

УДК 616.065:[616.24-002.5+615.015.8]

ЗАТРАТЫ НА УСТРАНЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

О.В. Родина¹, Н.Ю. Николенко¹, Д.А. Иванова¹, С.Е. Борисов¹, О.В. Кривцова¹, Д.А. Кудлай^{2,3}

COST OF THE ADVERSE EVENTS OF THE VARIOUS CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR THE MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

O.V. Rodina, N.Yu. Nikolenko, D.A. Ivanova, S.E. Borisov, O.V. Krivtsova, D.A. Kudlay

С целью сравнительной оценки объема затрат на купирование наиболее распространенных нежелательных реакций (НР) при разных режимах лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя проведен анализ частоты, спектра, тяжести и стоимости купирования всех НР, развившихся на фоне химиотерапии 239 больных туберкулезом с МЛУ, разделенных на три группы: I – 82 пациента, получавших лечение в 2011–2015 гг. с применением только противотуберкулезных препаратов (ПТП) основного и резервного ряда; II – 77 пациентов, у которых кроме этих ПТП в режим лечения включали линезолид; III – 80 пациентов, получавших лечение с применением линезолида и бедаквилена в сочетании с ПТП основного и резервного ряда. Для выделения наиболее эффективной с экономической точки зрения схемы химиотерапии использован анализ «затраты – эффективность».

Результаты. Зарегистрировано 564 эпизода НР у 220 пациентов (92,1%, 95%ДИ 87,9–94,9%), без существенных межгрупповых различий (92,7%, 96,1% и 87,5% соответственно в I, II и III группах, $p > 0,05$). НР III–IV степени тяжести отмечены у 35 пациентов (14,6%, 95%ДИ 10,7–19,7%); значимых различий по тяжести и частоте отдельных типов НР не обнаружено. Наибольших затрат требовало устранение миело-, гепато- и кардиотоксических реакций III–IV степени тяжести. Стоимость купирования всех НР и коэффициент «затраты – эффективность» были наименьшими у пациентов III группы (CER = 28,9 тыс. руб. по сравнению с 41,7 тыс. руб. и 40,3 тыс. руб. в I и II группах соответственно).

Заключение. Применение режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с включением бедаквилена и линезолида требует наименьших суммарных затрат на купирование нежелательных реакций при сопоставимой эффективности

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, противотуберкулезная терапия, нежелательные реакции, экономическая эффективность лечения

In order to comparatively assess the amount of costs for the relief of the most common adverse reactions (AE) in different treatment regimens of patients with tuberculosis with multiple and broad drug resistance (MDR and XDR) of the causative agent, an analysis of the frequency, spectrum, severity and cost of relief of all AE developed against the background of chemotherapy of 239 tuberculosis patients with MDR, divided into three groups: I – 82 patients treated in 2011–2015 using only anti-tuberculosis drugs (ATD) of the main and reserve series; II – 77 patients in whom, in addition to these ATD, linezolid was included in the treatment regimen; III – 80 patients treated with linezolid and bedaquiline with ATD of the main and reserve series. The cost-effectiveness analysis used to identify the most economically effective chemotherapy regimen.

Results. 564 AE episodes were registered in 220 patients (92.1%, 95% CI 87.9–94.9%), without significant intergroup differences (92.7%, 96.1% and 87.5%, respectively, in groups I, II and III, $p > 0.05$). AE III–IV degrees of severity were observed in 35 patients (14.6%, 95% CI 10.7–19.7%); no significant differences in severity and frequency of individual types of AE were found. The elimination of myelo-, hepato- and cardiotoxic reactions of III–IV severity required the greatest costs. The cost of cupping all AE and the cost-effectiveness ratio were the lowest in group III patients (CER = 28.9 thousand RUB compared to 41.7 thousand rubles and 40.3 thousand rubles in groups I and II, respectively).

Conclusion. The use of tuberculosis chemotherapy regimens with MDR /XDR pathogen with the inclusion of bedaquiline and linezolid requires the lowest total costs for the relief of adverse reactions with comparable effectiveness.

Key words: tuberculosis, drug resistance, anti-tuberculosis therapy, adverse events, cost-effectiveness of treatment

¹ ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Институт фармации, кафедра фармакологии.

³ ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА», лаборатория персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, г. Москва.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя по-прежнему представляет собой кризисную ситуацию и угрозу безопасности в области здравоохранения [22]. МЛУ считается основным фактором, снижающим эффективность лечения больных туберкулезом во всем мире, включая Россию [2, 22].

Согласно рекомендациям ВОЗ 2019 года [11] и клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых» [13], с 2020 года в России внедрены режимы лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя, включающие новые противотуберкулезные препараты – бедаквлин и линезолид. Доказательной базой рекомендаций служат результаты многочисленных клинических исследований и мета-анализов, показавших клиническую эффективность новых режимов [11]. Эти данные подтверждаются в условиях повседневной клинической практики (*real-life*) [1, 12]. При этом фармакоэкономический аспект применения новых режимов изучен недостаточно. В немногочисленных работах показаны экономические преимущества включения бедаквилена в ранее применяемые режимы лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, в том числе в виде замены инъекционным препаратам; схемы лечения при этом не вполне соответствовали актуальным рекомендациям [19, 21, 24]. И.А. Васильевой и соавт. (2017) сделан вывод об экономической эффективности комбинации бедаквилена, моксифлоксацина и линезолида при лечении российских больных туберкулезом с ШЛУ (число пациентов в группе составило 21 чел.) [3]. Во всех указанных работах использовали анализ «затраты – эффективность», причем при определении затрат учитывали преимущественно стоимость препаратов для этиотропной терапии.

Между тем известно, что лечение туберкулеза с МЛУ возбудителя сопровождается высокой частотой нежелательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты. Развитие НР влечет за собой прямой вред здоровью пациента, необходимость вынужденной отмены препаратов и снижение эффективности лечения [16, 23]. Несомненно, этот негативный эффект имеет экономическое отражение, в том числе в связи с необходимостью применения дополнительных медикаментов и ресурсов для купирования НР, удлинением сроков пребывания больного в стационаре [18].

В отношении новых режимов лечения туберкулеза с МЛУ данные о частоте и характере НР продолжают накапливаться. Бедаквлин, линезолид, фторхинолоны и другие препараты, рекомендуемые к назначению в составе IV и V режимов химиотерапии, обладают широким спектром лекарственных взаимодействий, могут потенцировать нежелательные реакции друг друга. По данным исследований, как клинических, так и наблюдательных, частота НР при этом варьирует в пределах 17,5–84,4%; большее значение по сравнению с прежними режимами приобретают кардио-, нейро- и миелотоксические

реакции [4]. Влияние этих НР на эффективность лечения и вклад в экономическую составляющую (стоимость общих затрат на лечение) не определены.

Утвержденная ВОЗ Стратегия по борьбе с туберкулезом, рассчитанная на 2016–2035 годы, предусматривает значительную интенсификацию расхода ресурсов на лечение больных туберкулезом в рамках национальных программ. Получение объективного обоснования этих расходов, в частности, данных по экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ, является неотъемлемым условием принятия стратегических решений на уровне региона и страны в целом. Несомненно, что при оценке преимуществ новых режимов с экономической точки зрения должны учитываться затраты не только на закупку препаратов, но и на предупреждение и купирование нежелательных реакций.

Цель исследования

Сравнительный анализ объема затрат на купирование наиболее распространенных нежелательных реакций при различных режимах лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

Материал и методы исследования

Обсервационное смешанное (ретро- и проспективное) открытое исследование проведено в 2011–2019 годах на базе терапевтических туберкулезных отделений Клиники № 1 и Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы». Критериями включения в исследование служили: 1) туберкулез органов дыхания с изменениями в легочной ткани и достоверными клинико-лабораторными признаками активности; 2) возраст пациента – 18 лет и старше; 3) тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского (больной способен сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала); 4) пребывание в стационаре не менее 60 дней. Критериями невключения – злокачественные новообразования любой локализации; наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации; ВИЧ-инфекция; беременность и лактация; наличие значительных отклонений в биохимическом и клиническом анализе крови (активность аминотрансфераз – более 3 нормальных значений, общий билирубин сыворотки более – 2 нормальных значений; креатинин сыворотки более – 1,5 нормальных значений; калий сыворотки – менее 3,0 ммоль/л; гемоглобин – менее 80 г/л; тромбоциты – менее 50×10^9 /л).

В исследование включены 239 пациентов, разделенных на три группы в зависимости от схемы лечения:

I группа (ретроспективная когорта) – 82 (34,3%) пациента с МЛУ МБТ, получавших лечение в период 2011–2015 годов

по традиционным схемам с применением противотуберкулезных препаратов (ПТП) основного и резервного ряда;

II группа – 77 (32,2%) пациентов, у которых кроме ПТП основного и резервного ряда в схему лечения был включен линезолид;

III группа – 80 (33,5%) пациентов, которые получали лечение с применением линезолида и бедаквилина в сочетании с иными ПТП основного и резервного ряда.

Во II и III группы были включены также пациенты с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ или без бактериовыделения, которым было невозможно подобрать полноценную схему лечения без «новых» препаратов из-за непереносимости ПТП основного ряда или наличия противопоказаний к их назначению.

Во всех группах преобладали мужчины: в I группе – 62,2%, во II – 57,1%, в III – 70,0% ($p > 0,05$), пациенты молодого и среднего возраста (доля лиц в возрасте до 50 лет – 80%), заболевшие туберкулезом в течение 12 месяцев до включения в исследование (55,7%, 95%ДИ 49,3–62,0%). У 30,1% (95%ДИ 24,3–36,0%) пациентов длительность анамнеза туберкулеза превышала 5 лет (их доля была максимальной в III группе – 42,5%, 95%ДИ 31,5–53,5%). В I и во II группах преобладали впервые выявленные больные: соответственно 58,5% (95%ДИ 47,7–69,4%) и 55,8% (95%ДИ 44,6–67,1%), тогда как в III группе таких больных было достоверно меньше (27,5%, 95%ДИ 17,7–37,4%). Доля пациентов после неэффективного лечения была максимальной в III группе (33,8%, 95%ДИ 23,2–44,3%).

Во всех группах преобладали больные инфильтративным (53,7% – в I группе, 48,1% – во II и 41,3% – в III) и фиброзно-кавернозным (в I группе – 25,6%, во II – 24,7%, в III – 33,8%) туберкулезом, с распространенным поражением легких (двусторонний процесс у 42,7%, 52,0% и 62,5%), распадом легочной ткани (у 74,4%, 76,6% и 77,5% соответственно). Значимые межгрупповые различия отсутствовали.

У 227 (95,0%) пациентов были выделены культуры МБТ, исследована их лекарственная чувствительность, еще у 10 (4,2%) имелись анамнестические данные об устойчивости МБТ к ПТП. У большинства выявлена МЛУ МБТ: 97,6% – в I группе, 66,2% во II и 82,5% в III группе; в III группе была максимальной доля больных с ШЛУ МБТ (43,8%, 95% ДИ 32,7–54,8%).

Формирование режимов химиотерапии туберкулеза осуществляли согласно актуальной версии федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания, в соответствии со спектром лекарственной устойчивости МБТ. Пациентам, начавшим лечение до 2014 года (I группа), лечение назначали в соответствии с приказом Минздрава России № 109 от 21.02.2003 года «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [6]. Решение о назначении пациенту режима химиотерапии с первоочередным включением новых противотубер-

кулезных препаратов принимала Центральная врачебная комиссия ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Все пациенты были полностью проинформированы о новых режимах химиотерапии туберкулеза и об имеющихся показаниях к их назначению.

Частота назначения различных ПТП в группах представлена в таблице 1.

Коморбидная патология (с потенциальным влиянием на течение туберкулеза и переносимость химиотерапии) имела место у 86,6% пациентов I группы, 96,1% – во II и 93,8% – в III группе ($p > 0,05$), с преобладанием ХОБЛ (у половины больных в каждой группе). Все пациенты получали терапию сопровождения в соответствии с действовавшими Федеральными клиническими рекомендациями и назначениями врачей-специалистов.

Обследование больных включало первичное обследование до начала приема ПТП и клинико-лабораторный мониторинг побочных реакций в ходе лечения. Частоту и спектр НР оценивали по результатам клинико-лабораторного мониторинга с использованием вышеуказанных методик. Тяжесть НР определяли по модифицированным критериям токсичности NCI CTCAE (версия 5,0) и критериям DMID; связь НР и препаратов в составе схемы лечения – с использованием шкалы Наранжо и методов экспертной оценки.

Основным критерием эффективности лечения являлась доля больных (%), у которых в результате лечения достигнуто прекращение бактериовыделения, зафиксированное при микроскопии мокроты с последующим подтверждением результатами культурального метода. Кроме этого, у всех пациентов учитывали динамику рентгенологических проявлений туберкулеза (доля больных в % и сроки закрытия полостей распада).

Прием ПТП (препарата-виновника, нескольких подозрительных или всех включенных в режим) прекращали при НР III и IV степени тяжести, а также при субъективных проявлениях непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения пациентом. Купирование НР осуществляли в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями, международными руководствами по ведению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ [5, 13, 14].

Анализировали частоту, спектр и тяжесть всех возникающих НР; оценивали влияние НР на исходы курса химиотерапии; определяли затраты на купирование каждого из типов НР, в зависимости от степени тяжести по критериям DMID. На следующем этапе проводили анализ затрат на купирование НР на фоне трех вариантов режимов химиотерапии (в каждой из групп), из расчета на 100 человек, с учетом стоимости купирования каждого типа реакций и частоты этих реакций в каждой группе.

При анализе расходов на купирование наиболее распространенных НР при разных режимах лечения оценивали

Таблица 1. Режим химиотерапии у включенных в исследование пациентов (n = 239)

Начальный режим химиотерапии	Число пациентов					
	I группа (n = 82)		II группа (n = 77)		III группа (n = 80)	
	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)
I	9	11,0 (5,7-19,8)	6	7,8 (3,3-16,3)	3	3,8 (0,8-10,9)
II б	37	45,1 (34,8-55,9)	11	14,3 (8,0-24,0)	3	3,8 (0,8-10,9)
I модифицированный	2	2,4 (0,2-9,0)	–	–	–	–
IV	26	31,7 (22,6-42,4)	51	66,2 (55,1-75,8)	74	92,5 (84,3-96,8)
Индивидуальный	8	9,8 (4,8-18,3)	9	11,7 (6,1-21,0)	–	–
Препараты, включенные в начальный режим химиотерапии						
H	60	73,2 (62,7-81,6)	31	40,3 (30,0-51,4)	10	12,5 (6,7-21,7)
R	26	31,7 (22,6-42,4)	9	11,7 (6,1-21,0)	–	–
Z	54	65,9 (55,1-75,2)	22	28,6 (19,6-39,5)	23	28,8 (19,9-39,5)
E	39	47,6 (37,1-58,2)	20	26,0 (17,4-36,8)	13	16,3 (9,6-26,0)
Фторхинолоны, в т.ч. Mfx Lfx	75	91,5 (83,2-96,1)	72	93,5 (85,3-97,5)	60	75,0 (64,5-83,3)
	19	23,2 (15,3-33,5)	53	68,8 (57,8-78,1)	46	57,5 (46,6-67,8)
	49	59,8 (40,2-87,5)	18	23,4 (13,1-46,6)	14	17,6 (9,6-33,4)
Km	9	11,0 (5,7-19,8)	5	6,5 (2,5-14,7)	6	7,5 (3,2-15,7)
Cm	2	2,4 (0,2-9,0)	11	14,3 (8,0-24,0)	8	10,0 (4,9-18,8)
Am	15	18,3 (11,3-28,1)	3	3,9 (0,9-11,3)	2	2,5 (0,2-9,2)
Cs	29	35,4 (25,9-46,2)	50	64,9 (53,8-74,7)	60	75,0 (64,5-83,3)
Pto	49	59,8 (48,3-69,7)	31	40,3 (30,0-51,4)	21	26,3 (17,8-36,9)
PAS	23	28,1 (19,4-38,6)	25	32,5 (23,0-43,6)	19	23,8 (15,7-34,2)
Lzd	–	–	77	100 (94,3-100,0)	78	97,5 (90,8-99,8)
Az	4	4,9 (1,5-12,3)	18	23,4 (15,3-34,0)	23	28,8 (19,9-39,5)
Bdq	–	–	–	–	80	100,0 (94,5-100)
Mpm	–	–	4	5,9 (1,6-13,0)	5	6,3 (2,4-14,2)

затраты на диагностические мероприятия (лабораторные, инструментальные исследования, консультации специалистов) и симптоматическое лечение НР (стоимость медикаментов, дополнительных методов лечения, таких как экстракорпоральные методы детоксикации, физиотерапевтическое лечение, стоимость пребывания в отделении реанимации при НР IV степени тяжести).

Структура расходов на пребывание в круглосуточном противотуберкулезном стационаре была определена на основании плана финансово-хозяйственной деятельности – основного финансового документа бюджетного учреждения. Формирование этого плана осуществляется в соответствии с требованиями приказа Минфина России от 31 августа 2018 года № 186н «О требованиях к составлению и утверждению плана финансово-хозяйственной деятельности государственного (муниципального) учреждения» с изменениями и дополнениями от 11 декабря 2019 года, 7 февраля 2020 года, 2 апреля 2021 года [7].

Цены на лекарственные препараты, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения и перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комис-

сий медицинских организаций, утвержденные распоряжением Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 года № 2406-р (с изменениями и дополнениями от: 26 апреля, 12 октября, 23 ноября 2020 года) [10], установлены на основании Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты из перечня ЖНВЛП, публикуемого на официальном сайте Минздрава России (<https://minzdrav.gov.ru/>).

Определение цен на лекарственные препараты, не входящие в перечень ЖНВЛП, и медицинские изделия осуществляли в соответствии с требованиями ст. 22 Федерального закона от 5 апреля 2013 года № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» и приказом Минздрава России от 15 мая 2020 года № 450н «Об утверждении порядка определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), и начальной цены единицы товара, работы, услуги при осуществлении закупок медицинских изделий» [15].

Стоимость медицинских услуг сформирована по технологическим картам на каждую услугу (приказ Минздрава России от 13 октября 2017 года № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», с изменениями и дополнениями от: 16 апреля 2019 года, 5 марта, 24 сентября 2020 года)

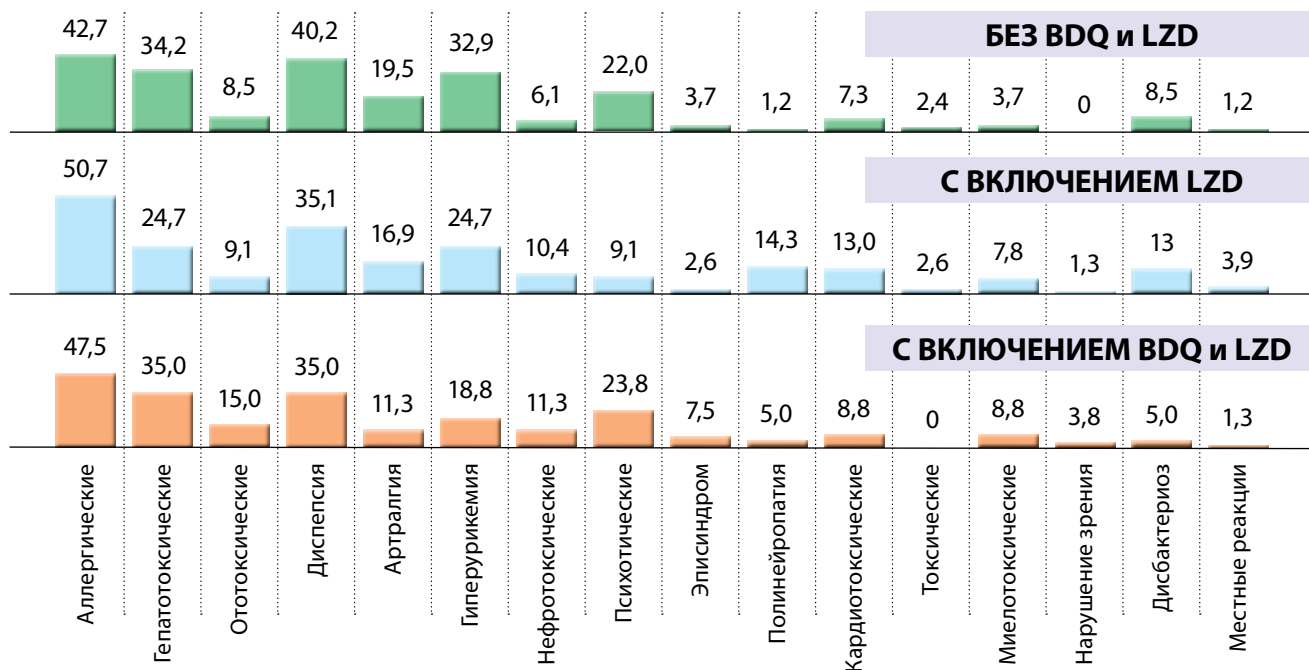


Рис. 1. Частота (%) нежелательных реакций в процессе лечения у пациентов, получавших различные режимы химиотерапии

в соответствии с Порядками оказания медицинской помощи больным при различных нозологиях [8].

Для сопоставления затрат на купирование НР на фоне разных режимов, выделения наиболее эффективной с экономической точки зрения схемы химиотерапии использовали анализ «затраты – эффективность» [17], включающий расчет коэффициента «затраты – эффективность» (CER) по формуле:

$$CER = DC / Ef, \quad \text{где}$$

CER – соотношение «затраты – эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);

DC – прямые затраты;

Ef – эффективность лечения (в процентах).

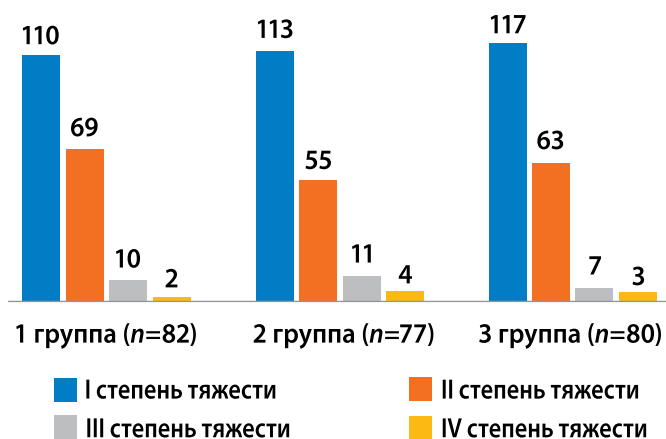


Рис. 2. Степень тяжести нежелательных реакций у пациентов, получавших различные режимы химиотерапии (абс. число)

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%ДИ). Для сравнительного анализа использовали критерии χ^2 (для качественных признаков) и Манна – Уитни (для количественных). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Частота и спектр НР в исследуемых группах

Зарегистрировано 564 эпизода нежелательных реакций (НР) у 220 пациентов (92,1%, 95%ДИ 87,9-94,9%): 191 эпизод – в I группе (медиана 2,5 на одного пациента), 183 – во II группе (2,5 на одного пациента) и 190 эпизодов – в III группе (3 на одного пациента). Существенных различий в частоте НР не выявлено (92,7%, 96,1% и 87,5% соответственно в I, II и III группах, $p > 0,05$).

Большинство НР были легкими и средней тяжести; НР III–IV степени тяжести отмечены у 35 пациентов (14,6%, 95%ДИ 10,7–19,7): 14,6% пациентов I группы, 18,2% – II и 11,3% – III группы ($p > 0,05$). Спектр НР в каждой из групп представлен на рисунке 1, распределение по степени тяжести – на рисунке 2; статистически значимых различий по частоте отдельных типов НР не обнаружено.

Наиболее частыми были аллергические, гастроинтестинальные и гепатотоксические НР. Нейротоксические НР были представлены тремя основными синдромами (психотические реакции, эпилептиформный синдром, периферические полинейропатии): в I группе – у 22 чел. (26,8%, 95%ДИ 17,1–36,6%), во II – у 20 чел. (26,0%, 95%ДИ 16,0–35,9%), в III – у 29 чел. (36,3%, 95%ДИ 25,6–47,0%), $p > 0,05$.

Таблица 2. Затраты на купирование основных типов нежелательных реакций (расчет на одну реакцию) в зависимости от степени тяжести

Тип реакции	Объем затрат на устранение одной реакции в зависимости от степени тяжести, руб.			
	I степень	II степень	III степень	IV степень
Аллергические	1065,5	1219,8	36 938,1/41 318,1*	205 365,9/ 227 265,9**
Гастроинтестинальные	1711,5	54 493,3	62 785,48	116 983,1
Гепатотоксические	22 717,8	25 635	71 390,9/75 770,9*	290 985,35/ 312 735,35
Ототоксические реакции, вестибулопатии	6861,6	3860,7	14 027,4/18 407*	–
Артралгии, миофасциальный синдром	3,75	1725,25	41 307,5/54 447,5	–
Гиперурикемия	1350	22 312,8	49 193,2/62 333,2*	–
Нефротоксические	2470	3820,0	17 310/21 690*	–
Удлинение QTc	670	60 192,0	137 212,0	233 050,8
Психотические реакции	2007,2	5925,3	35 246,8	51 109,4
Судорожный синдром	–	2482,2	5232,2	39 599,3
Полинейропатия	4285,8	7524,7	63 117,1/76 607,1*	–
Миелотоксические	5671,2	11 326,0	121 287,3/134427,3	295 974,9/317 914,7
Общетоксический синдром (лихорадка выше 38 °С, тошнота и рвота)	67 001,64 / 82 769,64	236 469,22 / 282 073,22	–	–
Дисбактериоз	296,1	15563,1	Не было	–

* в зависимости от используемого метода экстракорпоральной гемокоррекции (гемосорбция либо плазмаферез).

** с учетом стоимости пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (указаны минимальные и максимальные затраты).

«–» означает отсутствие реакций соответствующего типа и степени тяжести в исследуемых группах (что не позволило рассчитать затраты на их купирование).

Кардиотоксические реакции зарегистрированы в I группе у 7,3%, во II – у 13,0% и в III – у 8,8% ($p > 0,05$). Включение моксифлоксацина и бедаквилина не приводило к росту кардиотоксических НР. Гематологические НР в 2 раза чаще отмечены у пациентов II и III групп (7,8% и 8,8% по сравнению с 3,7% в I группе, $p > 0,05$), что может быть связано с приемом линезолида; отмена ПТП потребовалась у 12 из 16 чел. вследствие развития значимой лейкопении (менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопении (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) или анемии (гемоглобин – менее 70 г/л). Нарушения зрения отмечены только у одного пациента во II группе (1,3%, прием этамбутола) и трех пациентов (3,8%) в III группе (в двух случаях связаны с приемом этамбутола и в одном – линезолида). У пациентов отмечено сочетание высокой лихорадки (до 39 °С), тошноты и рвоты, без изменений лабораторных показателей и каких-либо иммуноаллергических симптомов, обозначенное как «общетоксический синдром». Степень тяжести данной НР варьировала от II до IV, ее купирование требовало обязательного контроля лабораторных данных, назначения дезинтоксикационной терапии, в тяжелых случаях – применения экстракорпоральных методов детоксикации, в том числе в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Затраты на купирование разных типов НР

Расчитан объем затрат на устранение каждого из типов реакций. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Наибольших затрат требовало устранение миело-, гепато- и кардиотоксических, в меньшей степени аллергических

реакций III–IV степени тяжести, а также общетоксического синдрома.

На следующем этапе рассчитывали стоимость купирования различных НР при лечении 100 человек с применением каждого из трех типов исследуемых режимов, с учетом доли реакций каждого типа и степени тяжести в соответствующей группе. Результаты расчетов представлены в таблицах 3–5. Очевидно, что применение режимов с включением бедаквилина и линезолида требует наименьших суммарных затрат на купирование НР.

На рисунке 3 представлены затраты для разных типов НР в каждой из групп. Очевидно, что наибольшая доля затрат во всех группах ожидаемо пришлась на купирование гепатотоксических, диспептических, кардиотоксических и миелотоксических реакций. При этом в сравнении с другими группами в первой больше стоимость купирования диспепсии (что, скорее всего, связано с более частым использованием протионамида) и миелотоксических реакций (их зарегистрировано всего три, но две из них были отнесены к тяжелым и потребовали более дорогостоящего лечения), во второй больше кардиотоксических реакций, на которые приходится более 30% стоимости купирования НР у пациентов второй группы (всего 10 (13%), из них 3 (3,9%) отнесены к тяжелым). Обращает на себя внимание относительно низкий объем затрат на купирование кардио- и нейротоксических реакций на фоне применения режимов, включающих оба новых препарата (при наибольшей доле расходов на купирование

Таблица 3. Общая стоимость купирования нежелательных реакций в группе больных, получавших режимы химиотерапии без включения линеволида и бедаквилина (расчет на 100 человек)

Вид НР	Степень тяжести*												ВСЕГО
	1			2			3			4			
	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	
Аллергические	20	24,4	25999,18	11	13,4	16345,05	4	4,9	180996,64/ 202458,64	-	-	-	223 340,87/ 244 802,87
Гепато-токсические	27	32,9	747 415,62	1	1,2	30762	-	-	-	-	-	-	778 177,62
Ототоксические, вестибулопатия	2	2,4	16467,84	5	6,1	23550,27	-	-	-	-	-	-	40 018,11
Диспепсия	16	19,5	33373,86	16	19,5	1062618,96	1	1,2	75342,58	-	-	-	1 171 335,4
Артралгия, миофасциальный синдром	6	7,3	27,38	10	12,2	21048,05	-	-	-	-	-	-	21 075,43
Гиперурикемия	26	31,7	427,95	1	1,2	26775,36	-	-	-	-	-	-	27 203,31
Нефро-токсические	2	2,4	5928	3	3,7	14134,0	-	-	-	-	-	-	20 062,0
Психотические	7	8,5	17061,2	10	12,2	72288,66	1	1,2	42296,22	-	-	-	131 646,08
Судорожный синдром	-	-	-	1	1,2	2978,64	1	1,2	6278,64	1	1,2	47519,21	56 776,49
Полинейропатия	-	-	-	1	1,2	9029,64	-	-	-	-	-	-	9029,64
Кардио-токсические	-	-	-	5	6,1	367171,2	1	1,2	164654,4	-	-	-	531 825,6
Общетоксический синдром	-	-	-	-	-	-	1	1,2	67001,64/ 82769,64	-	-	-	67001,64/ 82769,64
Миело-токсические	-	-	-	1	1,2	13591,2	1	1,2	145544,75/ 161312,75	1	1,2	355169,59/ 381497,59	514 305,54/ 556 401,54
Дисбактериоз	4	4,9	1450,89	3	3,7	57583,4	-	-	-	-	-	-	59 034,29
Местные реакции	-	-	-	1	1,2	105,07	-	-	-	-	-	-	105,07
ИТОГО	110		848151,92	69		1717981,5	10		682114,87/ 735112,87	2		402688,8/ 429016,8	3 650 937,09/ 3 730 263,09

Таблица 4. Общая стоимость купирования нежелательных реакций в группе больных, получавших режимы химиотерапии с включением линеволида (расчет на 100 человек)

Вид НР	Степень тяжести*												ВСЕГО
	1			2			3			4			
	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	
Аллергические	33	42,9	45711,67	3	3,9	4757,14	3	3,9	144058,55/ 161140,55	-	-	-	194 527,36/ 211 609,36
Гепато-токсические	16	20,8	472530,24	2	2,6	66651,0	1	1,3	92808,24/ 98502,24	-	-	-	631989,48/ 637 683,48
Ототоксические, вестибулопатия	16	20,8	472530,24	2	2,6	66651,0	1	1,3	92808,24/ 98502,24	-	-	-	39 033,54
Диспепсия	1	1,3	8920,08	6	7,8	30113,46	-	-	-	-	-	-	761 081,65
Артралгия, миофасциальный синдром	19	24,7	42273,56	8	10,4	566730,11	-	-	-	1	1,3	152077,98	17 962,1
Гиперурикемия	4	5,2	19,5	8	10,4	17942,6	-	-	-	-	-	-	333,45
Нефро-токсические	19	24,7	333,45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32 708,0
Психотические	4	5,2	12844,0	4	5,2	19864,0	-	-	-	-	-	-	43 733,17
Судорожный синдром	2	2,6	5218,72	5	6,5	38514,45	-	-	-	-	-	-	58 281,0
Полинейропатия	-	-	-	-	-	-	1	1,3	6801,86	1	1,3	51479,14	171 452,19/ 188 989,19
Кардио-токсические	2	2,6	11143,08	8	10,4	78256,88	1	1,3	82052,23/ 99589,23	-	-	-	1 130 085,91
Общетоксический синдром	1	1,3	871	6	7,8	469497,6	2	2,6	356751,2	1	1,3	302966,11	236 469,22/ 282 073,22
Миело-токсические	-	-	-	-	-	-	1	1,3	72585,11/ 89667,11	1	1,3	163884,11/ 192406,11	374 263,47/ 408 427,47
Дисбактериоз	9	11,7	3464,37	1	1,3	20232,0	-	-	-	-	-	-	23 696,37
Местные реакции	2	2,6	13,62	1	1,3	113,83	-	-	-	-	-	-	127,45
ИТОГО	113		618088,41	55		1 356 844,47	11		1070404,14/ 1161963,14	4		670407,34/ 698929,34	3 715 744,36/ 3 835 825,36

Таблица 5. Общая стоимость купирования нежелательных реакций в группе больных, получавших режимы химиотерапии с включением линезолида и бедаквилина (расчет на 100 человек)

Вид НР	Степень тяжести*											ВСЕГО	
	1			2			3			4			
	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%		Стоимость, руб.
Аллергические	31	42,5	45285,45	5	6,3	7684,61	2	2,5	92345,23/ 103295,23	-	-	-	145 315,29/ 156 265,29
Гепатотоксические	21	26,3	597478,14	6	7,5	192262,5	1	1,3	92808,24/ 98502,24	-	-	-	882 548,88/ 888 242,88
Ототоксические, вестибулопатия	1	1,3	8920,08	11	13,8	53277,66	-	-	-	-	-	-	62 197,74
Диспепсия	22	27,5	47065,7	5	6,3	343307,66	-	-	-	1	1,3	152077,98	542 451,34
Артралгия, миофасциальный синдром	2	2,5	9,38	7	8,8	15182,2	-	-	-	-	-	-	15 191,58
Гиперурикемия	14	17,5	23625	1	1,3	29006,64	-	-	-	-	-	-	52 631,64
Нефротоксические	5	6,3	15561,0	4	4,9	18718,0	-	-	-	-	-	-	34 279,0
Психотические	6	7,5	15054,0	13	16,3	96582,39	-	-	-	-	-	-	111 636,39
Судорожный синдром	-	-	-	2	2,5	6205,5	2	2,5	13080,5	2	2,5	98998,35	118 284,35
Полинейропатия	3	3,8	16286,04	1	1,3	9782,11	-	-	-	-	-	-	26 068,15
Кардиотоксические	3	3,8	2546,0	4	4,9	294940,8	-	-	-	-	-	-	297 486,8
Общетоксический синдром	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Миелотоксические	2	2,5	14178,0	3	3,8	43038,8	2	2,5	303218,23/ 336068,23	-	-	-	360 435,03/ 393 285,03
Дисбактериоз	4	4,9	1450,89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1450,89
Местные реакции	1	1,3	6,81	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,81
ИТОГО	117		787 466,49	63		1 109 988,87	7		501452,2/ 550946,2	3		251076,33	2 649 983,89/ 2 699 377,89

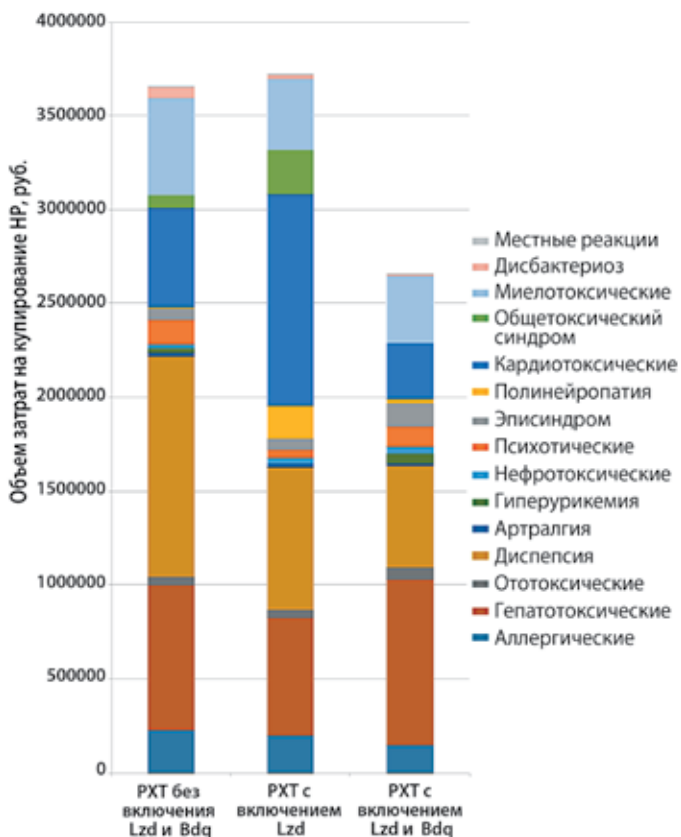


Рис. 3. Объем затрат на купирование разных типов нежелательных реакций при использовании трех вариантов режимов химиотерапии в исследуемых группах

гепатотоксических реакций – 33,3% от стоимости купирования всех НР в этой группе).

Анализ эффективности лечения проведен у всех 239 пациентов, включенных в исследование; результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Эффективность химиотерапии у включенных в исследование пациентов по критерию прекращения бактериовыделения

Группа	Количество пациентов, подлежащих оценке (абс.)	Количество пациентов, лечение которых эффективно		
		абс.	%	95%ДИ
Первая (без включения Lzd и Bdq, n = 82)	80	70	87,5	78,3–93,3
Вторая (с включением Lzd, n = 77)	76	70	92,1	83,5–96,6
Третья (с включением Lzd и Bdq, n = 80)	71	65	91,5	82,5–96,4
Всего (n = 239)	227	205	90,3	85,7–98,6

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности всех использованных режимов, с очевидными преимуществами лечения с включением новых препаратов. Статистически значимых различий по показателю эффективности в исследуемых группах не получено.

Таблица 7. Сравнительный анализ коэффициента «затраты – эффективность» для купирования нежелательных реакций при использовании исследуемых режимов

	Стоимость купирования всех НР на 100 пациентов, руб.	Эффективность (на 100 пациентов)	Коэффициент CER (затраты на единицу эффективности), руб.
Группа 1	3 650 937,09	87,5	41 725,0
Группа 2	3 715 744,36	92,1	40 344,67
Группа 3	2 649 983,89	91,5	28 961,57
Все пациенты	3 338 888,45	90,3	36 975,51

На следующем этапе произведен расчет показателя «затраты – эффективность» для каждого из вариантов лечения. Результаты представлены в таблице 7.

Очевидно, что применение режимов противотуберкулезной химиотерапии с включением двух новых препаратов (бедаквилина и линезолида) ассоциировалось с наименьшим значением коэффициента «затраты – эффективность». Таким образом, данный режим сопряжен с меньшими затратами на купирование НР при сопоставимой эффективности, является более предпочтительным с экономической точки зрения (без учета общей стоимости лечения).

Обсуждение

Данное исследование представляет собой первую в России попытку определения затрат на обеспечение безопасности как важного компонента фармакоэкономической оценки новых режимов этиотропной терапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. В сравнении с ранее применяемыми схемам, преимуществом исследования является его максимальная приближенность к условиям реальной клинической практики. Расчеты произведены по результатам фактических затрат на купирование НР при лечении пациентов в условиях круглосуточного противотуберкулезного стационара, при этом алгоритмы купирования соответствовали российским и международным рекомендациям.

Основным ограничением исследования является небольшой размер выборки. Следует учитывать сложности экстраполяции полученных данных в связи с локальными различиями подходов к купированию НР и ресурсообеспечения в разных противотуберкулезных учреждениях России. Использован один из наиболее простых способов фармакоэкономического анализа («затраты – эффективность»), в качестве суррогатного маркера эффективности выбрана частота прекращения бактериовыделения у пациентов, что, безусловно, не отражает всех нюансов фармакоэкономической оценки проблемы.

Тем не менее определена общая тенденция: применение новых режимов требует меньших затрат на купирование НР, по

сравнению с ранее применявшимися схемами, при сопоставимой общей частоте и несущественных различиях в спектре НР. Это согласуется с данными К. Schnippel и соавт. (2018), согласно которым после поправок на купирование токсических эффектов терапии режим лечения с включением бедаквилина оказался более выгодным с экономической и клинической точки зрения по сравнению с традиционным (включающим инъекционные препараты, без бедаквилина и линезолида) [22]. Основной причиной экономии, по-видимому, является меньшая частота наиболее «дорогостоящих» НР у больных, получающих новые режимы. Наибольшие затраты при использовании новых режимов требует купирование гепатотоксических реакций, что определяет необходимость разработки эффективной стратегии гепатопротекции для этих пациентов.

Следует учесть, что в исследовании оценены только прямые затраты на купирование НР, без учета влияния НР на модификацию режимов химиотерапии и общий объем затрат на лечение; не определены отдаленные экономические последствия НР (например, в рамках оценки лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, DALY). Данные направления определяют перспективы дальнейших исследований.

Заключение

Затраты на купирование нежелательных реакций являются важным компонентом при учете общей стоимости лечения больных туберкулезом, независимо от выбранного режима химиотерапии, и должны учитываться при проведении фармакоэкономических исследований.

Применение режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя с одновременным включением бедаквилина и линезолида (согласно действующим рекомендациям) требует наименьших суммарных затрат на купирование нежелательных реакций (в том числе вследствие меньшей частоты дорогостоящих тяжелых нежелательных реакций III и IV степени) при сопоставимой эффективности.

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 // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-42. doi: 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 // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-17.
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Рудакова А.В., Ловачева О.В., Глебов К.А., Черноусова Л.Н. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 7-14. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14
4. 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 легких*. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 5-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
5. Клиническое и программное руководство по лечению туберкулеза с применением новых противотуберкулезных препаратов (версия 4.0; январь 2018 г.) Консорциум EndTB. – 83 с.
[Электронный ресурс] URL: http://endtb.org/sites/default/files/2018-04/RUSSIAN%20-%20Guide%20for%20New%20TB%20drugs_version%204.0.pdf (Дата обращения 19.11.2021).
6. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. – М.: МАИ, 2003. – 347 с.
7. О требованиях к составлению и утверждению плана финансово-хозяйственной деятельности государственного (муниципального) учреждения: приказ Минфина России от 31 августа 2018 г. № 186н (с изменениями и дополнениями от: 11 декабря 2019 г., 7 февраля 2020 г., 2 апреля 2021 г.) [Электронный ресурс] – URL: <https://base.garant.ru/72078274/> (Дата обращения 19.11.2021).
8. Об утверждении номенклатуры медицинских услуг: приказ Минздрава России от 13 октября 2017 г. № 804н (с изменениями и дополнениями от: 16 апреля 2019 г., 5 марта, 24 сентября 2020 г.)
[Электронный ресурс] – URL: <https://base.garant.ru/71805302/> (Дата обращения 19.11.2021).
9. Об утверждении порядка определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), и начальной цены единицы товара, работы, услуги при осуществлении закупок медицинских изделий: приказ Минздрава России от 15 мая 2020 г. № 450н.
[Электронный ресурс] – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74430562/> (Дата обращения 19.11.2021).
10. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р (с изменениями и дополнениями от: 26 апреля, 12 октября, 23 ноября 2020 г.).
[Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (Дата обращения 19.11.2021).
11. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019. – 120 с. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
[Электронный ресурс] URL: <https://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/who-consolidated-guidelines-on-drug-resistant-tuberculosis-treatment-2019> (Дата обращения 19.11.2021).
12. 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 // *Туберкулез и болезни легких*. – 2020. – Т. 98. – № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
13. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – М., 2020. – 121 с. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_1 (Дата обращения 19.11.2021).
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
15. Федеральный закон от 5 апреля 2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/70353464/> (Дата обращения 19.11.2021).
16. Щегерцов Д.Ю., Некрасов Е.В., Янова Г.В. и др. Влияние побочных эффектов противотуберкулезных препаратов на исходы лечения пациентов с множественно-лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, пролеченных по схемам программы DOTS-Plus // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2011. – № 1. – С. 132-136.
17. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты – эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 3-8.
18. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Фармакоэкономика туберкулеза: методологические особенности проведения исследований // *Фармакоэкономика: теория и практика*. – 2014. – Т. 2. – № 1. – С.10-13. doi: <https://doi.org/10.30809/phe.4.2014.6>.
19. Fekadu G., Yao J., You J.H.S. A systematic review of pharmacoeconomic evaluations on oral diarylquinoline-based treatment for drug-resistant tuberculosis: from high to low burden countries // *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* – 2021. – Vol. 21. – N. 5. – P. 897-910. doi: 10.1080/14737167.2021.1925111.
20. Global tuberculosis report 2021. – Geneva: World Health Organization, 2021. – P. 57.
[Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> (Дата обращения 19.11.2021).

21. Ionescu A.-M., Agnarson A.M., Kambili Ch., Metz L., Kfoury J., Wang S., Williams A., Singh V., Thomas A. Bedaquiline versus injectable-containing regimens: a cost-effectiveness analysis // *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* – 2018. – Vol. 18. – N. 6. – P. 677-689.
22. Schnippel K, Firnhaber C, Page-Shipp L, Sinanovic E. Impact of adverse drug reactions on the incremental cost-effectiveness of bedaquiline for drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22. – N. 8. – P. 918-925. doi: 10.5588/ijtld.17.0869.
23. Van't Boveneind-Vrubleuskaya N., Daskapan A., Kosterink J.G., van der Werf T.S., van den Hof S., Alffenaar J.C. Predictors of prolonged TB treatment in a dutch outpatient setting // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – N. 11:e0166030. doi:10.1371/journal.pone.0166030.
24. Wirth D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany // *BMC Health Serv. Res. BioMed Central*, 2017. – Vol. 17. – N. 1. P. 1-11.

Сведения об авторах

Родина Ольга Викторовна – заведующая туберкулезно-легочным отделением № 3 Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (903) 748-05-70

e-mail: o.v.rodina179@mail.ru

Николенко Николай Юрьевич – научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (916) 970-61-16

e-mail: nynikolenko@me.com

Иванова Диана Александровна – ученый секретарь ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (926) 373-94-77

e-mail: d-ivanova@list.ru

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (903) 777-06-56

e-mail: sebarsik@gmail.com

Кривцова Ольга Вячеславовна – заместитель директора по экономическим вопросам ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (916) 533-37-98

e-mail: olgavkk@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич – профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА, доктор медицинских наук

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел. +7 (499) 248-05-53

e-mail: D624254@gmail.com