УДК 616-002.5-08-06:615.015.8 doi: 10.36422/23076348-2020-8-4-16-24

Нежелательные явления при лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий

Е.С. Ершова[1,2], А.Л. Турик[1], М.В. Павлова[2], И.А. Локтева[1], Е.А. Ревякин[1], О.В Лушина[2,3], И.В. Чернохаева[2], Н.В. Сапожникова[2], А.И. Анисимова[2], П.К. Яблонский[2]

[1] Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
[3] Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3, Санкт-Петербург

Adverse events when treating XDR tuberculosis

E. Ershova[1,2], A. Turik[1], M. Pavlova[2], I. Lokteva[1], E. Revjakin[1], O. Lushina[2,3], I. Chernokhaeva[2], N. Sapozhnikova[2], A. Anisimova[2], P. Yablonskiy[2]

[1] Khanty-Mansiysk Clinical TB Dispensary
[2] St. Petersburg Scientific and Research Institute of Phthisiopulmonology
[3] Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary N 3, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

В статье представлены результаты клинического исследования по изучению частоты возникновения и спектра нежелательных явлений (НЯ), возникающих при лечении противотуберкулезным препаратом (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом, Трр). **Цель исследования:** определение частоты и характера нежелательных явлений при включении в схему лечения Трр и разработка алгоритма по профилактике побочных реакций. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 125 больных туберкулезом с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя. НЯ были зарегистрированы у 70,4% (88) больных. **Результаты и их обсуждение.** При этом в основной группе (ОГ) побочные реакции встречались в 58,3% (35), а в группе контроля (ГК) — в 69,2% (45) случаев. Достоверных различий по частоте возникновения нежелательных побочных реакций между ОГ и ГК не выявлено (χ^2=1,608; 95% ДИ 0,298–1,298; p>0,05). В ГК НЯ со стороны пищеварительной и гепатобилиарной системы развивались чаще (на 8,6 и 3,5% соответственно). Напротив, в ОГ превалировали дерматологические реакции (на 3,8%). Трр не является основной причиной лекарственного гипотиреоза, но суммарно может усиливать тиреотоксический эффект в композиции с протионамидом и/или парааминосалициловой кислотой (ПАСК). При статистическом анализе достоверных различий по всем классам НЯ между группами не выявлено (p>0,05 для всех категорий НЯ). До 68% нежелательных реакций в ОГ имели легкую (I и II) степень тяжести. **Заключение.** Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат не является основной причиной лекарственного гипотиреоза, но суммарно может усиливать тиреотоксический эффект в композиции с протионамидом и/или ПАСК.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, лечение туберкулеза, противотуберкулезные препараты, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, нежелательные явления, лекарственный гипотиреоз, лекарственная аллергия

Summary

The article presents the results of a clinical study on the frequency and spectrum of adverse events (AEs) that occur during treatment with an anti-tuberculosis drug (thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, Tpp). The **purpose** of the study was to determine the frequency and nature of adverse events when TPP is included in the treatment regimen and to develop an algorithm for the prevention of adverse reactions. **Materials and methods:** 125 (N=125) patients with MDR and XDR tuberculosis were examined. 70.4% (88) patients developed adverse events. Results and discussion: At the same time, adverse reactions occurred in 58.3% (35) of the main group, and in 69.2% (45) of the control group. There were no significant differences in the frequency of adverse events between the main and control groups (χ^2=1.608, 95% CI 0.298-1.298, p>0.05). In the control group, digestive and hepatobiliary AEs were more frequent (up by 8.6% and 3.5%, respectively). On the other hand, dermatological reactions prevailed in the main group (up by 3.8%). Tpp was not shown to be the main cause of drug induced hypothyroidism, it can jointly reinforce thyrotoxic effect when used in combination with protionamide and/or PASA (para-aminosalicylic acid). Statistic analysis showed no significant differences in any class of AEs between the groups (p>0.05 for all AE categories). Up to 68% of adverse reactions were mild (1 and 2 grade). **Conclusion.** Thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate is not the main cause of drug induced hypothyroidism, it can jointly reinforce thyrotoxic effect when used in combination with protionamide and/or PASA.

Keywords: drug-resistant tuberculosis, treatment of tuberculosis, anti-TB drugs (thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate), adverse events, drug hypothyroidism, drug allergy

Введение

К концу 2018 г. доля МЛУ-ТБ среди вновь выявленных больных в РФ достигла 35%, что значительно превышает аналогичный показатель в Европейском регионе (18%). Среди ранее леченных российских пациентов МЛУ-ТБ регистрируется в 71% случаев, что почти в 4 раза выше общемирового показателя [1]. Такая тенденция диктует необходимость совершенствования подходов к лечению данной группы больных, обосновывает востребованность всестороннего изучения комбинированных режимов химиотерапии в ракурсе безопасности и переносимости как важнейших предикторов успеха лечения. Противотуберкулезный препарат — тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, Перхлозон (разработка отечественной компании АО «Фармсинтез»), зарегистрирован и разрешен к применению в РФ с 2013 г. [2]. Препарат показал высокую терапевтическую эффективность и удовлетворительный профиль безопасности как на экспериментальном [3, 4], так и на клиническом этапах исследования [4]. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат рекомендован для использования в составе комбинированных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ клиническими рекомендациями Национальной ассоциации фтизиатров (СПб) и Российским обществом фтизиатров (2015) [5] и стал активно применяться в большинстве регионов нашей страны. За 5-летний период клинической практики накоплен значительный опыт по применению препарата. Российские исследователи представили обобщенные данные, подтверждающие более высокую клинико-рентгенологическую и бактериологическую эффективность режимов химиотерапии, с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, относительно традиционных режимов [6, 7]. В то же время авторы акцентируют внимание на повышении частоты отдельных нежелательных явлений в группах исследования [6, 8–10]. Общеизвестно, что успех химиотерапии и приверженность больных к лечению напрямую коррелируют с переносимостью ПТП [1, 11–13]. Необходимость детального изучения причин и характера НЯ, установление причинно-следственных связей с приемом тех или иных лекарственных средств, разработка алгоритмов прогнозирования, профилактики и коррекции побочных эффектов остается актуальной.

Цель исследования

Определение частоты и характера нежелательных явлений при включении в схему лечения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората и разработка алгоритма по профилактике побочных реакций.

Материалы и методы исследования

Обследованы 125 больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя, проходивших стационарное лечение (6–8 мес) в отделении терапии ЛУ-туберкулеза КУ «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер» в период с 2015 по 2018 г. Группа пациентов состояла из 100 (80%) мужчин и 25 (20%) женщин, в возрасте от 20 до 62 лет (M=41 (±21), Mo=39). В структуре клинических форм преобладали диссеминированные (56%) и инфильтративные (16,8%) процессы. Чаще всего у пациентов имелись сопутствующие заболевания гепатобилиарной системы

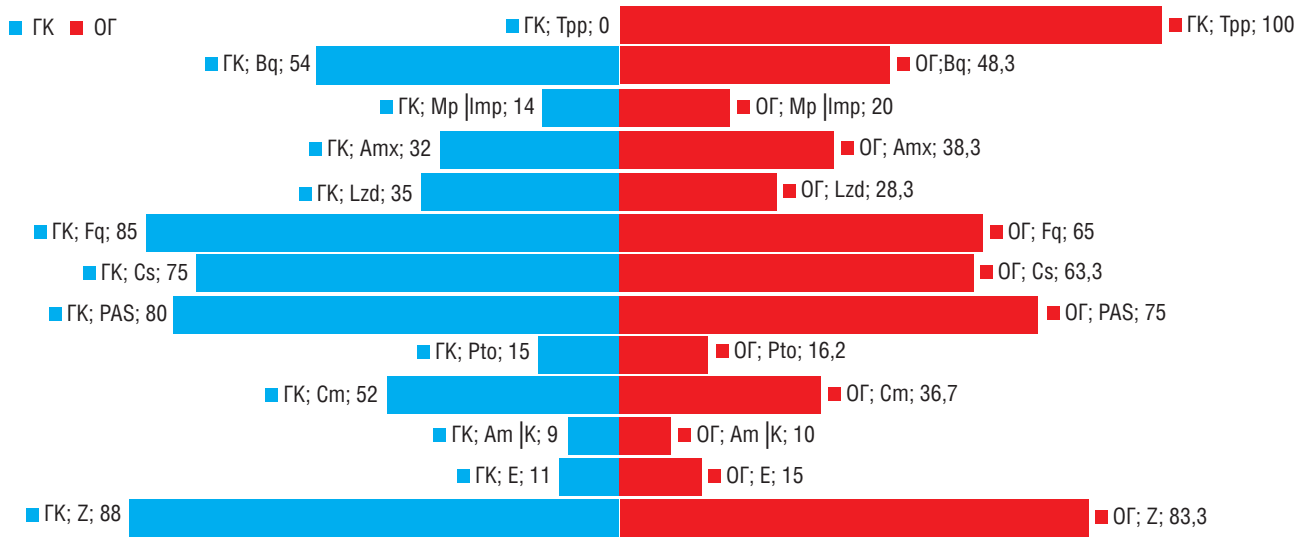


Рис. 1. Компоненты комбинированных режимов химиотерапии (%)

(42,4%), ВИЧ-инфекция (39,2%), патология желудочно-кишечного тракта (27,2%) и наркотическая/алкогольная зависимость (23,2%).

Все больные разделены на две группы. Основную группу (ОГ) составили 60 пациентов, которые получали тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Tpp) в сочетании с 4–5 ПТП (Lfx/Mfx/Sfx, Pto/Eto, PAS, Cs/Trd, Cm/ Am/Km, Bq) и (Amx, Lzd, Imp/Mp). Этамбутол (E) и пиразинамид (Z) назначались при сохраненной чувствительности к ним. В группу контроля (ГК) вошли 65 пациентов, получавших аналогичные (рис. 1) основной группе комбинации из 5–6 ПТП, за исключением Перхлозона.

Мониторинг НЯ осуществлялся с помощью клинического наблюдения (сбор жалоб, общий осмотр, термометрия, измерение артериального давления), лабораторных (общий и биохимический анализ крови, определение в плазме T_4 и ТТГ, электролитного спектра) и инструментальных (ЭКГ, УЗИ щитовидной железы с цветовой допплеровской картографией на аппарате Mindray DC-8exp) исследований. Общий и биохимический анализы крови выполнялись ежемесячно, исследование T_4, ТТГ, УЗИ щитовидной железы 1 раз в 2–3 мес, а также при возникновении клинико-лабораторных показаний.

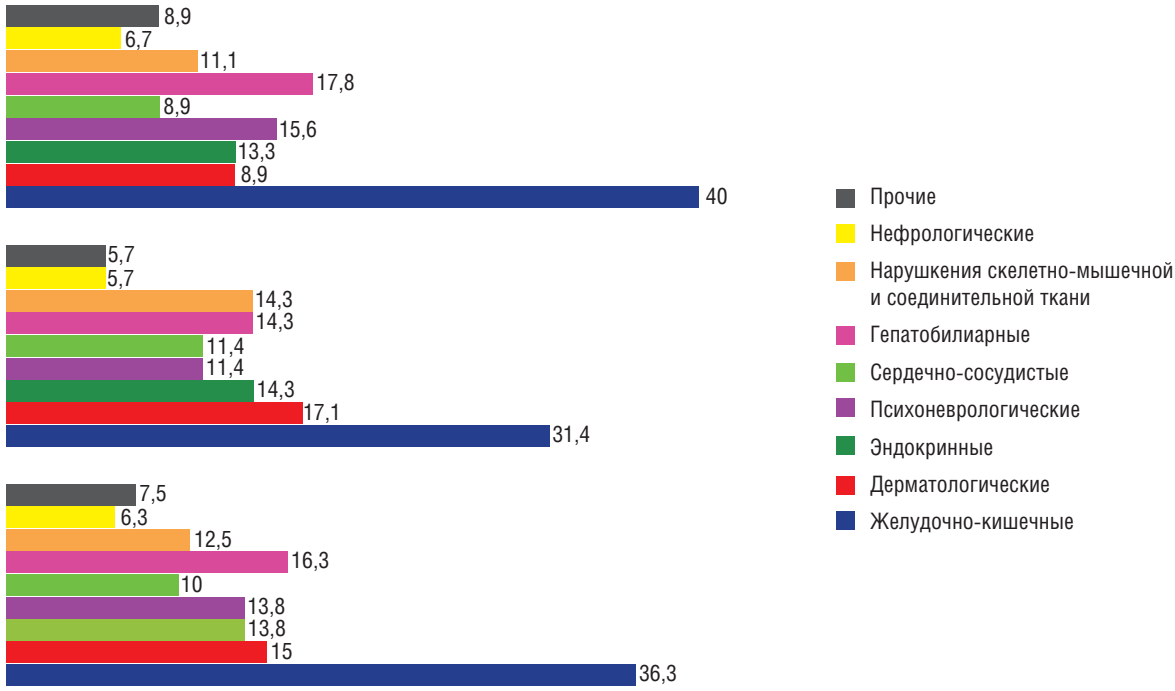


Рис. 2. Структура нежелательных явлений в группах (%)

Вид и степень тяжести НЯ регистрировались согласно «Общей терминология критериев нежелательных явлений» (ОТКНЯ), версия 5.0 (2017). Для определения степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» применялась шкала Наранжо, представленная в методических рекомендациях, предложенных «Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития» в 2008 г. Для достоверно связанных с Трр НЯ дополнительно использована классификация типов (ABC) побочных эффектов, разработанная ВОЗ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы Statistica 8, включая расчет доверительных интервалов с помощью критерия Пирсона (χ^2), анализ абсолютных и относительных величин, показателей относительного риска (RR) и отношения шансов (OR).

Результаты и их обсуждение

В ходе наблюдения те или иные НЯ были зарегистрированы у 70,4% (88) больных. При этом в ОГ побочные реакции встречались в 58,3% (35), а в ГК — в 69,2% (45) случаев. Достоверных различий по частоте возникновения нежелательных побочных реакций между ОГ и ГК не выявлено (χ^2=1,608; 95% ДИ 0,298–1,298; p>0,05).

В структуре осложнений терапии (см. рис. 2) преобладали ЖК-расстройства (36,3%). Реже и примерно с равной частотой отмечались гепатобилиарные нарушения (16,3%) и дерматологические реакции (15%). Эндокринно-обменные и психоневрологические нарушения встречались в 13,8% случаев.

Таблица 1

Оценка тяжести нежелательных явлений в группах

Степень тяжести нежелательных явлений		Группа контроля	Основная группа	Всего
I степень	абс.	25	20	45
	%	55,6	57,1	56,3
II степень	абс.	17	10	27
	%	37,7	28,6	33,8
III степень	абс.	3	4	7
	%	6,7	11,4	8,8
IV степень	абс.	–	1	1
	%	–	2,9	1,3
V степень	абс.	–	–	–
Общий показатель	абс.	45	35	80

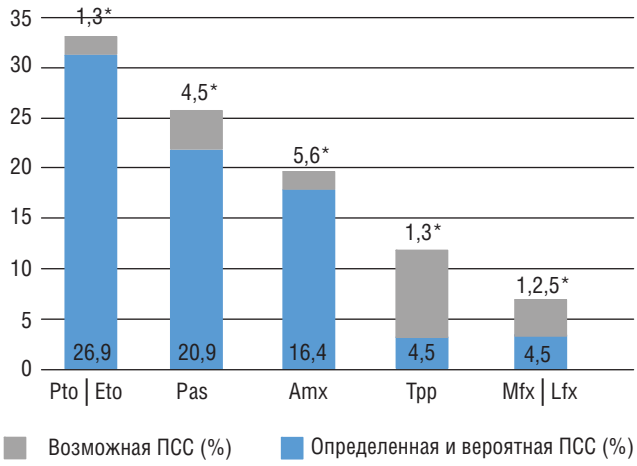
При сравнительном анализе (рис. 2) отмечено, что в процентном эквиваленте в ГК-расстройства пищеварительной и гепатобилиарной системы развивались чаще (на 8,6 и 3,5% соответственно). Напротив, в ОГ относительно преобладали дерматологические реакции (на 3,8%). При статистическом анализе достоверных различий по всем классам НЯ между группами не выявлено (p>0,05 для всех категорий НЯ). До 68% нежелательных реакций в ОГ имели легкую (I и II) степень тяжести (табл. 1).

Далее нами детально рассмотрены отдельные группы НЯ, составляющие весомую долю в структуре осложнений лекарственной терапии и упомянутые в результатах исследований других авторов [6, 8, 10, 12].

Рис. 3. Карта желудочно-кишечных расстройств

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта, как правило, развиваются на прием первых доз ПТП и могут быть отнесены к нежелательным побочным реакциям типа А, являются предсказуемыми и связаны с фармакологической активностью лекарственных средств. С практической точки зрения эти НЯ, наряду с аллергическими, являются основной причиной отказа пациента от дальнейшего приема препарата, так как имеют «яркую субъективную окраску», психологически истощают больного, приводят к нарушению режима питания и потере массы тела. В условиях назначения многокомпонентной ПТТ часто не удается точно установить причину диспепсических расстройств, так как большинство ныне известных ПТП могут вызывать НЯ в виде изжоги, тошноты, рвоты, тяжести или боли в области эпигастрия, отсутствия аппетита, вздутия живота, спазмов кишечника, диареи или задержки стула. Определены наиболее типичные для отдельных ПТП «комплекты жалоб», которые позволят заподозрить «виновный» препарат (рис. 3).

Определенная и вероятная причинно-следственная связь желудочно-кишечных расстройств с приемом тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората установлена лишь в 4,5% случаев. Для сравнения — НЯ определенного и вероятного характера на прием протионамида, ПАСК и амоксиклава зафиксированы в 26,9, 20,9 и 16,4% случаев соответственно (рис. 4). Ведущие жалобы (изжога, тошнота, рвота, боль в животе) возникали на первый прием Трр и сохранялись в отсутствие симптоматической терапии, и даже при снижении дозы препарата. В большинстве случаев (86%) назначение ингибитора протонной помпы (омепразола), блокатора гистаминовых H_2-рецепторов (ранитидина) и противорвотных средств (метоклопрамида, домперидона) приводило к исчезновению или значительному снижению интенсивности жалоб.



* Преобладающий симптом:
1 — тошнота; 2 — изжога рвота; 3 — тяжесть в желудке ощущение переполнения; 4 — вздутие живота; 5 — дискомфорт или боль в животе; 6 — диарея

Рис. 4. Причинно-следственная связь нежелательных явлений с приемом противотуберкулезных препаратов

Рис. 5. Варианты дерматологических реакций, вызванных тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом

Дерматологические реакции в ОГ встречались в 17,1% (6) случаев, что на 3,8% чаще, чем в ГК. Статистически достоверной разницы между группами не выявлено (χ^2=0,224; 95% ДИ 0,393–4,598; OR 1,345; p>0,05). В 4 из 6 случаев эти реакции имели достоверную и определенную причинно-следственную связь с приемом Трр и развились в течение 3–4 ч после приема препарата. Клинически данные осложнения проявлялись в виде мелкоточечной зудящей сливной кожной сыпи (рис. 5), преимущественно на груди, лице, конечностях. У двух пациентов сыпь сопровождалась затрудненным дыханием и «спастическим» кашлем (II и III степень тяжести по ОТКНЯ). При назначении антигистаминной терапии, бронхолитических средств НЯ регрессировали у всех пациентов, но при повторном назначении возникали вновь. Развитие отека Квинке (IV степень тяжести по ОТКНЯ) наблюдалось у одного пациента, что потребовало оказания неотложной помощи. Таким образом, индивидуальная непереноси-

мость тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората стала главным фактором, препятствующим его дальнейшему приему.

Определенный интерес для нас имели еще 2 случая дерматологических реакций, которые развились не в начале, а на 10–14-й день приема препарата. Клинически определялись тотальная гиперемия кожи с ощущением покалывания, головокружения, стеснением в груди, тахикардии и гипотензии, чувство беспокойства и страха.

Такие симптомы не укладывались в рамки «типичной» аллергической реакции. При детальном расспросе пациентов установлена временная связь НЯ с употреблением алкогольсодержащих напитков. После проведения курса симптоматической терапии у обоих пациентов, на фоне возобновления приема Трр и отказа от алкоголя, НЯ не повторилось. Эти наблюдения позволили считать возникшие НЯ дисульфирамподобной реакцией (реакция, вызванная взаимодействием лекарственного средства и алкоголя), не имеющей никакой связи с аллергией или идиосинкразией.

Эндокринные расстройства в виде гипотиреоза зафиксированы у 5 (14,3%) пациентов ОГ и 6 (13,3%) пациентов ГК. Статистически значимых различий между группами не выявлено (χ^2=0,118; 95% ДИ 0,350– 4,467; OR 1,25; p>0,05). Первые признаки данного осложнения манифестировали через 3,7±0,6 мес терапии. Отклонения лабораторных показателей (повышение уровня тиреотропина — ТТГ, снижение уровня тироксина — T_4) заметно опережали (в среднем на 2–3 нед) клинические признаки гипотиреоза (часто наблюдались вялость, сонливость, сухость кожи, выпадение волос, повышение чувствительности к холоду, реже — одутловатость лица, запор). Так как режимы химиотерапии, помимо Трр, включали другие ПТП, обладающие тиреотоксичностью (протионамид — Pa и ПАСК — PAS), а НЯ имели отсроченный характер, определить причинно-следственную связь не представлялось возможным. Для установления препарата, наиболее вероятно вызвавшего гипотиреоз, пациенты были разделены на группы (табл. 2).

При сопоставлении частоты наступления гипотиреоза при лечении больных туберкулезом в анализируемых группах, с использованием таблиц сопряженности 5×2, получено значение χ^2=14,547, число степеней свободы — 4, p<0,01. Разница в возникновении гипотиреоза достоверно значима. Полученные данные позволяют сделать выводы о том, что основным фактором риска развития гипотиреоза у больных туберкулезом, получающих антибактериальную терапию, является прием Pa. Гипотеза была проверена при сопоставлении группы, принимавшей Трр±PAS±Pa, с группой, получавшей Pa±PAS. Разница в возникновении гипотиреоза достоверно не значима (χ^2=0,147; 95% ДИ 0,391–4,018; p>0,05). Среди пациентов, получавших Pa в любых комбинациях (кроме комбинации с Трр), гипофункция щитовидной железы встречалась в 4,6 раз чаще (RR 4,607).

При аппаратном исследовании плазмы крови на содержание ТТГ и свободного T_4 отклонения были установлены у 11 (8,8%) пациентов из 125. Клинические проявления гипотиреоза разной степени выраженности наблюдались у 10 (90,9%) больных, имеющих отклонения лабораторных показателей. Уровень свободного T_4 (норма 9,0–22,0 пмоль/л) колебался в пределах 3,8–6,9 пмоль/л (M=5,5 пмоль/л). Для ОГ среднее значение T_4 составило 5,7, а для ГК — 5,2 пмоль/л. Повышение уровня ТТГ (норма 0,34–5,6 мМЕ/мл) ограничено интервалом от 6,3–48,6 мМЕ/мл (M=14,3 мМЕ/мл).

УЗ-сканирование щитовидной железы у пациентов с лабораторными признаками гипофункции органа позволило выявить диффузные изменения у 4 (36%), узловые образования — у 2 (18,2%), коллоидные кисты — у 3 (27,3%) и отсутствие структурных изменений — у 2 (18,2%) человек. Среди 114 больных с нормальными уровнями ТТГ и T_4 на протяжении всего курса лечения у 34 (29,8%) на 3–4-м месяце терапии наблюдались УЗ-признаки гиперваскуляризации щитовидной железы (рис. 6) при нормальном кровотоке в органе до начала лечения. В группе пациентов с «лабораторным» гипотиреозом таких наблюдений не было. Таким образом, усиление кровотока щитовидной железы можно

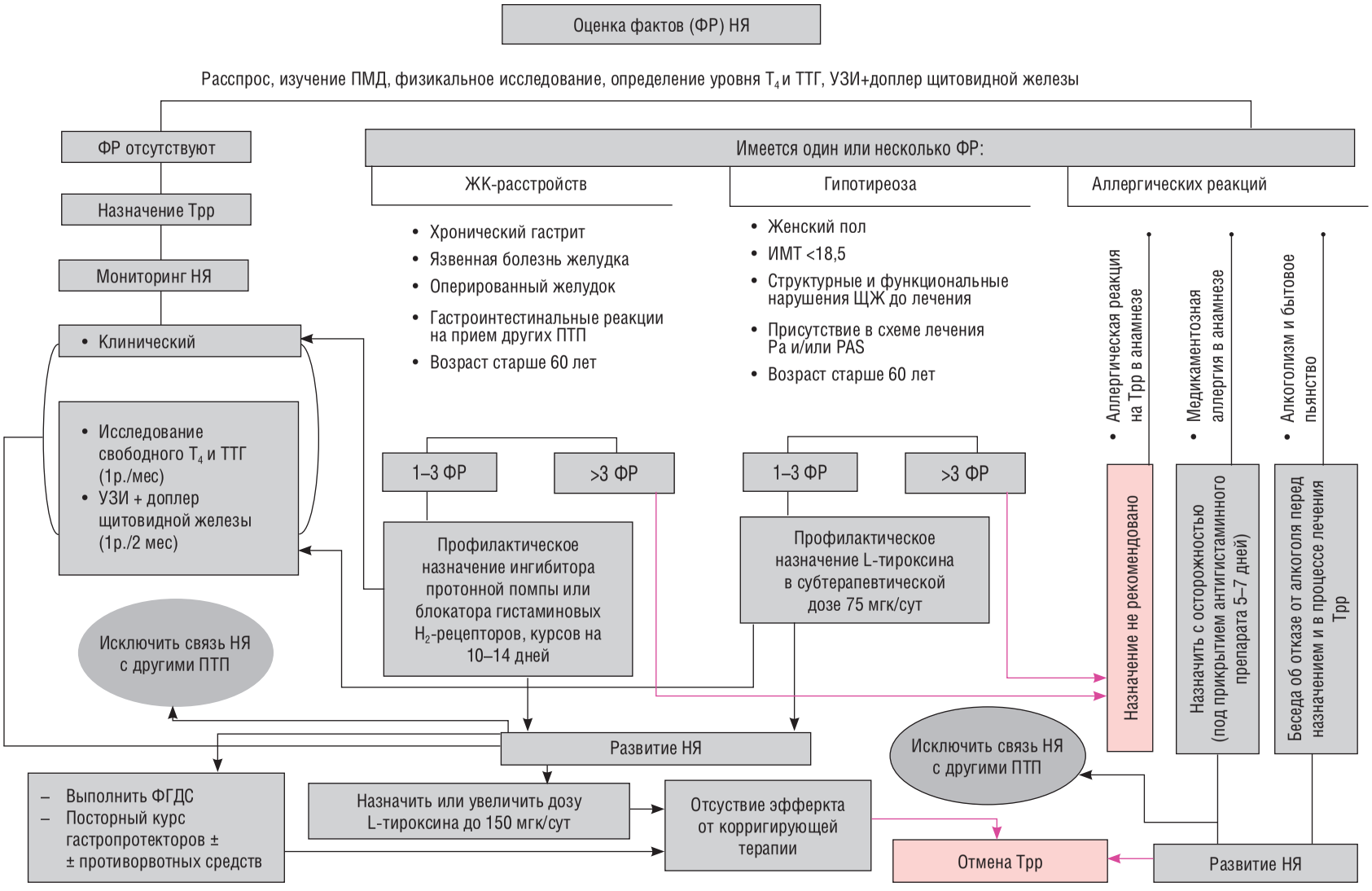
Таблица 2

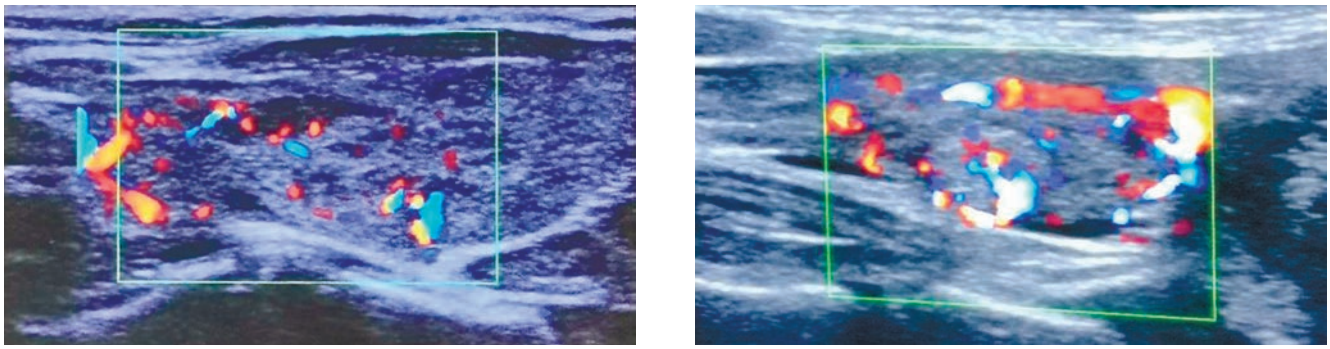
Частота гипотиреоза при различных комбинациях противотуберкулезных препаратов

Комбинация противотуберкулезных препаратов							
Гипотиреоз	Pa	Pa+PAS	Трр	Трр+PAS	Трр+PAS+Pa	Комбинации других противотуберкулезных препаратов	Итого
Гипотиреоз (–)	16	23	27	15	11	22	114
Гипотиреоз (+)	2	2	0	1	6	0	11
Всего	18	25	27	16	17	22	125

Примечание: Pa — протионамид; PAS — ПАСК, парааминосалициловая кислота; Трр — тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.

Алгоритм оценки рисков нежелательных явлений и ведения пациентов при назначении тироуреидоиминометилперидиния перхлората





а *б*

Рис. 6. Ультразвуковое допплеровское картирование щитовидной железы: *а* — до лечения; *б* — спустя 3 мес лечения

рассматривать как компенсаторную (адаптивную) реакцию на динамическое снижение уровня T_4, предупреждающую развитие гипотиреоза.

Из 11 пациентов с медикаментозным гипотиреозом 9 (81,8%) человек имели дефицит массы тела, 8 (72,7%) были женского пола. Эти гендерно-соматические особенности породили предположение, что на развитие гипофункции щитовидной железы влияет не столько прием тиреотоксичных ПТП, сколько исходное состояние организма пациента, его компенсаторные возможности и пол. При статистическом анализе установлено, что у женщин гипотиреоз развивался достоверно чаще (χ^2=23,936; p<0,05; RR 10,7), чем у мужчин. Средний индекс массы тела у пациентов с гипотиреозом составил 17,8, у пациентов без гипотиреоза заметно больше — 22,8. Компенсаторная гиперперфузия щитовидной железы при нормальных уровнях T_4 и ТТГ наблюдалась у каждого третьего мужчины и у каждой восьмой женщины в общей группе исследования.

Заключение

1. Нежелательные явления при включении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в режим химиотерапии были I и II степеней тяжести (соответственно 55,9 и 26,9%), не было достоверных отличий (p>0,05) от показателей контрольной группы.
2. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта являются наиболее частой нежелательной реакцией на прием ПТ П. Роль Трр (определенная и вероятная причинно-следственная связь) в развитии данного класса НЯ определялась лишь в 4,5% случаев; прямая связь диспепсических жалоб с приемом протионамида, ПАСК и амоксиклава установлена в 16,4–26,9% наблюдений.
3. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат не является основной причиной лекарственного гипотиреоза, суммарно может усиливать тиреотоксический эффект в сочетании с протионамидом и/или ПАСК.
5. Дефицит массы тела (индекс массы тела <18,5) и женский пол ассоциируются с высоким риском развития гипотиреоза, в том числе в режимах химиотерапии, не содержащих Трр.
6. Разработан алгоритм оценки рисков нежелательных явлений и ведения пациентов с туберкулезом при назначении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в составе комбинированного режима.

Список литературы

1. WHO, Global tuberculosis report, 2019; 58.
2. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения по протоколу. «Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Перхлозон в комплексной терапии больных туберкулеза легких». Фаза II–III. Версия 3.0 от 06.12.2010 г. ОАО «Фармасинтез» [Report on the results of a clinical trial of a medicinal product for medical use under a protocol. «Multicenter randomized study of the efficacy and safety of the drug Perchlozone in the complex therapy of patients with pulmonary tuberculosis.» Phase II–III. Version 3.0 dated 06.12.2010. Pharmasintez OJSC (In Russ.)].
3. *Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В. и др.* Новые перспективы лечения туберкулеза органов дыхания. Медицинский альянс 2013; 2 [*Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Pavlova M.V. i dr.* New perspectives for the treatment of respiratory tuberculosis. New perspectives for the treatment of respiratory tuberculosis. Medicinskij al'yans 2013; (2) (In Russ.)].
4. *Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н. и др.* Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон®». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2016; 18 (1): 42–48 [*Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Levashev YU.N. i dr.* Preclinical and clinical studies of the new anti-tuberculosis drug «Perchlozon®». Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2016; 1 (18): 42–48 (In Russ.)].
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. 3-е изд. 2015: 14–16. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensively drug-resistant pathogens. Third edition. 2015; 14–16 (In Russ.)].

6. *Айзиков Д.Л., Антонова Н.В., Сергиенко О.Б., Лазебный С.В., Лапырева И.А.* Опыт применения препаратов третьего ряда в условиях реальной клинической практики. Туберкулез и социально значимые заболевания 2016; 5: 7–12 [*Ajzikov D.L., Antonova N.V., Sergienko O.B., Lazebnyj S.V., Lapyreva I.A.* Experience in the use of third-line drugs in real clinical practice. Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya. 2016; (5): 7–12 (In Russ.)].
7. *Чернохаева И.В., Павлова М.В., Старшинова А.А., Беляева Е.Н и др.* Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлозон). Практическая медицина 2015; 1 (3): 65–81 [*Chernohaeva I.V., Pavlova M.V., Starshinova A.A., Belyaeva E.N.* et al. The effectiveness of therapy for respiratory tuberculosis with multidrug-resistant pathogen using thioureidoiminomethylpyridinium (perchlozone). Prakticheskaya medicina 2015; 1 (3): 65–81 (In Russ.)].
8. *Беляева Е.Н., Чернохаева И.В., Старшинова А.А., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И.* Спектр нежелательных реакций в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении препарата Перхлозон. Туберкулез и болезни легких 2015; 7: 24 [*Belyaeva E.N., Chernohaeva I.V., Starshinova A.A., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I.* The spectrum of adverse reactions in the complex therapy of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance of the pathogen when the drug Perchlozone is included. Tuberkulez i bolezni legkih 2015; 7: 24 (In Russ)].
9. *Павлова М.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Яблонский П.К.* Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких 2015; 12: 61–67 [*Pavlova M.V., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., CHernohaeva I.V., Archakova L.I., Yablonskiy P.K.* The effectiveness of complex therapy and possible adverse reactions in the treatment of respiratory tuberculosis with multidrug-resistant pathogen. Tuberkulez i bolezni legkih 2015; (12): 61–67 (In Russ.)].
10. *Чернохаева И.В.* Эффективность применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Автореферат диссертации. СПбНИИФ, 2017 [*Chernohaeva I.V.* The efficacy of thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Dissertation abstract. SPbNIIF, 2017 (In Russ.)].
11. *Лучкевич В.С., Хасанова Е.А.* Тенденции эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор). Медицинский альянс 2016; 3: 20–23 [*Luchkevich V.S., Hasanova E.A.* Trends in the epidemiological situation of tuberculosis in Russia at the present stage (review). Medicinskij al'yans 2016; (3): 20–23 (In Russ.)].
12. *Тестов В.В. и др.* Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах РФ. Туберкулез и болезни легких 2014; 4: 9–13 [*Testov V.V. et al.* Results of chemotherapy in patients with multidrug-resistant tuberculosis in the regions of the Russian Federation. Tuberkulez i bolezni legkih 2014; (4): 9–13 (In Russ.)].
13. *Jeon D.* Medical Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Tuberc. Respir. Dis. (Seoul) 2015; 78 (3): 168–74. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.168.

Поступила в редакцию 22.08.2020 г.

Сведения об авторах:

Ершова Елена Сергеевна — врач-фтизиатр Ханты-Мансийского клинического противотуберкулезного диспансера; 628011, ХМАО, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 76А; старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Ханты-Мансийской государственной медицинской академии; 628011, ХМАО, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; e-mail: ele3897@mail.ru; ORCID 0000-0002-9123-2311;

Турик Алена Леонидовна — врач клинической лабораторной диагностики Ханты-Мансийского клинического противотуберкулезного диспансера; 628011, ХМАО, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 76А; e-mail: turik-al@tbhmao.ru; ORCID 0000-0002-7070-3524;

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; ORCID 0000-0002-9472-8136;

Локтева Инга Анатольевна — заведующая кабинетом ультразвуковой диагностики Ханты-Мансийского клинического противотуберкулезного диспансера; 628011, ХМАО, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 76А; e-mail: Lokteva86@mail.ru; ORCID 0000-0002-7070-3524;

Лушина Олеся Викторовна — врач-фтизиатр Межрайонного Петроградско-Приморского противотуберкулезного диспансера № 3; 191343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16; аспирант отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4; e-mail: lavina666@mail.ru; ORCID 0000-0001-8370-9856;

Ревякин Евгений Анатольевич — главный врач Ханты-Мансийского клинического противотуберкулезного диспансера; 628011, ХМАО, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 76А; e-mail: tbhmao@tbhmao.ru;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru; ORCID 0000-0003-0977-3002;

Чернохаева Ирина Владиславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: chernokhaev@mail.ru; ORCID 0000-0002-5595-7446;

Анисимова Анастасия Ильинична — аспирант, врач-фтизиатр Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: anisimova_59@mail.ru; ORCID 0000-0003-4991-3663;

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: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.