



Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких

Т. Е. ТЮЛКОВА¹, Л. В. МОХИРЕВА², А. А. СТАРШИНОВА³, П. К. ЯБЛОНСКИЙ³, Л. И. АХИЛЬГОВА⁴, О. Д. БАРОНОВА⁵, А. В. ГРОМОВ⁶, О. Н. ОТПУЩЕНИКОВА⁷, Г. С. ОГАНЕЗОВА⁸, М. В. ЛЕВЧЕНКО⁹, И. А. ПАНОВА¹⁰, О. А. ТРУШИНА¹¹, Н. В. ЯСИНЕЦКАЯ¹², Е. А. САХАРИТОВА¹³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

²Филиал № 4 ЮЗАО и ТиНАО ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

⁴ГБУ «Ингушская республиканская клиническая больница им. А. О. Ахушкова», Ингушетия, г. Назрань

⁵ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

⁶ГБУЗ «Камчатский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Петропавловск-Камчатский, РФ

⁷ГБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Саратов, РФ

⁸Филиал № 5 ЮАО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

⁹Филиал № 17 ВАО, СВАО ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

¹⁰ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Челябинск, РФ

¹¹ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая противотуберкулезная больница», г. Ярославль, РФ

¹²ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный противотуберкулезный диспансер», г. Пятигорск, РФ

¹³ОГУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер», г. Смоленск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка в многоцентровом неинтервенционном наблюдательном исследовании результатов лечения больных туберкулезом с использованием комбинированных препаратов с фиксированными дозами, переносимости и безопасности этих препаратов.

Материалы и методы. В исследовании, проходившем с 2016 по 2018 г., участвовали 13 противотуберкулезных учреждений. Сформированы первичная популяция (РР) из 489 пациентов, после применения критериев исключения – субпопуляция (subPP) из 267 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и рецидивом, которые получали лечение по I или III режиму химиотерапии. Для статистической обработки данных использовали методы описательной статистики.

Результаты. Из РР основной курс химиотерапии завершили 267 (54,6%) (subPP). Досрочно прекратили лечение 118 (24,1%) пациентов из 489. Первичная лекарственная устойчивость выявлена у 30 (6,1%) из 489, вторичная – у 74 (15,1%) из 489. В subPP прекращение бактериовыделения обнаруживалось к концу интенсивной фазы в 78 (96,3%) случаях из 81. Клинико-рентгенологическая динамика отмечалась в этой подгруппе в течение 106,2 ± 63,3 дня (медиана 90). Длительность интенсивной фазы в subPP составила 107,9 ± 50,5 дня.

При оценке безопасности зарегистрировано 191 нежелательное явление (НЯ) у 149 (30,5%) из 489 пациентов. По степени тяжести большинство НЯ были легкой степени (164 из 191), реже (20 из 191) – средней степени и 7 – серьезные НЯ. С приемом исследуемых препаратов установлена связь при 61 НЯ у 57 (38,2%) из 149 пациентов. В структуре этих НЯ преобладало транзиторное повышение уровня трансаминаз (45 (73,8%) из 61 НЯ, но в единичном случае (1,6%) зарегистрирован лекарственный гепатит). Среди серьезных НЯ два случая благополучно разрешились к завершению протокола, два – закончились летальным исходом при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза, а в трех случаях диагностированы онкологические заболевания.

Ключевые слова: наблюдательное исследование, туберкулез, химиотерапия, комбинированные препараты с фиксированными дозами, эффективность, безопасность, взрослые

Для цитирования: Тюлькова Т. Е., Мохирева Л. В., Старшинова А. А., Яблонский П. К., Ахильгова Л. И., Баронова О. Д., Громов А. В., Отпущеникова О. Н., Оганезова Г. С., Левченко М. В., Панова И. А., Трушина О. А., Ясинецкая Н. В., Сахаритова Е. А. Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 46-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-46-56>

The multicenter observational non-interventional study of combination anti-tuberculosis drugs used in treatment of pulmonary tuberculosis patients

T. E. TYULKOVA¹, L. V. MOKHIREVA², A. A. STARSHINOVA³, P. K. YABLONSKIY³, L. I. AKHILGOVA⁴, O. D. BARONOVA⁵, A. V. GROMOV⁶, O. N. OTPUSCHENIKOVA⁷, G. S. OGANEZOVA⁸, M. V. LEVCHENKO⁹, I. A. PANOVA¹⁰, O. A. TRUSHINA¹¹, N. V. YASINETSAYA¹², E. A. SAKHARITOVA¹³

¹National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Branch no. 4 and Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

³St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, St. Petersburg, Russia

⁴Ingushetia Republican Clinical Hospital Named after A. O. Akhushkov, Ingushetia, Nazran, Russia

⁵Stavropol Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

⁶Kamchatka Regional Clinical TB Dispensary, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia

⁷Regional Clinical TB Dispensary, Saratov, Russia

⁸Branch no. 5 of Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

⁹Branch no. 17 of Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

¹⁰Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary, Chelyabinsk, Russia

¹¹Yaroslavl Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Yaroslavl, Russia

¹²Pyatigorsk Inter-Regional Clinical TB Dispensary, Pyatigorsk, Russia

¹³Smolensk Regional Clinical TB Dispensary, Smolensk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to run a multicenter non-interventional observational study to assess treatment outcomes in tuberculosis patients receiving combination drugs with fixed doses, and to evaluate tolerability and safety of these drugs.

Subjects and methods. 13 TB units participated in this study which lasted from 2016 to 2018. The primary population (PP) included of 489 patients, after applying the exclusion criteria – the subpopulation (subPP) included 267 patients with newly detected pulmonary tuberculosis and relapses who received treatment as per chemotherapy regimen I or III. Descriptive statistics methods were used for statistical data processing.

Results. Of all PP, 267 (54.6%) completed the main course of chemotherapy. (subPP). Out of 489 patients, treatment was discontinued in 118 (24.1%) of them. Primary drug resistance was detected in 30 (6.1%) patients out of 489 patients, secondary drug resistance – in 74 (15.1%) of 489. In subPP, by the end of the intensive phase the sputum conversion was achieved in 78 (96.3%) of 81 patients. Clinical and X-ray changes had been observed in this subgroup for 106.2 to 63.3 days (median 90). The duration of the intensive phase in the subPP made 107.9 ± 50.5 days.

In safety assessment, 191 adverse events (AE) were registered in 149 (30.5%) of 489 patients. By severity, most AEs were minor (164 out of 191), moderate AEs were less frequent (20 out of 191), and there were 7 cases of serious AEs. 61 AEs in 57 (38.2%) out of 149 patients were confidently associated with in-take of the studied drugs. The structure of those AEs, transient transaminase level elevation prevailed (45 (73.8%) of 61 AEs, but there was a single case (1.6%) drug-induced hepatitis). Among the serious AEs, two cases were safely resolved by the end of the protocol, two of them were fatal in TB/HIV co-infection, and three cases were diagnosed with cancer.

Key words: observational study, tuberculosis, chemotherapy, combination drugs with fixed doses, efficacy, safety, adults

For citations: Tyulkova T.E., Mokhireva L.V., Starshinova A.A., Yablonskiy P.K., Akhilgova L.I., Baronova O.D., Gromov A.V., Otpuschenikova O.N., Oganezova G.S., Levchenko M.V., Panova I.A., Trushina O.A., Yasinetskaya N.V., Sakharitova E.A. The multicenter observational non-interventional study of combination anti-tuberculosis drugs used in treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 46-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-46-56>

Для корреспонденции:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна
E-mail: tulkova@urniif.ru

Correspondence:

Tatyana E. Tyulkova
Email: tulkova@urniif.ru

В 1990 г. D. M. Eddy разработал доктрину доказательной медицины (Evidence based medicine working group), а в 1993 г. был сформулирован подход к медицинской клинической практике. С тех пор решения по ведению пациентов принимаются на основании методов, имеющих доказательную базу относительно безопасности и эффективности, где большое внимание уделяется метаанализу исследований с единым подходом к изучаемым медицинским мероприятиям. Наибольшую доказательность имеют рандомизированные клинические исследования (РКИ), но в ряде дисциплин существуют ограничения для их проведения. Например, во фтизиатрии имеются объективные сложности проведения РКИ. К ним относят: этические ограничения при назначении плацебо / экспериментальных препаратов в связи с высокой опасностью распространения возбудителя в обществе и социальной значимостью туберкулеза, наличием риска прогрессирования заболевания до летального исхода, а также трудностями определения конечных точек (визуализация и определение возбудителя в биологических материалах). Кроме этого, длитель-

ность курса лечения и социальный статус больных обуславливают сложности ведения пациента до завершения исследования. В связи с вышеперечисленным альтернативой РКИ могут быть неинтервенционные наблюдательные исследования (НИИ). При проведении этих исследований «лекарственное(ые) средство(а) назначается(ются) обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отношении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования» [18]. Ценность этих исследований состоит в возможности наблюдать пациента в реальных условиях клинической практики, при которых лекарственный препарат назначается обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в клинических рекомендациях. Назначение пациенту того или иного вида лечения происходит не заблаговременно, а согласно установившейся практике и не связано с включением в исследование. При этом не проводится никаких дополнительных диагностических или контрольных процедур, а обработка полученных данных проводится с помощью эпидемиологиче-

ских методик [16, 21]. В наблюдательных исследованиях изучают не только новые препараты и диагностические тесты [6, 14], но также те, которые ранее уже использовались в клинической практике.

Одними из поводов изучения эффективности и безопасности препаратов, имеющих в арсенале врачей длительное время, являются патоморфоз заболевания и эволюционный скачок возбудителя [3, 20]. Примером может служить внедрение комбинированных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) в практику. Согласно требованиям Фармакологического комитета РФ, в 90-х годах XX в. после разработки КПФД фтизоэтам и фтизопирам проведено открытое несравнительное клиническое исследование у 20 отобранных в соответствии с критериями протокола клинического исследования впервые выявленных больных туберкулезом легких, показавшее эффективность при сохранении безопасности этих препаратов в сравнении с применением схемы из монопрепаратов с противотуберкулезной активностью [13]. Другими авторами доказывалось, что прием КПФД хорошо контролируем, менее трудозатратен и экономически выгоден [8].

С 90-х годов XX в. отмечена негативная фаза патоморфоза туберкулезной инфекции, характеризующаяся увеличением остро прогрессирующих форм и снижением доли хронически текущего туберкулеза в структуре смертности [3]. С 2003 г. резко возросло число случаев сочетания ВИЧ-инфекции с туберкулезом (ВИЧ-и/ТБ) и туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [10, 20]. Кроме того, с 2014 г. нормативно-правовыми документами регламентировано широкое использование молекулярно-генетических методов исследования, позволившее своевременно назначать препараты резервного ряда, исключая необоснованный прием основных препаратов [4, 12].

Все это создало предпосылки к повторной оценке эффективности и безопасности приема КПФД в современных условиях у пациентов с туберкулезом легких.

Цель исследования: оценка в многоцентровом ННИ результатов лечения больных туберкулезом с использованием КПФД, переносимости и безопасности этих препаратов.

Материалы и методы

В период с мая 2016 г. по январь 2019 г. проведено наблюдательное ретро- и проспективное когортное многоцентровое исследование (ННИ) в 13 центрах, открытых во всех федеральных округах (кроме Сибирского) на базе научных и лечебных учреждений, оказывающих противотуберкулезную помощь. Согласно протоколу FFI-TBC-01/15 (v:1.0 от 28.05.2015 г.) в ННИ включены пациенты с впервые выявленным или рецидивом туберкулеза органов

дыхания без бактериовыделения или с таковым при сохраненной чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину с указанием на прием в интенсивной фазе I и III режимов химиотерапии одного из КПФД: фтизопирама (изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг), или фтизоэтам (изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг), или фтизопирама В₆ (пиразинамид 500 мг + изониазид 150 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг), или фтизоэтам В₆ (этамбутол 400 мг + изониазид 150 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг), или изокомба (изониазид 60 мг + рифампицин 120 мг + пиразинамид 300 мг + этамбутола гидрохлорид 225 мг + пиридоксина гидрохлорид 20 мг). Все пациенты на момент подписания информированного согласия для включения в ННИ получали перечисленные препараты или завершили их прием в связи с окончанием интенсивной фазы или основного курса химиотерапии. Все обследования во время наблюдения проводились согласно клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза [12].

Критериями исключения были: желание пациента выйти из исследования, потеря пациента для наблюдения (отрыв пациента от лечения), выявление в ходе исследования ЛУ к препаратам основного ряда (первичной или вторичной).

Пациенты, отвечающие критериям включения и подписавшие информированное согласие, сформировали первичную популяцию (РР, $n = 489$), а после применения критериев исключения – субпопуляцию (subPP, $n = 267$). Согласно протоколу FFI-TBC-01/15 (v:1.0 от 28.05.2015 г.) исследователь вносил данные о пациенте и его обследовании в течение 6 визитов (рис. 1).

Результат лечения оценивали в subPP по факту и срокам прекращения бактериовыделения на основании данных микробиологических и молекулярно-генетических данных, а также по клинико-рентгенологическим показателям [11].

Безопасность применения КПФД оценивалась в РР по частоте и степени тяжести нежелательных явлений (НЯ), их связи с приемом лекарственного препарата и исходам. Исходом НЯ считали клинически значимое явление, лабораторный показатель или признак, который служил объектом интереса исследователя [15]. Согласно протоколу наблюдательного исследования FFI-TBC-01/15 (v:1.0 от 28.05.2015 г.) НЯ считали любое неблагоприятное проявление (включая отклонение лабораторных показателей), симптом или заболевание, возникновение которых по времени совпадало с приемом исследуемого лекарственного препарата. Согласно указанному протоколу термин НЯ также включал клинически значимые изменения лабораторных показателей и любых других диагностических процедур (например, если они потребовали проведения ранее незапланированных диагностических процедур, лечения или послужили причиной выведения пациента из исследования), на основании чего вы-

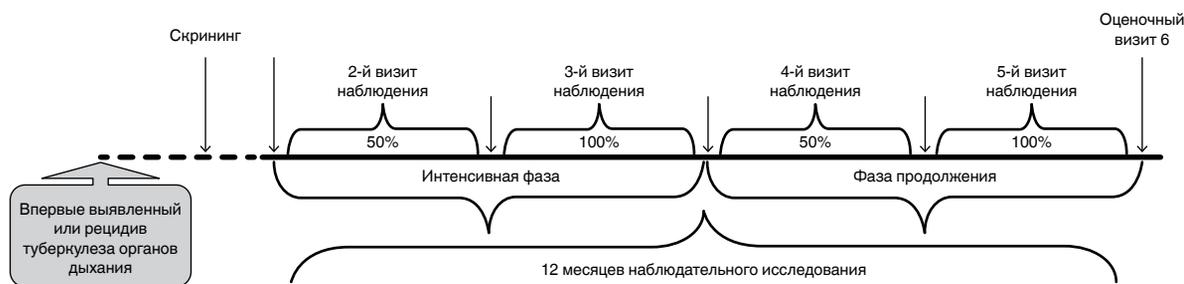


Рис. 1. Контрольные визиты наблюдательного исследования

Fig. 1. Control visits of the observational study

явление ВИЧ-инфекции и онкологического заболевания у пациента во время исследования было расценено как НЯ, но при оценке вероятности связи с приемом КПФД, как и следовало ожидать, таковая не была доказана. Оценку степени вероятности связи НЯ с приемом изучаемых препаратов проводили по шкале Naranjo [1]. Оценка степени тяжести НЯ проводилась по методике, указанной в [17].

В популяции РР средний возраст пациентов был $39,90 \pm 12,95$ года, преобладали мужчины – 310 (63,4%) из 489. Впервые выявленный туберкулез зарегистрирован у 459/489 (93,9%), рецидив – у 30/489 (6,1%) пациентов. Этиологический фактор заболевания доказан микробиологическими и молекулярно-генетическими методами у 190/489 человек (38,9%). В структуре осложнений у пациентов РР встречались: легочное кровотечение – у 19/489 (3,9%) человек, плевральный выпот – у 22/489 (4,5%), хроническая дыхательная недостаточность – у 5/489 (1,0%), эндобронхит – у 7/489 (1,4%).

Среди сопутствующей патологии отмечались следующие заболевания: инфекционные – у 134/489 (27,4%), бронхолегочной системы – у 85/489 (17,4%), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 77/489 (15,8%), сердечно-сосудистой системы – у 50/489 (10,2%), органов зрения – у 49/489 (10,0%). В структуре инфекционной патологии преобладал гепатит С (25/134 человек; 18,6%) и ВИЧ-инфекция (22/134; 16,4%); в бронхолегочной – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (65/85 человек; 76,5%). Гипертонической болезнью страдали 22/489 (4,50%) пациента, анемия диагностирована у 15/489 (3,1%). Онкологические заболевания диагностированы у 3 пациентов (по одному случаю лимфогранулематоз, периферический рак легкого, центральный рак легкого). В анамнезе имели хирургические вмешательства 62/489 пациента (12,7%), из них у 40/62 (64,5%) пациентов это были диагностические операции. Инвалидность I и III групп имели по 10/489 (по 2,0%) пациентов, II группы – 11/489 (2,2%). Курение на момент НИИ отмечали 293/489 (59,9%) пациента, в прошлом – 25/489 (5,1%). Среднее количество сигарет, выкуриваемых в день, составило $15,40 \pm 6,17$ шт. Употребляли алкоголь менее 10 ед.

в неделю 244/489 (49,9%) пациента, в 5,5% случаев – более 10 ед.

После применения критериев исключения сформирована субпопуляция (subPP) пациентов ($n = 267$), завершивших основной курс химиотерапии. Среди них впервые выявленных – 252 (94,4%), с рецидивом – 15 (5,6%) пациентов. В структуре клинических форм туберкулеза популяций subPP и РР преобладал инфильтративный туберкулез (65,6 и 66% соответственно). Бактериовыделение с сохраненной чувствительностью МБТ к изониазиду и рифампицину зарегистрировано у 81 (30,3%) из 267 пациентов subPP.

Среди осложнений в subPP отмечались: легочное кровотечение – 12/267 (4,5%), плевральный выпот – 6/267 (2,2%), хроническая дыхательная недостаточность – 1/267 (0,4%) и эндобронхит – 3/267 (1,1%).

В структуре сопутствующей патологии subPP инфекционные заболевания зарегистрированы у 80/267 (29,9%) пациентов, бронхолегочные поражения – у 44/267 (16,5%), ЖКТ – у 41/267 (15,4%). Среди инфекционных заболеваний чаще встречался гепатит С (15/80; 18,8%), среди бронхолегочных поражений – ХОБЛ (26/44; 59,1%), поражений ЖКТ – хронический гастрит (13/41; 31,7%). Ранее перенес хирургические вмешательства 31/267 (11,6%) человек, среди них для верификации диагноза – 19/31 (61,3%).

Методы статистической обработки данных

В исследовании применяли два типа данных: дискретные (Да/Нет) и интервальные (количественные показатели). Для интервальных переменных использовали среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (σ), медиану, которые анализировали при помощи двухвыборочного t -критерия Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий (наличие разнородности внутри группы) по Levene. Для оценки частоты встречаемости изучаемых признаков использовали описательную статистику при помощи программного продукта (SAS версии 9.3).

Регуляторные обязательства. Наблюдательное многоцентровое ретро- и проспективное исследование результатов применения КПФД (фтизоэтам, фтизопирам, фтизопирам В6, фтизоэтам В6, изокомб) в интенсивной фазе I или III режимов

химиотерапии больных туберкулезом легких для оценки результатов лечения проводилось в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [9], ICHGCP в соответствии с современными представлениями о статусе наблюдательных исследований [5, 21].

Этическое заключение

Настоящее наблюдательное исследование проводилось строго в соответствии с этическими принципами, провозглашенными в Хельсинкской декларации, ICH GCP (МКГ ККП) и действующим законодательством Российской Федерации. Выписки из протоколов заседания независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований № 13 от 28.08.2015 г., № 03 от 17.02.2017, № 15 от 12.10.2018 г.

Результаты исследования

В ходе наблюдательного исследования потеряна связь со 113/489 (23,1%) пациентами, что соответствовало когорте прервавших лечение [10], 3/489 (0,6%) пациента вышли из исследования по собственному желанию (отозвали свое согласие) (рис. 2). Полученные на 2-м и 3-м визитах результаты тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ показали первичную ЛУ у 30 (6,1%) пациентов: множественная (11 человек), монорезистентность (14), полирезистентность (5). На 4-6-м визитах у 74 (15,1%) пациентов выявлена вторичная ЛУ, не позволившая продолжить прием КПФД. Таким образом, 104 (21,3%) пациента из 489 были исключены из исследования (рис. 2). При анализе табл. 1 выявлено число пациентов, которые не смогли завершить основной курс химиотерапии ввиду регистрации перечисленных ранее критериев исключения. Среди них оказались: все пациенты с плевритом, с диссеминированным туберкулезом – 47 (57,3%) из 82 человек, с инфильтративным – 148 (45,8%) из 323, с очаговым – 12 (22,6%) из 55, с туберкулезом – 4 (22,2%) из 18. То есть при очаговом туберкулезе и туберкулезе пациенты в большем проценте случаев завершали основной курс терапии.

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза у пациентов, включенных в исследование, выбывших из исследования, завершивших основной курс химиотерапии по I и III режимам

Table 1. Clinical forms of tuberculosis in patients enrolled in the study who discontinued participation in the study and completed the main course of chemotherapy as per regimens I and III

Клиническая форма туберкулеза	Первичная популяция (PP)		Субпопуляция (subPP)		Пациенты, выбывшие из исследования	
	n	%	n	%	n (nPP- nsubPP)	% от nPP
Диссеминированная	82	16,7	35	13,1	47	57,3
Инфильтративная	323	66	175	65,6	148	45,8
Очаговая	55	11,2	43	16,1	12	22,6
Туберкулема	18	3,8	14	5,2	4	22,2
Плеврит	11	2,3	0	0	11	100
Итого	489	100	267	100	222	45,4

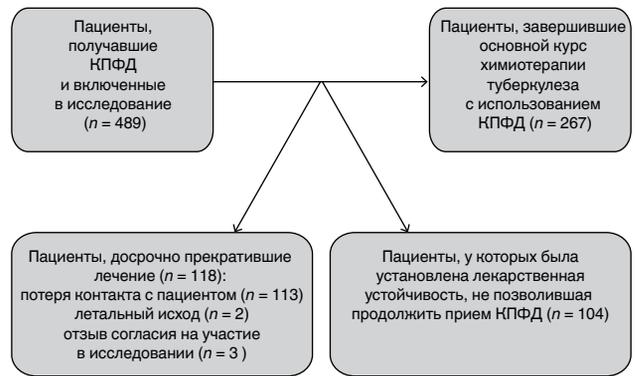


Рис. 2. Этапы формирования групп пациентов в исследовании

Fig. 2. Stages of enrollment of patients in the study groups

По данным табл. 2, бактериовыделение определялось на 2-м визите люминесцентной микроскопией в 6 из 27 случаев, культуральными методами: на плотных средах – в 16 из 33, на жидких – в 6/32. На 3-м визите бактериовыделение регистрировалось только при посеве на плотные среды в 3 из 33 случаев. В 1 случае ДНК МБТ в мокроте обнаруживалась до 5-го визита. То есть на 3-м визите прекращение бактериовыделения подтверждено культуральными методами у 30 (90,1%) из 33 пациентов. Учитывая, что бактериовыделение установлено с помощью разных методов у 81 пациента, то факт прекращения бактериовыделения к 3-му визиту установлен у 78 (96,2%) из них. Положительная клинико-рентгенологическая динамика регистрировалась через $106,2 \pm 63,3$ дня от начала лечения. Длительность интенсивной фазы в subPP составила $107,9 \pm 50,5$ дня, что соответствует $p > 0,05$ [12].

За время наблюдения в PP зарегистрировано 191 НЯ у 149 (29,9%) из 489 пациентов (табл. 3). Среди них преобладали транзиторные отклонения в лабораторных показателях (121 из 191 события) у 88/489 (17,7%) пациентов. Патология системы крови, ЖКТ, кожи и подкожной клетчатки, гепатобилиарной системы регистрировалась по 10-15 случаев у 9-10 человек из 489 включенных

Таблица 2. Динамика результатов микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования мокроты
Table 2. Changes in the results of microbiological and molecular-genetic sputum tests

Методы исследования	Пациенты с положительными результатами											
	визит 1 n = 267		визит 2 n = 259		визит 3 n = 266		визит 4 n = 264		визит 5 n = 261		визит 6 n = 267	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Прямая микроскопия	4	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Люминесцентная микроскопия	27	10,1	6	2,2	0	0	0	0	0	0	0	0
ПЦР	37	13,9	3	1,1	4	1,5	1	0,4	1	0,4	0	0
Плотные среды	33	12,4	16	6	3	1,1	0	0	0	0	0	0
Жидкие среды	32	12,0	6	2,2	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 3. Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов, включенных в исследование
Table 3. Adverse events registered in patients enrolled in the study

Виды нежелательных явлений	Число пациентов абс. (%) / количество событий (n = 498)
Отклонения лабораторных показателей	88 (17,9%) / 121
Заболевания крови и лимфатической системы	10 (2,0%) / 10
Патология желудочно-кишечного тракта	10 (2,01%) / 15
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	10 (2,01%) / 10
Патология гепатобилиарной системы	9 (1,81%) / 12
Общие расстройства	3 (0,60%) / 4
Новообразования	3 (0,60%) / 3
Патология нервной системы	3 (0,60%) / 3
Патология органа зрения	2 (0,40%) / 2
Инфекционные заболевания	2 (0,40%) / 2
Патология мышечной и соединительной ткани	2 (0,40%) / 2
Патология дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	2 (0,40%) / 2
Нарушения иммунной системы	1 (0,20%) / 1
Нарушения обмена веществ и/или питания	1 (0,20%) / 1
Психиатрические расстройства	1 (0,20%) / 1
Патология почек и мочевыводящих путей	1 (0,20%) / 1
Заболевания сердечно-сосудистой системы	1 (0,20%) / 1
Итого	149 (30,4%) / 191

в исследование. Общие расстройства (слабость, недомогание), новообразования и патология нервной системы, органов зрения, инфекционные заболевания, патология мышечно-соединительной ткани, дыхательной системы, иммунной системы, обмен веществ и нарушения питания, психиатрические расстройства, патология почек и мочевыводящих путей, сосудистая патология встречались в единичных случаях (табл. 3). Легкая степень зарегистрирована в 164 из 191 случая у 122 из 149 пациентов, средняя – в 20/191 у 20/149, тяжелая – в 7 случаях у 7 пациентов. К серьезным НЯ отнесены: лимфогранулематоз, периферический рак легкого, центральный рак легкого, ВИЧ-инфекция, которые выявлены во время выполнения протокола ННИ, а также острый тромбофлебит и лекарственный гепатит. Острый тромбофлебит у 1 пациента был связан с внутривенным введением рифампицина, что отражено в инструкции в разделе «побочные действия вещества рифампицин».

По данным табл. 4, связь НЯ с приемом препаратов установлена у 57 пациентов при 61 (31,9%) событии из 191. Среди них преобладало увеличение уровня трансаминаз в 45/61 (73,8%) НЯ (табл. 4). По одному случаю зарегистрировано повышение билирубина, зуд кожных покровов, аллергический дерматит, эритема, судороги, заболевания глаз, артралгии, нарушение сна. Связь с приемом КПФД была установлена лишь в 1 случае (лекарственно-индуцированный гепатит) из 7 серьезных НЯ.

Благополучный исход отмечен при 175 из 191 НЯ у 133 из 149 пациентов, еще 9 НЯ у 9 пациентов находились в стадии разрешения на момент окончания исследования. Исходами 2 (тромбофлебит, лекарственный гепатит) из 7 серьезных НЯ стало полное купирование клинико-лабораторных проявлений, у 3/7 НЯ были отнесены к вновь выявленным заболеваниям, а у 2/7 пациентов зарегистрирован летальный исход при коинфекции (ВИЧ-и/туберкулез).

Таблица 4. Структура НЯ, при которых установлена связь с приемом КПФД среди 498 пациентов, принимавших КПФД

Table 4. The structure of AEs with established association with anti-tuberculosis drugs in-take in 498 patients who received anti-tuberculosis drugs

Проявления		НЯ	
		число пациентов	количество НЯ
Повышение уровня трансаминаз	абс.	41	45
	%	8,2	-
Повышение уровня билирубина	абс.	2	2
	%	0,4	-
Лекарственно-индуцированный гепатит	абс.	1	1
	%	0,2	-
Диспептические расстройства	абс.	5	5
	%	1	-
Зуд кожных покровов	абс.	1	1
	%	0,2	-
Аллергический дерматит	абс.	2	2
	%	0,4	-
Эритема	абс.	1	1
	%	0,2	-
Судороги	абс.	1	1
	%	0,2	-
Заболевания глаз	абс.	1	1
	%	0,2	-
Артралгии	абс.	1	1
	%	0,2	-
Нарушение сна	абс.	1	1
	%	0,2	-
Итого	абс.	57	61

Заключение

Из 489 пациентов, включенных в наблюдательное исследование, 267 (54,6%) завершили основной курс химиотерапии. Досрочно прекратившие лечение пациенты (118 из 489) (рис. 2) составили 24,1%. Вероятно, употребление алкоголя большинством пациентов (55,4%) снижало критическое отношение к себе и своему здоровью, что отражалось на комплаентности [2].

Первичная ЛУ культуральными методами выявлена у 30 (6,1%) из 489 пациентов, вторичная – у 74/489 (15,1%). По данным литературы, даже правильно назначенный режим противотуберкулезной терапии при наличии НЯ с перерывами в лечении, временными отменами того или иного препарата способствовал формированию приобретенной ЛУ возбудителя [1, 18].

Критерии исключения чаще приходилось использовать при диссеминированном (57,3%) и инфильтративном (45,8%) туберкулезе, плеврите (100%), в том числе эмпиеме. Тогда как при ограниченных процессах (очаговый туберкулез, туберкулема) пациенты не завершали ННН существенно реже (22,2-22,6% случаев). То есть ограниченные процессы, выявляемые при периодических обследо-

ваниях на туберкулез, способствовали эффективному завершению основного курса химиотерапии.

В subPP прекращение бактериовыделения установлено к концу интенсивной фазы и подтверждено культуральными методами в 78 (96,3%) из 81 случая. Подобные результаты лечения туберкулеза с помощью КПФД описывались в [13], в публикациях [7] и [19], подчеркивалась роль КПФД для эффективного завершения основного курса химиотерапии туберкулеза.

Положительная клиничко-рентгенологическая динамика в subPP наступала через $106,2 \pm 63,3$ дня (медиана 90), длительность интенсивной фазы составила $107,9 \pm 50,5$ дня.

При оценке безопасности КПФД зарегистрировано 191 НЯ у 149 (30,5%) из 489 пациентов. По степени тяжести большинство НЯ были легкой степени (164 из 191), реже (20 из 191) – средней степени и 7 – серьезные НЯ. Исходом 175 из 191 НЯ у 133 из 149 пациентов стала полная нормализация лабораторных показателей, 9 НЯ у 9 пациентов находились в стадии разрешения на момент окончания исследования. Связь с приемом КПФД установлена лишь в 1 случае (лекарственно-индуцированный гепатит) из 7 серьезных НЯ.

Таким образом, наблюдательное исследование показало, что прием КПФД (фтизоэтам, фтизопирам, фтизопирам В₆, фтизоэтам В₆, изокомб) у пациентов с впервые выявленным туберкулезом или его рецидивом (без бактериовыделения или с ним) при сохраненной

чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину в условиях патоморфоза и современной эпидемической ситуации при назначении в схемах I и III режимов химиотерапии был эффективным и характеризовался достаточной безопасностью и переносимостью.

Конфликт интересов. Работа выполнялась при финансовой поддержке спонсора исследования – организации-разработчика препаратов: АО «АКРИХИН», Россия. Контрактной исследовательской организацией являлось общество с ограниченной ответственностью «Лиганд Ресерч» («Ligand Research»)

Conflict of Interests. The study was carried out with the financial support of the sponsor - the company developing the drugs: АО АКРИХИН, Russia. Contract research organization was Ligand Research Ltd.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. - 2-е изд. - М.: ЭКСМО, 2008. - 256 с.
2. Баласанянц Г. С. Социальные аспекты туберкулезной инфекции // Социология медицины. - 2013. - № 2 (23). - С. 28-32.
3. Бердников Р. Б., Гринберг Л. М., Кондрашов Д. Л. Патоморфоз туберкулеза и алгоритмы построения патологоанатомического диагноза // Медицинский альянс. - 2013. - № 4. - С. 11-17.
4. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Комиссарова О. Г., Багдасарян Т. Р., Ловачева О. В. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы // Туб. и болезни легких. - 2013. - Т. 90, № 5. - С. 031-038.
5. Вольская Е. А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов // Качественная клиническая практика. - 2011. - № 1. - С. 19-24.
6. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 8. - С. 38-45.
7. Зиновьев И. П., Устюжанинова А. С., Коковихина И. А. Эффективность комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с первичной полирезистентной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Фтизиатрия и пульмонология. - 2011. - № 2. - С. 210-211.
8. Мохирева Л. В. Эффективность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов у больных впервые выявленным туберкулезом легких: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.16 / Место защиты: ГОУВПО «Московская медицинская академия». - М., 2013. - 258 с. : 18 ил.
9. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [вход на сайт http://docs.cntd.ru/document/1200041147_17.08.17].
10. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под ред. С. А. Стерликова. - М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018 - 81 с.
11. Приказ МЗ РФ № 50 от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации. Мониторинга туберкулеза».
12. Приказ МЗ РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
13. Соколова Г. Б., Можожкина Г. Н., Елистратова Н. А. Новые отечественные комбинированные противотуберкулезные препараты фтизоэтам и фтизопирам // Большой медицинский журнал о туберкулезе. - 2000. - № 9. - С. 26-27.
14. Старшинова А. А., Кудлай Д. А., Довгалюк И. Ф., Басанцова Н. Ю., Зинченко Ю. С., Яблонский П. К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2019. - Т. 98, № 4. - С. 229-235.
15. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств» (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ дата обращения 29.11.19).

REFERENCES

1. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Leкарства: neblagopriyanye pobochnye efekty i kontrol bezopasnosti*. [Drugs: adverse reactions and safety control.] 2nd ed., Moscow, EKSMO Publ., 2008, 256 p.
2. Balasanyants G.S. Social aspects of tuberculous infection. *Sotsiologiya Meditsiny*, 2013, no. 2 (23), pp. 28-32. (In Russ.)
3. Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Kondrashov D.L. Pathomorphosis of tuberculosis and algorithms for pathological anatomical diagnosis. *Meditsinsky Alyans*, 2013, no. 4, pp. 11-17. (In Russ.)
4. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N., Komissarova O.G., Bagdasaryan T.R., Lovacheva O.V. Treatment of tuberculosis: past experience, current state and prospectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 5, pp. 031-038. (In Russ.)
5. Volskaya E.A. Fundamentals of good practice for non-interventional drug research. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2011, no. 1, pp. 19-24. (In Russ.)
6. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
7. Zinoyev I.P., Ustyuzhaninova A.S., Kokovikhina I.A. The efficacy of complex treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and primary poly-resistance of Mycobacterium tuberculosis. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2011, no. 2, pp. 210-211. (In Russ.)
8. Mokhireva L.V. *Effektivnost primeneniya kombinirovannykh protivotuberkuleznykh preparatov u bolnykh vperve vyavlenym tuberkulezom legkikh: Diss. Doc. med. nauk.* [The efficacy of the use of combination anti-tuberculosis drugs in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Doc. Diss.]. 14.01.16. Moscow Medical Academy, Moscow, 2013, 258 p.
9. National Standard of the Russian Federation GOST P 52379-2005 On Good Clinical Practice. (In Russ.) (Available: <http://docs.cntd.ru/document/1200041147> Accessed 17.08.17).
10. *Otrasleyve i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2016-2017 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy.* [Sectorial and economic rates for TB control in 2016-2017. Analysis of main rates and statistic materials]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2018, 81 p.
11. Edict no. 50 by RF MoH as of 13.02.2004 On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. (In Russ.)
12. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
13. Sokolova G.B., Mozokhina G.N., Elistratova N.A. New Russian combination anti-tuberculosis drugs of phthizoetam and phthizopiram. *Bolshoy Meditsinskiy Zhurnal o Tuberkuleze*, 2000, no. 9, pp. 26-27. (In Russ.)
14. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnosics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.)
15. Federal Law no. 61 as of 12.04.2010 On Drugs Turnover. (In Russ.) (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ Accessed as of 29.11.19).

16. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities. 01.05.2001.
17. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. (<http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (дата обращения: 09.07.2013)).
18. Gallardo C. R., Rigau Comas D., Valderrama Rodríguez A., Roqué Figuls M., Parker L. A., Caylà J., Bonfill Cosp X. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016: 5. <http://www.cochranelibrary.com>.
19. Lienhardt C., Cook S. V., Burgos M., Yorke-Edwards V., Rigouts L., Anyo G., Kim S. J., Jindani A., Enarson D. A., Nunn A. J. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial // *JAMA*. - 2011. - Vol. 305, № 14. - P. 1415-1423.
20. Shur K. V., Umpeleva T. V., Bekker O. B., Maslov D. A., Zaychikova M. V., Vakhrusheva D. V., Danilenko V. N. Compilation of the Mycobacterium tuberculosis Beijing-b0 lineage sample and identifying predictors of immune dysfunction in source patients // *Bulletin of Russian State Medical University*. - 2018. - № 3. - P. 23-28.
21. von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Gøtzsche P. C., Vandenbroucke J. P. STROBE Initiative The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // *J. Clin. Epidemiol.* - 2008. - № 61. - P. 344-349.
16. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities. 01.05.2001.
17. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. (<http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (Accessed as of: 09.07.2013)).
18. Gallardo C.R., Rigau Comas D., Valderrama Rodríguez A., Roqué Figuls M., Parker L. A., Caylà J., Bonfill Cosp X. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016: 5. <http://www.cochranelibrary.com>.
19. Lienhardt C., Cook S.V., Burgos M., Yorke-Edwards V., Rigouts L., Anyo G., Kim S.J., Jindani A., Enarson D.A., Nunn A.J. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, vol. 305, no. 14, pp. 1415-1423.
20. Shur K.V., Umpeleva T.V., Bekker O.B., Maslov D.A., Zaychikova M.V., Vakhrusheva D.V., Danilenko V.N. Compilation of the Mycobacterium tuberculosis Beijing-b0 lineage sample and identifying predictors of immune dysfunction in source patients. *Bulletin of Russian State Medical University*, 2018, no. 3, pp. 23-28.
21. von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P. STROBE Initiative The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.*, 2008, no. 61, pp. 344-349.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, заведующая отделом планирования и координации научных исследований.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел.: 8 (495) 631-15-15 (доб. 5000).
E-mail: nmrc@nmrc.ru

Мохирева Людмила Викентьевна

Филиал № 4 ЮЗАО и ТиНАО ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы,
заведующая филиалом № 4.
111399, Москва, ул. Металлургов, д. 37.
Тел.: 8-499-120-92-83.
E-mail: cbt-uzao4@zdrav.mos.ru

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.

Старшинова А. А.

ведущий научный сотрудник.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Яблонский П. К.

директор.
Тел.: 8 (812) 775-75-50 доб. 5556.
E-mail: spbnif_all@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Tatyana E. Tyulkova

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences,
Head of Department for Research Planning and Coordination.
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 5000.
Email: nmrc@nmrc.ru

Ljudmila V. Mokhireva

Branch no. 4 and Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow Health Department,
Head of Branch no. 4.
37, Metallurgov St.,
Moscow, 111399.
Phone: +7 (499) 120-92-83.
Email: cbt-uzao4@zdrav.mos.ru

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036.

Starshinova A.A.

Leading Researcher.
Email: starshinova_777@mail.ru

Yablonskiy P.K.

Director.
Phone: +7 (812) 775-75-50, ext. 5556.
Email: spbnif_all@mail.ru

Ахильгова Л. И.

ГБУ «Ингушская республиканская клиническая больница им. А. О. Ахушкова»,
главный врач.
386101, Ингушетия, г. Назрань, ул. Муталиева, д. 11.
E-mail: lida-doc75@rambler.ru

Баронова О. Д.

ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический противотуберкулезный диспансер»,
заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях.
355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.
Тел.: (8652) 28-79-30.
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Громов А. В.

ГБУЗ «Камчатский краевой противотуберкулезный диспансер»,
главный врач,
главный внештатный фтизиатр Камчатского края.
683024, Камчатский край, г. Петропавловск-Камчатский, ул. Орджоникидзе, д. 9.
Тел.: 8 (4152) 23-34-18.
E-mail: gromov.andy@gmail.com

Отпущеникова О. Н.

ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
врач-фтизиатр.
410056, г. Саратов, ул. Вольская, д. 22.
Тел.: (8452) 26-16-90.
E-mail: dispans@san.ru

Оганезова Г. С.

филиал № 5 ЮАО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы,
заведующая филиалом № 5.
115142, Москва, ул. Речников, д. 25.
Тел.: 8 (499) 614-52-31.
E-mail: cbt-ua05@zdrav.mos.ru

Левченко М. В.

Филиал № 17 ВАО, СВАО ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы,
заведующий филиалом № 17.
Тел.: 8 (499) 164-37-55.
E-mail: cbt-va017@zdrav.mos.ru

Панова И. А.

ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
заведующая отделением клинической фармакологии.
454020, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 38.
E-mail: panovair@mail.ru

Akhilgova L.I.

Ingushetia Republican Clinical Hospital
Named After A.O. Akhushkov,
Head Physician.
11, Mutaliev St., Nazran, Ingushetia, 386101.
Email: lida-doc75@rambler.ru

Baronova O.D.

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary,
Deputy Head Physician
for Out-Patient Medical Care.
56, Dostoevskiy St.,
Stavropol, 355019.
Phone: +7 (8652) 28-79-30.
Email: baronova_stav@mail.ru

Gromov A.V.

Kamchatka Regional Clinical TB Dispensary,
Head Physician,
Chief TB Expert of Kamchatka Krai.
9, Ordzhonikidze St.,
Petropavlovsk-Kamchatskiy,
Kamchatskiy Krai, 683024.
Phone: +7 (4152) 23-34-18.
Email: gromov.andy@gmail.com

Otpuschenikova O.N.

Regional Clinical TB Dispensary,
Phthisiologist.
22, Volskaya St.,
Saratov, 410056.
Phone: +7 (8452) 26-16-90.
Email: dispans@san.ru

Oganезова G.S.

Branch no. 5 of Moscow Municipal
Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,
Head of Branch no. 5.
25, Rechnikov St.,
Moscow, 115142.
Phone: +7 (499) 614-52-31.
Email: cbt-ua05@zdrav.mos.ru

Levchenko M. V.

Branch no. 17 and Moscow Municipal
Scientific Practical Center
for Tuberculosis Control,
Head of Branch no. 17.
Phone: +7 (499) 164-37-55.
Email: cbt-va017@zdrav.mos.ru

Panova I. A.

Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary,
Head of Clinical Pharmacology Department.
38, Vorovskogo St.,
Chelyabinsk, 454020.
Email: panovair@mail.ru

Трушина О. А.

ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая
противотуберкулезная больница»,
врач-фтизиатр.
150000, г. Ярославль, ул. Собинова, д. 43.
E-mail: olgatrushina@mail.ru

Ясинецкая Н. В.

ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный
противотуберкулезный диспансер»,
заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: +7 (8793) 98-48-29.
E-mail: yasinetskayanv@pmptd-kmv.ru

Сахаритова Е. А.

ОГУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный
клинический диспансер»,
заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: 8 (4812) 27-36-47.
E-mail: oguzspkd@mail.ru

Trushina O.A.

Yaroslavl Regional Clinical Tuberculosis Hospital,
Phthisiologist.
43, Sobinova St.,
Yaroslavl, 150000.
Email: olgatrushina@mail.ru

Yasinetskaya N.V.

Pyatigorsk Inter-Regional
Clinical TB Dispensary,
Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Phone: +7 (8793) 98-48-29.
Email: yasinetskayanv@pmptd-kmv.ru

Sakharitova E. A.

Smolensk Regional Clinical TB Dispensary,
Deputy Head Doctor
for Medical Activities.
Phone: +7 (4812) 27-36-47.
Email: oguzspkd@mail.ru

Поступила 27.03.2020

Submitted as of 27.03.2020