

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

М. В. ПАВЛОВА<sup>1</sup>, А. А. СТАРШИНОВА<sup>1</sup>, Н. В. САПОЖНИКОВА<sup>1</sup>, И. В. ЧЕРНОХАЕВА<sup>1</sup>, Л. И. АРЧАКОВА<sup>1,2</sup>,  
П. К. ЯБЛОНСКИЙ<sup>1,2</sup>

### EFFICIENCY OF INTEGRAL THERAPY AND POTENTIAL SIDE EFFECTS WHEN TREATING RESPIRATORY TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

M. V. PAVLOVA<sup>1</sup>, A. A. STARSHINOVA<sup>1</sup>, N. V. SAPOZHNIKOVA<sup>1</sup>, I. V. CHERNOKHAEVA<sup>1</sup>, L. I. ARCHAKOVA<sup>1,2</sup>,  
P. K. YABLONSKIY<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

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

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

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

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя является трудной задачей. Применение препарата перхлорон (тиоурейдоиминометилпиридиния) в комбинации с пятью противотуберкулезными препаратами к 6 мес. химиотерапии позволило достигнуть прекращения бактериовыделения и положительной рентгенологической динамики у всех пациентов основной группы.

Мониторинг и оценка нежелательных реакций не выявили достоверных различий в числе нежелательных реакций, за исключением эндокринных и аллергических нарушений на фоне приема перхлорона в комбинации с другими препаратами. Все нежелательные реакции соответствовали легкой и умеренной степени тяжести, корригировались на фоне симптоматической терапии и не требовали его отмены.

Полученный результат будет способствовать получению высокой эффективности лечения туберкулеза к окончанию основного курса химиотерапии, что требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** лечение туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, перхлорон (тиоурейдоиминометилпиридиния).

Treatment of multiple drug resistant tuberculosis presents a serious challenge. Use of perchloron (thioureidoiminomethylpyridinium) in the combination with the other five anti-tuberculosis drugs during 6 months of treatment allowed achieving cessation of bacillary excretion and X-ray improvement in all patients from the main group.

Monitoring and evaluation of adverse events have not detected any confident difference in the number of adverse events apart from endocrine and allergic ones while taking perchloron in the combination with other drugs. All adverse events were minor and moderate as regards severity degree and were managed by symptomatic treatment and did not cause cancellation of the drug. The obtained results will promote achieving the high tuberculosis treatment efficiency by the end of the main chemotherapy course and this will require further investigation.

**Key words:** tuberculosis treatment, multiple drug resistance of mycobacteria, perchloron (thioureidoiminomethylpyridinium).

Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доля туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) в мире составляет 9,0% среди всех впервые выявленных больных туберкулезом и 20% – среди ранее получавших лечение. Почти 60% случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в мире приходится на долю Индии, Китая, Российской Федерации (РФ) и Южной Африки [26, 30, 31].

В РФ в последние годы отмечается стабилизация эпидемического процесса [9]. Однако она не имеет устойчивого характера, что связано с рос-

том распространенности МЛУ МБТ [4, 5, 16, 21]. С 2002 по 2012 г. в РФ доля пациентов с МЛУ МБТ от всех впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением возросла в 2 раза [20, 21].

Низкая эффективность терапии у пациентов с МЛУ МБТ, которая не превышает в мире и РФ 48,7% [16, 27-29], связана в том числе с высокой частотой побочных реакций на фоне применения необходимой комбинации препаратов [4, 6, 8, 10].

Частота развития побочных эффектов достигает 62-65% [1], что объясняется токсичностью препаратов второго ряда [11, 12, 23, 27]. Развитие побоч-

ных реакций на фоне химиотерапии туберкулеза требует их предотвращения, мониторинга и коррекции, что может вызвать в дальнейшем необходимость снижения дозы препаратов или их полной отмены. Разумеется, все это существенно снижает эффективность лечения больных туберкулезом [6, 8, 17, 20], ограничивает проведение полноценного и непрерывного курса химиотерапии, что в последующем влияет на уровень инвалидизации больных туберкулезом [11, 22].

Один из путей решения задач – поиск новых эффективных противотуберкулезных препаратов, к которым МБТ еще не выработали устойчивость. В 2012 г. в РФ после проведения клинических исследований перхлората 4-тиоуреидоиминометилпиридиния в рамках II/III фазы был зарегистрирован препарат Перхлорон® (Россия, ОАО «Фармасинтез», удостоверение № ЛП-001899 от 09.11.12 г.). Перхлорон® оказывает отчетливое избирательное ингибирующее действие на жизнеспособность МБТ, обладает выраженным противотуберкулезным эффектом как в отношении лекарственно-чувствительных, так и лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий и рекомендован к применению для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ [4, 15]. При этом, по результатам третьей фазы клинических испытаний, было отмечено значительное количество нежелательных реакций, не наблюдавшихся при стандартных режимах лечения туберкулеза [23].

Таким образом, изучение эффективности комбинированной терапии, характера, частоты развития и тяжести нежелательных реакций при проведении терапии туберкулеза с МЛУ возбудителя с использованием перхлорона (тиоуреидоиминометилпиридиния) является своевременным и, безусловно, актуальным.

Цель исследования – определить эффективность и безопасность при включении перхлорона (тиоуреидоиминометилпиридиния) в схему лечения туберкулеза органов дыхания с МЛУ возбудителя.

### Материалы и методы

На базе терапевтического отделения ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России с начала 2013 г. по июнь 2014 г. обследовано и пролечено 49 пациентов: 19 мужчин и 30 женщин в возрасте 18-70 лет, которые получали комплексную терапию по поводу инфильтративного (69,4%; 34), диссеминированного (12,2%; 6), кавернозного (6,1%; 3) и фиброзно-кавернозного (12,2%; 6) туберкулеза легких с МЛУ возбудителя, которая установлена в результате проведения молекулярно-генетических методов (МГМ). По данным бактериологического исследования у всех пациентов подтверждена устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду, а также в 81,6% (40) имела место устойчивость МБТ к стрептомицину, в 59,1% (29) – этамбутолу,

у каждого четвертого – к этионамиду (22,4%; 11), в 10,2% (5) – протионамиду, в 8,1% (4) – офлоксацину, в 10,2% (5) – канамицину и амикацину, в 8,1% (4) – капреомицину, в 6,1% (3) – пипразинамиду. У всех пациентов туберкулез выявлен впервые. Рандомизацию проводили согласно программе генерации случайных чисел (версия 14.0) с распределением пациентов 1 : 1 на две сопоставимые по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям группы. В I группе (основной;  $n = 25$ ) назначали комбинацию из 6 противотуберкулезных препаратов с включением перхлорона, во II группе (сравнения;  $n = 24$ ) – аналогичную комбинацию из 6 противотуберкулезных препаратов, что регламентировано нормативными документами [7]. Срок терапии с применением 6 противотуберкулезных препаратов составил 6 мес. Далее пациенты I группы продолжили прием терапии с отменой перхлорона, во II группе с отменой капреомицина согласно нормативным документам. Средняя суточная доза перхлорона – 10-12 мг/кг. Применение перхлорона курсом длительностью 6 мес. основано на результатах доклинических исследований и клинических рекомендациях [7, 14]. Хирургическое лечение пациентам не проводили. Научное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России № 12.1.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 70 лет; наличие впервые выявленного туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением; наличие МЛУ МБТ, определяемое с помощью МГМ. Критерии исключения: наличие в анамнезе опухолевых заболеваний; тяжелые или хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; наличие данных о любых видах лекарственной устойчивости, не соответствующих определению МЛУ, в том числе наличие устойчивости МБТ одновременно к аминогликозидам или фторхинолонам (ШЛУ); пациенты с ВИЧ-инфекцией; непереносимость применяемых в схеме терапии препаратов в анамнезе; туберкулез других локализаций, в том числе генерализованные формы.

В стационаре проведено комплексное обследование с оценкой выраженности клинической симптоматики и респираторных проявлений, рентгенологических изменений, с исследованием мокроты на наличие МБТ и определением спектра лекарственной чувствительности. Рентгенологический комплекс обследования проводили с использованием спиральной компьютерной томографии грудной клетки (томограф с многорядным детектором Aquilion-32). Лабораторный комплекс диагностики включал проведение люминесцентной бактериоскопии, посева диагностического материала на плотную и жидкую питательную среду, определение ДНК МБТ с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, GeneXpert. Проводили оценку состояния печени, почек, системных реакций организма с помощью биохимических

и клинических показателей крови, которые проверяли каждые 2 нед.

Эффективность терапии оценивали, согласно нормативным документам, по основным показателям: купирование клинической и респираторной симптоматики (согласно разработанной балльной шкале), прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада [7, 13].

По определению ВОЗ, к нежелательным лекарственным реакциям (НЛР) относится «любая реакция на лекарственное средство, вредная и нежелательная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики и профилактики заболеваний». В РФ введено понятие «побочное действие»: реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению (Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).

Нежелательные побочные реакции классифицированы по типам, которые предложены ВОЗ и применяются при мониторинге НЛР: тип А (дозозависимые или НЛР, обусловленные фармакодинамикой лекарственного средства, их токсическим действием), тип В (аллергические НЛР), тип С (эффекты длительного применения с возникновением лекарственной зависимости), тип Д (отсроченные эффекты НЛР) [1].

Мониторинг и оценку нежелательных побочных реакций проводили по принятой в международной практике пятибалльной шкале «Критерии оценки нежелательных явлений, версия 3.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) [25]. Купирование нежелательных реакций выполнено согласно методическим рекомендациям и данным исследований [1, 19, 23].

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программного обеспечения SPSS®, версия 16.0. Проводили анализ различий, показатели которых считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Осуществляли расчет показателей относительного риска (relative risk; RR) и соотношения шансов (odds ratio; OR) [2].

### Результаты исследования

Купирование симптомов интоксикации в I группе отмечалось достоверно чаще уже к 1-му мес. терапии: 60% (15) против 33,3% (7),  $\chi^2 = 4,71$ ,  $p < 0,05$ . К 3 мес. лечения респираторная симптоматика и купирование интоксикации зафиксированы в 80% (20) случаев в основной группе, тогда как в группе сравнения только в половине – 66,7% (16).

В основной группе (I) к 3 мес. достигнуто прекращение бактериовыделения, что достоверно чаще, чем во II группе: 1 – 72,0% (18) против 2 – 37,5% (9),  $\chi^2 = 4,08$ ,  $p < 0,05$ . К 6 мес. терапии, по результатам бактериологического обследо-

вания, достоверно часто имело место прекращение бактериовыделения в основной группе (I), чем в контрольной (96,0% (24) против 58,3% (14),  $\chi^2 = 9,97$ ,  $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений, уменьшения и закрытия полостей распада (40,0% (10) против 25,0% (6),  $\chi^2 = 7,01$ ,  $p < 0,01$ ) отмечалась к 3 мес. терапии достоверно чаще также в основной группе (80% (20) против 50% (12),  $\chi^2 = 4,86$ ;  $p < 0,05$ ). К 6 мес. лечения положительная рентгенологическая динамика зафиксирована у всех пациентов I группы, тогда как во II группе лишь в 87,5% (21) (рис. 2).

Полученные данные наглядно демонстрируют высокую эффективность схемы терапии с применением препарата перхлзон в комбинации с пятью противотуберкулезными препаратами.

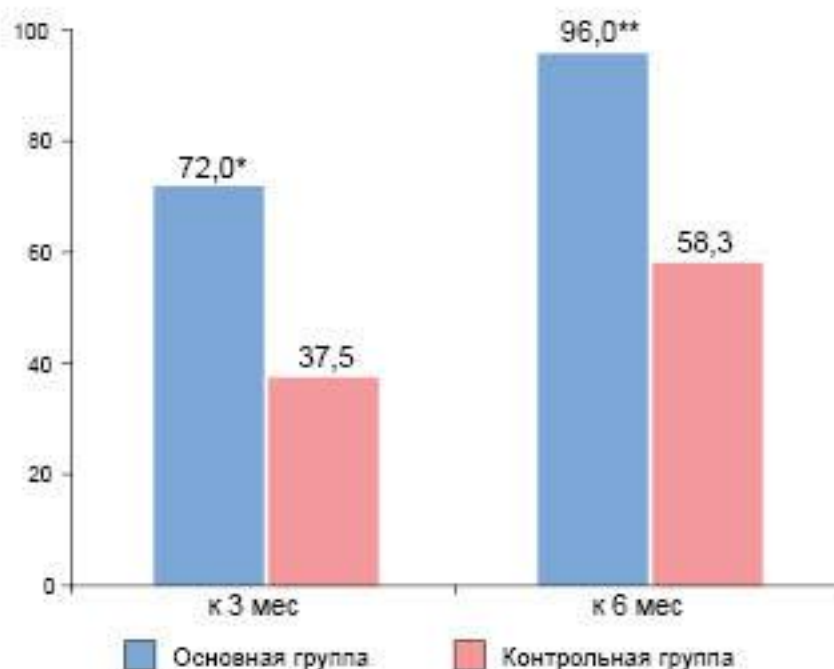


Рис. 1. Показатели прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом легких в группах к 6 мес. терапии. \* –  $p < 0,001$  – достоверно между группами; \*\* –  $p < 0,05$  – достоверно между группами

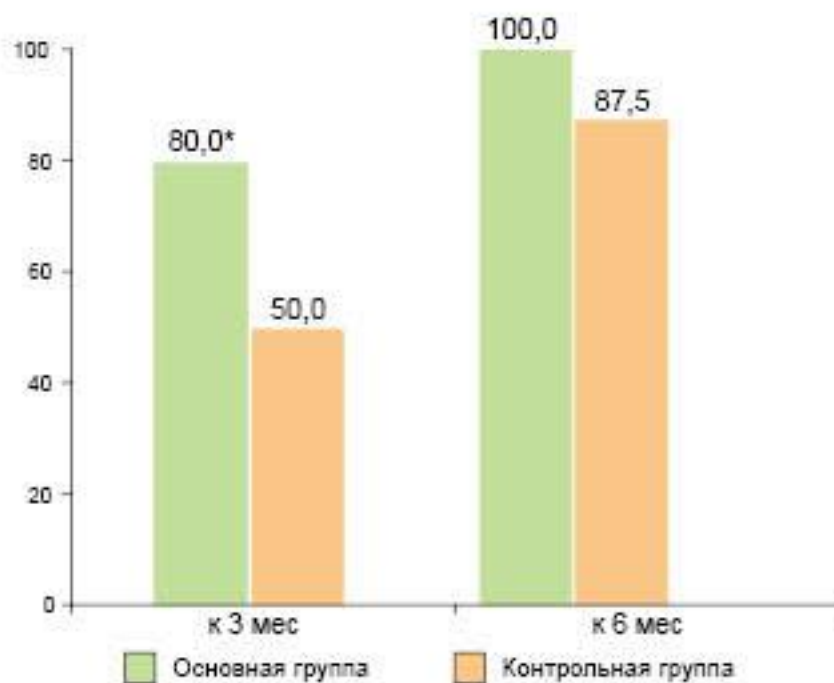


Рис. 2. Рентгенологическая динамика в группах сравнения к 6 мес. терапии. \* –  $p < 0,01$  – достоверно между группами

Мониторинг нежелательных реакций в группах показал, что частота их возникновения сопоставима: в I группе – 76,0% (95%-ный ДИ 56,0-4,0; RR – 0,7; OR – 3,16); во II группе – 70,8% (95%-ный ДИ 62,5-4,0; RR – 0,7; OR – 2,4). При этом риск возникновения (RR) нежелательных реакций в группах одинаков, но с небольшим преимуществом показателя OR в I группе. Согласно оценке нежелательных реакций по шкале (CTCAE), как в основной группе, так и группе сравнения практически все реакции соответствовали 1-2-й степени тяжести, которые являются легкими (1) (с проявлением симптомов, которые купировались без применения симптоматической терапии) и умеренными (2) (симптомы купировались после назначения соответствующей терапии). У 1 пациента основной группы имели место нежелательные явления 3-й степени тяжести. Нежелательных реакций, соответствующих 4-й и 5-й степеням тяжести, в группах не зафиксировано.

В подавляющем большинстве случаев нежелательные реакции относились к типу А, которые связаны с фармакокинетикой или токсичностью самой формулы: 72,0% (I) против 70,8% (II). Нежелательные реакции типа В (фебрильная лихорадка) имели место только в основной группе в 16,0% (4) случаев, реакции типа С (эффекты длительного применения, связанные с возникновением лекарственной

зависимости), – в 36,0% (9) (после 3 мес. терапии; во II группе подобных реакций не зафиксировано). Результаты мониторинга нежелательных реакций по системам представлены в табл. 1.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в I группе зафиксированы в 56,0% (14) случаев и выражались в наличии диареи (1-й степени – 85,7%; 2-й степени – 14,2%), тошноты (1-й степени – 85,7%; 2-й степени – 7,1%; 3-й степени – 7,1%), рвоты (1-й степени – 85,7%; 2-й степени – 14,2%). В группе сравнения данные реакции отмечались в 62,5% (15) случаев, что несколько чаще, чем в I группе; зафиксированы только диарея и тошнота 1-й степени тяжести. Риск возникновения данных реакций в обеих группах сопоставим; OR во II группе несколько выше (табл. 2).

Нежелательные реакции купировали изменением режима приема препаратов (после приема пищи или во время еды), применением ферментативных препаратов, ингибиторов протонной помпы. В некоторых случаях требовалось назначение пробиотиков. Для устранения тошноты за 30 мин до приема противотуберкулезных препаратов назначали метоклопрамид (церукал) из расчета 10 мг 3-4 раза в сутки. При рвоте и диарее 2-й степени тяжести проводили коррекцию водно-электролитного баланса солевыми растворами парентерально [1].

Таблица 1

Нежелательные побочные реакции на фоне химиотерапии в основной и контрольной группах

| Нежелательные реакции               | Основная группа<br>(n = 25) |    | Контрольная группа<br>(n = 24) |    | $\chi^2$ | p      |
|-------------------------------------|-----------------------------|----|--------------------------------|----|----------|--------|
|                                     | %                           | n  | %                              | n  |          |        |
| ЖКТ                                 | 56,0                        | 14 | 62,5                           | 15 | 0,08     | > 0,1  |
| Метаболические реакции              | 44,0                        | 11 | 60,0                           | 15 | 1,68     | > 0,1  |
| Неврологические реакции             | 28,0                        | 7  | 33,0                           | 8  | 0,16     | > 0,1  |
| Эндокринные реакции                 | 18,4                        | 9  | 0                              | 0  | 10,58    | < 0,01 |
| Реакции со стороны кожи             | 32,0                        | 8  | 20,8                           | 5  | 0,78     | > 0,5  |
| Кардиотоксические нарушения         | 28,0                        | 7  | 16,7                           | 4  | 0,9      | > 0,1  |
| Аллергические нежелательные реакции | 8,2                         | 4  | 0                              | 0  | 4,18     | < 0,05 |

Таблица 2

Риск возникновения и соотношения шансов нежелательных реакций

| Нежелательные реакции | Основная группа |     | Группа сравнения |     |
|-----------------------|-----------------|-----|------------------|-----|
|                       | RR              | OR  | RR               | OR  |
| Со стороны ЖКТ        | 0,5             | 1,3 | 0,6              | 1,6 |
| Метаболические        | 0,4             | 0,8 | 0,6              | 1,6 |
| Неврологические       | 0,3             | 0,4 | 0,3              | 0,5 |
| Эндокринные           | 0,4             | 0,5 | 0                | 0   |
| Дерматологические     | 0,3             | 0,5 | 0,2              | 0,5 |
| Кардиотоксические     | 0,3             | 0,4 | 0,2              | 0,2 |
| Аллергические         | 0,16            | 0,2 | 0                | 0   |

Гепатобилиарные нарушения, характеризующиеся появлением холецистита, желтухи, тремора, печеночной комы, функциональными изменениями со стороны поджелудочной железы, возникновением панкреатита, в группах не зафиксированы. Имели место метаболические нарушения, которые отмечались чаще во II группе – 44,0% (I) против 60,0% (II) – и характеризовались повышением АЛТ, АСТ, уровня билирубина.

Риск возникновения (RR) и отношения шансов (OR) метаболических реакций во II группе был существенно выше.

Степень выраженности данных нарушений в I группе: 1-й степени (повышение показателей АЛТ, АСТ в 2,5 раза, билирубина в 1,5 раза выше границы нормы) – в 81,8% случаев (9), 2-й степени (повышение АЛТ, АСТ от 2,5-5,0 раза, билирубина от 1,5-3,0 раза выше границы нормы) – 18,2% (2) случаев; во II группе: 1-й степени – в 83,3% (10), 2-й степени – в 16,7% (2). Достоверных различий не получено.

При развитии метаболических нарушений пациентам назначали симптоматическую терапию (ремаксол, мафусол, реамберин, эссенциале форте, фосфоглив, гентрал и др.) [5]. При 1-й степени токсичности препараты не отменяли, при 2-й степени – проводили отмену терапии, которая возобновлялась после снижения показателей. Чаще всего (80%) снижение уровня показателей происходило к 5-6-му дню лечения, а их нормализация – к 10-му дню.

Неврологические реакции (сонливость, головокружение) зарегистрированы в 28% (7) в I и в 33,0% (8) случаев во II группе. Для купирования нейротоксического влияния противотуберкулезных препаратов к основной терапии присоединяли витамины группы В, глицин и глютаминовую кислоту [1, 23]. У 2 пациентов I группы имела место дезориентация 1-й степени.

Дерматологические нежелательные реакции в группах зафиксированы в 32,0% (8) случаев в основной группе и в 20,8% (5) случаев в группе сравнения (II); достоверной разницы между группами не получено. Имели место сыпь с шелушением, зуд, угревая сыпь, крапивница. В 80% случаев изменения характеризовались 1-й степенью тяжести, за исключением 3 пациентов в I группе и 2 пациентов во II со 2-й степенью тяжести. Высыпания на коже сопровождалась зудом, что потребовало присоединения симптоматической терапии и назначения антигистаминных препаратов [23]. Отмены препаратов, в том числе перхлорона, не потребовалось.

Общие кардиотоксические изменения имели место с одинаковой частотой как в первой – 28,0% (7), так и во второй группах – 16,7% (4). Все изменения имели 1-ю степень тяжести и зафиксированы при проведении ЭКГ. Нарушения не требовали дополнительной терапии. Проводили динамическое наблюдение за пациентами.

Эндокринные нежелательные реакции (изменение уровня глюкозы в крови при наличии сахарного диабета – 2; отечность, сонливость, пониженное давление при гипотиреозе – 6) достоверно часто отмечались в I группе – в 18,4% (9) случаев, что потребовало назначения корректирующей терапии (левотироксина натрия в дозе 25-150 мкг в сутки за 30 мин до завтрака) после исследования функции щитовидной железы и консультации эндокринолога (2-я степень тяжести) [23]. Отмены перхлорона не требовалось. На фоне гормональной терапии клинические проявления гипотиреоза купировались в течение 2 нед. от начала приема левотироксина, лабораторные – в течение 2 мес.

Аллергические нежелательные реакции (сочетание транзиторной сыпи, крапивницы и лихорадки выше 38°C) встречались также достоверно часто в I группе (8,2%; 4) – 2-я степень тяжести. Гипертермия купировалась только назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак, кеторол и др.) [23]; применение анальгина нежелательно [14].

Таким образом, комплексная терапия с применением препарата перхлорон показала высокую эффективность в лечении туберкулеза органов дыхания, сопоставимую с эффективностью стандартной терапии при лечении туберкулеза органов дыхания с МЛУ возбудителя. Нежелательные побочные реакции на фоне применения перхлорона соответствовали 1-2-й степени тяжести, что свидетельствует о низкой токсичности препарата на фоне более высокой эффективности химиотерапии с его применением в течение 6 мес. (табл. 1).

## Заключение

- Лечение туберкулеза легких с МЛУ МБТ с применением перхлорона позволило получить у всех пациентов прекращение бактериовыделения и положительную рентгенологическую динамику к 6 мес.
- Число нежелательных побочных реакций не выявило достоверных различий в группах, за исключением эндокринных и аллергических. Все реакции соответствовали легкой и умеренной степени тяжести, купировались на фоне симптоматической и гормональной терапии.
- Своевременная коррекция нежелательных явлений не требовала отмены препаратов, в том числе перхлорона, и не ухудшала эффективность лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С., Суханов Д. С., Айзиков Д. Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учеб. пособие. – СПб., 2011. – 88 с.
2. Биостатистика. Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. – СПб.: Изд. дом СПб МАПО, 2005. – 559 с.

3. Виноградова Т. И. и др. Оценка эффективности режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого экспериментального туберкулеза // Психофармакол., биол., наркол. – 2007. – Т. 7, спец. вып. (ч.1). – С. 168.
4. Виноградова Т. И. и др. Разработка оптимальных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза в эксперименте // Пермский мед. журнал. – 2011. – № 1. – С. 88-93.
5. Галкин В. Б. и др. Состояние противотуберкулезной помощи населению Северо-Западного федерального округа в 2007-2012 годах // Мед. альянс. – 2013. – № 3. – С. 5-24.
6. Иванова Л. А., Павлова М. В., Арчакова Л. И. Тактика лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2003. – № 5. – С. 14-16.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых [Эл. ресурс] / под ред. Яблонского П. К.; Национальная ассоциация фтизиатров. – 2013. – 48 с. – www.naph.ru.
8. Кононец А. С. Эффективность индивидуализированных режимов химиотерапии у больных туберкулезом легких, выделяющих множественно-лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза // Медицина крит. состояний. – 2008. – № 5/6. – С. 22-25.
9. Нежелательные реакции: метод. рекомендации для врачей / под ред. проф. д.м.н. А. М. Карпова. – Казань, 2005. – 38 с.
10. Нечаева О. Б., Эйсмонт Н. В. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // Эпидемиол. и гигиена. – 2012. – № 4. – С. 6-13.
11. Низова А. В. и др. Анализ устойчивости клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам первого и второго ряда // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2007. – № 4. – С. 7-11.
12. Перельман М. И. и др. Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 8. – С. 28-36.
13. Побочные действия антибактериальных химиотерапевтических средств / под ред. В. Б. Кузина // Противомикробные средства. – Н. Новгород, 2008. – 68 с.
14. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 г. № 855).
15. Противотуберкулезный препарат Перхлорон® в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации. – СПб.; Иркутск, 2013. – 32 с.
16. Самойлова А. Г. Организация лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в условиях угрозы развития эпидемии в Архангельской области: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 20 с.
17. Соколова Г. Б. и др. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза // Пробл. туб. – 2006. – № 12. – С. 16-20.
18. Стерликов С. А. Характеристика и результаты основного курса лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2011 г. // Туб. – 2014. – № 7. – С. 16-20.
19. Суханов Д. С., Павлова М. В., Яблонский П. К. и др. Сравнительная эффективность клинического применения реамбирина, ремакса и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с поражением печени // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58, № 1-2. – С. 13-19.
20. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор. – М., 2013. – 280 с.
21. Шилова М. В. Организация противотуберкулезной помощи в России и пути модернизации организационно-методического управления диспансерным наблюдением больных туберкулезом в современных эпидемических и социально-экономических условиях // Туб. – 2011. – № 5. – С. 236.
22. Шилова М. В. Совершенствование диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений на основе персонального мониторинга пациентов с применением компьютерных технологий (обоснование и условия выполнения) // Туб. – 2014. – № 7. – С. 8-15.
23. Яблонский П. К. и др. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата Перхлорон® в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания // Мед. альянс. – 2013. – № 2. – С. 69-81.
24. Яблонский П. К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития // Мед. альянс. – 2013. – № 3. – С. 5-24.
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0. Cancer Therapy Evaluation Program. – December 12, 2003 (www.ctep.cancer.gov).
26. Dharmadhikari A. S. et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 9. – P. 1019-1025.
27. Hwang T. J. et al. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17, № 10. – P. 1257-1266.
28. Khatr G. R., Frieden T. R. The status and prospects of tuberculosis control in India // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – Vol. 4. – P. 193-200.
29. Lienhardt C. et al. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205, suppl. 2. – P. S241- S249.
30. World Health Organization Global tuberculosis report, 2012.
31. World Health Organization Global tuberculosis report, 2013.

## REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S., Ayzikov D.L. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya: ucheb. posobie*. [Side effects of anti-tuberculosis drugs and their management techniques. Manual]. St. Petersburg, 2011, 88 p.
2. *Biostatistika: planirovaniye, obrabotka i predstavleniye rezul'tatov biomeditsinskikh issledovaniy pri pomoshchi sistemy SAS*. [Biostatistics: planning, processing and presentation of results of biomedical studies with the help of SAS system]. St. Petersburg, Izd. Dom SPb MAPO Publ., 2005, 559 p.
3. Vinogradova T.I. et al. Efficiency evaluation of chemotherapy regimens for treatment of drug resistant experimental tuberculosis. *Psikhofarmakol., Biol., Narkol.*, 2007, vol. 7, sp. iss., (p. 1) pp. 168. (In Russ.)
4. Vinogradova T.I. et al. Development of optimal treatment regimens of drug resistant tuberculosis in the experiment. *Permsky Med. Journal*, 2011, no. 1, pp. 88-93. (In Russ.)
5. Galkin V.B. et al. State of TB care provision for the population of Northern-Western Federal District in 2007-2012. *Med. Alyans*, 2013, no. 3, pp. 5-24. (In Russ.)
6. Ivanova L.A., Pavlova M.V., Archakova L.I. Treatment tactics for drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2003, no. 5, pp. 14-16. (In Russ.)
7. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya u vzroslykh*. [Clinical recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in adults]. (Epub.) Ed. by P.K. Yablonsky, Natsionalnaya Assotsiatsiya Ftiziatrov Publ., 2013, 48 p. – www.naph.ru
8. Kononets A.S. Efficiency of individual chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis patients excreting multiple drug resistant tuberculous mycobacteria. *Meditsina Krit. Sostoyaniy*, 2008, no. 5/6, pp. 22-25. (In Russ.)
9. *Nezheleatnyye reaktzii: metod. rekomendatsii dlya vrachev*. [Adverse events: doctors' guidelines]. Ed. by A.M. Karpov, Kazan, 2005, 38 p.
10. Nechaeva O.B., Eysmont N.V. Impact of HIV-infection on tuberculosis epidemic in the Russian Federation. *Epidemiol. i Gigena*, 2012, no. 4, pp. 6-13. (In Russ.)
11. Nizova A.V. et al. Analysis of resistance of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* to the first and second line drugs. *Epidemiologiya i Infekts. B-ni*, 2007, no. 4, pp. 7-11. (In Russ.)
12. Perelman M.I. et al. Treatment of drug resistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2003, no. 8, pp. 28-36. (In Russ.)
13. *Pobochnye deystviya antibakterialnykh khimioterapevticheskikh sredstv*. [Side effects of anti-bacterial chemotherapy medications]. Edited by V.B. Kuzin, Protivomikrobye Sredstva Publ., N. Novgorod, 2008, 68 p.
14. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation (Revision as per Edict no. 855 by RF MoH as of 29.10.2009.) (In Russ.)
15. *Protivotuberkuleznyy preparat Perkhloron® v kompleksnom lechenii tuberkuleza organov dykhaniya: metodicheskie rekomendatsii*. [The anti-tuberculosis drug of Perchlozan® in the integral treatment of respiratory tuberculosis: guidelines]. St. Petersburg, Irkutsk, 2013, 32 p.
16. Samoylova A.G. *Organizatsiya lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu mikobakteriy v usloviyakh ugrozy razvitiya epidemii v Arkhangel'skoy oblasti. Diss. kand. med. nauk*. [Organisation of treatment of multiple drug resistant tuberculosis given the threat of the epidemic development. Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2008, 20 p.

17. Sokolova G.B. et al. Clinical, X-ray and bacteriological specifics of drug resistant tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2006, no. 12, pp. 16-20. (In Russ.)
18. Sterlikov S.A. Characteristics and outcomes of the main treatment course of new pulmonary tuberculosis patients, registered in 2011. *Tub.*, 2014, no. 7, pp. 16-20. (In Russ.)
19. Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. et al. Comparative efficiency of clinical use of reamberin, remaxol and ademeticnine in respiratory tuberculosis patients with liver lesions. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2013, vol. 58, no. 1-2, pp. 13-19. (In Russ.)
20. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii, 2011 g. Analiticheskiy obzor. [Tuberculosis in the Russian Federation. 2011. Analytical review].* Moscow, 2013, 280 p.
21. Shilova M.V. Organization of TB care in Russia and ways of its modernization of organizational and methodical management of dispensary follow up of tuberculosis patients under current epidemic and socio-economic conditions. *Tub.*, 2011, no. 5, pp. 236. (In Russ.)
22. Shilova M.V. The improvement of dispensary follow-up of contingents of TB control facilities on the basis of personified monitoring with the use of information technology (justification and implementation conditions). *Tub.*, 2014, no. 7, pp. 8-15. (In Russ.)
23. Yablonskiy P.K. et al. Guidelines on using the anti-tuberculosis drug of Perchlozon in the integral treatment of respiratory tuberculosis. *Med. Aiyans*, 2013, no. 2, pp. 69-81. (In Russ.)
24. Yablonskiy P.K. Russian tuberculosis control - the choice of the way for further development. *Med. Aiyans*, 2013, no. 3, pp. 5-24. (In Russ.)
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0. Cancer Therapy Evaluation Program. December 12, 2003 ([www.ctep.cancer.gov](http://www.ctep.cancer.gov)).
26. Dharmadhikari A.S. et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 9, pp. 1019-1025.
27. Hwang T.J. et al. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, vol. 17, no. 10, pp. 1257-1266.
28. Khatri G.R., Frieden T.R. The status and prospects of tuberculosis control in India. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, vol. 4, pp. 193-200.
29. Lienhardt C. et al. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future. *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 205, suppl. 2, pp. S241-S249.
30. World Health Organization Global tuberculosis report, 2012.
31. World Health Organization Global tuberculosis report, 2013.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Павлова Мария Васильевна**

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ,  
доктор медицинских наук, профессор, руководитель  
отделения терапии туберкулеза легких,  
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4,  
Тел.: 8 (812) 579-25-01,  
E-mail: [mo@spbniif.ru](mailto:mo@spbniif.ru)

Поступила 24.10.2014