



## Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г.

Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ, О. В. РОДИНА, А. В. ФИЛИПPOB, Т. Н. ИВАНУШКИНА, Н. В. ЛИТВИНОВА

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

**Цель:** оценка безопасности режимов химиотерапии, сформированных согласно принципам рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 г., у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в условиях клинической практики.

**Методы.** Проведен ретроспективный анализ частоты, спектра, тяжести и факторов риска нежелательных реакций (НР) при реализации режимов химиотерапии согласно рекомендациям ВОЗ 2019 г. у 122 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью в рамках программного применения новых противотуберкулезных препаратов.

**Результаты.** Частота НР составила 64,8% (95%-ный ДИ 55,9-72,7%), преобладали гастроинтестинальные, сердечно-сосудистые и аллергические реакции, фактором риска являлось наличие сопутствующей патологии (ОШ = 6,44, 95%-ный ДИ 1,91-21,76). НР 3-4-й степени тяжести отмечены у 24,6% (95%-ный ДИ 17,8-33,0%), с преобладанием нейро-, ото- и гепатотоксических реакций, факторами риска являлись женский пол (ОШ = 3,15, 95%-ный ДИ 1,32-7,53) и осложнения химиотерапии в анамнезе (ОШ = 3,50, 95%-ный ДИ 1,49-8,70). Отмена минимум одного противотуберкулезного препарата в связи с НР потребовалась у 26,2% (95%-ный ДИ 19,2-34,7%), любого из препаратов группы А в течение первых 6 мес. химиотерапии – у 13,9% (95%-ный ДИ 8,8-21,3%) пациентов.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, нежелательные реакции, факторы риска

**Для цитирования:** Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>

## Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019

D. A. IVANOVA, S. E. BORISOV, O. V. RODINA, A. V. FILIPPOV, T. N. IVANUSHKINA, N. V. LITVINOVA

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

**The objective:** safety assessment of chemotherapy regimens compiled in accordance with the recommendations of World Health Organization (WHO), 2019, in patients with multiple drug resistant tuberculosis (MDR) in clinical practice settings.

**Subjects:** Frequency, patterns, severity and risk factors of adverse events (AE) of chemotherapy regimens compiled in accordance with the WHO recommendations as of 2019 were analyzed in 122 patients with MDR and XDR respiratory tuberculosis within programmatic use of new anti-tuberculosis drugs.

**Results.** The frequency of AE made 64.8% (95% CI 55.9-72.7%), gastrointestinal, cardiovascular and allergic events prevailed, the comorbidity was the risk factor of AE development (OR 6.44; 95% CI 1.91-21.76). AEs of with severity degrees 3-4 were observed in 24.6% (95% CI 17.8-33.0%), neurotoxic, ototoxic and hepatotoxic reactions prevailed; risk factors included female sex (OR 3.15, 95% CI 1.32-7.53) and complications of chemotherapy in the past (OR 3.50%, 95% CI 1.49-8.70). At least one anti-tuberculosis drug was canceled due to AE in 26.2% (95% CI 19.2-34.7%), and any of Group A drugs was canceled during the first 6 months of chemotherapy in 13.9% (95% CI 8.8-21.3%) of patients.

**Key words:** tuberculosis, multiple drug resistance of tuberculosis mycobacteria, adverse reactions, risk factors

**For citations:** Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 5-15. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>

Проблема лечения туберкулеза (ТБ) с множественной и широкой лекарственной (МЛУ/ШЛУ) устойчивостью сохраняет свою актуальность в России и во всем мире. Недостаточная эффективность рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) режимов химиотерапии (ХТ), основанных на традиционных противотуберкулезных препаратах (ПТП) второго ряда (54-55% для случаев ТБ с МЛУ, 34% – для случаев ТБ с ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) по данным мирового и российского когортного анализа [2, 7]), а также накопление доказательной базы

в отношении новых ПТП послужили стимулом для совершенствования существующих подходов. В январе 2019 г. опубликованы рекомендации ВОЗ, декларирующие принципиально новый подход к формированию режимов ХТ, с приоритетным включением комбинации новых препаратов с антимикобактериальной активностью [14]. Согласно этим рекомендациям пересмотрена группировка препаратов по очередности включения в режим ХТ при выявлении *M. tuberculosis* с МЛУ или устойчивостью к рифампицину. К группе А (приоритетной по очередности включения в схему лечения) отне-

сены левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид, к группе В (включение во вторую очередь) – клофазимин и циклосерин/теризидон, к группе С (при невозможности использования препаратов групп А и В) – этамбутол, деламанид, пиразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, аминосалициловая кислота. При назначении учитывают лекарственную чувствительность возбудителя, переносимость препаратов пациентом и наличие сопутствующей патологии. Оптимальным считается назначение не менее 4 препаратов в составе схемы лечения с длительностью интенсивной фазы 6-7 мес., общей продолжительностью лечения 18-20 мес. [14].

Среди рекомендуемых препаратов присутствуют деламанид и клофазимин, не зарегистрированные на территории Российской Федерации. Применение данных рекомендаций в российской фтизиатрической практике требует изменений существующих нормативных документов, в частности пересмотра Федеральных клинических рекомендаций по лечению ТБ с МЛУ и ШЛУ МБТ. Столь ответственные решения требуют взвешенного анализа пользы и риска.

Следует учитывать, что в новые режимы ВОЗ в качестве приоритетных включены препараты с незавершенным циклом клинических исследований (КИ) у больных ТБ с МЛУ возбудителя. И если эффективность предлагаемых режимов в целом не вызывает сомнений, то факт одновременного длительного применения трех малоизученных препаратов и более ставит вопрос о безопасности таких режимов для здоровья пациента.

Доказательная база новых рекомендаций ВОЗ включает данные отдельных завершенных КИ бедаквилина (режимы, включающие ПТП 1-го и 2-го рядов без линезолида и фторхинолонов IV поколения) и линезолида (без бедаквилина в составе режима ХТ), а также ряда наблюдательных исследований с небольшим числом пациентов [14]. Данные о безопасности применения исследуемых препаратов неоднозначны. В частности, в КИ II фазы отмечена высокая частота нежелательных реакций (НР) III и IV степеней тяжести (более чем у 40% больных), а также увеличение смертности от причин, не связанных с ТБ (12,7% против 2,5% при приеме плацебо,  $p = 0,017$ ) в группах пациентов, получавших бедаквилин, по сравнению с плацебо [5]. По данным метаанализа L. Mbuagbaw et al. (2019), включившего 5 когортных исследований бедаквилинсодержащих режимов (в рамках программного применения, расширенного доступа, научных программ) с участием 565 пациентов в разных странах, общая частота НР достигала 91,1% (95%-ный ДИ 82,2-95,8%), при этом НР 3-4-й степени тяжести развились только у 11,2% (95%-ный ДИ 5,0-23,2) пациентов [9]. Сетевой метаанализ индивидуальных данных пациентов (individual patient data, IPD)

2016 г. не показал значимой частоты НР, связанных с бедаквилином и повлекших за собой необходимость отмены препарата в течение интенсивной фазы ХТ [14].

Данные о безопасности линезолида менее оптимистичны: именно с линезолидом, согласно результатам сетевого метаанализа, была связана наибольшая частота НР 3-4-й степени тяжести, повлекших за собой необходимость отмены препарата в первые месяцы ХТ (до 22,6% пациентов, получавших препарат), в первую очередь гематологических реакций, оптической и периферической нейропатии [14]. Общая частота НР на фоне режимов с включением данного препарата (без бедаквилина), по данным отдельных исследований, достигала 79,3% [12]. Не решен вопрос суточной дозы линезолида, оптимальной для соотношения риск – польза: по данным метаанализа 2012 г. (11 КИ, 148 участников), при дозе 600 мг в сутки и менее доля НР, требующих прекращения терапии ТБ с ШЛУ МБТ, составляла 36,2%, более 600 мг в сутки – до 61,5%. Точная оценка частоты и характера НР оказалась невозможной в связи с широкой вариабельностью и/или недостатком данных о дозе препарата, продолжительности наблюдения и числе участников в разных исследованиях [4].

КИ режимов с одновременным включением бедаквилина и линезолида еще не завершены. Неясными остаются вопросы, связанные с безопасностью новых режимов, в частности влияние НР на эффективность лечения и прогноз, роль лекарственных взаимодействий в условиях полиморбидности и полипрагмазии, предикторы серьезных НР и ранней отмены ключевых для лечения препаратов, способы минимизации этого риска, организация клинико-лабораторного мониторинга и своевременной коррекции НР.

Результаты контролируемых КИ не могут дать объективного ответа на перечисленные вопросы. Строгие критерии отбора делают невозможным экстраполяцию полученных данных на больных с наибольшим риском развития НР и вынужденной отмены препаратов – с тяжелой сопутствующей патологией, анамнезом лекарственной непереносимости, алкоголизмом, наркоманией, преимущественно формирующих российскую популяцию больных ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ [1, 2]. Таким образом, объективная оценка безопасности предлагаемых режимов предполагает минимальный перечень критериев отбора и максимальное приближение к «полевым» условиям клинической практики в рамках так называемых *real-life*-исследований [8].

Возможность такой оценки получена при анализе данных одноцентрового нерандомизированного наблюдательного исследования, проводимого с 2014 г. в ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ») с целью изучения

эффективности и безопасности бедаквилинсодержащих режимов ХТ у больных ТБ с МЛУ/ШЛУ возбудителя [1]. Его преимуществами являются программное назначение комбинации максимально эффективных препаратов (частично превосходящие принципы нового руководства ВОЗ) всем, кто в этом нуждается, минимум критериев отбора и возможность длительного наблюдения пациентов в соответствии с традициями real-life study [8]. Достаточный объем выборки (более 300 субъектов исследования) и разнообразие применяемых схем ХТ дает возможность ретроспективного формирования и анализа подгруппы пациентов, получавших ХТ в полном соответствии с новыми рекомендациями ВОЗ [14].

Цель исследования: оценка безопасности режимов ХТ, сформированных согласно принципам рекомендаций ВОЗ 2019 г., у больных ТБ органов дыхания с МЛУ возбудителя в условиях повседневной клинической практики. Данная оценка подразумевала определение частоты, типа, тяжести, факторов риска НР при проведении интенсивной фазы ХТ.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов, завершивших участие в проспективном открытом нерандомизированном одноцентровом исследовании эффективности и безопасности режимов ХТ, включающих бедаквилин, у больных ТБ органов дыхания на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в 2014-2018 гг., результаты которого опубликованы [1].

Критериями включения пациентов являлись наличие активного ТБ с подтвержденной МЛУ возбудителя (либо при заболевании из контакта с больным ТБ) и/или невозможность формирования полноценного (минимум пятикомпонентного) ре-

жима ХТ вследствие лекарственной устойчивости МБТ, серьезной сопутствующей патологии и анамнеза лекарственной непереносимости. В исследование не включали пациентов с длительностью скорректированного интервала QTc на ЭКГ более 450 мс и/или имевших серьезные отклонения в биохимическом и клиническом анализе крови.

Решение о назначении пациенту режима ХТ, включающего бедаквилин, составе этого режима и тактике ведения принимала центральная врачебная комиссия ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», руководствуясь следующими принципами: 1) максимальное соответствие Федеральным клиническим рекомендациям по лечению ТБ в актуальной редакции; 2) назначение комбинации, состоящей не менее чем из четырех препаратов с высоковероятной эффективностью у конкретного пациента; 3) приоритет назначения ранее не применявшихся у пациента препаратов; 4) учет данных о спектре лекарственной устойчивости и непереносимости лечения.

Основой режима считали бедаквилин, вторым препаратом назначали линезолид в дозе 600 мг/сут, следующим включали циклосерин или теризидон. Четвертым по частоте назначения был один из фторхинолонов IV генерации (преимущественно моксифлоксацин) (табл. 1).

Всего в ретроспективное исследование включено 122 взрослых больных ТБ без ВИЧ-инфекции (из 315 принимавших участие в исследовании [1]), режимы лечения которых полностью соответствовали декларируемым ВОЗ в руководстве 2019 г. [14], с обязательным назначением всех трех препаратов группы А, а информация о безопасности и переносимости лечения была наиболее полной (пациенты получали лечение в условиях круглосуточного стационара с регулярным клинико-лабораторным мониторингом).

**Таблица 1.** Частота назначения противотуберкулезных препаратов в составе режимов химиотерапии в исследуемой группе (n = 122)

**Table 1.** Frequency of prescribing anti-tuberculosis drugs within chemotherapy regimens in the study group (n=122)

Лекарственный препарат	Число пациентов		
	абс.	%	95%-ный ДИ
Бедаквилин	122	100	-
Линезолид	122	100	-
Моксифлоксацин	91	74,6	66,2-81,5
Левифлоксацин	34	27,9	20,7-36,4
Циклосерин	74	60,7	51,8-68,9
Теризидон	38	31,1	23,6-39,9
Аминацин	36	29,5	22,1-38,2
Протионамид	36	29,5	22,1-38,2
ПАСК	58	47,5	38,9-56,3
Карбапенемы+клавулановая кислота	5	4,1	1,5-9,5
Пиразинамид	32	26,2	19,2-34,7
Этамбутол	21	17,2	11,5-25,0

### Общая характеристика включенных в исследование пациентов

В анализируемую группу включено 122 больных ТБ органов дыхания в возрасте от 18 до 73 лет (медиана 37 лет, интерквартильный размах 29-48 лет), госпитализированных в терапевтические отделения для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной ХТ в 2014-2018 гг. Основные характеристики больных представлены в табл. 2, следует отметить преобладание пациентов с наиболее неблагоприятными особенностями туберкулезного процесса, что отличает данную группу от обычного состава участников КИ и отражает контингент пациентов, нуждающихся в назначении новых режимов в условиях реальной клинической практики.

Так, наиболее многочисленную группу составили пациенты с ранее неэффективным лечением (прогрессированием процесса, сохранением бактериовыделения после интенсивной фазы лечения по поводу ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ) – 80 человек (65,6%, 95%-ный ДИ 56,8-73,4%). Большинство пациентов наблюдались в течение двух лет и более (75 человек, 61,5%, 95%-ный ДИ 52,6-69,6%), 22 (18,0%, 95%-ный ДИ 12,2-25,9%) – более 10 лет.

Наиболее частыми клиническими формами являлись фиброзно-кавернозный и инфильтративный ТБ (в равных долях). Преобладали распространен-

ные деструктивные процессы. Поражение обоих легких отмечено у половины (61,5%) пациентов, наличие полостей деструкции – у 80,3%, часто крупных (более 3 см) и в обоих легких (у 44 пациентов, 36,1%, 95%-ный ДИ 28,1-44,9%), что являлось косвенным свидетельством массивности популяции МБТ [11].

Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, на момент включения в исследование сохранялось у 96 человек (78,7%, 95%-ный ДИ 70,6-85,1%). Лекарственная устойчивость МБТ была подтверждена у 117 из 122 пациентов, из них у 112 (91,8%, 95%-ный ДИ 85,4-95,6%) возбудитель был устойчив к изониазиду и рифампицину, наиболее многочисленной была группа пациентов с ШЛУ МБТ (68 человек, 55,7%, 95%-ный ДИ 46,9-64,2%).

Сопутствующие заболевания выявлены у 107/122 человек (87,7%, 95%-ный ДИ 80,6-92,5%), их спектр представлен на рис. 1. Наиболее часто встречались хроническая обструктивная болезнь легких, патология центральной нервной системы (энцефалопатия различного генеза), заболевания сердечно-сосудистой системы и нарушения зрения (чаще катаракта и нарушения аккомодации).

Наркомания установлена у 12 пациентов (9,8%, 95%-ный ДИ 5,6-16,5%), алкогольная болезнь – у 33 (27,0%, 95%-ный ДИ 19,9-35,6%), табачная зави-

**Таблица 2. Основные клиничко-демографические характеристики 122 больных, включенных в исследование**

*Table 2. Main clinical and demographic characteristics of 122 patients enrolled into the study*

Показатель	Число пациентов		
	абс.	%	95%-ный ДИ
Мужской пол	88	72,1	63,6-79,4
<b>Форма туберкулеза</b>			
-инфильтративная	46	37,7	29,6-41,6
-фиброзно-кавернозная	46	37,7	29,6-41,6
-диссеминированная	14	11,5	6,8-18,5
-множественные туберкулемы	6	4,9	2,0-10,5
-очаговая	3	2,5	0,5-7,3
-туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	2	1,6	0,1-6,1
<b>Длительность заболевания</b>			
-До года	35	28,7	21,4-37,3
-1-2 года	12	9,8	5,6-16,5
-2-5 лет	32	26,2	19,2-34,7
-5-10 лет	21	17,2	11,5-25,0
- Более 10 лет	22	18,0	12,2-25,9
<b>Категория заболевания</b>			
-выявлен впервые	23	18,9	12,8-26,8
-рецидив	16	13,1	8,1-20,3
- перерыв курса	3	2,5	0,5-7,3
-неэффективный курс	80	65,6	56,8-73,4
Наличие полости деструкции - суммарный размер полостей > 3 см	98	80,3	72,3-86,5
Поражение обоих легких	75	61,5	52,6-69,6
Туберкулез внелегочных локализаций	6	4,9	2,0-10,5
Бактериовыделение	96	78,7	70,6-85,1
Лекарственная устойчивость МБТ	117	95,9	90,8-98,4
МЛУ	45	36,9	28,8-45,3
ПреШЛУ с устойчивостью к фторхинолонам	17	13,9	8,8-21,3
ПреШЛУ с устойчивостью к аминогликозидам	20	16,4	10,8-24,1
ШЛУ	68	55,7	46,9-64,2
Хирургическое лечение туберкулеза в анамнезе	29	23,8	17,1-32,1
Сопутствующие заболевания	107	87,7	80,6-92,5





**Рис. 1.** Спектр сопутствующих заболеваний в исследуемой группе (122 человека)

**Fig. 1.** Profile of comorbidities in the study group (122 patients)

симось – у 69 (56,6%, 95%-ный ДИ 47,7-65,0%). Осложнения предыдущей ХТ имели место у 32 человек (26,2%, 95%-ный ДИ 19,2-34,7%), чаще нейросенсорная тугоухость (у 11 человек, 9,0%), энцефало- и полинейропатии (у 6). Индекс коморбидности Charlson [16] варьировал от 1 до 8 баллов (медиана 1 балл). По показаниям проводили коррекцию сопутствующих заболеваний и состояний в рамках терапии сопровождения.

#### Методы контроля безопасности лечения

Обследование пациента перед назначением режима ХТ включало: сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование, общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование крови на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С, ЭКГ с определением интервала QT, скорректированного по формуле Фредерика (QTcF), рентгенологическое исследование органов грудной клетки (обзорная рентгенография и компьютерная томография), микробиологическое исследование мокроты, консультации специалистов (по показаниям). В конце 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48-й нед. и 24-го мес. лечения повторяли комплекс клинических и лабораторных исследований. Чаще анализировали анализы мокроты (каждые 2 нед. в течение первых 24 нед. лечения, далее ежемесячно) и ЭКГ (при фоновой кардиальной патологии и тенденции к удлинению интервала QTcF – еженедельно или чаще).

Анализ безопасности и переносимости лечения включал оценку частоты и спектра НР, а также частоты и спектра НР 3-й и 4-й степени тяжести, определяемых с помощью критериев токсичности Национального института аллергических и инфекционных болезней США [6]. Связь НР с каждым из препаратов в составе режима лечения определяли с помощью шкалы Наранжо [3] и экспертной оценки. Основным критерием оценки безопасности лечения была доля (%) больных, прекративших прием ПТП вследствие развития НР или обострения сопутствующих заболеваний.

Прием ПТП прекращали при НР 3-й и 4-й степени тяжести, а также при субъективных проявлениях

непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения пациентом, по мере разрешения НР возобновляли либо окончательно отменяли по решению врачебной комиссии. Участие пациента в исследовании прекращали при развитии НР, требующих полного прекращения приема бекдаквилина или всех остальных ПТП, при отказе от продолжения лечения или решении врачебной комиссии о нецелесообразности дальнейшего лечения в соответствии с протоколом исследования. Таким образом, 13 пациентов (10,7%, 95%-ный ДИ 6,2-17,5%) выбыли до 24-й нед. наблюдения, остальные 109 человек (89,3%, 95%-ный ДИ 82,5-93,8%) получили 6-месячный курс ХТ по избранному режиму, из них у 67 пациентов (54,9% от общего числа, 95%-ный ДИ 46,1-63,5%) интенсивная фаза ХТ с включением всех трех препаратов группы А была продолжена: до 9 мес. (36 нед.) – у 31 (25,4%) пациента, до года и более – у 36 (29,5%) пациентов. Медиана длительности наблюдения с учетом выбывших досрочно составила 40 нед., ИКР – 26,0-51,3 нед., что согласуется с контингентом больных и соответствует доле выбывших из КИ новых препаратов [4, 5, 13].

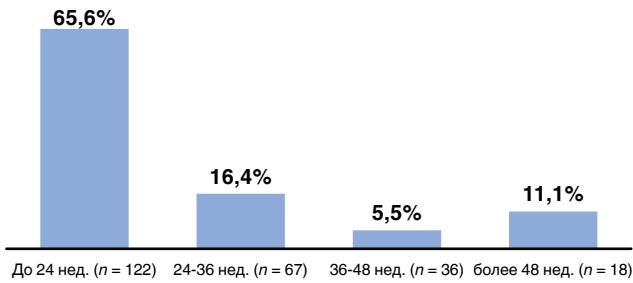
#### Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 25.0. Оценивали частоту и характер НР с расчетом 95%-ных доверительных интервалов (95%-ных ДИ). Для сравнительного анализа использовали критерии  $\chi^2$  (для качественных признаков) и Манна – Уитни (для количественных). Проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту различных типов НР, с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95%-ного ДИ. Для оценки влияния разных факторов на сроки развития НР использовали лог-ранговый тест с построением кривых Каплана – Майера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

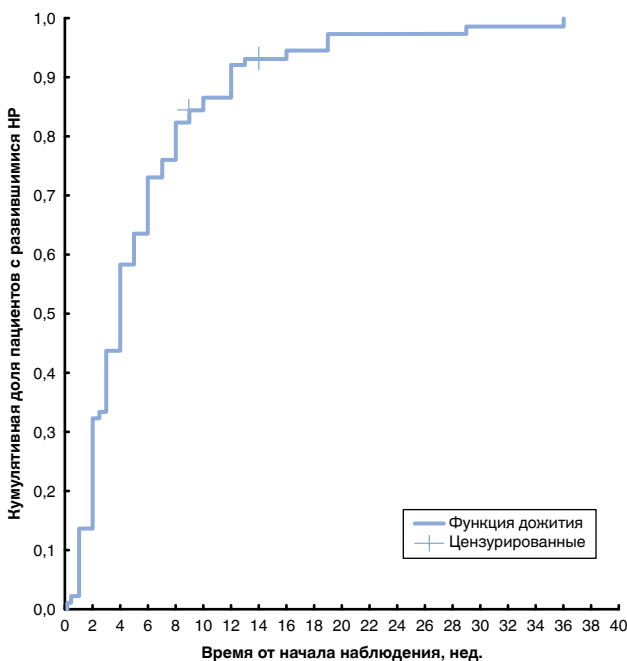
**Общая частота НР** в исследуемой группе составила **64,8%** (у 79 человек, 95%-ный ДИ 55,9-72,7%). Всего зарегистрировано 205 случаев НР (от одной до семи на пациента, медиана 2 НР), или 17,8 на 100 человеко-месяцев наблюдения (95%-ный ДИ 15,5-20,04). Большинство НР развивалось в течение первых месяцев лечения (медиана для первых НР составила 4 нед., интерквартильный размах (ИКР) 2-7 нед., рис. 2а и 2б). В общем спектре НР преобладали гастроинтестинальные, сердечно-сосудистые и аллергические (рис. 3).

**При гастроинтестинальных НР** преобладала симптоматика диспепсии (появление тошноты, рвоты, анорексии у 17 (13,9%, 95%-ный ДИ 8,8-21,3%) больных на сроках от 3 дней до 11 нед. терапии). Боли и дискомфорт в области живота отмечали 12 пациентов (9,8%, 95%-ный ДИ 5,6-16,5%), диарею – 10 че-



**Рис. 2а.** Частота возникновения НР на разных сроках химиотерапии (% от общего числа пациентов, получавших интенсивную фазу химиотерапии в течение указанного срока)

**Fig. 2a.** Frequency of AE during different chemotherapy periods (% of the total number of patients receiving the intensive phase of chemotherapy during the specified period)



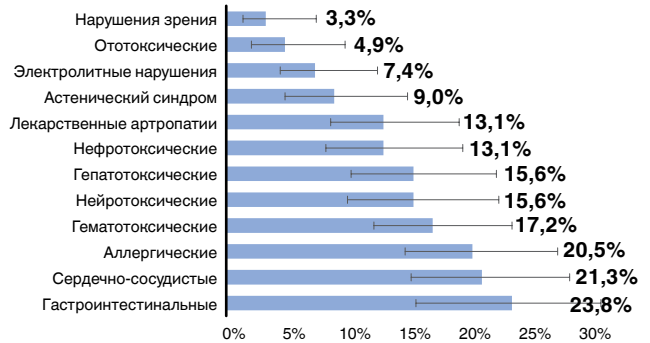
**Рис. 2б.** Темпы появления новых эпизодов НР при проведении химиотерапии у пациентов

**Fig. 2b.** The rate of new episodes of AE in the patients receiving chemotherapy

ловек (6,7%, 95%-ный ДИ 4,4-14,6%), ксеростомиию – 4 пациента (3,3%, 95%-ный ДИ 1,0-8,4%).

**При сердечно-сосудистых НР** наблюдали:

- удлинение интервала QTc более 450 мс у 23 пациентов (18,9%, 95%-ный ДИ 12,8-26,8%), максимально до 536 мс (медиана 466 мс, ИКР 452-470 мс);
- нарушения ритма – единичная желудочковая экстрасистолия у 1 пациента;
- боли и дискомфорт в области сердца, в том числе в рамках прогрессирования стенокардии напряжения (у 6 человек, 4,9%), ассоциированные с приемом бета-блокатора (возможная или определенная связь по шкале Нараджо);
- эпизоды резкого снижения артериального давления с развитием пресинкопе и синкопе у 7 человек



**Рис. 3.** Спектр нежелательных реакций при проведении противотуберкулезной химиотерапии в исследуемой группе (122 человека). Указаны частота каждого типа реакций в % и метки 95%-ных доверительных интервалов

**Fig. 3.** Profile of AE during anti-tuberculosis chemotherapy in the study group (122 patients). The frequency of each type of the event is specified in % and 95% confidence intervals

(5,7%, 95%-ный ДИ 2,6-11,6%). Только у 1 пациента 70 лет с внезапной потерей сознания зарегистрировано удлинение QTc до 500 мс (без признаков аритмии на ЭКГ). У одной пациентки коллаптоидное состояние было связано с острой дегидратацией на фоне рвоты и диареи, развившихся в ответ на сочетанное назначение ПАСК и протионамида.

Удлинение QTcF более 450 мс регистрировали у 23 пациентов (18,9%, 95%-ный ДИ 12,8-26,8%) преимущественно в течение первых месяцев ХТ (медиана 6 нед.). В большинстве случаев повышение было умеренным (450-480 мс): только у 2 пациентов (1,6%, 95%-ный ДИ 0,1-6,2%) – 500 мс и более. Учитывали также степень прироста QTcF от исходного уровня, у 9 (7,4%, 95%-ный ДИ 3,8-13,6%) этот показатель составлял от 30 до 60 мс, у 2 пациентов (1,6%, 95%-ный ДИ 0,1-6,2%) – 60 мс и более. У 2 пациентов умеренное удлинение QTcF сопровождалось появлением и прогрессированием ангинозноподобных болей, у 1 – редкой желудочковой экстрасистолией. Не выявлено взаимосвязи частоты удлинения QTcF с электролитными нарушениями, исходной продолжительностью интервала, выбором лево- или мексифлоксацина.

**Аллергические НР** отмечены у 25 пациентов (20,5%, 95%-ный ДИ 14,2-28,6%), преобладали случаи эозинофилии без четких симптомов аллергической реакции (у 22 пациентов, 18,0%, 95%-ный ДИ 12,2-25,9%). Гиперэозинофилия (более 20%) отмечена только у 1 пациента, кожные проявления аллергии (кожный зуд, сыпь, лекарственный дерматит) – у 5 (4,1%).

**Миелотоксические НР** проявлялись угнетением преимущественно тромбоцитарного, реже – эритроцитарного ростков кроветворения. Тромбоцитопению отмечали у 17 пациентов (13,9%, 95%-ный ДИ 8,8-21,3%), анемию – у 4 (3,3%, 95%-ный ДИ 1,0-8,4%). В большинстве случаев степень сни-

жения показателей была легкой и умеренной, не требовавшей отмены препаратов, гемотрансфузий и стимулирующей терапии.

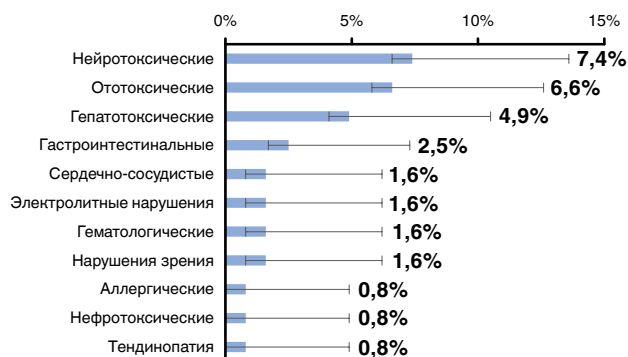
**Нейротоксические НР** включали симптоматику поражения центральной, периферической и вегетативной нервной систем. НР со стороны центральной нервной системы (у 10 пациентов, 8,2%, 95%-ный ДИ 4,4-14,6%) проявлялись нарушениями сна (3 человека), настроения (2 человека), нарастанием симптомов энцефалопатии с когнитивной дисфункцией (2 человека), головной болью (2 человека), а также генерализованными судорожными приступами у одного пациента, ассоциированными с приемом моксифлоксацина. Симптомы периферической нейропатии развились у 2 пациентов (1,6%, 95%-ный ДИ 0,1-6,2%), у 3 – отмечено развитие вегетативных пароксизмов по типу вагоинсулярных кризов, прекратившихся после отмены теризидона.

#### Факторы риска любых нежелательных реакций

Вероятность НР была выше у пациентов с любой сопутствующей патологией – 70,1% по сравнению 29,9% среди пациентов без сопутствующей патологии (ОШ 6,44, 95%-ный ДИ 1,91-21,76). Значимым фактором риска НР являлось наличие двух сопутствующих заболеваний и более (ОШ 3,71, 95%-ный ДИ 1,63-8,43) независимо от их типа и индекса коморбидности Charlson. Число НР, развившихся в течение всего курса ХТ, было выше у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ( $p = 0,008$ ) и осложнениями ХТ в анамнезе ( $p = 0,011$  по критерию Манна – Уитни).

**НР 3-й и 4-й степени тяжести** развились у 30 больных (24,6%, 95%-ный ДИ 17,8-33,0%), всего констатировано 38 случаев НР, от одного до четырех на человека, или 3,3 на 100 человеко-месяцев наблюдения (95%-ный ДИ 2,37-4,49), что было значительно ниже аналогичного показателя при лечении больных ТБ с МЛУ МБТ по традиционным схемам (5,79 на 100 человеко-месяцев наблюдения, 95%-ный ДИ 5,16-6,49 в ретроспективном исследовании M. Merid et al., 2019 [10]). Преобладали нейро-, ото- и гепатотоксические реакции (рис. 4). К тяжелым нейротоксическим реакциям (у 10 пациентов, 7,4%, 95%-ный ДИ 3,8-13,6%) отнесены случаи значительного прогрессирования когнитивной дисфункции, тяжелой бессонницы с нарушением повседневной активности пациента, депрессии, повторных приступов grand mal, а также развитие тяжелой периферической нейропатии, связанной с приемом линезолида. Снижение слуха, головокружение развились у 8 человек (6,6%, 95%-ный ДИ 3,2-12,6%). Лекарственный гепатит отмечен у 6 пациентов (6,0%, 95%-ный ДИ 2,0-10,5%).

В течение периода наблюдения умерли 6 пациентов (6,0%, 95%-ный ДИ 2,0-10,5%), из них 2 до завершения 6-месячного курса лечения. Причиной летального исхода у 5 пациентов было прогрессирование тяжелого, распространенного туберкулезного процесса, у 1 пациента с поливалентной наркоти-



**Рис. 4.** Спектр нежелательных реакций 3-4-й степени тяжести при проведении противотуберкулезной химиотерапии в исследуемой группе (122 человека).

Указаны частота каждого типа реакций в % и метки 95%-ных доверительных интервалов

**Fig. 4.** Profile of AE of severity degree 3 and 4 during anti-tuberculosis chemotherapy in the study group (122 patients). The frequency of each type of reactions is specified in % and 95% confidence intervals

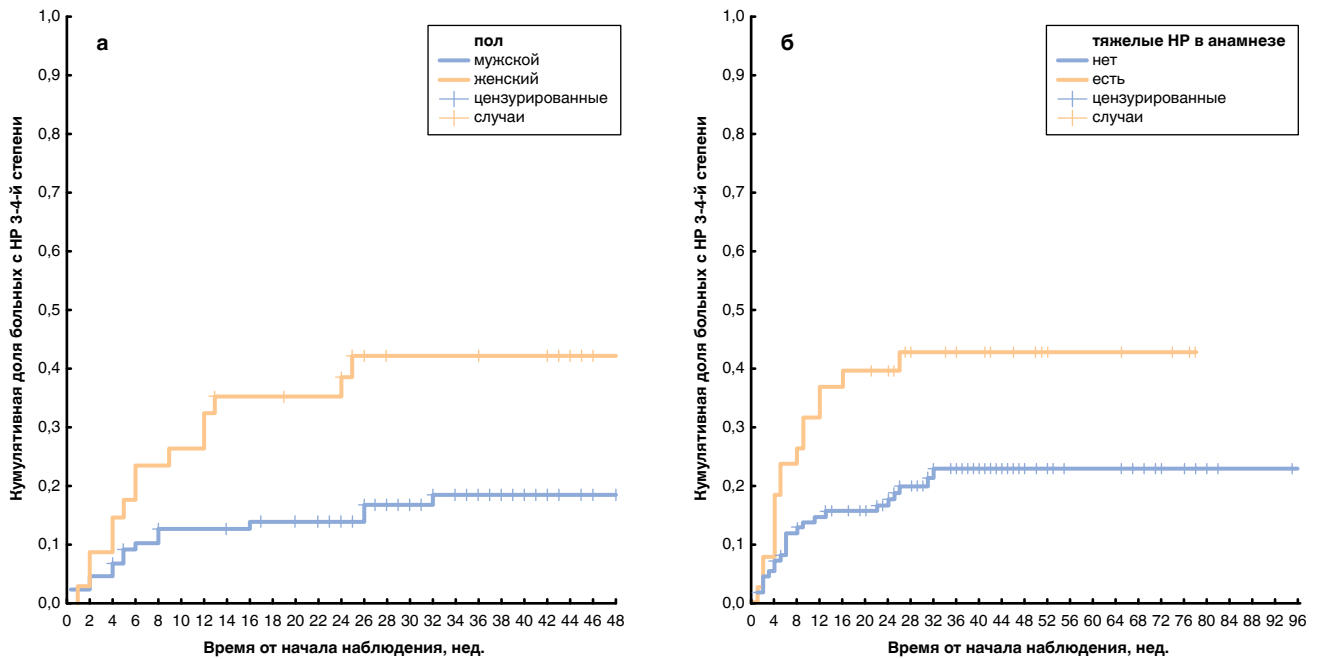
ческой зависимостью – развитие терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) на фоне системного амилоидоза с неконтролируемой гиперкалиемией и неэффективностью гемодиализа к 18-й нед. лечения. Данный пациент получал в составе режима ХТ четыре препарата (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, теризидон, с коррекцией дозы в соответствии с функцией почек) до 16-й нед. терапии с последующей отменой. Случаев летального исхода, ассоциированных с возможными НР на используемые препараты, не отмечено.

Факторами риска тяжелых НР в исследуемой группе служили женский пол (НР 3-й и 4-й степени развились у 41,2% женщин и 17,0% мужчин,  $p = 0,018$ , ОШ = 3,15, 95%-ный ДИ 1,32-7,53) и наличие тяжелых НР при предшествующих курсах ХТ (43,8% против 16,7%,  $p = 0,007$ , ОШ 3,50, 95%-ный ДИ 1,49-8,70). Эти же факторы способствовали более раннему развитию тяжелых НР (рис. 5а, 5б).

#### Влияние НР на реализацию режима химиотерапии

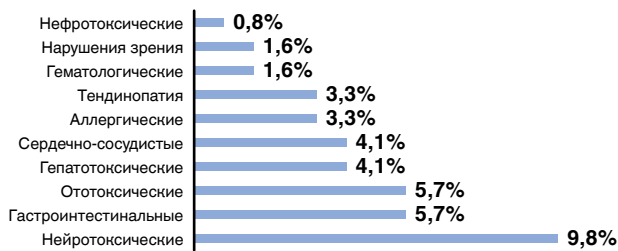
**Частота НР, повлекших за собой отмену как минимум одного ПТП**, составила 26,2% (у 32 из 122 пациентов, 95%-ный ДИ 19,2-34,7%), у 8 (6,6%) пациентов отмена была временной, прием препарата удалось восстановить через интервал от нескольких дней до 4 нед. Причиной отмены в 40% случаев служили объективно тяжелые НР – нейро- и ототоксические (рис. 6). Следует отметить роль гастроинтестинальных нарушений как ведущей причины ранней отмены препаратов, только у 3 пациентов тяжесть симптомов отвечала 3-й степени, в остальных случаях препарат отменяли в связи с субъективной непереносимостью и трудностями симптоматической коррекции.

НР, требующие отмены препаратов, чаще развивались у женщин (47,1% по сравнению с 18,2% в подгруппе мужчин,  $p = 0,003$ , ОШ 3,719, 95%-ный



**Рис. 5.** Сроки развития НР 3-4-й степени тяжести: а) в зависимости от пола; б) в зависимости от наличия осложнений при ранее проводимой химиотерапии. Указано значение  $p$  по лог-ранговому критерию

**Fig. 5.** The time periods for development of AE with severity degree 3 and 4: а) depending on gender; б) depending on complications during previous chemotherapy. The value of  $p$  as per the log-rank criterion is specified



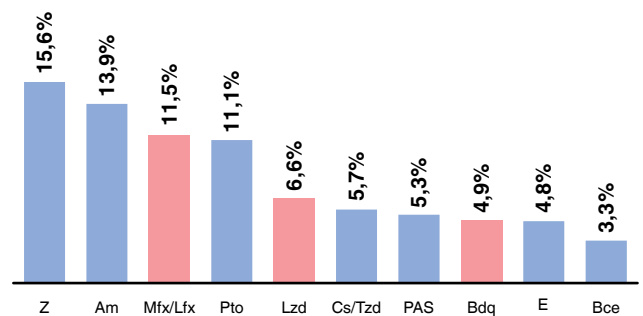
**Рис. 6.** Спектр НР, потребовавших отмены как минимум одного противотуберкулезного препарата (в % от общего числа пациентов)

**Fig. 6.** Profile of AE requiring cancellation of at least one anti-tuberculosis drug (represented as % of the total number of patients)

ДИ 1,58-8,74) и у лиц с тяжелыми НР в анамнезе (37,5% против 22,2%,  $p = 0,04$ , ОШ 2,39, 95%-ный ДИ 1,01-5,68).

Отмена любого из препаратов группы А потребовалась у 18 человек (14,8%, 95%-ный ДИ 9,5-22,2%), из них у 17 (13,9%, 95%-ный ДИ 8,8-21,3%) – в течение первых 6 мес. ХТ, чаще у женщин (ОШ 2,47, 95%-ный ДИ 1,02-5,71).

Чаще отменяли моксифлоксацин (всего у 13 пациентов, 10,7%, 95%-ный ДИ 6,2-17,5%), отмена левофлоксацина в связи с НР потребовалась только у 1 пациента (рис. 7). Медиана срока до отмены составила 8,5 нед., 13 из 14 пациентов были вынуждены прервать прием фторхинолонов в связи с НР на сроке до 6 мес. от начала лечения, преимущественно в связи с нейротоксическими и гастроинтестинальными реакциями.



**Рис. 7.** Частота отмены различных противотуберкулезных препаратов в связи с нежелательной реакцией (в % от числа пациентов, получавших каждый препарат). Красным выделены препараты группы А

**Fig. 7.** The frequency of cancellation of various anti-tuberculosis drugs due to an adverse event (as % of the number of patients receiving each drug). Group A drugs are highlighted in red

Линезолид отменяли у 8 больных (6,6% от 122 человек, 95%-ный ДИ 3,2-12,6%), чаще у пациентов с сопутствующим поражением периферической нервной системы (ОШ 7,27, 95%-ный ДИ 1,16-45,49). В 2 случаях причиной отмены стало развитие *de novo* частично обратимой периферической полинейропатии (на сроках 3 и 37 нед. ХТ), в 2 – гематологические осложнения (тромбоцитопения до  $23 \times 10^9/\text{л}$  с геморрагическим синдромом и анемия со снижением уровня гемоглобина менее 70 г/л), в 2 – аллергические реакции, в 1 – выраженное головокружение. Еще у 1 пациента ХТ была прекращена в связи с прогрессированием ХБП. Случаев оптической нейропатии, ассоциированной с приемом пре-



парата, не отмечено. У 7 из 8 пациентов линезолид отменяли в первые 24 нед. ХТ (медиана 12,5 нед.).

Отмена бедаквилина потребовалась у 6 пациентов (4,9%, 95%-ный ДИ 2,0-10,5%), у 5 (4,1%) – в первые 6 мес. лечения (медиана 8,5 нед.). Основной причиной отмены служили кардиотоксические реакции и гепатит (по 1,6%), в единичных случаях – тяжелая анемия и прогрессирование ХБП. В 2 случаях кардиотоксических реакций прием препарата удалось восстановить, длительность перерыва не превысила 3 нед.

Полная отмена ХТ по сформированному режиму потребовалась у 4 (3,3%) пациентов из 122, только у 1 из них прием препаратов удалось возобновить через 2 нед., у остальных ХТ была полностью прекращена либо после длительного перерыва сформирован альтернативный режим.

### Заключение

Проведенное исследование представляет собой первую попытку оценить риск внедрения предложенных ВОЗ режимов для лечения российских больных ТБ в реальной клинической практике. При анализе полученных данных следует отметить:

- отсутствие ожидаемого роста общей частоты НР (с учетом комбинации препаратов и бремени коморбидности) – показатель 64,8% является вполне приемлемым при лечении ТБ с лекарственной устойчивостью [15];

- значимую частоту НР 3-4-й степени тяжести (24,6%), почти вдвое превышающую аналогичную по данным метаанализов ВОЗ [14, 15];

- необходимость отмены препаратов в связи с НР у 26,2% больных, у 14,8% – с отменой препаратов группы А на сроках до 24 нед. от начала ХТ;

- преобладание в спектре НР нейротоксических реакций, по-видимому, за счет сочетания в режиме ХТ как минимум трех препаратов с известным нейротоксическим действием (линезолид, циклосерин, фторхинолоны);

- отсутствие значимого кардиотоксического действия, несмотря на сочетанное применение нерекондуемой комбинации бедаквилина и моксифлоксацина [13]; необходимость мониторинга не только интервала QTcF, но также клинических и ЭКГ-признаков ишемии миокарда, ассоциированной с приемом бедаквилина;

- необходимость разработки алгоритмов профилактики и эффективной симптоматической коррекции нейротоксических и гастроинтестинальных нарушений с целью предупреждения ранней отмены ключевых ПТП. В особом внимании нуждаются пациенты из групп риска НР: женщины, лица с коморбидной патологией и отягощенным лекарственным анамнезом. Влияние пола может быть обусловлено разной фармакокинетикой ПТП у мужчин и женщин, что предполагает возможность улучшения переносимости за счет коррекции дозы препарата.

В целом полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной переносимости и возможности широкого применения указанных режимов ХТ с учетом их высокой эффективности у больных ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя.

**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. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17.
3. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Дата обращения 29.03.2018 г.).
4. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 447-454.
5. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.

### REFERENCES

1. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5-17. (In Russ.)
3. *Opređenje stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoy svyazi «neblagopriyatnaya pobochnaya reaktsiya – lekarstvennoe sredstvo» (klassifikatsiya i metody): metodicheskie rekomendatsii*. [Defining the degree of causal relationships between an adverse event and the drug (classification and methods): guidelines]. Federalnaya Sluzhba Po Nadzoru V Sfere Zdravookhraneniya I Sotsialnogo Razvitiya Publ., Moscow, 2008, Available: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Accessed 29.03.2018).
4. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 4, pp. 447-454.
5. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732.

6. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 09.07.2013 г.).
7. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, World Health Organization, 2018. – pp. 95-96.
8. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question // *Eur. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 27: 180080.
9. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Emerg. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 936-943. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2505.181823>.
10. Merid M. W., Gezie L. D., Kassa G. M. et al. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 286. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3919-1>.
11. Perrin F. M., Woodward N., Phillips P. P. et al. Radiological cavitation, sputum mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 12. – P. 1596-1602.
12. Singh B., Cocker D., Ryan H., Sloan D. J. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 3, № 3. CD012836.
13. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
14. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Дата обращения 29.03.2019 г.).
15. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2013. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Дата обращения 29.03.2019 г.).
16. Yamaguti V., Rijo R., Crepaldi N., Ruffino-Netto A., Carvalho I., Alves D. Charlson Comorbidities Index importance evaluation as a predictor to tuberculosis treatments outcome in the state of São Paulo, Brazil // *Procedia Computer Science.* – 2018. – Vol. 138. – P. 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.10.037>.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы.  
107014, Москва, ул. Стромynка, д. 10.

**Иванова Диана Александровна**

доктор медицинских наук, ученый секретарь.  
Тел./факс: +7 (499) 269-14-10, 8 (495) 964-86-37.  
E-mail: [d-ivanova@list.ru](mailto:d-ivanova@list.ru)

**Борисов Сергей Евгеньевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора по научно-клинической работе.  
Тел./факс: +7 (499) 268-50-10, +7 (499) 785-20-82.  
E-mail: [sebarsik@gmail.com](mailto:sebarsik@gmail.com)

**Родина Ольга Викторовна**

заведующая туберкулезным легочным отделением № 1  
Клиники № 2.  
E-mail: [o.v.rodina179@mail.ru](mailto:o.v.rodina179@mail.ru)

## FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,  
10, Stromynka St.,  
Moscow, 107014

**Diana A. Ivanova**

Doctor of Medical Sciences, Academic Secretary.  
Phone/Fax: +7 (499) 269-14-10, 8 (495) 964-86-37.  
Email: [d-ivanova@list.ru](mailto:d-ivanova@list.ru)

**Sergey E. Borisov**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Deputy Director for Research.  
Phone/Fax: +7 (499) 268-50-10, +7 (499) 785-20-82.  
Email: [sebarsik@gmail.com](mailto:sebarsik@gmail.com)

**Olga V. Rodina**

Head of Tuberculosis Lung Department no. 1  
of Clinic no. 2.  
Email: [o.v.rodina179@mail.ru](mailto:o.v.rodina179@mail.ru)

**Филиппов Алексей Вениаминович**

*старший научный сотрудник научно-клинического отдела.*

*E-mail: alex.phil.2010@yandex.ru*

**Иванушкина Таисия Николаевна**

*заведующая туберкулезным легочным отделением № 2*

*Клиники № 1.*

*E-mail: taisiyai@mail.ru*

**Литвинова Наталья Витальевна**

*ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела.*

*E-mail: natali.litwinowa2015@yandex.ru*

**Aleksey V. Filippov**

*Senior Researcher of Research Clinical Department.*

*Email: alex.phil.2010@yandex.ru*

**Taisia N. Ivanushkina**

*Head of Tuberculosis Lung Department no. 2*

*of Clinic no. 1.*

*Email: taisiyai@mail.ru*

**Natalia V. Litvinova**

*Leading Researcher of Research Clinical Department.*

*Email: natali.litwinowa2015@yandex.ru*

Поступила 15.06.2019

Submitted as of 15.06.2019