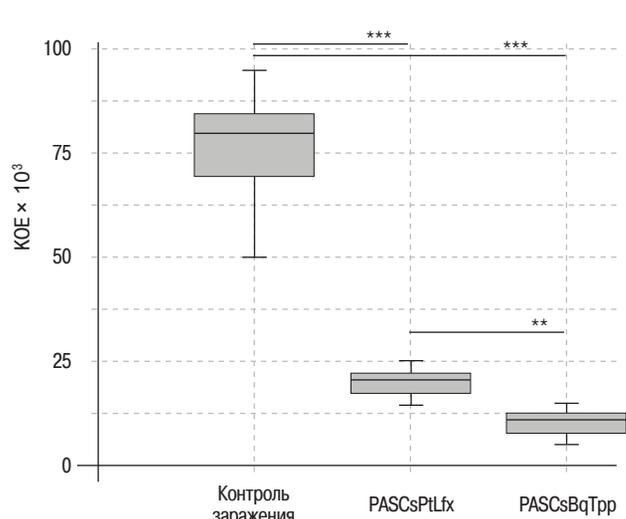


Рис. 2. Обсемененность легких микобактериями через 4 месяца терапии композицией PASCsBqTrp лекарственно устойчивого туберкулеза у мышей C57BL/6. Данные представлены в виде диаграмм размаха; горизонтальная линия — медиана; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,00001$

МБТ сочетания Трр + Вq обеспечивало прекращение бактериовыделения у больных ОГ достоверно чаще, чем в группе ГК1 и ГК3 (80,0 против 29,6 и 36,6 % соответственно, $p < 0,05$, рис. 3). В группе пациентов, получавших бедаквилин, абациллировано 63,8 % пациентов по сравнению с основной группой ($p > 0,05$). К четырем месяцам химиотерапии достоверность различий по негативации мокроты между ОГ и ГК1 сохранилась. При этом прекращение бактериовыделения в основной группе составило 96,2 % (25 чел.), а у пациентов ГК1 — 48,6 % (18 чел., $p < 0,05$). Такая же тенденция, как видно из рис. 3, сохранялась и к 6 месяцам терапии.

Эффективность терапии оценивали также по рентгенологической динамике специфического процесса. Значительная регрессия воспалительных изменений, рассасывание инфильтрации и очагов с уменьшением деструктивных изменений, уменьшение полостей распада наблюдались у $1/3$ пациентов основной группы уже к 2–4 мес. терапии, то есть быстрее, чем в группах сравнения. К 6 мес. терапии наибольшая эффективность по динамике рентгенологических изменений также зарегистрирована в основной группе (87,5 %, 28 случаев). В группах сравнения положительная рентгенологическая динамика зафиксирована соответственно в ГК1 — 63 %; в ГК2 — 68,4 %; в ГК3 — 69,7 %.

Анализ нежелательных реакций среди исследуемых групп больных не выявил серьезных нежелательных реакций. Нежелательные реакции средней степени выраженности установлены у 8,1 % (12) пациентов всех групп, и, после временной отмены

химиотерапии и назначения симптоматического лечения, прием препаратов продолжен в прежнем объеме. Легкие нежелательные реакции, которые не требовали отмены противотуберкулезных препаратов, зарегистрированы у 58,1 % (86) больных. Развитие нежелательных реакций (НР) на химиотерапию (ХТ) (интенсивная фаза) в основной группе зарегистрировано у 68,8 % (22); в ГК2 НР установлены у 29 пациентов (72,5 %). У больных, получавших Трр (контрольная группа 3) НР установлены у 79,5 % (31), в первой контрольной группе (пациенты, получавшие стандартный режим ХТ) — в 81,0 % (30). Все НР соответствовали первой или второй степени тяжести, которые относятся к легкой или средней степени выраженности шкалы СТСАЕ (95,7, 93,0 и 91,9 % соответственно). Нежелательные реакции были купированы при назначении симптоматической терапии без отмены противотуберкулезных препаратов. У двух пациентов отмечались нежелательные явления третьей степени, которые потребовали отмены препаратов и назначения корректирующей терапии. Достоверных различий по развитию НР между сравниваемыми группами пациентов не обнаружено. Нежелательных явлений, соответствующих четвертой и пятой степеням тяжести, то есть реакций, которые бы требовали проведения реанимационных мероприятий или приводили к смертельному исходу, не наблюдалось. Частота выявления нежелательных реакций легкой и средней степеней выраженности в основной группе больных по поражению определенной системы органов по классификации ВОЗ (2000) представлена на рис. 4.

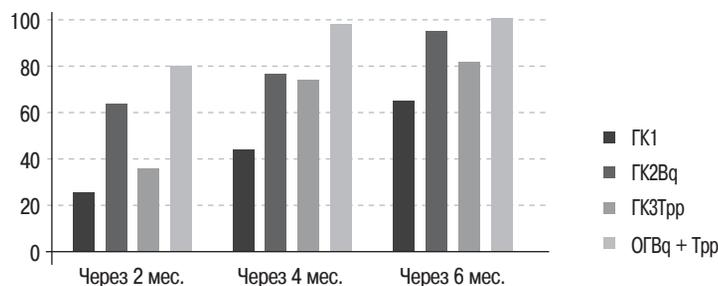


Рис. 3. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения в группах наблюдения: ГК1 — контрольная группа 1, не получавшая препаратов нового поколения; ГК2Вq — контрольная группа 2 с включением бедаквилина в противотуберкулезную терапию; ГК3Трр — контрольная группа 3 с включением Трр; ОГВqТрр — основная группа пациентов с сочетанным использованием Трр и Вq

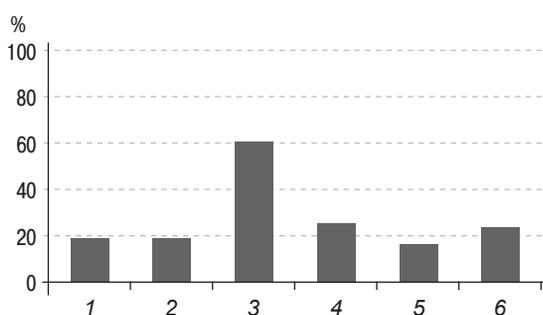


Рис. 4. Распределение нежелательных реакций в группе больных, получавших тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат и бедаквилин в составе комплексной терапии, по системам органов: 1 — аллергические реакции в виде поражения кожи и ее производных (сыпь, кожный зуд); 2 — гепатотоксические реакции; 3 — поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея, боли в эпигастрии); 4 — кардиотоксическое влияние по изменениям электрокардиограммы (тахикардия, нарушение процессов реполяризации, изменения сегмента ST, удлинения интервала QT); 5 — эндокринные нарушения в виде развития гипотиреоза; 6 — нейротоксические проявления (слабость, сонливость/бессонница, головокружения)

ВЫВОДЫ

1. Применение бедаквилина и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в комплексе с противотуберкулезными препаратами, подобранными с учетом спектра лекарственной устойчивости клинических штаммов, использованных для моделирования экспериментального туберкулеза у мышей C57black/6, существенно улучшало результаты химиотерапии (независимо от длительности курса): уменьшалась распространенность специфического воспаления в легких (по индексу поражения и коэффициенту их массы), усиливался клиренс легких от МБТ.

2. Сочетанное использование тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората и бедаквилина в комплексной терапии больных туберкулезом легких с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя достоверно повышает эффективность лечения пациентов по срокам прекращения бактериовыделения (2 месяца). Все нежелательные проявления у больных, получавших тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат и бедаквилин, соответствовали легкой и умеренной степени тяжести и отмечались с той же частотой, что и в группах контроля.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзиков Д.Л., Антонова Н.В., Сергиенко О.Б., и др. Опыт применения препаратов третьего ряда в условиях клинической практики // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 7–12. [Ayzikov DL, Antonova NV, Sergienko OB, et al. Opyt primeneniya preparatov tret'ego ryada v usloviyakh klinicheskoy praktiki. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya*. 2016;(5):7-12. (In Russ.)]
2. Беляева Е.Н. Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2017. [Belyaeva EN. Osobennosti techeniya i effektivnost' terapii tuberkuleza legkikh s shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya. [dissertation] Saint Petersburg; 2017. (In Russ.)]
3. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., и др. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30–49. [Borisov SE, Ivanushkina TN, Ivanova DA, et al. Effektivnost' i bezopasnost' vкlyuchayushchikh bedakvilin shestimesyachnykh rezhimov khimioterapii u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya*. 2015;(3):30-49. (In Russ.)]
4. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Баласанянц Г.С., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – Нью-Терра, 2015. [Vasil'eva IA, Bagdasaryan TR, Balasanyants GS, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya. Moscow: N'yu-Terra; 2015. (In Russ.)]
5. ВОЗ. Информационный бюллетень. Ноябрь 2017. Ликвидировать туберкулез в эпоху устойчивого развития // Социальные аспекты здоровья населения. – 2017. – Т. 58. – № 6. [VOZ. Informatsionnyy byulleten'. Noyabr' 2017. Likvidirovat' tuberkulez v epokhu ustoychivogo razvitiya. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2017;58(6). (In Russ.)]
6. Кондакова М.Н., Хабиров В.В., Жемков В.Ф., и др. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 39–44. [Kondakova MN, Khabirov VV, Zhemkov VF, et al. Impact of bedaquiline on the efficiency of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):39-44. (In Russ.)]
7. mednet.ru [интернет]. Нечаева О.Б. Оценка последствий реформирования здравоохранения за последние 10 лет. Эпидемическая ситуация по туберкулезу. [доступ от 18.08.2018]. Доступ по ссылке http://mednet.ru/images/stories/files/tb__2008-2017.pdf. [Mednet.ru [Internet]. Nechaeva OB. Otsenka posledstviy reformirovaniya zdravookhraneniya za poslednie 10 let. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu [cited 2017 Aug 18]. Available from: http://mednet.ru/images/stories/files/tb__2008-2017.pdf. (In Russ.)]
8. Николаева С.В. Опыт применения противотуберкулезного препарата перхлозон у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 64–68. [Nikolaeva SV. Experience of using the tb drug of perchlozon in tuberculosis patients with multiple drug resistance in Buryatia republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(10):64-68. (In Russ.)]
9. Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 2. – С. 29–35. [Morozova TI, Otpushchennikova ON, Doktorova NP, Danilov AN. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(2):29-35. (In Russ.)]
10. Тихонов А.М., Буракова М.В., Ваниев Э.В., и др. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 22–26. [Tikhonov AM,

- Burakova MV, Vaniev EV, et al. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(2):22-26. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-22-26.
11. Чернохаева И.В. Эффективность применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2017. [Chernokhaeva IV. Effektivnost' primeneniya tioureidoiminometilpiridiniya perkhlorata v lechenii tuberkuleza so mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудителя. [dissertation] Saint Petersburg; 2017. (In Russ.)]
 12. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / Под ред. П.К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Ftiziatriya. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Ed. by P.K. Yablonskiy. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
 13. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н., и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлорон» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 42–48. [Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Levashev YN, et al. Non-clinical and Clinical Studies of the New Anti-Tuberculosis Drug «Perchlozone». *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2016;18(1):42-48. (In Russ.)]
 14. Matteelli A, Rendon A, Tiberi S, et al. Tuberculosis elimination: where are we now? *Eur Respir Rev*. 2018;27(148). doi: 10.1183/16000617.0035-2018.

♦ Информация об авторах

Мария Васильевна Павлова — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mv@spbniif.ru.

Татьяна Ивановна Виноградова — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vinogradova@spbniif.ru.

Наталья Вячеславовна Заболотных — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zabol-natal@yandex.ru.

Елена Сергеевна Ершова — аспирант, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург; врач-фтизиатр, КУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер», Ханты-Мансийск. E-mail: ele3897@mail.ru.

Надежда Валентиновна Сапожникова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru.

Ирина Владиславовна Чернохаева — канд. мед. наук, заведующая отделением терапии туберкулеза. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: chernokhaev@mail.ru.

Людмила Ивановна Арчакова — д-р мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург; медицинский факультет, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: spbniif_a@mail.ru.

Мария Львовна Витовская — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mariavit72@mail.ru.

Марине Зауриевна Догонадзе — канд. биол. наук, старший научный сотрудник. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: marine-md@mail.ru.

♦ Information about the authors

Mariia V. Pavlova – Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mv@spbniif.ru.

Tatiana I. Vinogradova – Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vinogradova@spbniif.ru.

Natalia V. Zabolotnykh – Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zabol-natal@yandex.ru.

Elena S. Ershova – Graduate Student, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia; Doctor-phthisiatrician of State Establishment of the Khanty-Mansi Autonomous District Yugra "Khanty-Mansi Clinical Antitubercular Clinic", Khanty-Mansi, Russia. E-mail: ele3897@mail.ru.

Nadezhda V. Sapozhnikova – Candidate of Medical Sciences, Senior Scientific Employee. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru.

Irina V. Chernokhaeva – Candidate of Medical Sciences, Manager of Office of Therapy of Tuberculosis. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: chernokhaev@mail.ru.

Liudmila I. Archakova – Dr. Med. Sci., Deputy Chief Physician for a Medical Part, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor of Hospital Therapy of Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbniif_a@mail.ru.

Mariia L. Vitovskaya – Candidate of Medical Sciences, Senior Scientific Employee. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariavit72@mail.ru.

Marine Y. Dogonadze – Candidate of Biol. Sciences, Senior Research Associate. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marine-md@mail.ru.

♦ Информация об авторах

Анна Андреевна Старшинова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: starshinova_777@mail.ru.

Алевтина Николаевна Гришко — д-р мед. наук, профессор, научный консультант. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: spbniif_all@mail.ru.

Петр Казимирович Яблонский — д-р мед. наук, профессор, директор. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: glhirurgb2@mail.ru.

♦ Information about the authors

Anna A. Starshinova – Dr. Med. Sci., Leading Researcher. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: starshinova_777@mail.ru.

Alevtina N. Grishko – Dr. Med. Sci., Professor, Scientific Consultant. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbniif_all@mail.ru.

Petr K. Yablonsky – Dr. Med. Sci., Professor, Director. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glhirurgb2@mail.ru.