

Бедаквилин в послеоперационном периоде комплексной терапии туберкулеза

М.Н. Кондакова✉, <https://orcid.org/0000-0003-0542-5377>, marina.n.kondakova@gmail.com

Р.Г. Ковалева, <https://orcid.org/0000-0001-6112-737X>, achr2012@yandex.ru

К.Г. Тярсова, <https://orcid.org/0000-0001-9134-8480>, tkg30@yandex.ru

А.В. Елькин, <https://orcid.org/0000-0001-7107-4195>, aleksei.elkin@szgmu.ru

С.М. Хорькова, <https://orcid.org/0000-0003-4387-4296>, Sophegreen2012@yandex.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Опыт отечественной фтизиатрии, использующей бедаквилин уже более 10 лет, свидетельствует об эффективности и безопасности препарата для лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. На современном этапе наиболее актуальной становится оценка эффективности и безопасности бедаквилина в составе послеоперационного этапа химиотерапии, в том числе среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулеза.

Цель. Оценить результаты применения бедаквилина на послеоперационном этапе комплексной терапии туберкулеза.

Материалы и методы. Приводятся результаты ретроспективного исследования медицинской документации 57 пациентов. Критериями включения были проведенная по поводу туберкулеза операция и наличие бедаквилина в составе послеоперационного режима химиотерапии. В качестве критерия эффективности оценивалась частота прогрессирования туберкулеза через 1 мес. после операции, в качестве критерия безопасности препарата – частота удлинения интервала QTc с клиническими проявлениями, частота и характер гепатотоксических реакций.

Результаты. У абсолютного большинства пациентов – 54 (94,7%) послеоперационный период, во время которого применялся бедаквилин, протекал без осложнений. Случаи прогрессирования туберкулеза наблюдались только у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Нежелательные побочные явления при применении бедаквилин-содержащего режима отмечены у 9 (15,8%) пациентов, у абсолютного большинства прием препарата после медикаментозной коррекции возобновлен в полном объеме. Средний срок назначения бедаквилина составил 282 ± 5 доз.

Заключение. Применение бедаквилина в послеоперационном периоде повышает эффективность комплексной терапии и предупреждает прогрессирование туберкулеза и, по данным авторов, следует расценивать как безопасное. Назначение бедаквилина у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулеза также способствует достижению положительного результата проводимой терапии. Повторные курсы бедаквилина после хирургического вмешательства, в том числе у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулеза, предупреждают прогрессирование туберкулеза в послеоперационном периоде. Переносимость бедаквилин-содержащего режима у этой категории пациентов, в том числе длительных курсов более 24 нед., расценена как вполне удовлетворительная.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, эффективность химиотерапии, безопасность химиотерапии, новые противотуберкулезные препараты, бедаквилин

Для цитирования: Кондакова МН, Ковалева РГ, Тярсова КГ, Елькин АВ, Хорькова СМ. Бедаквилин в послеоперационном периоде комплексной терапии туберкулеза. *Медицинский совет*. 2023;17(20):91–98. <https://doi.org/10.21518/ms2023-377>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bedaquiline in the postoperative period of complex therapy of tuberculosis

Marina N. Kondakova✉, <https://orcid.org/0000-0003-0542-5377>, marina.n.kondakova@gmail.com

Raisa G. Kovaleva, <https://orcid.org/0000-0001-6112-737X>, achr2012@yandex.ru

Klara G. Tyarsova, <https://orcid.org/0000-0001-9134-8480>, tkg30@yandex.ru

Alexey V. Elkin, <https://orcid.org/0000-0001-7107-4195>, aleksei.elkin@szgmu.ru

Sofia M. Khorkova, <https://orcid.org/0000-0003-4387-4296>, Sophegreen2012@yandex.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. The experience of domestic phthisiatry, which has been using bedaquiline for more than 10 years, testifies to the efficacy and safety of the drug for the treatment of drug-resistant forms of tuberculosis. At the present stage, the evaluation of the effect and safety of bedaquiline in the postoperative stage of chemotherapy, including patients with HIV/tuberculosis co-infection, becomes the most relevant.

Aim. To evaluate the results of bedaquiline application in the postoperative stage of complex tuberculosis therapy.

Materials and methods. Results of a retrospective study of medical records of 57 patients. The inclusion criterion was the surgery performed for tuberculosis and the presence of bedaquiline in the postoperative chemotherapy regimen. Frequency of tuberculosis progression 1 month after surgery was evaluated as an efficacy criterion. The frequency of QTc interval prolongation with clinical manifestations, frequency and nature of hepatotoxic reactions were evaluated as the drug safety criterion. **Results.** In the absolute majority of patients – 54 (94.7%) postoperative period, during which bedaquiline was used, proceeded without complications. Cases of tuberculosis progression were observed only in patients with severe concomitant diseases. Undesirable side effects on bedaquiline were observed in 9 (15.8%) patients, the absolute majority of patients resumed taking the drug in full after drug correction. The average duration of bedaquiline prescription was 282 ± 5 doses.

Conclusions. The use of bedaquiline in the postoperative period increases the effectiveness of complex therapy and prevents progression of tuberculosis and according to our data should be regarded as safe. Administration of bedaquiline in patients with HIV/tuberculosis co-infection also contributes to the positive result of the therapy. Repeated courses of bedaquiline after surgical intervention, including in patients with HIV/tuberculosis co-infection, prevent progression of tuberculosis in the postoperative period. The tolerability of the bedaquiline-containing regimen in this category of patients, including long courses of more than 24 weeks, was assessed as quite satisfactory.

Keywords: pulmonary tuberculosis, drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, efficacy of chemotherapy, safety of chemotherapy, new antituberculosis drugs, bedaquiline

For citation: Kondakova MN, Kovaleva RG, Tyarasova KG, Elkin AV, Khorkova SM. Bedaquiline in the postoperative period of complex therapy of tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):91–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-377>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Опыт применения бедаквилина (Bedaquiline) в отечественной практической фтизиатрии насчитывает уже 10 лет. Впервые российские фтизиатры познакомились с этим препаратом в 2013 г., когда Всемирная организация здравоохранения пошла на беспрецедентный шаг, выпустив временные рекомендации по использованию бедаквилина, основываясь лишь на результатах IIb фазы клинических испытаний. На тот момент это был первый новый препарат для лечения туберкулеза (ТБ) за последние 40 лет. Необходимость применения новых препаратов обуславливалась все более выраженной экспансией лекарственно устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), вызывающих развитие ТБ со множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя. Однако сомнения вызвали возможные серьезные нежелательные кардиотоксические реакции бедаквилина. В дальнейшем клинические результаты, отраженные в многочисленных публикациях, позволили снять первоначальную настороженность по отношению к бедаквилину, доказав его высокую эффективность и безопасность для пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ [1–4].

В ряде работ убедительно доказано, что кардиотоксичность не является значимым нежелательным явлением при назначении бедаквилина [5], а удлинение интервала QTc носит обратимый характер и не требует дополнительный лечебных мероприятий [6]. Возможность его применения более рекомендованных 6 мес., т. е. два и более курса, весьма актуальна для пациентов с хроническими формами ТБ [7]. Препарат хорошо себя зарекомендовал и при лечении пациентов с различными коморбидными состояниями, в том числе ВИЧ/ТБ [8–11]. В настоящее время имеются публикации, подтверждающие безопасность и эффективность бедаквилина, в том числе у детей и подростков [12–14].

Важно отметить, что бедаквилину отводится важная роль в новых коротких режимах химиотерапии (ХТ).

Предстоящая смена тактики лечения МЛУ/ШЛУ ТБ в Российской Федерации в ближайшей перспективе реализуется в следующих направлениях:

- 1) короткие курсы продолжительностью 6 и 9 мес., которые снижают частоту серьезных нежелательных явлений и уменьшают финансовую нагрузку на здравоохранение;
- 2) применение только пероральных методов введения противотуберкулезных препаратов;
- 3) назначение комбинации только из новых высокоэффективных препаратов, базовым из которых является бедаквилин.

Оценки экономической эффективности бедаквилин-содержащих режимов разной длительности выявили существенное снижение затрат на лечение по сравнению с другими схемами ХТ, а также короткими курсами, но с включением инъекционных препаратов [15–17].

Однако современные экспериментальные исследования выявили повышение минимальной ингибирующей концентрации бедаквилина на фоне назначения препарата, что свидетельствует о развитии к нему ЛУ МБТ [18]. Полученные результаты подтверждают необходимость использования бедаквилина в комбинации с другими эффективными этиотропными препаратами.

Возможность использования бедаквилина в составе костного цемента также делает этот препарат перспективным для лечения внелегочных форм ТБ, таких как ТБ-артрит [19].

На сегодняшний день препарат включен в клинические рекомендации Минздрава России «ТБ у взрослых» и является основой режимов ХТ МЛУ / пре-ШЛУ / ШЛУ ТБ. Согласно инструкции препарат назначается сроком 24 нед., однако по решению врачебной комиссии медицинской организации по жизненным показаниям прием препарата может быть продлен при условии информированного согласия пациента. Что касается выбора препарата из группы фторхинолонов, то бедаквилин безопаснее применять совместно с левофлоксацином. Если необходимо сочетать бедаквилин с моксифлоксацином, то очень важен регулярный мониторинг кардиотоксичности.

Применение бедаквилина в составе режима ШЛУ ТБ целесообразно только при верифицированной лекарственной чувствительности МБТ [20, 21].

Ценность современных противотуберкулезных препаратов обусловлена не только их противотуберкулезной активностью в отношении МБТ МЛУ, но и особым влиянием на организм человека-хозяина. В последнее время в вопросах лечения ТБ большое внимание уделяется использованию терапии, направленной на хозяина, – стратегия терапии хозяина, целью которой является усиление иммунных механизмов противоинфекционного ответа макроорганизма путем назначения лекарств или соединений с дополнительными антибиотическими свойствами или даже без них. О существовании подобных механизмов было известно еще в начале XX в. В частности, немецкий микробиолог, ученик Коха и нобелевский лауреат Пауль Эрлих установил парадоксальный результат. Парадокс Пауля Эрлиха состоял в том, что в экспериментальных условиях для достижения бактерицидного эффекта доза препарата должна быть в 4 раза выше, чем в организме хозяина. Таким образом, сделан вывод, что в организме хозяина на инфекцию влияют еще некие дополнительные факторы, которые активируются под влиянием назначаемого препарата. Эти факты находят подтверждение и на примере современных лекарственных средств, в том числе в отношении бедаквилина.

Стратегия «терапия хозяина» также упоминает бедаквилин. Уже известны весьма интересные свойства бедаквилина [22]. Его влияние на макроорганизм очень многообразно. Экспериментально установлено, что при заражении человеческих макрофагов бедаквилин-устойчивым штаммом МБТ внутриклеточное уничтожение микобактерий все-таки происходит вопреки мутациям, определяющим ЛУ к бедаквилину [22].

Таким образом, выявленная модуляция антимикробной функции хозяина под воздействием бедаквилина подтверждает известную научную гипотезу, свидетельствующую о том, что эффекты препаратов, наблюдаемые *in vitro*, не всегда совпадают с результатами *in vivo*.

В данной работе мы проанализировали результаты использования бедаквилина у пациентов, прооперированных по поводу ТБ.

Цель исследования – оценить результаты применения бедаквилина на послеоперационном этапе комплексной терапии ТБ.

Задачи:

- 1) изучить эффективность и безопасность бедаквилина в послеоперационном периоде у пациентов с различными клиническими формами ТБ органов дыхания;
- 2) провести сравнительный анализ результатов применения бедаквилина на послеоперационном этапе у больных ТБ легких и с коинфекцией ВИЧ/ТБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлены результаты ретроспективного исследования медицинской документации 57 пациентов, находившихся на лечении в Городской туберкулезной больнице Санкт-Петербурга в 2020–2023 гг.

Критериями включения в исследование являлись проведенная по поводу ТБ операция и наличие бедаквилина в составе послеоперационного режима ХТ. Бедаквилин назначался больным ТБ с подтвержденной МЛУ и пре-ШЛУ МБТ, применялся по 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед., далее (с 3-й по 24-ю неделю) – по 200 мг 3 раза в неделю (перерывы 48 ч и более между приемами). Длительность курса терапии определялась врачебной комиссией по клинико-рентгенологическим показаниям и при наличии информированного согласия пациента.

В качестве **критерия эффективности** оценивалась частота прогрессирования ТБ по клинико-лабораторным и рентгенологическим данным через 1 мес. после операции, в качестве **критерия безопасности** препарата – частота удлинения интервала QTc с клиническими проявлениями, частота и характер гепатотоксических реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании преобладали мужчины – 39 (68,4%) человек наиболее трудоспособного возраста (от 36 до 45 лет) – 56,5%.

Сопутствующие заболевания диагностированы у 19 (33,5%) пациентов. Низкая частота (что не характерно для ТБ у взрослых) объясняется особенностью данного исследования: более тяжелые сопутствующие заболевания служили противопоказанием для операции. Среди сочетанных заболеваний состояние полиморбидности выявлено у 15 пациентов, в том числе: ТБ/ВИЧ – 9 пациентов, ТБ/сахарный диабет – 3, ТБ/микобактериоз – 1, ТБ / рак легкого – 2. Состояние полиморбидности, которое характеризуется наличием нескольких синхронно протекающих у одного человека заболеваний в различных фазах и стадиях своего развития, определяло необходимость одновременного лечения двух и более патологий с учетом лекарственных взаимодействий препаратов. Еще у 3 пациентов отмечено состояние мультиморбидности (сочетание нескольких хронических заболеваний, в частности – ТБ/заболеваний желудочно-кишечного тракта), что также вносило элемент неопределенности относительно безопасности и эффективности проводимой терапии. При сочетании ТБ и эпилепсии у 1 пациента также учитывались лекарственные взаимодействия различных групп препаратов.

Показаниями для операции в большинстве случаев (35 (61,4%)) являлись хронические формы ТБ с длительным существованием деструктивных изменений, в том числе фиброзно-кавернозный ТБ – 18 чел., кавернозный ТБ – 8, диссеминированный ТБ с хроническим течением – 6. Туберкулема легких удалена оперативным путем у 20 пациентов с целью предотвращения прогрессирования процесса. В двух случаях операция проведена в связи с эмпиемой плевры, осложнившей течение ТБ.

В анамнезе у 50 пациентов перед операцией уже имелись предыдущие курсы противотуберкулезной терапии, однако обострение процесса на фоне основного курса лечения у 26 (45,6%) и рецидив после клинического излечения у 24 (42,1%) пациентов потребовали

использования хирургических методов лечения. Важно отметить, что только 8 (14,0%) чел. получали бедаквилин в составе комплексной терапии, исход которой потребовал оперативного вмешательства. Еще у 7 пациентов, преимущественно с наличием рентгенологических признаков туберкулемы, операция была проведена с лечебно-диагностической целью.

В структуре хирургических вмешательств преобладала БАТС-сегментэктомия (атипичная резекция) – 28 (49,1%), проведенная по поводу туберкулем – у 20 пациентов, в том числе у 2 – двусторонняя. Такой же вид операций осуществлен еще 4 пациентам с диагнозом «диссеминированный ТБ легких, хроническое течение». Торакопластика проведена 15 (26,3%) пациентам, в большинстве случаев (86,7%) – по поводу фиброзно-кавернозного ТБ. Показания для лобэктомии выявлены у 8 (14,0%) пациентов с хроническими формами деструктивного ТБ. Пневмонэктомия понадобилась 4 пациентам, в том числе 3 – с диагнозом «фиброзно-кавернозный ТБ» и 1 – «цирротический ТБ легких». Плеврорезектопневмонэктомия проведена 2 пациентам с диагнозом «эмпиема».

До операции бактериовыделение с МЛУ МБТ выявлено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР, Real-time) у 29 (50,9%) чел., у 9 (15,7%) – пре-ШЛУ, подтвердилось посевами до операции – у 32 (56,1%). В операционном материале методом ПЦР ЛУ подтверждена у всех пациентов, впервые выявлена МЛУ МБТ – в 15 (26,3%), пре-ШЛУ МБТ – в 4 (7,1%) новых случаях.

После морфологической верификации этиологии и ЛУ МБТ всем пациентам назначены режимы ХТ с включением бедаквилина. Длительные курсы бедаквилина (более 24 нед.) получил 21 (36,8%) пациент, в том числе 2 до операции было проведено 2 курса бедаквилина. В нашем исследовании максимально длительный срок приема бедаквилина у 1 пациента составил 453 дозы, в том числе 236 доз – после оперативного лечения. Средний срок назначения бедаквилина составил 282 ± 5 доз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность применения бедаквилина в послеоперационном периоде оценивалась по количеству случаев клинического и рентгенологического прогрессирования ТБ-инфекции через 1 мес. после операции. У всех пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. У абсолютного большинства пациентов – 54 (94,7%) эффективность терапии по клинико-рентгенологическим параметрам оценивалась как положительная. У 3 пациентов в нашем исследовании зарегистрировано прогрессирование ТБ в виде появления свежих очагов и инфильтратов в легочной ткани. Всем этим пациентам проводилась торакопластика. Все пациенты-мужчины, помимо хронического течения деструктивного ТБ, имели тяжелые сопутствующие заболевания: эпилепсию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) крайне тяжелого течения (GOLD 4), 1 перенес верифицированную новую короновиральную инфекцию, 2 из них до операции назначался бедаквилин, однако эти курсы не были

полноценными по срокам приема препарата, 1 до операции бедаквилин не получал. В послеоперационном периоде всем 3 назначен бедаквилин-содержащий режим. На этапе 1-го месяца наблюдения препарат не вызвал серьезных нежелательных явлений, далее были проведены полноценные курсы бедаквилина и достигнута стабилизация процесса. Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов с прогрессированием ТБ после хирургического вмешательства не было пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ.

Таким образом, эффективность бедаквилина в послеоперационном периоде достигает 94,7%. Случаи прогрессирования ТБ наблюдались только у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Можно также предположить, что отсутствие полноценных курсов бедаквилина до хирургического вмешательства в определенной степени способствует прогрессированию ТБ-инфекции после операции в виде появления новых очагов и инфильтратов в легочной ткани.

Безопасность и переносимость бедаквилина оценивалась по частоте и характеру нежелательных побочных явлений в послеоперационном периоде. Случаев летального исхода на фоне приема бедаквилина не зарегистрировано. Нежелательные побочные явления при назначении бедаквилин-содержащего режима отмечены только у 9 (15,8%) пациентов:

- удлинение интервала QT на электрокардиограмме – 8 (14,0%) пациентов;
- боли в суставах – 3 (5,7%);
- повышение активности трансаминаз – 3 (5,7%);
- головная боль, головокружение – 1 (1,8%).

В абсолютном большинстве случаев – у 8 (88,9%) пациентов после медикаментозной коррекции электролитов прием бедаквилина был возобновлен, и в дальнейшем удлинение интервала QT у них не отмечалось. Временная отмена всех препаратов, в том числе и бедаквилина, у 3 пациентов связана с повышением трансаминаз. Пациенты получали бедаквилин в сочетании с левофлоксацином, пиперазидом. Препараты отменялись на срок до 5–7 дней. В дальнейшем после проведения курсов дезинтоксикационной терапии показатели активности трансаминаз сохранялись в пределах нормы. Боли в суставах отмечались у пациентов, принимавших одновременно бедаквилин и пиперазид, головная боль – при сочетании бедаквилина и циклосерина. Таким образом, прямой причинно-следственной связи между приемом бедаквилина и развитием зарегистрированных нежелательных побочных явлений не установлено.

Полная отмена бедаквилина в связи с удлинением QT больше 430 мс потребовалась только 1 пациенту с тяжелой сопутствующей патологией – ХОБЛ тяжелого течения в фазе ремиссии и кардиомиопатией.

Длительные курсы бедаквилина (более 24 нед.) получил 21 (36,8%) пациент, в том числе 2 пациентам до операции было проведено 2 полноценных курса бедаквилина. В послеоперационном периоде им всем назначался бедаквилин. Среди пациентов, принимавших длительные курсы бедаквилина (более 24 нед.), серьезных нежелательных

явлений, которые бы требовали полного отказа от приема препарата, не зарегистрировано.

Таким образом, по нашим данным, применение бедаквилина в послеоперационном периоде следует расценивать как безопасное. Случаев летального исхода на фоне приема бедаквилина не отмечено. Переносимость препарата среди обсуждаемой категории пациентов хорошая. Нежелательные побочные явления при применении бедаквилин-содержащего режима отмечены у 9 (15,8%) пациентов, у абсолютного большинства из них прием препарата после медикаментозной коррекции был возобновлен в полном объеме, и только 1 пациенту потребовалась отмена препарата. Важно отметить, что побочные явления возникали у пациентов, которые одновременно с бедаквилином принимали фторхинолоны, пиразинамид, циклосерин, и поэтому возникновение таких симптомов, как повышение активности печеночных трансаминаз, артралгии и головные боли, могут быть спровоцированы приемом других противотуберкулезных препаратов.

Следующим этапом нашей работы стал сравнительный анализ эффективности, безопасности и переносимости бедаквилина в послеоперационном периоде у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ. В исследование включены 9 таких пациентов, среди них – 6 мужчин в возрасте от 36 до 45 лет. Наиболее часто в этой группе проводилась VATC-сегментэктомия (атипичная резекция) – 4 (44,5%), в том числе в связи с хроническим течением диссеминированного ТБ легких – 2 чел., по 1 случаю – туберкулемы и кавернозного ТБ легких. Торакопластика осуществлена 3 пациентам, в 2 случаях – по поводу хронического течения диссеминированного ТБ с наличием деструкции легочной ткани и в 1 – фиброзно-кавернозного ТБ. Лобэктомия явилась наиболее оптимальной методикой хирургического вмешательства у 2 пациентов – с туберкулемой и кавернозным ТБ легких. Пневмонэктомия в данной группе пациентов не проводилась. До оперативного вмешательства 7 (77,8%) пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ получали бедаквилин-содержащие режимы и продолжили прием препарата после операции. Общая длительность приема бедаквилина у них составила около 12 мес. Серьезных нежелательных явлений в этой группе не выявлено.

Среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ случаев прогрессирования через 1 мес. после операции не зарегистрировано. Этот факт мы предположительно объясняем применением бедаквилина до операции (77,8% случаев) и в послеоперационном периоде. В этой же группе не было случаев полной отмены препаратов.

Таким образом, применение бедаквилина в послеоперационном периоде у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ, по нашим данным, может быть расценено как эффективное и безопасное. Переносимость бедаквилина, в том числе длительных курсов (более 24 нед.), расценена как вполне удовлетворительная: проводилась только временная отмена препарата сроком на 5–7 дней. Постоянная отмена не потребовалась ни одному пациенту. Проведение бедаквилин-содержащих режимов до операции

способствовало более благоприятному течению послеоперационного периода.

В качестве примера удовлетворительной переносимости длительных курсов бедаквилина приводим следующее наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина, 58 лет, водитель на станции скорой помощи, поступил в Городскую туберкулезную больницу по направлению Районного противотуберкулезного диспансера с диагнозом «диссеминированный ТБ легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+)». Жалобы на слабость, похудание на 5 кг за год, кашель с мокротой желтого цвета, частое мочеиспускание. Из анамнеза известно, что ТБ ранее не болел. Тубконтакт не установлен, однако не исключается, учитывая место работы. Предшествующее флюорографическое обследование, со слов пациента, было около 1 года назад, кадр не найден. Стаж курения – 40 лет. В июле прошлого года отметил слабость, недомогание, похудение, появился сухой кашель, затем – влажный с большим количеством мокроты желтого цвета. За медицинской помощью не обращался в течение полугода. Затем самостоятельно прошел мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки: выявлены изменения в верхних долях обоих легких. При дальнейшем обследовании в Районном противотуберкулезном диспансере обнаружены кислотоустойчивые микобактерии в мокроте. Пациент направлен в стационар.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Пациент астенического телосложения. Сознание ясное. Температура тела 37,8 °С. Кожа бледная, акроцианоз, повышенной влажности. Пальпируются подмышечные лимфатические узлы до 2 см в диаметре, не спаянные с кожей, по одному слева и справа. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 96 в 1 мин, акцент 2-го тона на легочной артерии. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. При перкуссии легких притупление над областью верхних долей с двух сторон. Дыхание ослабленное везикулярное над всей поверхностью легких. При покашливании выслушиваются влажные хрипы над зоной притупления. Живот несколько напряжен при глубокой пальпации. Печень перкуторно +2 см. Поколачивание по поясничной области чувствительно. Стул, со слов, регулярный, оформленный. Мочеиспускание значительно учащенное. Периферических отеков нет. Диаскинтест: папула 15 мм. В мокроте методом ПЦР выявлена ЛУ микобактерии к изониазиду и рифампицину. Результат МСКТ: преимущественно в С1, С2, С6 обоих легких участки очагово-сливной инфильтрации легочной ткани со множественными полостями распада с размерами до 47 × 35 мм, единичные кальцинаты в верхней доле левого легкого.

Пациенту начата противотуберкулезная терапия Lfx (левофлоксацин) 0,75 + Bq (бедаквилин) по схеме + Lzd (линезолид) 0,6 + Cs (циклосерин) 0,75 + Z (пиразинамид) 1,5. В полученном позже результате посева определена ЛУ возбудителя к изониазиду, рифампицину, стрептомицину,

этамбутолу. По поводу расстройств мочеиспускания пациенту выполнено гистологическое исследование биопсийного материала из предстательной железы и диагностирован рак – T2N0M0. Для снижения гормональной нагрузки, обусловленной онкопроцессом предстательной железы проведена билатеральная орхиэктомия.

К 6-му месяцу лечения ТБ отмечена умеренная положительная клинико-рентгенологическая динамика ТБ легких: улучшение общего состояния пациента со снижением симптомов интоксикации, облегчение кашлевого синдрома, в посевах мокроты – отсутствие роста культуры, частичное рассасывание специфических изменений, но сохранение полостей распада. После консультации торакального хирурга с учетом удовлетворительных функциональных показателей системы дыхания и кровообращения установлены показания для оперативного лечения ТБ-процесса. Выполнена операция: задне-верхняя 5-реберная экстраплевральная торакопластика слева. Послеоперационный период протекал без особенностей.

В соответствии с клиническими рекомендациями «ТБ у взрослых» интенсивная фаза 4-го режима противотуберкулезной терапии была возобновлена: Bq 0,2 + Lzd 0,6 + Lfx 0,75 + Pt 0,75 + Cs 0,75. Через 2 мес. выполнена клапанная бронхоблокация (КББ) левого верхнедолевого бронха (ЛВДБ). Пациент направлен на медико-социальную экспертизу, установлена II группа инвалидности.

Данные МСКТ органов грудной клетки через 1 год начала терапии (принято 360 доз противотуберкулезных препаратов): слева – состояние после задне-верхней 5-реберной торакопластики и КББ ЛВДБ. Ателектаз верхней доли левого легкого. В сравнении с МСКТ, выполненной 4 мес. назад, отмечено отграничение очагов и фокусов в обоих легких. В нижней доле правого легкого вновь стала проследиваться полость деструкции. На МСКТ, выполненной через 16 мес. терапии, документирована положительная динамика в сторону продолжения отграничения очагов в легких, разблокирование полости распада в С6 справа.

Таким образом, всего в интенсивную фазу лечения пациент получил 453 дозы противотуберкулезных препаратов в комбинации с бедаквилином, в том числе

236 доз (также с бедаквилином) – после оперативного лечения. Переведен на фазу продолжения терапии: Lzd 0,6 + Lfx 0,75 + Pt 0,75 + Cs 0,75. Следует отметить, что электро- и эхокардиографические изменения, связанные с возрастом, фоновая ущербность легочной ткани, связанная со стажем курения, сопутствующий онкопроцесс не стали препятствием для удовлетворительного переносимости продолжительного курса противотуберкулезных препаратов, в том числе бедаквилина (453 дозы). Этот клинический случай демонстрирует максимальную длительность приема бедаквилина в данном исследовании.

Диагноз заключительный: диссеминированный ТБ легких в фазе распада, МБТ (+); ЛУ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину (МЛУ); операция – задне-верхняя 5-реберная экстраплевральная торакопластика слева по поводу диссеминированного ТБ; КББ ЛВДБ; I группа диспансерного наблюдения; карцинома предстательной железы (T2NxMxG2); операция – билатеральная орхиэктомия; осложнения: дыхательная недостаточность II; легочно-сердечная недостаточность IIa.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение бедаквилина в послеоперационном периоде повышает эффективность комплексной терапии и предупреждает прогрессирование ТБ.

2. По нашим данным, назначение бедаквилина более 24 нед. является безопасным.

3. Назначение бедаквилина у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ также способствует достижению положительного результата проводимой терапии. Переносимость бедаквилин-содержащего режима у этой категории пациентов, в том числе длительных курсов (более 24 нед.), расценена как вполне удовлетворительная.

4. Повторные курсы бедаквилина после хирургического вмешательства, в том числе у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ, предупреждают прогрессирование ТБ в послеоперационном периоде.



Поступила / Received 18.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2023

Принята в печать / Accepted 13.10.2023

Список литературы / References

- Борисов СЕ, Филиппов АВ, Иванова ДА, Иванушкина ТН, Литвинова НВ, Гармаш ЮЮ. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(5):28–42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
- Borisov SE, Filippov AV, Ivanova DA, Ivanushkina TN, Litvinova NV, Garmash YuYu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(5):28–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
- Мышкова ЕП, Петренко ТИ, Колпакова ТА. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(5):35–40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>.
- Myshkova EP, Petrenko TI, Kolpakova TA. Comparative analysis of efficiency and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(5):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>.
- Кондакова МН, Хабиров ВВ, Жемков ВФ, Шпаковская ЛР, Дайновцев АВ, Елькин АВ. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):39–43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43>.
- Kondakova MN, Khabirov VV, Zhemkov VF, Shpakovskaya LR, Daynovets AV, Elkin AV. Impact of bedaquiline on the efficiency of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):39–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43>.
- Кудлай ДА. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(3):41–47. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
- Kudlay DA. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2021;84(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
- Филинчук ОВ, Щегерцов ДЮ, Кабанец НН, Амичба ДЗ. Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с мно-

- жественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(9):40–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>.
6. Жукова ЕМ, Вохминова ЛГ, Кудлай ДА. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):19–22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
 - Zhukova EM, Vokhminova LG, Kudlay DA. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):19–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
 7. Ставицкая НВ, Фелькер ИГ, Жукова ЕМ, Тлиф АИ, Докторова НП, Кудлай ДА. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(7):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
 - Stavitskaya NV, Felker IG, Zhukova EM, Tlif AI, Doktorova NP, Kudlay DA. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
 8. Пирогова НД, Лешок СН, Щипунова ЛВ, Белобородова НГ. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(10):53–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>.
 - Pirogova ND, Leshok SN, Schipunova LV, Beloborodova NG. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(10):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>.
 9. Данилова ТИ, Корнеев ЮВ, Кудлай ДА, Николенько НЮ. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области). *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.
 - Danilova TI, Korneev YuV, Kudlay DA, Nikolenko NYu. Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(9):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.
 10. Жукова ЕМ, Кульчавеня ЕВ. Эффективность и безопасность комбинированной терапии, включающей бедаквилин, у мультиморбидного ВИЧ-позитивного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(6):53–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-53-58>.
 - Zhukova EM, Kulchavenya EV. Efficacy and safety of combination therapy with bedaquiline in a multimorbid HIV positive patient with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(6):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-53-58>.
 11. Русских ОЕ, Савинцева ЕВ, Кудлай ДА, Кривошеева ЖИ. Эффективность и безопасность применения препарата бедаквилин в режимах лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской Республике. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(2):80–86. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>.
 - Russkikh OE, Savintseva EV, Kudlay DA, Krivosheeva ZI. Efficacy and safety of bedaquiline in treatment regimens in patients TB/HV co-infection in the Udmurt Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(2):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>.
 12. Панова ЛВ, Овсянкина ЕС, Хитева АЮ, Крушинская ЕА. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(7):56–60. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60>.
 - Panova LV, Ovsyankina ES, Khiteva AY, Krushinskaya EA. Experience of using two courses of bedaquiline in the adolescent with extensive drug resistant fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(7):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60>.
 13. Данилова ТИ, Бармина НА, Борисова ЕС, Максимова ЛА, Корнеев ЮВ. Опыт применения препарата бедаквилин у ребенка раннего возраста с лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне первичного иммунодефицита. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(8):47–53. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-47-53>.
 - Danilova TI, Barmina NA, Borisova ES, Maksimova LA, Kornev YuV. Experience of using bedaquiline in a young child with drug resistant tuberculosis and concurrent primary immunodeficiency. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(8):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-47-53>.
 14. Панова ЛВ, Овсянкина ЕС, Крушинская ЕА, Хитева АЮ, Пискунова ОА. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(10):35–39. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39>.
 - Panova LV, Ovsyankina ES, Krushinskaya EA, Khiteva AY, Piskunova OA. Efficacy and safety of short course chemotherapy regimens in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistant respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(10):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39>.
 15. Васильева ИА, Самойлова АГ, Рудакова АВ, Ловачева ОВ, Глебов КА, Черноусова ЛН. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.
 - Vasilyeva IA, Samoylova AG, Rudakova AV, Lovacheva OV, Glebov KA, Chernousova LN. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.
 16. Николенько НЮ, Кудлай ДА, Докторова НП. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(2):235–248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089>.
 - Nikolenko NYu, Kudlay DA, Doktorova NP. Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(2):235–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089>.
 17. Николенько НЮ, Кудлай ДА, Борисов СЕ, Санникова ТЕ, Докторова НП. Оценка клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(2):162–175. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.179>.
 - Nikolenko NYu, Kudlay DA, Borisov SE, Sannikova TE, Doktorova NP. Clinical and economic evaluation of various etiotropic chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(2):162–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.179>.
 18. Перетоккина ИВ, Крылова ЛЮ, Михайлова ЮД, Сафонова СГ, Макарова МВ. Определение минимальных ингибирующих концентраций бедаквилина для оценки лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(6):64–65. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-64-65>.
 - Peretokina IV, Krylova LYu, Mikhaylova YuD, Safonova SG, Makarova MV. Determination of minimal inhibiting concentrations of bedaquiline for drug susceptibility testing. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(6):64–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-64-65>.
 19. Перецманас ЕО, Зубиков ВС, Панова АЕ, Грачева АН, Казюлина АА, Герасимов ИА. Перспективы применения препаратов с известной противотуберкулезной активностью в составе костного цемента для лечения туберкулезных артритов. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(9):27–33. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-27-33>.
 - Peretsmanas EO, Zubikov VS, Panova AE, Gracheva AN, Kazyulina AA, Gerasimov IA. Prospects for adding drugs with known anti-tuberculosis activity to the composition of bone cement for treatment of tuberculous arthritis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(9):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-27-33>.
 20. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
 21. Kim JH, Kwon OJ, Kim YS, Park MS, Hwang S, Shim TS. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation. *Respir Investig*. 2020;58(1):45–51. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.08.004>.
 22. Можокина ГН, Самойлова АГ, Васильева ИА, Русских АЕ. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(8):54–64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>.
 - Mozhokina GN, Samoylova AG, Vasilyeva IA, Russkikh AE. Medications for Short-Course Chemotherapy of Drug Resistant Tuberculosis and Their Effect on the Host. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(8):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Н. Кондакова, А.В. Елькин
 Концепция и дизайн исследования – М.Н. Кондакова
 Написание текста – М.Н. Кондакова, К.Г. Тярсова
 Сбор и обработка материала – Р.Г. Ковалева
 Обзор литературы – М.Н. Кондакова, С.М. Хорькова
 Перевод на английский язык – С.М. Хорькова
 Анализ материала – Р.Г. Ковалева, К.Г. Тярсова, А.В. Елькин
 Статистическая обработка – Р.Г. Ковалева
 Редактирование – Р.Г. Ковалева
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Елькин

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina N. Kondakova, Alexey V. Elkin
 Study concept and design – Marina N. Kondakova
 Text development – Marina N. Kondakova, Klara G. Tyarasova
 Collection and processing of material – Raisa G. Kovaleva
 Literature review – Marina N. Kondakova, Sofia M. Khorkova
 Translation into English – Sofia M. Khorkova
 Material analysis – Raisa G. Kovaleva, Klara G. Tyarasova, Alexey V. Elkin
 Statistical processing – Raisa G. Kovaleva
 Editing – Raisa G. Kovaleva
 Approval of the final version of the article – Alexey V. Elkin

Информация об авторах:

Кондакова Марина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; marina.n.kondakova@gmail.com
Ковалева Раиса Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; achr2012@yandex.ru
Тярсова Клара Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; tkg30@yandex.ru
Елькин Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; aleksei.elkin@szgmu.ru
Хорькова Софья Михайловна, студент лечебного факультета, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Sophegreen2012@yandex.ru

Information about the authors:

Marina N. Kondakova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; marina.n.kondakova@gmail.com
Raisa G. Kovaleva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; achr2012@yandex.ru
Klara G. Tyarasova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; tkg30@yandex.ru
Alexey V. Elkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; aleksei.elkin@szgmu.ru
Sofia M. Khorkova, Student of the Faculty of Medicine, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Sophegreen2012@yandex.ru