

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДН 616-002.5.5:579.873.21:615.281.873.21]-08(476)

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-8-5-14

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

*Е. М. СКРЯГИНА¹, Г. Л. ГУРЕВИЧ¹, В. В. СОЛОДОВНИКОВА¹, М. И. ДЮСЬМИКЕЕВА¹, С. Б. СЕТКИНА², Д. М. ЖУРКИН³*¹ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь²РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», г. Минск, Беларусь³УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Цель исследования: характеристика профиля эффективности и безопасности использования новых противотуберкулезных лекарственных средств у пациентов с туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ когорты из 300 пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и высокой долей широкой лекарственной устойчивости, получавших новые и перепрофилированные противотуберкулезные лекарственные средства, в Республике Беларусь. Для описания когорты использовали группы переменных для характеристики профиля эффективности и профиля безопасности новых противотуберкулезных лекарственных средств.

Результаты исследования. Продемонстрирован высокий уровень терапевтической эффективности в исследованной когорте, а также достаточно благоприятный профиль безопасности новых режимов.

Ключевые слова: туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, новые противотуберкулезные препараты, профиль эффективности и безопасности, бедаквилин

Для цитирования: Скрягина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсьмикеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-5-14

EXPERIENCE OF TREATING MULTIPLE AND EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS WITH NEW REGIMENS IN BELARUS REPUBLIC

*Е. М. SKRYAGINA¹, G. L. GUREVICH¹, V. V. SOLODOVNIKOVA¹, M. I. DYUSMIKEEVA¹, S. B. SETKINA², D. M. ZHURKIN³*¹Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus²Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus³Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

The objective of the study: to describe the efficiency and safety of new anti-tuberculosis drugs when treating tuberculosis patients with drug resistance.

Subjects and methods. In Belarus, the retrospective and prospective analyses were performed in the cohort of 300 patients with multiple drug resistance and high rates of extensive drug resistance, who were treated with new drugs and drugs which were started to be used for the treatment of tuberculosis. In order to describe the cohort, blocks of variables were used to specify the efficiency and safety profiles of new anti-tuberculosis drugs.

Results of the study. The high level of therapeutic efficiency of new regimens and their fairly favorable safety profile were demonstrated in the cohort.

Key words: tuberculosis with multiple and extensive drug resistance, new anti-tuberculosis drugs, profile of efficiency and safety, bedaquiline

For citations: Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Dyusmikееva M.I., Setkina S.B., Zhurkin D.M. Experience of treating multiple and extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 8, P. 5-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-5-14

Туберкулез (ТБ) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения в странах Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). По последним оценкам, в 2015 г. в регионе было зарегистрировано около 323 000 (36 на 100 тыс. населения) новых случаев и рецидивов ТБ и 32 000 (3,5 на 100 тыс. населения) смертей, главным образом в странах Восточной и Центральной Европы. Последние 15 лет число новых случаев ТБ снижалось в среднем на 4,5% в год, но проблема ТБ по-прежнему остается высокоприоритетной [7].

ТБ в регионе все труднее поддается лечению. Показатель успешного лечения впервые выявленных

пациентов и пациентов с рецидивами ТБ, зарегистрированных в 2014 г., составил 76,0%, а пациентов, проходящих повторное лечение, отличных от пациентов с рецидивами ТБ, – 63,0% [2].

Возникновение устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) и, в частности, выявление случаев заболевания ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) стало основной проблемой здравоохранения в ряде стран и препятствием на пути к эффективному глобальному контролю над ТБ.

Показатель успешного лечения пациентов с МЛУ-ТБ остается ниже заложенного в Плане действий по борьбе с ТБ в Европейском регионе ВОЗ

на 2016-2020 гг. целевого показателя в 75,0%. Лишь 49,0% пациентов, которым в 2012 г. был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, были успешно пролечены [5].

В Республике Беларусь отмечается неблагоприятная ситуация по МЛУ-ТБ. Согласно данным ВОЗ, в 2015 г. показатель МЛУ среди вновь выявленных пациентов составил 37,0%, а среди ранее проходивших лечение – 69%. Из пациентов, которым в 2012 г. был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, лишь чуть больше половины (54,0%) были успешно пролечены [1].

Стремительное развитие лекарственной устойчивости возбудителя представляет собой серьезную угрозу контролю за ТБ в мире. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до полумиллиона новых случаев ТБ с МЛУ возбудителя. Существующие схемы лечения МЛУ-ТБ далеки от удовлетворительных: общая продолжительность составляет 20 мес. и более и требует ежедневного приема лекарственных средств, которые являются более токсичными, чем используемые для лечения ТБ с лекарственной чувствительностью возбудителя, а также имеют высокую стоимость. Среди пациентов с МЛУ-ТБ во всем мире в 2009 г. зафиксировано успешное лечение только 48,0%, в основном из-за высокой частоты гибели пациентов (15,0%) и потери для наблюдения (28,0%), что также, как правило, обусловлено развитием нежелательных реакций, среди других факторов. В подгруппе из 200 пациентов, страдающих ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), в 14 странах успех лечения в целом был достигнут всего у 33,0% пациентов, а 26,0% пациентов умерли. Решение данной значимой медицинской и социальной проблемы потребовало внедрения новых ПТЛС, которые помогут обеспечить пациентов более эффективным, безопасным и более коротким режимом лечения при меньшей стоимости [6].

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в исследовании и разработке новых лекарственных средств и схем лечения ТБ. Два новых препарата – бедаквилин и деламаид – получили одобрение регулирующих органов при ускоренных процедурах регистрации Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) США и Европейского медицинского агентства (EMA). Решение о регистрации новых противотуберкулезных препаратов по результатам клинических испытаний фазы IIb, на основании ограниченных данных по профилю эффективности и безопасности, было обусловлено высоким уровнем медико-социальной значимости внедрения новых препаратов в схемы лечения МЛУ-ТБ [3].

Внедрение новых препаратов, при ограниченном объеме данных о них, для широкого применения в медицинских программах сопряжено с необходимостью решения на уровне стран ряда задач. Это контроль правильности применения этих препаратов, мониторинг безопасности пациентов, фармаконад-

зор, что обеспечит гарантии максимального уровня пользы для пациентов и медицинской программы при минимальном уровне рисков для пациентов и дальнейшего развития лекарственной устойчивости возбудителя. Выполнение данных задач потребовало реализации комплекса мер, которые включали доработку законодательной базы, обеспечение ответственности клиничко-лабораторной и инструментальной базы, обучение персонала, внедрение новых процедур мониторинга пациентов, разработку и внедрение активного мониторинга безопасности пациентов [4].

Цель исследования: характеристика профиля эффективности и безопасности использования новых ПТЛС у пациентов с ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ когорты пациентов ($n = 300$), получавших новые и перепрофилированные ПТЛС в Республике Беларусь в период с 2015 г. по март 2017 г.

Для описания когорты использовали группы переменных, характеризующих эффективность и безопасность новых ПТЛС.

Характеристика профиля эффективности новых ПТЛС включала демографические данные и медицинские показатели (статус бактериовыделения, тип лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), характеристика случая, дата начала лечения и пр.). Оценка зависимости сроков абацеллирования от длительности лечения выполнена по Каплану – Майеру.

Характеристика безопасности новых ПТЛС основывалась на данных о частоте развития и характере нежелательных реакций, частоте развития и характере серьезных нежелательных реакций, характеристике степени тяжести, обратимости, эффективности мер купирования.

Сбор первичной информации по характеристике профиля эффективности осуществляли с помощью пакета Microsoft Excel, сбор первичной информации по характеристике профиля безопасности – с использованием специальной базы данных когортного мониторинга новых ПТЛС, статистическую обработку – с применением пакетов Statistica, EpiInfo.

Результаты исследования

Характеристика половозрастной структуры когорты представлена в табл. 1. Более половины пациентов в когорте имели возраст от 31 года до 50 лет. Средний (\pm стандартное отклонение) возраст пациентов составил $38,00 \pm 12,38$ года. В выборке отмечалось существенное превышение числа пациентов мужского пола 215/300 (71,7%) по сравнению с пациентами женского пола 85/300 (28,3%), что

Таблица 1. Распределение пациентов в когорте по половозрастной структуре

Table 1. Distribution of patients in the cohort as per the age and gender

Пол	Частота абс. (%)						Итого
	11-20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-66 лет	
Мужской	16	41	58	50	46	4	215
Женский	12	20	34	15	2	2	85
Итого	28 (9,3)	61 (20,3)	92 (30,7)	65 (21,7)	48 (16,0)	6 (2,0)	300 (100)

отражало особенности структуры популяции пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ легких.

Когорта была сформирована из пациентов, имеющих легочную локализацию ТБ с подтвержденной МЛУ или ШЛУ МБТ (табл. 2). Большинство пациентов (206/300 пациентов; 68,7%), включенных в когорту, имели ТБ легких с ШЛУ МБТ в фазе распада.

У пациентов когорты встречалась следующая сопутствующая патология: алкогольная зависимость, заболевания сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, почек, психические и эндокринные (сахарный диабет) расстройства, нарушение слуха.

Сформированная выборка по половозрастной структуре, клинической характеристике и сопутствующей патологии являлась репрезентативной в отношении популяции пациентов в стране, имеющих МЛУ/ШЛУ-ТБ и получающих лечение с включением новых противотуберкулезных препаратов.

Для характеристики профиля эффективности новых ПТЛС проанализированы результаты лечения (промежуточные и/или окончательные) и сроки прекращения бактериовыделения в анализируемой когорте пациентов и определены дополнительные детерминанты, влияющие на результаты лечения.

Пациенты когорты получали комбинированную химиотерапию с включением новых противотуберкулезных и перепрофилированных лекарственных средств. Схема лечения пациентов определялась согласно рекомендациям ВОЗ для пациентов с ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Клиническому руковод-

ству по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм» и в соответствии с индивидуальными результатами тестирования возбудителя на лекарственную чувствительность. Схемы комбинированной противотуберкулезной терапии, назначаемые пациентам в когорте, приведены в перечне.

Промежуточную оценку эффективности лечения пациентов при назначении комбинированной терапии проводили по результатам микробиологических исследований мокроты на МБТ.

Согласно нашим данным (табл. 3), у пациентов, включенных в когорту, применение схемы химиотерапии с включением бедаквилина позволило добиться абацеллирования (микроскопия и посев) у 176/300 (58,7%) пациентов на 1-м мес. лечения, через 2 мес. таких пациентов было 214/300 (71,3%), через 6 мес. – 297/300 (99,9%).

Оценка динамики абацеллирования пациентов по Каплану – Майеру при назначении комбинированной терапии с бедаквилином и перепрофилированными лекарственными средствами приведена на рис.

У 3 (1,0%) пациентов когорты не достигнуто абацеллирования по истечении 6 мес. лечения, все пациенты (2 пациента с ШЛУ-ТБ и 1 пациент с МЛУ-ТБ с устойчивостью к ФХ) ранее получали лечение препаратами второго ряда.

Таким образом, в когорте больных МЛУ-ТБ с преобладающей долей ШЛУ-ТБ продемонстрирована высокая эффективность схем лечения с использованием бедаквилина по срокам прекращения бактериовыделения всеми методами.

Таблица 2. Характеристика пациентов по типу лекарственной устойчивости возбудителя и наличию деструкции легочной ткани

Table 2. Description of patients' drug resistance patterns and presence of pulmonary tissue destruction

Характеристики ТБ	Число пациентов	Доля в когорте (%)
МЛУ-ТБ без деструкции	9	3,0
МЛУ-ТБ с деструкцией	2	0,7
Пре-ШЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам) без деструкции	7	2,3
Пре-ШЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам) с деструкцией	28	9,3
Пре-ШЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ с устойчивостью к аминогликозидам) без деструкции	7	2,3
Пре-ШЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ с устойчивостью к аминогликозидам) с деструкцией	5	1,7
ШЛУ-ТБ без деструкции	36	12,0
ШЛУ-ТБ с деструкцией	206	68,7
Итого	300	100

Перечень. Схемы противотуберкулезной терапии**List. Regimens of anti-tuberculosis therapy**

Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Cm
Bdq, Lzd, Cfz, Z, Amx/Clv, Imp
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Z, Amx/Clv, Imp
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Amx/Clv, Imp
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Amx/Clv
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Cm
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Amx/Clv, Imp, Eto, Z
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Km, Z
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Km
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Am
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Cm, Z
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Imp, Z
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Lfx, Z
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Lfx
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Imp, Lfx
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Am, Z
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Imp, Amx/Clv, Eto
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Imp, Amx/Clv, Mxf
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Lfx, Z
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Imp, Am
Bdq, Lzd, Cfz, Trd, Pto

Примечание: Am – амикацин;

Amx/Clv – амоксициллин-клавулат; Bdq – бедаквилин;
Cfz – клофазимин; Cm – капреомицин; Eto – этионамид;
Imp – имипенем; Km – канамицин; Lfx – левофлоксацин;
Lzd – линезолид; Mfx – моксифлоксацин;
Pto – протионамид; Trd – теризидон; Z – пипразинамид

Таблица 3. Сроки прекращения бактериовыделения у пациентов когорты**Table 3. Time of sputum conversion in the patients from the cohort**

Сроки лечения	Пациенты с отрицательными результатами микроскопии и посева мокроты на МБТ (n = 300)	
	абс. (разница с предыдущим сроком)	кумулятивная доля (%)
1-й мес.	176	58,7
2-й мес.	214 (+38)	71,3
3-й мес.	256 (+42)	85,3
4-й мес.	277 (+21)	92,3
5-й мес.	289 (+12)	96,3
6-й мес.	297 (+8)	99,0
Не абацилированы	3	1,0

За период наблюдения нежелательные явления были выявлены у 295/300 (98,3%) пациентов когорты. Нежелательные явления включали появление непреднамеренных неблагоприятных объективных или субъективных симптомов, отклонения значимых лабораторных параметров, появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения. Большая часть наблюдаемых нежелательных

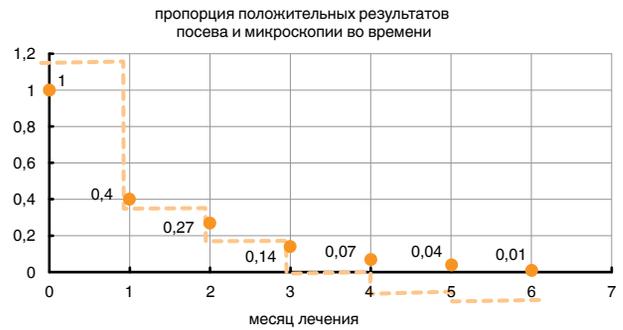


Рис. Пропорция положительных результатов микроскопического и микробиологического исследования на МБТ по Каплану – Майеру у пациентов когорты

Fig. The portion of positive results of microscopy and microbiological tests for *M. tuberculosis* estimated as per Kaplan – Meier in the patients from the cohort

явлений по степени тяжести соответствовала легким или умеренным. Оценку степени тяжести выполняли с использованием шкалы оценки степени тяжести СТСАЕ (Common Terminology Criteria of Adverse Events), v. 4.03. Серьезные нежелательные явления были выявлены у 31/295 (10,5%) пациента (95%-ный ДИ 9,09-12,35). Нежелательные реакции, степень тяжести которых была оценена как тяжелые, были зафиксированы у 98/295 (33,2%) пациентов (95%-ный ДИ 29,92-36,54). Наиболее частыми были нежелательные реакции со стороны гепатобилиарной, сердечно-сосудистой систем, почек и мочевыводящих путей, нарушения метаболизма и обмена веществ. Основная часть нежелательных реакций являлись обратимыми.

Серьезные нежелательные реакции выявлены у 31/295 (10,5%) (95%-ный ДИ 9,09-12,35). Среди них:

- со стороны сердечно-сосудистой системы – у 9/31 (29,0%) пациентов, которые включали удлинение интервала QT, неспецифические изменения на ЭКГ, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность;
- нарушения плазменных концентраций электролитов – у 6/31 (19,0%) пациентов, проявлялись гипомagneмией, гипокалиемией, гипокальциемией;
- нарушения со стороны центральной нервной системы – у 5/31 (16,0%) пациентов, включали судороги с потерей сознания, церебральный инсульт, развитие эпилептического статуса;
- осложнения со стороны почек и мочевыводящих путей (нефропатии) – у 5/31 (16,0%) пациентов;
- осложнения со стороны гепатобилиарной системы (токсический гепатит) – у 3/31 (10,0%) пациентов;

- психиатрические нарушения (психомоторное возбуждение) – у 2/31 (5,0%) пациентов;
- нарушения со стороны иммунной системы (ангионевротический отек) – у 2/31 (5,0%) пациентов.

За время наблюдения было 2 летальных исхода – 2/300 (0,7%). Причиной летального исхода у первого пациента с исходной сердечно-сосудистой

патологией явилось развитие легочно-сердечной недостаточности через 41 день после начала противотуберкулезной химиотерапии. Причиной летального исхода у второго пациента явился тромбоз глубоких вен нижних конечностей через 4 мес. после окончания приема бедаквилина. Причинно-следственная взаимосвязь с приемом бедаквилина была оценена как возможная в первом случае и как сомнительная – во втором.

Основная часть серьезных нежелательных реакций носила обратимый характер, у 29/31 (94,0%) пациентов принятие незамедлительных мер по купированию обеспечило восстановление пациентов.

Частые и очень частые нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы включали изменения деятельности сердца (удлинение интервала QTc, специфические и неспецифические изменения ЭКГ, изменения и нарушения ритма сердца). Наблюдались единичные случаи сердечно-сосудистой недостаточности, инфаркта миокарда, вторичной миокардиодистрофии.

Частота **удлинения интервала QTc** составила 47,8% (141/295; 95%-ный ДИ 42,1-53,5). У большей части пациентов – 124/141 (87,9%) – удлинение интервала QTc имело легкую степень тяжести и интервал не превысил 480 мс. Умеренная степень тяжести удлинения интервала QTc (от 480 до 500 мс) зафиксирована у 6/141 (4,3%), тяжелая степень (≥ 501 мс) выявлена у 9/141 (6,4%) пациентов, у 2 пациентов развилось жизнеугрожающее состояние (табл. 4).

У части пациентов за период наблюдения было неоднократно зафиксировано удлинение интервала QTc: два эпизода – у 20 пациентов, три эпизода – у 6 пациентов. Не наблюдалось отличий по частоте развития удлинения интервала QTc между пациентами мужского и женского пола. Во всех случаях эпизоды удлинения интервала QTc носили обратимый характер, но у 7 пациентов потребовалась приостановка приема бедаквилина. В качестве меры предупреждения развития нарушений ритма сердца выполняли регулярный мониторинг плазменных концентраций

электролитов (калия, магния и кальция) с незамедлительной корректировкой отклонений.

Общая частота выявленных специфических и неспецифических **изменений ЭКГ** составила 76,3% (225/295; 95%-ный ДИ 73,18-79,19) случаев. Основная часть выявленных изменений была отмечена как легкая степень тяжести, у 2 пациентов изменения являлись тяжелыми или носили жизнеугрожающий характер. За период выполнения мониторинга у 27 пациентов изменения ЭКГ были выявлены дважды, у 15 пациентов зафиксировано 3 эпизода, у 4 пациентов – 4 и у 1 – 6 эпизодов.

Частота развития **брадикардии** у пациентов составила 29,3% (66/225; 95%-ный ДИ 26,74-32,41) случаев. Степень тяжести брадикардии у большинства была легкой. За период выполнения мониторинга у 9 пациентов эпизоды брадикардии выявлены дважды, у 3 пациентов – четырежды.

Частота развития **тахикардии** у пациентов составила 32,4% (73/225; 95%-ный ДИ 29,41-36,03) случаев. Степень тяжести тахикардии у большинства пациентов была легкой, у 1 пациента – умеренной тяжести. За период выполнения мониторинга у 15 пациентов эпизоды тахикардии выявлены дважды, у 2 – трижды.

Общая частота иных выявленных **нарушений ритма сердца** составила 39/225 (17,3%; 95%-ный ДИ 14,85-20,21). Иные нарушения ритма сердца включали: нарушение ритма предсердий, нарушение желудочкового ритма, желудочковую экстрасистолию, предсердную экстрасистолию. Основная часть этих изменений была легкой степени тяжести. За период выполнения мониторинга у 5 пациентов нарушения ритма были выявлены дважды, у 2 – трижды. Общая частота случаев проявления блокады правой и левой ножек пучка Гиса, включая случай атриовентрикулярной блокады, составила 8,0% (18/225; 95%-ный ДИ 6,19-10,02). Основная часть выявленных изменений была отмечена как легкая по степени тяжести.

Очень часто нежелательные реакции, наблюдаемые во взаимосвязи с принимаемой противотуберкулезной терапией, были со стороны гепатобилиарной системы. Наиболее частым являлось **повышение активности печеночных ферментов** – у 193/295 (65,4%; 95%-ный ДИ 61,82-68,55). У 16/193 (8,3%) данные отклонения были тяжелой, у 40/193 (20,7%) – умеренной, у 138/193 (71,5%) – легкой степени тяжести. За период выполнения мониторинга у 53 пациентов отклонения активности АЛТ и/или АСТ были выявлены дважды, у 31 – трижды, у 12 пациентов – четырежды. У части пациентов отмечалось изолированное повышение активности АЛТ или АСТ, у 57 пациентов оно было одновременным. У мужчин повышение активности печеночных ферментов наблюдалось чаще, нежели у женщин, в 1,27 раза. Во всех случаях, за исключением 3 пациентов, отклонения активности печеночных ферментов носили обратимый характер, включая 4 случая токсического

Таблица 4. Распределение случаев удлинения интервала QTc по степени тяжести

Table 4. Distribution of cases of QTc prolongation as per degree of severity

Увеличение интервала QTc			
450-480 мс	481-500 мс	≥ 501 мс	≥ 501 мс или > 60 мс от базисного значения и Torsade de Pointes или полиморфная желудочковая тахикардия или симптомы серьезной аритмии
124 пациента	6 пациентов	9 пациентов	2 пациента
От числа пациентов с увеличением интервала QTc, n = 141			
87,9%	4,3%	6,4%	1,4%
От общего числа пациентов с нежелательными реакциями, n = 295			
42,0%	2,0%	3,1%	0,7%

гепатита. В части случаев при легкой степени тяжести отклонений наблюдалась самопроизвольная нормализация активности печеночных ферментов, в остальных случаях мероприятия по купированию проявлений гепатотоксичности способствовали нормализации функции печени.

Общая частота **повышения уровня общего сывороточного билирубина** составила 113/295 (38,3%; 95%-ный ДИ 35,05-41,91). Основная часть выявленных изменений была легкой степени, умеренная степень имела место у 40/113 (35,4%), тяжелая – у 5/113 (4,4%) пациентов. За период наблюдения у 12 пациентов гипербилирубинемия выявлена дважды, у 6 – трижды, у 1 – четырежды. У мужчин гипербилирубинемия наблюдалась чаще, нежели у женщин, в 1,76 раза. Все случаи отклонения уровня общего билирубина носили обратимый характер на фоне мероприятий по их купированию.

Общая частота случаев **повышения активности γ -ГТП** у пациентов составила 127/295 (43,1%; 95%-ный ДИ 39,69-46,69). Основная часть изменений была легкой степени тяжести, умеренная степень составила 43/127 (33,9%), тяжелая была у 23/127 (18,1%) пациентов. За период наблюдения у 21 пациента повышение γ -ГТП выявлено дважды, у 2 – четырежды. У мужской части когорты отклонения наблюдались чаще, нежели у женской, в 3,3 раза.

Общая частота случаев **активности щелочной фосфатазы (ЩФ)** у пациентов, включенных в когорту, составила 107/295 (36,3%; 95%-ный ДИ 32,98-39,78). Основная часть имела легкую степень, умеренная степень тяжести составила 9/107 (8,4%), тяжелые отклонения наблюдались у 3/107 (2,8%) пациентов. За период выполнения мониторинга у 17 пациентов повышение активности ЩФ было выявлено дважды, у 3 – трижды. Во всех случаях, за исключением 2 пациентов, отклонения активности ЩФ носили обратимый характер.

За период наблюдения общая частота случаев развития **токсического гепатита** у пациентов, включенных в когорту, составила 6/295 (2,0%; 95%-ный ДИ 1,30-3,38). В 5/6 (83,0%) случаях степень тяжести являлась умеренной, в 1/6 (17,0%) – тяжелой. Во всех случаях развитие токсического гепатита носило обратимый характер, мероприятия по купированию проявлений гепатотоксичности способствовали нормализации функции печени. У мужчин токсический гепатит наблюдался чаще, чем у женщин, в 1,2 раза.

Очень частыми были нежелательными реакции со стороны почек и мочевыводящих путей. **Повышение уровня сывороточного креатинина** зафиксировано у 135/295 (45,8%; 95%-ный ДИ 42,29-49,33) пациентов, из них у 2/135 (1,5%) – тяжелой степени, у 15/135 (11,1%) – умеренной, у 118/135 (87,4%) – легкой. За период мониторинга у 11 пациентов повышение было дважды, у 2 – трижды и четырежды. Во всех случаях, за исключением 8 пациентов, повышение сывороточного креатинина носило обра-

тимый характер, включая случаи развития токсической нефропатии. Мероприятия по купированию проявлений нефротоксичности способствовали нормализации функции почек. У 42,0% пациентов схема противотуберкулезной терапии не содержала аминогликозидных антибиотиков, степень тяжести отклонения содержания сывороточного креатинина у них не превысила легкую. Среди мужчин повышение сывороточного креатинина наблюдалось чаще, чем среди женщин, в 1,5 раза.

Частота **снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ)** зафиксирована у 102/295 (34,6%; 95%-ный ДИ 31,45-38,17) пациентов, из них у 2 (1,9%) – тяжелой степени, у 16/102 (15,7%) – умеренной, у остальных 86/102 (82,4%) пациентов – легкой. За период мониторинга у 13 пациентов снижение СКФ было выявлено дважды, у 1 – трижды. Во всех случаях, за исключением 12 пациентов, снижение СКФ носило обратимый характер, включая случаи развития токсической нефропатии. Мероприятия по купированию проявлений нефротоксичности способствовали нормализации функции почек. У 31,3% пациентов схема противотуберкулезной терапии не содержала аминогликозидных антибиотиков, у них степень тяжести снижения СКФ не превысила легкую. В женской части когорты снижение СКФ наблюдалось чаще, нежели в мужской, в 1,7 раза.

Повышение сывороточной концентрации мочевины зафиксировано у 126/295 (42,7%; 95%-ный ДИ 38,66-45,66) пациентов, из них у 2 (1,6%) – тяжелой степени, у остальных 124/295 (98,4%) – легкой. За период мониторинга у 19 пациентов повышение выявлено дважды, у 1 – трижды. Во всех случаях, за исключением 2 пациентов, отклонение носило обратимый характер на фоне мероприятий по купированию проявлений нефротоксичности. У 47,5% пациентов схема противотуберкулезной терапии не содержала аминогликозидных антибиотиков, у них степень тяжести повышения сывороточной концентрации мочевины не превысила легкую степень. Существенных различий в частоте развития осложнения среди женщин и мужчин не установлено.

Общая частота развития **токсической нефропатии** у пациентов составила 11/295 (3,7%; 95%-ный ДИ 2,56-5,26), из них у 1 (9,1%) – тяжелой степени, у остальных 10 (90,9%) – легкой степени. Мероприятия по купированию проявлений нефротоксичности способствовали нормализации функции почек. У всех пациентов с токсической нефропатией схема противотуберкулезной терапии содержала аминогликозидный антибиотик (См или Км). Различий в частоте развития осложнения у женщин и мужчин не выявлено.

Со стороны метаболизма и обмена веществ частой нежелательной реакцией являлось развитие **гипомагниемии**, которая зафиксирована у 136/295 (46,1%; 95%-ный ДИ 41,77-48,79) пациентов, из

них у 2/136 (1,5%) – снижение сывороточной концентрации магния соответствовало уровню жизнеугрожающих нарушений, у 9/136 (6,6%) – это отклонение было тяжелой степени, у 9/136 (6,6%) – умеренной, у остальных 116/136 (85,3%) пациентов – легкой. За период мониторинга у 9 пациентов гипомagneмия была выявлена дважды, у 2 пациентов зафиксировано три эпизода. Во всех случаях отклонение носило обратимый характер на фоне мероприятий по нормализации сывороточной концентрации магния. У 45,3% пациентов схема противотуберкулезной терапии не содержала аминокликозидных антибиотиков, но во всех случаях умеренной, тяжелой и жизнеугрожающей гипомagneмии схемы лечения содержали аминокликозидный антибиотик (См или Ам). У женщин гипомagneмия наблюдалась чаще в 1,47 раза.

Частота развития **гипокалемии** у пациентов составила 106/295 (35,8%; 95%-ный ДИ 32,48-39,24), из них у 6/106 (5,7%) степень тяжести соответствовала уровню жизнеугрожающего нарушения, у 28/106 (26,4%) – тяжелой степени, у 11/106 (10,4%) – умеренной, у 61/106 (57,6%) – легкой. За период мониторинга у 15 пациентов гипокалемия выявлена дважды, у 2 пациентов зафиксировано три эпизода, у 1 пациента гипокалемия развивалась 5 раз. Во всех случаях отклонение носило обратимый характер на фоне мероприятий по купированию проявлений гипокалемии. Зависимости степени тяжести гипокалемии и наличия в схеме лечения аминокликозидного антибиотика не выявлено. У женщин гипокалемия наблюдалась чаще в 1,62 раза.

Частота развития **гипокальциемии** у пациентов составила 76/295 (25,8%; 95%-ный ДИ 22,82-28,99), у 5/76 (6,6%) пациентов степень тяжести соответствовала уровню жизнеугрожающего нарушения, у 2/76 (2,6%) – тяжелой степени, у 16/76 (21,1%) – умеренной, у остальных 53/76 (69,7%) – легкой. За период мониторинга у 7 пациентов гипокальциемия выявлена дважды, у 1 – трижды. Во всех случаях отклонение носило обратимый характер на фоне мероприятий по купированию. У женщин гипокальциемия наблюдалась чаще в 1,52 раза.

Гиперурикемия являлась самой частой нежелательной реакцией у пациентов, составляя 219/295 (74,2%; 95%-ный ДИ 70,92-77,26), из них у 2/219 (0,7%) пациентов степень тяжести соответствовала тяжелому нарушению, у 32/219 (14,6%) – умеренному, у остальных 188/219 (85,8%) – легкому. У 27 пациентов гиперурикемия выявлена дважды, у 3 пациентов зафиксировано по три эпизода. Существенных различий в частоте развития осложнения у мужчин и женщин не было. Большинство пациентов (194/219; 87,2%) с гиперурикемией получали противотуберкулезную терапию, включающую пиразинамид.

Частота развития **гипергликемии** у пациентов составила 197/295 (66,8%; 95%-ный ДИ 63,43-70,09),

из них у 5/197 (2,6%) была тяжелая степень, у 22/197 (11,2%) – умеренная, у остальных 173/197 (88,7%) – легкая. У 19 пациентов гипергликемия была выявлена дважды, у 6 пациентов зафиксировано по 3 эпизода, у 1 пациента – 6 эпизодов за период мониторинга. Во всех случаях, за исключением 7 пациентов, гипергликемия носила обратимый характер. Среди мужчин гипергликемия наблюдалась чаще в 1,76 раза.

Среди нежелательных реакций *со стороны желудочно-кишечного тракта* наблюдались тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея и гастрит (табл. 5).

У 5 пациентов эпизоды тошноты были дважды за период лечения.

Наиболее частыми осложнениями *со стороны системы кроветворения* являлись анемия и тромбоцитопения (табл. 5).

У 5 пациентов было два эпизода тромбоцитопении, у 1 – три эпизода. У 17 пациентов анемия выявлена дважды, три эпизода наблюдались у 2 пациентов.

Наиболее частыми осложнениями со стороны центральной нервной системы являлись головная боль и головокружение (табл. 5), со стороны периферической нервной системы – периферическая нейропатия и парестезии (табл. 5).

У 2 пациентов с нейропатией не зафиксировано улучшения после принятых мер по купированию.

Наиболее частыми психиатрическими нежелательными реакциями являлись нарушения сна, беспокойство и депрессия (табл. 5). У всех пациентов с такими нарушениями схема лечения содержала теризидон.

Данные активного мониторинга безопасности режимов противотуберкулезной химиотерапии, включающей новые и перепрофилированные препараты, позволяют охарактеризовать их профиль безопасности в целом как благоприятный и согласующийся с данными по профилю безопасности бедаквилин-содержащего режима химиотерапии, полученными при ограниченных клинических предрегистрационных исследованиях [3].

Следует отметить, что в анализируемой нами когорте за период мониторинга число летальных исходов, не связанных с основным заболеванием (ТБ с МЛУ МБТ), в том числе по причинам, для которых не установлена взаимосвязь с принимаемой противотуберкулезной терапией, было существенно меньше, чем в предрегистрационных клинических исследованиях фазы IIb [3].

Часть профиля безопасности комбинированного режима, связанного с включением бедаквилина

Частота и характер серьезных нежелательных явлений в исследованной когорте согласуются с имеющимися данными [3, 5] по профилю безопасности используемых режимов, при этом в нашем исследовании наиболее частыми среди серьезных нежелательных реакций являлись осложнения со сторо-

Таблица 5. Частота и тяжесть нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, системы кроветворения, центральной и периферической нервной системы, психических нарушений

Table 5. Frequency and severity of adverse reactions observed in intestinal system, hemopoietic system, central and peripheral nervous systems, psychiatric disorders

Нежелательная реакция	Всего n = 295 абс. (%)	Степень тяжести			Обратимый характер
		тяжелая	умеренная	легкая	
<i>со стороны желудочно-кишечного тракта</i>					
Тошнота	41 (13,9) (95%-ный ДИ 11,43-16,29)	-	7 (17,1)	34 (82,9)	41 (100)
Рвота	19 (6,4) (95%-ный ДИ 4,80-8,26)	-	6 (31,6)	13 (68,4)	19 (100)
Абдоминальные боли	9 (3,1) (95%-ный ДИ 2,10-4,68)	-	-	9 (100)	9 (100)
Диарея и гастрит	6 (2,1) (95%-ный ДИ 1,30-3,38)		3 (50)	3 (50)	6 (100)
<i>со стороны системы кроветворения</i>					
Тромбоцитопения	47 (15,8) (95%-ный ДИ 13,38-18,53)	-	3/47 (6,4)	44 (93,6)	47 (100)
Анемия	89 (30,0) (95%-ный ДИ 26,86-33,34)	-	5 (5,6)	84(94,4)	89 (100)
<i>Со стороны центральной и периферической нервной системы</i>					
Головная боль и головокружение	30 (10,2) (95%-ный ДИ 8,07-12,32)	-	-	30 (100%)	100%
Периферическая нейропатия и парестезии	12 (4,1) (95%-ный ДИ 3,01-5,87)		3/12 (25,0)	9/12 (75,0)	10/12 (83,3)
<i>Психические нарушения</i>					
Нарушение сна	31 (10,5) (95%-ный ДИ 8,54-12,89)		1/31 (3,2%)	30/31 (96,8%)	30/31(96,8%)
Беспокойство	9 (3,1) (95%-ный ДИ 2,10-4,68)			9/9 (100%)	9/9 (100%)
Депрессия	8/295 (2,7%) (95%-ный ДИ 1,71-4,02)		1/8 (12,5%)	7/8 (87,5%)	8/8 (100%)

ны сердечно-сосудистой системы – 9/295 (3,1%), (удлинение интервала QT, неспецифические изменения на ЭКГ, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность). Удлинение интервала QT явилось также одной из самых частых нежелательных реакций после начала бедаквилинсодержащего режима. Следует отметить существенное превышение частоты данного проявления в нашей когорте (47,8%) по сравнению с предрегистрационными данными (около 25,0%) [3, 5], при наиболее выраженном удлинении интервала QTc от 450 до 480 мс (42,0% против 22,5%) и в интервале от 500 мс (3,1% против 1,0%). Новым выявленным аспектом профиля безопасности является очень высокая частота «специфических и неспецифических изменений ЭКГ» (76,3%), что требует тщательного изучения и оценки. Важными характеристиками этого осложнения являются высокий уровень мониторируемости, обратимый характер и эффективность мер по его минимизации.

Вторым по распространенности аспектом профиля безопасности являлись гепатотоксические реакции. Отмечено их существенное повышение в исследованной когорте по сравнению с данными дорегистрационного исследования [3] (АЛТ/АСТ 65,4% против 24,4%; γ-ГТП 43,2% против 9,0%, а также сывороточного билирубина). Основная часть отклонений не имела клинических проявлений, была легкой степени тяжести и носила транзиторный характер, что согласуется с данными клинических исследований. Различия могут быть обусловлены характеристиками популяций, в том числе в части возрастных особенностей, предшествующей терапии, а также наличия алкогольной зависимости.

В нашем исследовании наблюдается существенное увеличение частоты развития гиперурикемии (74,2% против 22,5% в предрегистрационном исследовании [3]), в подавляющем большинстве случаев были легкой степени тяжести (лабораторные отклонения без клинических проявлений) и носили обратимый характер. Характерным являлась также значительно меньшая частота развития нарушений со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружения): 10,2% против 23,5%.

Серьезные нарушения плазменных концентраций электролитов (гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия) составили 62/295 (21,0%). Серьезные нарушения со стороны центральной нервной системы составили 5/295 (1,7%) и включали судороги с потерей сознания, церебральный инсульт, развитие эпилептического статуса. Серьезные нежелательные реакции со стороны почек и мочевыводящих путей составили 5/295 (1,7%) и представляли собой токсические нефропатии. Серьезные нежелательные реакции со стороны гепатобилиарной системы (развитие токсического гепатита) – 3/295 (1,0%). По 2/295 (0,7%) составили психиатрические нарушения (психомоторное возбуждение) и нарушения со стороны иммунной системы (ангионевротический отек).

Часть профиля безопасности комбинированного режима, не связанного с включением бедаквилина

Отмечены важные аспекты безопасности, для которых более вероятно взаимосвязь с другими компонентами схемы химиотерапии, но их наличие может оказывать влияние на профиль безопасности как схемы в целом, так и потенцировать неблагоприятные аспекты профиля безопасности бедаквилина.

вила. К таким аспектам отнесены электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия), а также нарушения функции почек. Нарушения сывороточных концентраций электролитов имели очень высокий уровень распространенности (от 25,8 до 45,3%), а также вошли в число серьезных нежелательных реакций по степени тяжести их проявления. В большинстве же случаев носили характер лабораторных отклонений, имели транзиторный характер и высокий уровень мониторируемости. Принимая во внимание наличие в схеме лечения нескольких ПТЛС с проаритмогенным потенциалом, включая новые и перепрофилированные лекарственные средства, важным представляется обеспечение регулярного мониторинга и мер минимизации риска. Нарушения функции почек также вошли в число частых нежелательных реакций в части лабораторных отклонений (распространенность изменений сывороточного креатинина – 45,8%) и изменений СКФ, однако в нескольких случаях имели место проявления серьезных нежелательных реакций в форме токсической нефропатии. Данный аспект следует учитывать и обеспечивать весь комплекс мероприятий по минимизации риска.

Заклучение

Согласно оценке результатов лечения пациентов с МЛУ-ТБ с высокой долей ШЛУ при применении схем лечения с новыми и перепрофилированными противотуберкулезными препаратами была продемонстрирована их высокая эффективность по срокам абациллирования (всеми методами).

В отношении профиля безопасности мониторируемых режимов химиотерапии с включением новых и перепрофилированных препаратов определено, что основная часть нежелательных реакций, составляющих профиль безопасности, характеризовалась легкой степенью тяжести, обратимым характером и высокой степенью мониторируемости. Серьезные нежелательные реакции по частоте и характеру в целом согласовывались с данными иных исследований, а также характеризовались в большинстве случаев обратимостью. Определенные отличия наблюдались в частоте нарушений со стороны сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем, метаболизма и обмена веществ, почек и мочевыводящих путей. Существенное влияние на результирующий профиль безопасности схемы химиотерапии с новыми и перепрофилированными лекарственными средствами в части как серьезных, так и наиболее частых нежелательных реакций оказывали иные компоненты схемы, а также характеристические особенности популяции. Существенное влияние на результирующий профиль безопасности оказывает регулярный мониторинг параметров безопасности и реализации комплекса мер минимизации риска.

Принимая во внимание высокий уровень терапевтической эффективности, лечения жизнеугрожающего инфекционного заболевания с высоким уровнем медико-социальной значимости, а также данные о достаточно благоприятном профиле безопасности, при условии обеспечения надлежащего мониторинга, использование новых режимов подтверждается как благоприятное для основной целевой популяции.

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. Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 30.05.2017 г., № 601.
2. Active tuberculosis drug safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. – World Health Organization, 2015. – 20 p.
3. CHMP assessment report SIRTURO. International non-proprietary name: bedaquiline Procedure No. EMEA/H/C/002614/0000. – EMA, 2013. – 107 p.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) / U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health National Cancer Institute. – 196 p.
5. Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: data analysis report. Version 6. / L. Mbuagbaw for WHO. – World Health Organization, 2017. – 41 p.
6. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim Policy Guidance. – World Health Organization, 2013. – 64 p.
7. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. – World Health Organization, 2016. – 56 p.

REFERENCES

1. Edict no. 601 by the Ministry of Health of Belarus as of 30.05.2017. Clinical guidelines on diagnostics and treatment of tuberculosis and its drug resistant forms.
2. Active tuberculosis drug safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. World Health Organization, 2015, 20 p.
3. CHMP assessment report SIRTURO. International non-proprietary name: bedaquiline Procedure No. EMEA/H/C/002614/0000. EMA, 2013, 107 p.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010), U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health National Cancer Institute. 196 p.
5. Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: data analysis report. Version 6. L. Mbuagbaw for WHO. World Health Organization, 2017, 41 p.
6. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim Policy Guidance. World Health Organization, 2013, 64 p.
7. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. World Health Organization, 2016, 56 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»,
220053, Республика Беларусь,
г. Минск, Долгиновский тракт, д. 157.

Скрягина Елена Михайловна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по науке.
Тел.: 8-017-289-83-56.
E-mail: alena.skrahina@gmail.com

Гуревич Геннадий Львович

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент НАН РБ, директор.
Тел.: 8-017-289-87-95.
E-mail: ge.gurev@gmail.com

Солодовникова Варвара Валерьевна

старший научный сотрудник отдела лабораторной
диагностики и лечения туберкулеза.
Тел.: 8-017-289-87-40.
E-mail: varvaras@tut.by

Дюсмикеева Марина Игоревна

кандидат медицинских наук, доцент,
врач-патологоанатом (заведующая)
патологоанатомического отделения.
Тел.: 8-017-289-84-55.
E-mail: trimige@inbox.ru

Сеткина Светлана Борисовна

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»,
заместитель заведующего республиканской
клинико-фармакологической лабораторией.
220037, Республика Беларусь,
г. Минск, Товарищеский пер., 2а, к. 202.
Тел.: 8-017-345-71-01.
E-mail: rcpl@rceth.by

Журкин Дмитрий Михайлович

УО «Белорусский государственный медицинский
университет»,
ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
220053, Республика Беларусь,
г. Минск, Долгиновский тракт, 157.
Тел.: 8-017-289-88-23.
E-mail: Dmitry_zhurkin@yahoo.com

FOR CORRESPONDENCE:

Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthisiology,
157, Dolginovsky Road, Minsk, Belarus Republic, 220053

Elena M. Skryagina

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone: 8-017-289-83-56.
Email: alena.skrahina@gmail.com

Gennady L. Gurevich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of National Academy of Belarus, Director.
Phone: 8-017-289-87-95.
Email: ge.gurev@gmail.com

Varvara V. Solodovnikova

Senior Researcher of Department
for Tuberculosis Laboratory Diagnostics and Treatment.
Phone: 8-017-289-87-40.
Email: varvaras@tut.by

Marina I. Dyusmikeeva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor, Morbid Anatomist,
Head of Autopsy Department.
Phone: 8-017-289-84-55.
Email: trimige@inbox.ru

Svetlana B. Setkina

Center for Examinations and Tests in Health Service,
Deputy Head of Republican Clinical Pharmacological
Laboratory.
2a, Tovarishesky Lane, Apt. 202,
Minsk, Belarus
Phone: 8-017-345-71-01.
Email: rcpl@rceth.by

Dmitry M. Zhurkin

Belorussian State Medical University,
Assistant of Phthisiopulmonology
Department.
157, Dolginovsky Road,
Minsk, Belarus Republic, 220053
Phone: 8-017-289-88-23.
Email: Dmitry_zhurkin@yahoo.com

Поступила 29.01.2018

Submitted as of 29.01.2018