



Применение молекулярно-генетических методов диагностики с целью улучшения результатов лечения МЛУ-ТБ в Архангельской области

П. И. ЕЛИСЕЕВ¹, А. ДЕТЬЕН², Р. ДЭЙКОМБ³, П. ФИЛЛИПС⁴, С. Б. СКВАЙЕР³, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ¹

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, РФ

²Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, Париж, Франция

³Ливерпульская школа тропической медицины, Ливерпуль, Великобритания

⁴Клинический научный центр Совета медицинских исследований, Лондон, Великобритания

РЕЗЮМЕ

Использование молекулярно-генетических методов (МГМ) в алгоритме обследования пациентов с туберкулезом (ТБ) позволило сократить время диагностики ТБ и определения лекарственной устойчивости (ЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) в Архангельской области. Благодаря раннему выявлению случаев ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) МБТ появилась возможность своевременно назначать соответствующий режим химиотерапии, что может улучшить результаты лечения.

Цель исследования: оценка результатов лечения пациентов с МЛУ-ТБ, которым ЛУ МБТ определена с помощью МГМ. Предполагали, что внедрение МГМ приведет к улучшению результатов лечения больных с МЛУ-ТБ [научный проект Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких и туберкулезной программы Архангельской области «The PROVE-IT LPA» (Policy Relevant Outcomes from Validating Evidence on Impact of Line Probe Assays – значимые результаты подтверждения данных о влиянии метода гибридизации линейными зондами)].

Методы. В исследование включено 295 пациентов с МЛУ-ТБ, выявленных в Архангельской области. В основной группе (132 человека) МЛУ-ТБ выявлен с помощью МГМ, в контрольной группе (163 человека) – культуральными методами. Пациентам обеих групп назначен стандартный режим химиотерапии. Результаты химиотерапии сопоставлены в обеих группах.

Результаты лечения были лучше в группе, где применялись МГМ (МГМ-группа) определения лекарственной чувствительности ($p = 0,003$), при сопоставлении с группой сравнения, в которой использовали культуральный метод. Эффективный курс химиотерапии регистрировался чаще (65,2%) в МГМ-группе при сопоставлении с группой сравнения (44,8%). Смертность от всех причин была ниже в МГМ-группе (7,6%) при сопоставлении с группой сравнения (15,9%). Статистически значимых различий времени конверсии мокроты (бактериоскопия и посев) между группами не было.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, молекулярно-генетические методы диагностики

Для цитирования: Елисеев П. И., Детьен А., Дэйкомб Р., Филлипс П., Сквайер С. Б., Марьяндышев А. О. Применение молекулярно-генетических методов диагностики с целью улучшения результатов лечения МЛУ-ТБ в Архангельской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 21-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-21-26>

The Use of Molecular Genetic Diagnostic Tests to Improve MDR TB Treatment Outcomes in Arkhangelsk Region

P. I. ELISEEV¹, A. DETJEN², R. DACOMBE³, P. PHILLIPS⁴, S. B. SQUIRE³, A. O. MARYANDYSHEV¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, Paris, France

³Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, United Kingdom

⁴Clinical Trials Unit at UCL, London, United Kingdom

ABSTRACT

The use of molecular genetic tests as a part of tuberculosis patients examination made it possible to reduce the time for TB diagnosis and determination of drug resistance (DR) of *M. tuberculosis* (MTB) in Arkhangelsk Region. Early detection of multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) made it possible to prescribe the adequate chemotherapy regimen promptly and thus to improve treatment outcomes.

The objective of the study: to evaluate the results of treatment of MDR TB patients in whom MDR TB was diagnosed by molecular genetic tests. It was assumed that the introduction of molecular genetic tests would result in improved treatment outcomes in MDR TB patients [(the research project of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases and Tuberculosis Control Program of Arkhangelsk Region of the PROVE-IT LPA (Policy Relevant Outcomes from Validating Evidence on Impact of Line Probe Assays)].

Subjects: 295 MDR TB patients detected in Arkhangelsk Region were enrolled in the study. MDR TB was detected by molecular genetic tests in the main group (132 patients) and by culture in the control group (163 patients). Patients from both groups received the standard chemotherapy regimen. Chemotherapy outcomes were compared in both groups.

Results. Treatment outcomes were better in the group (MGT group) where molecular genetic tests were used for drug susceptibility testing ($p = 0.003$) versus the comparison group where the culture was used. Effective treatment was documented more frequently (65.2%) in the MGT group versus the comparison group (44.8%). All-cause mortality was lower in the MGT group (7.6%) than in the comparison group (15.9%). There were no statistically significant differences between the groups in the time when sputum conversion (by smear and culture) was achieved.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistant *M. tuberculosis*, molecular genetic diagnostic tests

For citations: Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire S.B., Maryandyshev A.O. The use of molecular genetic diagnostic tests to improve MDR TB treatment outcomes in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 21-26. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-21-26>

*Для корреспонденции:*Елисеев Платон Иванович
E-mail: pediatrics@yandex.ru*Correspondence:*Platon I. Eliseev
Email: pediatrics@yandex.ru

Туберкулез (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) является одной из основных проблем мирового здравоохранения, с которыми столкнулось человечество в XXI в. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2017 г. в мире зарегистрировано 558 000 случаев ТБ с лекарственной устойчивостью (ЛУ) к рифампицину, среди которых 82% МЛУ-ТБ [14]. Результаты мировых исследований, а также длительного мониторинга ЛУ *M. tuberculosis* (МБТ) свидетельствуют, что МЛУ-ТБ встречается в 3,9% новых случаев и в 21% – с повторным возникновением заболевания [1]. В Архангельской области регистрируются одни из самых высоких в мире показателей МЛУ среди новых случаев ТБ [17]. При этом наблюдается быстрое снижение заболеваемости ТБ (118,7/100 000 в 2001 г., 24,5/100 000 в 2018 г.), смертность снизилась с 15,2 до 1,9/100 000 за тот же период [12]. Несмотря на уменьшение общего числа заболевших ТБ и применение в схемах терапии новых противотуберкулезных препаратов, существенно повышающих эффективность химиотерапии МЛУ-ТБ [2, 5, 6], заболеваемость МЛУ-ТБ остается высокой. В 2018 г. доля МЛУ-ТБ составила 33,8% среди новых случаев и 77,3% среди рецидивов ТБ. Всего в 2018 г. зарегистрировано 58 больных с первым эпизодом МЛУ-ТБ в Архангельской области.

С 2009 г. в алгоритме обследования всех больных используются молекулярно-генетические методы (МГМ) для обнаружения ДНК МБТ и выявления мутаций, ассоциированных с ЛУ МБТ [3]. Применение МГМ позволило сократить время определения лекарственной чувствительности МБТ и обнаружения случаев МЛУ-ТБ [4].

Цель исследования: оценка результатов лечения пациентов с МЛУ-ТБ, которым ЛУ МБТ определена с помощью МГМ.

Материалы и методы

Материалы, методы и дизайн научного проекта Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких и туберкулезной программы Архангельской области «The PROVE-IT LPA» (Policy Relevant Outcomes from Validating Evidence on Impact of Line Probe Assays – значимые результаты подтверждения данных о влиянии метода гибридизации линейными зондами) подробно описаны ранее [4]. Так, в исследование включены все больные, у которых зарегистрирован первый эпизод МЛУ-ТБ в периоды с 2007 по 2009 г. и с 2011 по 2012 г. Результаты лечения МЛУ-ТБ определены у 295 больных, которые разделены на две группы. В основную группу (ОГ) включено 132 больных, у которых МЛУ-ТБ выявлен с использованием МГМ (Genotype MTBDRplus). Группу сравнения (ГС) со-

ставили 163 больных, у которых МЛУ-ТБ выявлен с использованием культуральных методов, которые применялись в Архангельской области до 2009 г. [Bact/Alert или метод абсолютных концентраций (МАК) на среде Левенштейна – Йенсена (ЛЙ)]. Пациентам обеих групп назначался стандартный режим химиотерапии МЛУ-ТБ. После назначения лечения каждому пациенту с МЛУ-ТБ ежемесячно выполнялись микроскопия мокроты и посев на плотные питательные среды для контроля эффективности химиотерапии. Все посевы и тесты лекарственной чувствительности проводились в соответствии с национальными руководствами и рекомендациями производителя [7, 9, 13, 19]. Все больные наблюдались в течение 20 мес., и у каждого зарегистрирован результат лечения.

Для определения результатов лечения собраны следующие данные: показатель конверсии мокроты методом бактериоскопии после 2 мес. лечения, показатель конверсии мокроты методом посева на плотных питательных средах после 2 и 6 мес. лечения, показатель эффективного лечения, показатель прервавших лечение, показатель смертности от всех причин и число больных, у которых возникла широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ на фоне лечения. Результаты лечения определены согласно рекомендациям ВОЗ [10].

Все данные получены из официальной медицинской документации и электронной системы записи и отчета INIT-ТБ, которая используется в Архангельской области для регистрации случаев ТБ, результатов исследований и лечения. Статистический анализ выполнен с применением Microsoft Excel 2010, Mathworks MATLAB 2009. Результаты лечения сопоставлены с применением точного теста Фишера для определения возможных различий между группами.

Исследование одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 07/06) и консультативной группой по этике Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких (протокол № 01/11). Статистические данные Министерства здравоохранения использованы для исторической когорты. Для каждого пациента получено информированное согласие на использование клинических данных в текущей когорте после 2011 г. Все записи о пациентах были анонимны и деидентифицированы до начала анализа.

Результаты исследования

Основные характеристики 295 включенных в исследование больных и разделенных на две группы, согласно методу определения МЛУ-ТБ, представлены в табл. 1.

Статистически значимых различий по общим показателям не выявлено.

Сравнительные данные о конверсии мокроты (бактериоскопия и посев) у пациентов обеих групп после 2 и 6 мес. лечения представлены в табл. 2.

Конверсия мокроты после 2 мес. лечения в ОГ отмечена в 54,7% случаев, в ГС – в 42,1% (при выявлении МЛУ-ТБ с помощью МАК ЛЙ) и 51,7% (при выявлении МЛУ-ТБ с помощью VactAlert) случаев. Выявленные различия не являются статистически значимыми. Аналогично частота конверсии мокроты (посев на плотные питательные среды) после 2 и 6 мес. лечения не отличалась в группах ОГ и ГС. Таким образом, в нашем исследовании внедрение МГМ не повлияло на частоту конверсии мокроты ни по методу бактериоскопии, ни по методу посева у больных МЛУ-ТБ.

Результаты лечения в обеих группах пациентов с МЛУ-ТБ после 20 мес. химиотерапии представлены в табл. 3.

Результаты лечения были лучше в ОГ по сравнению с ГС ($p = 0,003$). Ранее выявление ЛУ МБТ и раннее начало химиотерапии ассоциированы с повышением эффективности лечения среди больных МЛУ-ТБ – 65,2% завершили лечение в ОГ и 44,8% – в ГС. Также отмечалось уменьшение числа больных, прервавших лечение или умерших во время химиотерапии. Статистически значимых различий результатов «безуспешное лечение» и «формирование ШЛУ» в обеих группах не отмечалось.

В нашем исследовании установлено, что раннее выявление МЛУ-ТБ и назначение соответствующей химиотерапии пациентам ассоциированы с улучшением результатов лечения. МЛУ-ТБ влияет на результаты лечения, и доля успешного лечения среди МЛУ-ТБ больных ниже по сравнению с не-МЛУ-ТБ больными [14]. По данным ВОЗ, в 2013 г. число больных с МЛУ-ТБ, успешно завершивших лечение, составило 52% [1]. В исследованиях, выполненных в Томской, Орловской и Владимирской областях Российской Федерации, доля успешно завершивших лечение достигала более 60% [15, 18]. В нашем исследовании эффективный курс химиотерапии чаще регистрировался при использовании МГМ-алгоритма, в то время как «прерванное лечение» и «смерть от всех причин» были более распространены при использовании культурального алгоритма. Эффективный курс химиотерапии отмечался у 44,8% больных с МЛУ-ТБ, выявленным культуральными методами, что сопоставимо со средним показателем на различных территориях [16, 20]. В то же время больные, диагностированные с помощью МГМ-алгоритма, имели выше показатель успешного лечения (65,2%). Схожий показатель успешного лечения отмечался в других исследованиях [8].

Несмотря на сокращенное время начала лечения, не отмечено значимых различий в сроках конвер-

Таблица 1. Основные характеристики пациентов в группах

Table 1. Main characteristics of patients in the groups

Показатели	Всего ($n = 295$)	ГС ($n = 163$)	ОГ ($n = 132$)
НУМ(+), абс. (%)	168 (56,9%)	96 (58,9%)	72 (54,5%)
НУМ(-), абс. (%)	127 (43,1%)	67 (41,1%)	60 (45,5%)
Мужчины (%)	78,3	80,9	75,0
ВИЧ-положительные, абс.	2	2	0
Средний возраст, в годах (медиана, SD)	41,9±12,2 (IQR* 32-51)	42,1±11,5 (IQR 33-50,5)	41,6±12,9 (IQR 31-51)

Примечание: здесь и далее * – межквартильный размах

Таблица 2. Конверсия мокроты через 2 и 6 мес. лечения (значения p рассчитаны для разницы между долями)

Table 2. Sputum conversion after 2 and 6 months of treatment (p values calculated for the difference between proportions)

Диагностический тест	Доля больных с конверсией мокроты (бактериоскопия) через 2 мес. лечения	Доля больных с конверсией мокроты (посев) через 2 мес. лечения	Доля больных с конверсией мокроты (посев) через 6 мес. лечения
Больные с положительным результатом микроскопии мокроты на МБТ			
МЛУ-ТБ выявлен МАК ($n = 38$)	42,1% ($p = 0,078$)	39,5% ($p = 0,839$)	68,4% ($p = 0,969$)
МЛУ-ТБ выявлен VactAlert ($n = 58$)	51,7% ($p = 0,361$)	36,2% ($p = 0,879$)	70,7% ($p = 0,746$)
МЛУ-ТБ выявлен МГМ* ($n = 72$)	54,7%	37,5%	68,1%
Больные с отрицательным результатом микроскопии мокроты на МБТ			
МЛУ-ТБ выявлен МАК ($n = 67$)	-	65,7% ($p = 0,702$)	73,1% ($p = 0,429$)
МЛУ-ТБ выявлен МГМ из культуры с плотной среды ($n = 12$)	-	66,7% ($p = 0,943$)	100% ($p = 0,65$)
МЛУ-ТБ выявлен МГМ из культуры с жидкой среды* ($n = 48$)	-	70,8%	81,3%

Таблица 3. Результаты лечения больных обеих групп через 20 месяцев химиотерапии ($p = 0,003$ (точный тест Фишера по таблице 6 на 2, между строчками ГС и ОГ))

Table 3. Treatment outcomes in both groups after 20 months of chemotherapy ($p=0.003$ (Fischer's exact test for 6x2 table, between lines of CG and MG))

Группы и подгруппы	Эффективный курс химиотерапии, абс. (%)	Прерванное лечение, абс. (%)	Умер от любых причин, абс. (%)	Безуспешное лечение, абс. (%)	Формирование ШЛУ, абс. (%)	Выбыл, абс. (%)	Всего
ГС	73 (44,8)	53 (32,5)	26 (15,9)	5 (3,1)	5 (3,1)	1 (0,6)	163
НУМ+, МЛУ-ТБ определен ВастAlert	19 (32,8)	21 (36,2)	10 (17,2)	4 (6,9)	4 (6,9)	0 (0)	58
НУМ+, МЛУ-ТБ определен МАК ЛЙ	16 (42,1)	13 (34,2)	7 (18,5)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)	38
НУМ-, МЛУ-ТБ определен МАК ЛЙ	38 (56,7)	19 (28,4)	9 (13,4)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	67
ОГ	86 (65,2)	24 (18,1)	10 (7,6)	7 (5,3)	4 (3,0)	1 (0,8)	132
НУМ+, МГМ из мокроты	43 (59,7)	14 (19,4)	7 (9,7)	4 (5,6)	4 (5,6)	0 (0)	72
НУМ-, МГМ из культуры с жидкой среды	34 (70,8)	8 (16,8)	3 (6,2)	3 (6,2)	0 (0)	0 (0)	48
НУМ-, МГМ из культуры с плотной среды	9 (75,0)	2 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	12

Примечание: * – КУМ+ положительный результат микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, КУМ – отрицательный результат микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии

сии мокроты (бактериоскопия и посев) через 2 и 6 мес. лечения. Сокращение времени диагностики МЛУ-ТБ с использованием МГМ, предположительно, оказывает влияние на результаты лечения и в меньшей степени влияет на конверсию мазка и посева мокроты на ранних этапах лечения.

В дополнение, показатель прерванного лечения был ниже в группе МЛУ-ТБ, где использовался для

диагностики МГМ-алгоритм. Мы предполагаем, что смена режима химиотерапии после нескольких недель лечения чувствительного ТБ при использовании культурального алгоритма диагностики ЛУ может негативно сказаться на отношении пациента к продолжению лечения и привести к прерыванию курса. Прерывание лечения пациентами – это важный аспект всех противотуберкулезных программ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., 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. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
2. 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 бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
3. Елисеев П. И., Никишова Е. И., Горина Г. П., Марьяндышев А. О. Результаты применения методов GenoType MTBDRplus и Вастес MGIT для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 6. – С. 31-34.
4. Елисеев П. И., Детъен А., Дэйкомб Р., Филлипс П., Сквайер С. Б., Марьяндышев А. О. Влияние внедрения молекулярно-генетических методов на сроки начала химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 10-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-12-10-17>.
5. Кудлай Д. А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84, № 3. – С. 41-47. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
6. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62.

REFERENCES

1. 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.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
2. 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.)
3. Eliseev P.I., Nikishova E.I., Gorina G.P., Maryandyshv A.O. The results of using the GenoType MTBDRplus and Bactec MGIT methods to determine the drug sensitivity of the tuberculosis pathogen. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 6, pp. 31-34. (In Russ.)
4. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire S.B., Maryandyshv A.O. Impact of molecular genetic methods on the initiation of chemotherapy in multiple drug resistant tuberculosis patients in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 10-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-12-10-17>.
5. Kudlay D.A. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2021, vol. 84, no. 3, pp. 41-47. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
6. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)

7. BacT/Alert User manual. Biomerieux. 2010. <http://www.biomerieux-diagnostics.com/bact-alert-3d-microbial-detection-systems-overview>.
8. Baral S. C., Aryal Y., Bhatrai R., King R., Newell J. N. The importance of providing counseling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies // *BMC Public Health*. - 2014. - 14:46. doi: 10.1186/1471-2458-14-46 PMID: 24438351.
9. Canetti G., Froman S., Grosset J., Haudoruy P., Langerova M., Mahler H. T. et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance // *Bull World Health Organ.* - 1963. - № 29. - P. 565-578.
10. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. World Health Organization 2013.
11. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015.
12. Epidemiological situation of tuberculosis in Arkhangelsk region. <http://www.nsmu.ru/student/faculty/departament/ftizio/tub/index.php>.
13. Genotype MTBDRplus, Genotype MTBDRsl. Instructions for use. Hain Lifescience. 2008. <http://www.hain-lifescience.de/en/technologies/dnastrip.html>.
14. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Farmer P. E., Mishustin S. P., Strelis A. K., Andreev Y. G. et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study // *Lancet*. - 2008. - № 372. - P. 1403-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61204-0 PMID: 18723218.
16. Marais E., Mlambo C. K., Lewis J. J., Rastogi N., Zozio T., Grobusch M. P. et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in Gauteng, South Africa // *Infection*. - 2014. - № 42. - P. 405-413. doi: 10.1007/s15010-013-0572-2 PMID: 24363208.
17. Multidrug and extensively drug resistance TB (M/XDR-TB) Global report on surveillance and response World Health Organization, 2010.
18. Punga V. V., Jakubowiak W. M., Danilova I. D., Somova T. R., Volchenkov G. V., Kazionnyy B. Y. et al. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2009. - № 13. - P. 1309-1312. PMID: 19793439.
19. Salman H., Rusch-Gerdes S., MGIT Procedure Manual For BACTEC™ MGIT 960™ TB System. 2006.
20. Tang S., Tan S., Yao L., Li F., Li L., Guo X. et al. (2013) Risk Factors for Poor Treatment Outcomes in Patients with MDR-TB and XDR-TB in China: Retrospective Multi-Center Investigation // *PLoS ONE*. - Vol. 8, № 12. - P. e82943. doi: 10.1371/journal.pone.0082943 PMID: 24349402.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»,
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51.*

Елисеев Платон Иванович
*научный сотрудник.
E-mail: peditrics@yandex.ru*

Марьяндышев Андрей Олегович
*профессор.
E-mail: maryandyshov@mail.ru*

Детъен Анна
*Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких,
специалист по здравоохранению.
Франция, Париж.
E-mail: anne.detjen@gmail.com*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Northern State Medical University,
51, Troitsky Ave.,
Arkhangelsk, 163000*

Platon I. Eliseev
*Researcher.
Email: peditrics@yandex.ru*

Andrey O. Maryandyshov
*Professor.
Email: maryandyshov@mail.ru*

Anna Detjen
*International Union against Tuberculosis and Lung Diseases,
Healthcare Specialist.
Paris, France.
Email: anne.detjen@gmail.com*

*Ливерпульская школа тропической медицины,
Великобритания, Ливерпуль.*

Дэйкомб Рассел

старший научный сотрудник,

E-mail: russell.dacombe@liverpool.ac.uk

Сквайер Стефен Бертел

профессор.

E-mail: S.B.Squire@liverpool.ac.uk

Филлипс Патрик

*Клинический научный центр Совета медицинских
исследований,*

старший статистик.

Великобритания, Лондон.

E-mail: patrick.phillips@ucl.ac.uk

*Liverpool School of Tropical Medicine,
Liverpool, United Kingdom.*

Russel Dacombe

Senior Researcher.

Email: russell.dacombe@liverpool.ac.uk

Stephen Bertel Squire

Professor.

Email: S.B.Squire@liverpool.ac.uk

Dr. Patrick Phillips

Senior Statistician,

MRC Clinical Trials Unit at UCL,

London, United Kingdom.

London, United Kingdom.

Email: patrick.phillips@ucl.ac.uk

Поступила 14.12.2020

Submitted as of 14.12.2020