



Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом

Е. П. МЫШКОВА¹, Т. И. ПЕТРЕНКО², Т. А. КОЛПАКОВА^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность и безопасность различных схем противотуберкулезной терапии туберкулеза легких с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью в интенсивной фазе лечения, проводимой не менее 8 мес.

Материалы и методы. Выполнено одноцентровое когортное проспективно-ретроспективное клиническое исследование, в которое включено 166 пациентов от 18 до 70 лет с активным туберкулезом легких с доказанной МЛУ микобактерий туберкулеза, получавших химиотерапию по IV, V режимам. Схема лечения пациентов I группы ($n = 96$) включала современные противотуберкулезные препараты (ПТП) – бедаквилин, линезолид, респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), циклосерин, пиразинамид, а также перхлорзон в дозе 8–10 мг/кг, 1 раз в сутки после еды в течение интенсивной фазы лечения, то есть не менее 8 мес. Пациенты II группы ($n = 70$) получали респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), аминогликозид (амикацин), циклосерин, пиразинамид, этамбутол, протиионамид.

Результаты. Через 3 мес. лечения симптомы интоксикации исчезли у 22 (81,5%) больных I группы и лишь у 41 (61,2%) – II группы ($p = 0,04$; ТТФ). У пациентов I группы по сравнению со II группой отмечена нормализация температуры тела в более короткие сроки: 2,8 и 4,3 нед. соответственно ($p < 0,05$). К окончанию интенсивной фазы лечения (8 мес.) прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральными методами, определялось чаще у больных I группы в сравнении со II группой (85 и 80%, $p_{\chi^2} = 0,003$). Нежелательные реакции (НР) на ПТП в I группе наблюдались значительно чаще, чем во II группе: гастроэнтерологические НР ($p_{\chi^2} = 0,05$), кардиологические НР ($p_{\text{ТТФ}} = 0,05$), эндокринологические НР ($p_{\text{ТТФ}} = 0,05$). Наблюдали тенденцию к более частой встречаемости нейротоксических НР в I группе ($p_{\text{ТТФ}} = 0,06$). Ототоксические НР чаще наблюдались в группе II, где в режимах лечения были аминогликозиды ($p_{\chi^2} = 0,05$). Для сохранения адекватного IV или V режима химиотерапии на протяжении длительного курса большим МЛУ-туберкулезом необходимы непрерывный мониторинг НР, назначение двух или трех ПТП внутривенно и своевременное проведение терапии по ликвидации проявлений НР.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, современные противотуберкулезные препараты, перхлорзон, бедаквилин, линезолид, нежелательные побочные реакции

Для цитирования: Мышкова Е. П., Петренко Т. И., Колпакова Т. А. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 35-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>

Comparative Analysis of Efficacy and Safety of Various Anti-tuberculosis Therapy Regimens in Patients with MDR/XDR Tuberculosis

Е. П. МЫШКОВА¹, Т. И. ПЕТРЕНКО², Т. А. КОЛПАКОВА^{1,2}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens for multiple drug resistant (MDR) and extensive drug resistant pulmonary tuberculosis in the intensive phase of treatment lasting for 8 months minimum.

Subjects and Methods. A single-center cohort prospective-retrospective clinical study was conducted, which included 166 patients aged 18 to 70 years with active pulmonary tuberculosis and proven MDR of *Mycobacterium tuberculosis*, who received chemotherapy according to regimens IV and V. The treatment regimen of patients in Group I ($n = 96$) included modern anti-tuberculosis drugs (TB drugs) – bedaquiline, linezolid, respiratory fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacine), cycloserine, pyrazinamide, and perchlorzone at a dose of 8–10 mg/kg, 1 time per day after meals during the intensive phase of treatment, that was at least 8 months. Patients from Group II ($n = 70$) received a respiratory fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacine), aminoglycoside (amikacin), cycloserine, pyrazinamide, ethambutol, and prothionamide.

Results. After 3 months of treatment, symptoms of intoxication disappeared in 22 (81.5%) patients in Group I, and only 41 (61.2%) in Group II ($p = 0.04$; TTF). In patients of Group I versus Group II, the body temperature returned to normal within a shorter time: 2.8 and 4.3 weeks, respectively ($p < 0.05$). By the end of the intensive phase of treatment (8 months), sputum conversion confirmed by culture was observed more often in patients of Group I compared to Group II (85 and 80%, $p_{\chi^2} = 0.003$). Adverse events (AE) caused by TB drugs in Group I were observed significantly more often versus Group II: gastroenterological adverse events ($p_{\chi^2} = 0.05$), cardiac adverse events ($p_{\text{TTP}} = 0.05$), and endocrinological adverse events ($p_{\text{TTP}} = 0.05$). Neurotoxic AEs tended to develop more often in Group I ($p_{\text{TTP}} = 0.06$). Ototoxic AEs were more frequently observed in Group II where the treatment regimens included aminoglycosides ($p_{\chi^2} = 0.05$). To maintain adequate chemotherapy regimens IV or V over long-term treatment,

MDR tuberculosis patients need continuous monitoring of AEs, intravenous administration of two or three TB drugs, and timely therapy to manage manifestations of AEs.

Key words: multiple drug resistant tuberculosis, modern anti-tuberculosis drugs, perchlozone, bedaquiline, linezolid, adverse events

For citations: Myshkova E. P., Petrenko T. I., Kolpakova T. A. Comparative analysis of efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 35-40 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>

Для корреспонденции:
Мышкова Елена Павловна
E-mail: info@nsk-niit.ru

Correspondence:
Elena P. Myshkova
Email: info@nsk-niit.ru

Лекарственно-устойчивый туберкулез в мире является в последние годы одной из основных причин недостаточного улучшения эпидемиологических показателей [5]. Несмотря на тот факт, что Россия вышла из списка стран с высоким бременем туберкулеза, в отношении туберкулеза с множественной или широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ) по абсолютным показателям остается на третьем месте в мире (после Индии и Китая), а в процентном отношении – на первом, намного опережая другие страны [10]. Проблема МЛУ/ШЛУ-ТБ и тотальной лекарственной устойчивости стоит особенно остро: больные в стандартном режиме длительное время должны одновременно принимать 5 химиопрепаратов (весьма токсичных) и более и параллельно – другие препараты, связанные с предотвращением и купированием нежелательных реакций (НР) на препараты и с сочетанием заболеваний, например очень часто – с ВИЧ-инфекцией [2, 3].

Нередко лечение МЛУ/ШЛУ-ТБ остается неэффективным [7, 10]. В 2021 г. на специальном заседании Российского общества фтизиатров были пересмотрены клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых, 2020», обсуждены новые стандарты лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ с учетом оптимизации схем лечения, где применяются современные противотуберкулезные препараты (ПТП).

За последние несколько лет на рынок РФ вышли 4 новых противотуберкулезных средства, а фтизиатрическая служба уже вплотную столкнулась с новой проблемой – лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) практически ко всем известным ПТП, включая современные [1, 8, 11]. Создание новых ПТП – это проблема не только научно-поискового потенциала, но и огромных финансовых вложений. Поэтому выход на рынок каждого нового ПТП для этиотропного лечения – это огромное событие для фтизиатрического сообщества. За последнее десятилетие при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза начали применять линезолид, бедаквилин и отечественный препарат перхлозон (зарегистрирован в РФ в 2013 г.). Дизайн проведенных ранее клинических исследований препарата перхлозон содержал два существенных недостатка. Во-первых, перхлозон назначался лишь в течение 3-6 мес., а интенсивная фаза химиотерапии МЛУ/ШЛУ-ТБ,

как известно, составляет не менее 8 мес., общий курс лечения – не менее 20 мес. [4, 6, 9]. Во-вторых, не изучены эффективность и переносимость схемы лечения, содержащей сразу три новых ПТП – линезолид, бедаквилин и перхлозон. Таким образом, поиск оптимальных комбинаций современных этиотропных средств, новых схем лечения является весьма актуальным.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность различных схем противотуберкулезной терапии туберкулеза легких с МЛУ или ШЛУ в интенсивной фазе лечения, проводимой не менее 8 мес.

Материалы и методы

Одноцентровое когортное проспективно-ретроспективное исследование проводилось на базе терапевтических отделений ФГБУ «ННИИТ». В исследование включено 166 пациентов в соответствии с критериями включения, которыми являлись: активный туберкулез легких; доказанная МЛУ/ШЛУ МБТ; отсутствие показаний для оперативного лечения на момент скрининга; возраст от 18 до 70 лет; подписанное согласие на участие в клиническом исследовании. Критериями невключения были: сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, беременность и кормление грудью.

Исследуемым пациентам назначали 5-6 ПТП, из которых 2-3 препарата вводили внутривенно капельно. Пациенты I группы ($n = 96$) получали химиотерапию с учетом лекарственной чувствительности МБТ с включением современных ПТП. В схемах использовали бедаквилин, линезолид, респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), циклосерин, перхлозон, пиразинамид. Эти препараты составляли ядро комбинации. В случае невозможности включения каких-либо из перечисленных препаратов в схему лечения включали другие ПТП – этамбутол, протионамид, ПАСК, имипенем + циластатин в сочетании с амоксициклавом. Пациенты II группы ($n = 70$) получали химиотерапию с учетом лекарственной чувствительности МБТ, в схемах использовали респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), аминогликозид (амикацин), циклосерин, пиразинамид, этамбутол, протионамид. В случае невозможности включения какого-либо из

перечисленных препаратов в схему лечения включали другие ПТП, чаще всего ПАСК.

Препарат перхлозон назначался больным I группы через 1 нед. пребывания в стационаре по завершении обследования. Способ применения заключался в пероральном приеме рассчитанной терапевтической дозы препарата 8-10 мг/кг 1 раз в сутки после еды, запивая 100 мл воды, курс продолжался в течение всей интенсивной фазы лечения, то есть не менее 8 мес.

Пациентам обеих групп проводили первичные и ежемесячные контрольные исследования в соответствии с действующими нормативными документами. При поступлении всем больным проводили исследование ЛУ МБТ молекулярно-генетическим методом с определением ЛУ к изониазиду, рифампицину, офлоксацину. Определение ЛУ выделенных МБТ к этим и остальным ПТП выполняли путем посева на жидкие питательные среды. Все исследования и методики лечения проведены в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения и принципами Хельсинской декларации (Женева, 1983). Научное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России.

При оценке эффективности лечения учитывали сроки купирования или уменьшения симптомов интоксикации, прекращения бактериовыделения. Изменения рентгенологической картины регистрировали на основании темпов рассасывания специфического процесса, уменьшения или закрытия полостей распада. В зависимости от динамики клинических, рентгенологических, лабораторных данных результаты оценивали следующим образом: «значительное улучшение» – исчезновение симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада; «улучшение» – ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, выраженное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада; «без динамики» – сохранение воспалительных и деструктивных изменений в легких при уменьшении или стабильном состоянии клинических проявлений заболевания и интенсивности бактериовыделения; «прогрессирование» – ухудшение показателей клинического статуса, нарастание воспалительных изменений в легочной ткани.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента, χ^2 Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди пациентов I группы мужчин было 66, а во II группе – 45 чел. ($p_{\chi^2} = 0,55$), по возрасту различий

также не отмечалось, $p = 0,34$ (U Манна – Уитни), средний возраст $38,6 \pm 1,09$ и $37,4 \pm 1,4$ года соответственно.

По клиническим формам туберкулеза легких состав больных был однородным, превалировала фиброзно-кавернозная форма (у 42 пациентов в I группе и у 27 – во II группе, $p_{\chi^2} = 0,5$), инфильтративная форма у 28 в I группе и 29 во II группе ($p_{\chi^2} = 0,1$), диссеминированная форма у 12 в I группе и у 9 во II группе ($p_{\chi^2} = 0,1$), казеозная пневмония у 6 в I группе и 2 во II группе (рТТФ = 0,27), туберкулемы у 2 в I группе и у 3 во II группе (рТТФ = 0,35). Обе группы сопоставимы по полу, возрасту, клиническим формам туберкулезного процесса у пациентов.

У 56 пациентов в I группе и у 41 во II группе выявлена МЛУ МБТ ($p_{\chi^2} = 0,97$), в остальных случаях – ШЛУ МБТ. Всего у пациентов зарегистрировано более 15 вариантов различных сочетаний ПТП основного и резервного ряда, к которым была определена ЛУ МБТ, что обусловило сложность подбора индивидуальной адекватной этиотропной терапии для пациентов. Достоверных различий в распределении пациентов по спектру ЛУ МБТ между группами не установлено.

Сопутствующие заболевания отмечены у 85 из I группы и у 62 из II группы ($p_{\chi^2} = 0,9$). Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), оказывающие неблагоприятное влияние на течение туберкулеза и на переносимость ПТП, зарегистрированы у пациентов I группы значимо чаще, чем II ($p_{\chi^2} = 0,04$). Среди заболеваний ЖКТ преобладала язвенная болезнь (в 13,7% случаев), которая из всех гастроэнтерологических заболеваний в наибольшей степени затрудняет проведение специфической терапии. Также получены различия по частоте встречаемости заболеваний дыхательной системы ($p_{\chi^2} = 0,03$) (табл. 1).

Сопоставление критериев эффективности терапии выявило лучшие результаты у пациентов I группы. Так, через 3 мес. интенсивной фазы лечения симптомы интоксикации исчезли у 22 (81,5%) больных I группы и лишь у 41 (61,2%) – II группы ($p_{\text{ТТФ}} = 0,04$). У пациентов I группы по сравнению со II группой отмечена нормализация температуры тела в более короткие сроки: 2,8 и 4,3 нед. соответственно ($p < 0,05$).

Оценка динамики абациллирования проведена у пациентов I и II групп, имевших бактериовыделение на момент включения в исследование. Известно, что положительный исход туберкулеза легких с МЛУ МБТ ассоциируется со сроками прекращения бактериовыделения [9]. К окончанию интенсивной фазы лечения (8 мес.) прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральными методами, наступало чаще у больных I группы в сравнении со II группой (85 и 80%, $p_{\chi^2} = 0,003$).

Что касается инволюции специфических изменений в легочной ткани, то частота рассасывания

Таблица 1. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов сравниваемых групп

Table 1. Frequency of concurrent conditions in the patients from the compared group

Сопутствующие заболевания	I группа, n = 85		II группа, n = 62		p	Метод статистики
	абс.	%	абс.	%		
ВИЧ-инфекция	9	4,8	1	0,8	0,1	ТТФ
Заболевания дыхательной системы	32	16,9	13	10,2	0,03	χ^2
Заболевания эндокринной системы	13	6,9	11	8,7	0,6	χ^2
Заболевания ЖКТ	31	16,4	19	15,0	0,04	χ^2
Хронический вирусный гепатит В и/или С	22	11,6	11	8,7	0,2	χ^2
Заболевания сердечно-сосудистой системы	14	7,4	15	11,8	0,2	χ^2
Заболевания нервной системы	14	7,4	9	7,1	0,1	ТТФ

очаговых и инфильтративных изменений, закрытия полостей распада в сравниваемых группах значимо не различалась ($p_{\chi^2} > 0,05$). Это объясняется тем, что в отделениях ННИИТ находятся наиболее сложные для излечения случаи туберкулеза легких. Во время проведения интенсивной фазы лечения в случаях сохранения полостных изменений в легких пациентов удалось подготовить к проведению различных хирургических вмешательств. Преимущественно выполняли остеопластическую торакопластику и клапанную бронхоблокацию.

Эффективность непосредственных результатов комплексного лечения больных оценивали к окончанию срока интенсивной фазы лечения (к 8 мес.): «значительное улучшение» произошло у 52 пациентов I группы и 57 пациентов II группы, «улучшение» отмечено у 30 в I группе и лишь у 8 во II группе, «без изменений» зарегистрировано у 13 пациентов I группы и лишь у 2 во II группе, «ухудшение» наблюдалось лишь у 1 пациента I группы и у 3 пациентов II группы. Летальных исходов за этот период в группах не было. Таким образом, результаты лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ в интенсивную фазу химиотерапии были лучше у больных, получавших схемы, включавшие новые ПТП, по сравнению с больными, которые этих препаратов не получали ($P = 0,0002$; расчет значения P-величины проведен с помощью метода Монте-Карло) (табл. 2).

Различия в переносимости комбинации ПТП в I и II группах были статически значимы. О переносимости противотуберкулезной химиотерапии судили по клинической симптоматике, результатам лабораторных, инструментальных исследова-

ний. Проведенный мониторинг показал, что НР на ПТП в I группе наблюдались значимо чаще, чем во II группе: гастроэнтерологические НР ($p_{\chi^2} = 0,05$), кардиологические НР ($p_{\text{ТТФ}} = 0,05$), эндокринологические НР ($p_{\text{ТТФ}} = 0,05$). Наблюдалась тенденция к более частой встречаемости нейротоксических НР в I группе по сравнению со II группой ($p_{\text{ТТФ}} = 0,06$) (табл. 3). Ототоксические НР чаще наблюдались во II группе, где в схеме лечения использовали аминоксиды ($p_{\chi^2} = 0,05$).

При анализе переносимости схем химиотерапии с включением новых ПТП средняя масса тела пациентов I группы была $62,6 \pm 1,3$ кг. Средняя доза препарата перхлозона – 602 ± 18 мг. Доза перхлозона была снижена в связи с развитием НР у 12/96 (14%) пациентов до 400 мг/сут, еще в связи с развитием НР этот препарат был отменен временно у 8/96 (9%) человек и у 8/96 (9%) больных отменен полностью. Следует отметить, что в обеих группах у пациентов с обострением хронического гастрита или язвенной болезни ни в одном случае не потребовалось отмены всех ПТП, что было возможно благодаря внутривенному капельному введению некоторых препаратов и адекватной терапии сопровождения, содержавшей спазмолитики, ферменты, прокинетики.

Заключение

Наиболее эффективная схема химиотерапии при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ МБТ: бедаквлин, линезолид, левофлоксацин/моксифлоксацин, перхлозон, циклосерин, пипразинамид. Схемы противотуберкулезной терапии лекарственно-устой-

Таблица 2. Сравнительная оценка эффективности противотуберкулезной терапии у пациентов сравниваемых групп на момент окончания интенсивной фазы лечения

Table 2. Comparative evaluation of efficacy of anti-tuberculosis therapy in patients of the compared groups at the end of the intensive phase of treatment

Результат лечения	I группа, n = 96	II группа, n = 70	p	Метод статистики
Значительное улучшение	52	57	0,0002	Тест Фишера, расчет значения P-величины с помощью метода Монте-Карло
Улучшение	30	8		
Без изменений	13	2		
Ухудшение	1	3		

Таблица 3. Частота НР на ПТП у пациентов сравниваемых групп во время интенсивной фазы химиотерапии
Table 3. Frequency of AEs to TB drugs in patients of the compared groups during the intensive phase of chemotherapy

Нежелательные реакции (НР)	I группа, n = 82		II группа, n = 48		p	Метод статистики
	абс.	%	абс.	%		
Гастроэнтерологические	45	22,5	18	19,1	0,05	χ^2
Аллергические	28	14,0	13	13,8	0,4	χ^2
Кардиологические	17	8,5	4	4,3	0,05	ТТФ
Нейротоксические	27	13,5	9	9,6	0,06	ТТФ
Метаболические	21	10,5	17	18,1	0,2	χ^2
Опорно-двигательные	13	6,5	11	11,7	0,2	χ^2
Ототоксические	3	1,5	6	6,4	0,05	χ^2
Вестибулотоксические	8	4,0	2	2,1	0,2	ТТФ
Гематологические	4	2,0	1	1,1	0,04	ТТФ
Нефротоксические	13	6,5	4	4,3	0,17	ТТФ
Эндокринологические	10	5,0	1	1,1	0,04	ТТФ
Офтальмологические	0	0,0	3	3,2	0,14	ТТФ
Гепатотоксические	11	5,5	5	5,3	0,14	ТТФ

чивого туберкулеза легких, содержащие эти ПТП, позволяют:

- 1) сократить сроки нормализации температуры тела ($p < 0,05$),
- 2) улучшить показатели стойкого прекращения бактериовыделения, что способствует предотвращению распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Для проведения химиотерапии на протяжении основного курса лечения необходим непрерывный мониторинг НР с контролем функций и состояния НР с контролем функций и состояния желудочно-кишечного тракта, эндокринной, сердечно-сосудистой, нервной систем, который позволяет своевременно назначить терапию сопровождения, сохраняя высокую приверженность пациентов лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Рудакова А. В. и др. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 7-16. – DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-6-14.
2. Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Покровская А. В. и др. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 46-53. – DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53.
3. Колпакова Т. А. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза // Бюллетень Восто-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 2. – С. 48-51.
4. Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А., Скорняков С. Н. и др. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 18. – С. 1288-1295.
5. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-17.
6. Николаева С. В. Опыт применения противотуберкулезного препарата перхлорзон у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 64-68.
7. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). – Новосибирск: ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, 2021. – 92 с.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rudakova A.V. et al. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 7-16. (In Russ.) doi:10.21292/2075-1230-2018-96-6-14.
2. Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Pokrovskaya A.V. et al. The safety of treatment of multiple drug resistant tuberculosis in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 3, pp. 46-53. (In Russ.) doi:10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53.
3. Kolpakova T.A. The issue of co-morbidity in pulmonary tuberculosis signs. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2011, no. 2, pp. 48-51. (In Russ.)
4. Kildyusheva E.I., Egorov E.A., Skorniyakov S.N. et al. The clinical effectiveness of new drugs in treatment regimens of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *RMJ*, 2017, vol. 25, no. 18, pp. 1288-1295. (In Russ.)
5. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.)
6. Nikolaeva S.V. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with perchloron in Buryatia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 10, pp. 64-68. (In Russ.)
7. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy)*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, FGBU NNIIT Minzdrava Rossii Publ., 2021, 92 p.

8. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
9. Чернохаева И. В., Павлова М. В., Старшинова А. А. и др. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлозон) // Практическая Медицина. – 2015. – Т. 88. – № 3. – С. 81-85.
10. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C. U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // J. Antimicrob. Chemother. – 2020. – Vol. 75, № 8. – P. 2031-2043. – doi: 10.1093/jac/dkaa136. PMID: 32361756; PMCID: PMC7825472.
8. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
9. Chernokhaeva I.V., Pavlova M.V., Starshinova A.A. et al. Therapy efficacy of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance when using thioureidoiminomethylpyridinium (perchlozon). *Prakticheskaya Meditsina*, 2015, vol. 88, no. 3, pp. 81-85. (In Russ.)
10. Global tuberculosis report 2019. Geneva, World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2020, vol. 75, no. 8, pp. 2031-2043. doi: 10.1093/jac/dkaa136. PMID: 32361756; PMCID: PMC7825472.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д.81А.

Мышкова Елена Павловна
заведующая отделением.
Тел.: 203-85-80.
E-mail: info@nsk-niit.ru

Колпакова Татьяна Анатольевна
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.
E-mail: t.a.Kolpakova@yandex.ru

Петренко Татьяна Игоревна
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
фтизиопульмонологии лечебного факультета.
630091, г. Новосибирск, просп. Красный, д. 52.
E-mail: tipetrenko@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040.

Elena P. Myshkova
Head of Department.
Phone: 203-85-80.
Email: info@nsk-niit.ru

Tatiana A. Kolpakova
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.
Email: t.a.Kolpakova@yandex.ru

Tatiana I. Petrenko
Novosibirsk State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiopulmonology
Department, General Medicine Faculty.
52, Krasny Ave.,
Novosibirsk, 630091.
Email: tipetrenko@gmail.com

Поступила 23.10.2021

Submitted as of 23.10.2021