

КОГОРТНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ И ТРАДИЦИОННЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А.В. Филиппов, С.Е. Борисов, Е.М. Белиловский, И.Д. Данилова

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

COHORT ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE NEW AND TRADITIONAL REGIMENS FOR TUBERCULOSIS PATIENTS' CHEMOTHERAPY

A.V. Filippov, S.E. Borisov, E.M. Belilovsky, I.D. Danilova

На базе Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом проведено ретроспективно-проспективное открытое одноцентровое когортное исследование по оценке эффективности лечения ВИЧ-негативных больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при использовании режимов химиотерапии, сформированных по новым (ВОЗ, 2018, 2019) и по ранее принятым (ВОЗ, 2009) принципам. Основная когорта (первоочередное включение новых противотуберкулезных препаратов) – 229 больных, начавших лечение в мае 2014 г. – апреле 2017 г., контрольная – 398 больных, начавших лечение в январе 2013 г. – апреле 2014 г., которым режимы химиотерапии, основанные на новых принципах, не могли быть назначены.

В качестве основного критерия эффективности лечения пациента принят исход, зарегистрированный на конец 24-го месяца лечения (или наблюдения – при прекращении химиотерапии уже после 18 месяцев лечения и ранее), оцененный в соответствии с рекомендациями ВОЗ, исходы «излечен» и «лечение полностью завершено» объединены в исход «лечение успешно завершено».

Пациенты основной когорты, будучи сопоставимыми по полу и возрастным характеристикам с когортой контрольной, достоверно чаще получали неэффективное лечение на предыдущих этапах, имели полости распада, ШЛУ МБТ, ЛУ МБТ к фторхинолонам.

К исходу 24-го месяца лечения/наблюдения успешный курс лечения с констатацией клинического излечения был достигнут у 72,5% (166 чел., 95%ДИ 66,7–78,3%) пациентов в основной когорте и только у 46,7% (186 чел., 95%ДИ 41,8–51,7%) – в когорте контрольной; отношение шансов успешного лечения в основной когорте и в контрольной равно 3,0 (95%ДИ 2,1–4,3). Также показано достоверное повышение эффективности лечения при применении новых режимов химиотерапии во всех группах пациентов основной когорты, выделенных по полу, возрасту, спектру лекарственной устойчивости МБТ, характеру и длительности предшествующего лечения.

The retro-prospective open monocentral cohort study carry out in Moscow Research and Practical Center for TB Control Center for analysis of the effectiveness of the new (WHO, 2018, 2019) and traditional (WHO, 2009) regimens of chemotherapy in HIV-negative pulmonary TB patients with MDR/XDR MBT. The main cohort (priority including of the new TB-drugs) – 229 patients, started treatment in May 2014 – April 2017, the control cohort – 398 patients, started treatment in January 2013 – April 2014, which cannot be treated by the new regimens.

The basic criteria of the treatment effectiveness we used the outcome, registered at the end of the 24th month of treatment (or following up, if the treatment was completed after 18 months or even earlier) by the WHO recommendations; the outcomes “cured” and “treatment completed” were combined in one – “treatment success”.

Patients of the main cohort were comparable by gender and age with control cohort, but reliably more often have previously outcome “treatment failure”, lung destruction, XDR MBT, pre-XDR MBT with fluoroquinolones resistance.

At the end of the 24th month of the treatment/following up the treatment success has been achieved in 72,5% (166 patients, 95%CI 66,7–78,3%) in the main cohort and only in 46,7% (186 patients, 95%CI 41,8–51,7%) in control cohort; the odds ratio 3,0 (95%CI 2,1–4,3). A significant increase of the treatment effectiveness is also shown in cases of the new chemotherapy regimens in the all groups of patients in the main cohort, selected by gender, age, MBT drug resistance spectrum, regimen and duration of the previously treatment.

Введение

Туберкулез остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения: в 2017 г., по оценкам ВОЗ, им заболели 8,6 млн человек и 1,3 млн умерли от туберкулеза [24]. Успешному решению проблемы туберкулеза препятствует ряд факторов медико-биологического и социально-экономического характера, среди которых важное значение имеет устойчивость возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТ) к противотуберкулезным препаратам, в первую очередь так называемая «множественная лекарственная устойчивость» (МЛУ) [3].

Направленные на преодоление МЛУ МБТ и рекомендованные ВОЗ в рамках программы DOTS+ режимы химиотерапии туберкулеза [27], закрепленные и в российских национальных рекомендациях [14, 17], основаны на традиционных противотуберкулезных препаратах (ПТП) второго ряда (с приоритетом инъекционных препаратов – аминогликозидов и полипептида капреомицина) в комплексе с фторхинолонами. Однако в случаях присоединения к МЛУ устойчивости МБТ и к этим препаратам («широкая лекарственная устойчивость» – ШЛУ) эффективность режимов заметно снижалась [10, 22]. В связи с этим в последних редакциях и международных, и российских рекомендаций [18, 23] была предусмотрена возможность также применения так называемых препаратов «пятой группы» (ранее – «третьего ряда») – антибактериальных препаратов широкого спектра действия с потенциальной антимикобактериальной активностью.

Однако ни в эмпирическом варианте, ни в оптимизированном (на основании определения спектра лекарственной устойчивости МБТ) эти режимы не смогли обеспечить достаточное для элиминации туберкулеза с МЛУ МБТ повышение эффективности лечения больных в условиях повседневной клинической практики. По последним данным ВОЗ [24], эффективное лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ в мировой когорте 2015 г. (114 180 чел.) зарегистрировано у 55%, а с ШЛУ МБТ (8399 чел.) – у 34% пациентов. В России эффективность лечения пациентов по IV и V режимам химиотерапии когорты 2015 г. (24 367 чел.) составила 53,5% (95%-ный доверительный интервал 52,9–54,1%) [12], когорты 2016 г. (24 572 чел.) – 53,6% (95%ДИ 53,0–54,2%) [13].

В связи с этим необходимость разработки принципиально новых, эффективных и безопасных ПТП давно является общепризнанной. Из числа новых препаратов с противотуберкулезным действием наибольшие ожидания связаны с имеющими уникальный механизм действия линезолидом и бедаквилином, которые уже успешно включаются в России в режимы химиотерапии у больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ [2, 6, 7, 8, 9, 15, 16].

Однако ни один из препаратов с новым механизмом действия не может в одиночку решить проблемы этиотропного

лечения туберкулеза, поскольку существуют мутации, обеспечивающие устойчивость МБТ даже к еще не используемым препаратам [19]. Поэтому ни монотерапия каким-либо новым препаратом, ни его добавление к уже используемым неэффективным режимам категорически неприемлемы. Необходимо внедрение режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на комплексе новых препаратов [26].

Поэтому вполне ожидаемым было появление в августе 2018 г. Оперативного информирования ВОЗ о новых принципах формирования режимов химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ [11], а в начале 2019 года – Объединенного руководства ВОЗ [28] по лечению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя. Кардинально новым в этих рекомендациях является последовательное включение в режим ПТП, начиная с наиболее эффективных (группа А), к которым отнесены бедаквилин, линезолид и фторхинолоны последнего поколения (левофлоксацин или моксифлоксацин). Таким образом, основой режима химиотерапии становятся новые противотуберкулезные препараты.

Изучение эффективности и безопасности новых режимов химиотерапии может быть осуществлено различными путями. В рамках господствовавшей в течение последних двух-трех десятилетий парадигмы «доказательной медицины» (англ. *evidence-based medicine* – медицина, основанная на доказательствах) эталоном считается проведение проспективных рандомизированных клинических исследований (КИ) с двойным (и даже тройным) ослеплением [5]. Однако на включение пациентов в подобные исследования накладываются существенные ограничения. Например, в КИ бедаквилина IIb фазы [20, 21] не включали больных с ШЛУ МБТ либо исключали их при итоговой оценке эффективности (если ШЛУ МБТ выявляли уже в ходе исследования); кроме того, в них не участвовали пациенты с серьезными сопутствующими соматическими заболеваниями, алкогольной зависимостью, наркоманией. При этом из КИ досрочно вышло более одной трети больных. Тем не менее данные КИ послужили основанием для одобрения бедаквилина Управлением США по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (*Food and Drug Administration*), после чего он был зарегистрирован как ПТП во многих странах мира, включая и Россию.

Поэтому многие вопросы результативности и безопасности длительных режимов химиотерапии туберкулеза не могут быть решены в результате контролируемых рандомизированных слепых клинических исследований вследствие невозможности генерализации результатов в реальных условиях.

Иным источником получения необходимых для клиницистов сведений по эффективности и безопасности режимов химиотерапии туберкулеза является обобщение результатов повседневной клинической практики в т.н. *real-life* и *pragmatic study* [25]. На это направлены многоцентровые международные

исследования, обобщающие практический опыт многих стран. Однако при объединении для анализа сведений о пациентах из многих стран мира лишает возможности выделить характерные для различных регионов клинические и социально-экономические особенности течения и организации помощи больным. С другой стороны, результаты исследований, использующих исключительно национальные данные, крайне сложно экстраполировать на иные медико-биологические и социально-экономические условия.

В России опыт применения режимов, использующих новые ПТП – в первую очередь бедаквилин и линезолид, представлен в ряде публикаций, но в подавляющем большинстве они основаны на небольших группах пациентов и оценивают лишь непосредственные результаты 6-месячного курса лечения бедаквилином [1, 4, 6, 7, 8, 9, 15, 16] либо носят описательный, а не сравнительный характер [2].

Таким образом, несмотря на рекомендации ВОЗ как можно быстрее перейти на новые принципы формирования режимов химиотерапии для больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ [28], многие аспекты их реализации остаются до конца не выясненными. Для обоснования расширенного внедрения новых режимов химиотерапии туберкулеза (что потребует значительных ресурсных затрат) необходимо не только доказать их эффективность и безопасность в условиях повседневной клинической практики, но и продемонстрировать преимущества перед ранее реализуемыми режимами. Эти обстоятельства и обусловили необходимость настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при использовании режимов химиотерапии, сформированных по новым и по ранее принятым принципам.

Дизайн исследования

Ретроспективно-проспективное открытое одноцентровое когортное исследование.

Материал и методы исследования

В рамках настоящего исследования используются термины «новый режим химиотерапии» и «традиционный режим химиотерапии» больных туберкулезом легких. Под **традиционным** мы подразумевали режим химиотерапии, сформированный по принципам, изложенным в руководстве ВОЗ [27], и заключающийся в последовательном назначении ПТП, разделенных на пять групп, пока не будет составлен режим из 5–6 ПТП.

Под **новым режимом** химиотерапии понимали режим, сформированный на принципах, аналогичных закрепленным в Объединенном руководстве ВОЗ (2019). В нем предпи-

сывается назначение в первую очередь высокоэффективных препаратов (группа А – моксифлоксацин/левофлоксацин, бедаквилин, линезолид), затем – препаратов из группы В (цикloserин, клофазимин), а затем – из группы С (все остальные препараты с противотуберкулезной активностью, причем назначение канамицина и капреомицина категорически не рекомендуется), с тем чтобы число включенных в режим ПТП с доказанной эффективностью оказалось не менее четырех [28]. В практике московской фтизиатрии режимы, основанные на первоочередном включении бедаквилина и линезолида в сочетании с левофлоксацином или моксифлоксацином и цикloserином (либо теризидоном), начали активно внедряться с апреля 2014 года. Назначение их осуществляли строго по решению Центральной врачебной комиссии (с регистрацией пациентов на лечение по режимам IV и V) в случаях, когда иным образом не было возможности сформировать режим химиотерапии по меньшей мере из пяти заведомо эффективных противотуберкулезных препаратов. Длительность лечения в общем соответствовала рекомендуемым российскими Федеральными клиническими рекомендациями [18] 18–24 месяцам при минимальной продолжительности интенсивной фазы, равной 8 месяцам. Отличие этих режимов от рекомендаций ВОЗ от 2019 года заключалось в отсутствии клофазимина и деламанида (как не зарегистрированных в России) и назначении канамицина и капреомицина (при условии сохранения к ним чувствительности МБТ).

Для сравнения эффективности нового режима с лечением, принятым ранее, использовали региональный персональный регистр больных туберкулезом с МЛУ МБТ города Москвы, систематически ведущийся с 2013 года по настоящее время. Были сформированы две когорты пациентов:

1) **контрольная** – 398 больных туберкулезом с МЛУ МБТ (все с микробиологическим подтверждением спектра ЛУ), постоянных жителей города Москвы, начавших лечение по режимам IV и V в период с января 2013 г. по апрель 2014 г., которым режимы химиотерапии, основанные на новых принципах, не могли быть назначены;

2) **основная** – 229 больных туберкулезом с достоверно доказанной лабораторными методиками МЛУ МБТ, у которых основанная на первоочередном включении новых противотуберкулезных препаратов химиотерапия была начата с мая 2014 г. по апрель 2017 г. Этот период выбран с тем расчетом, чтобы к моменту анализа у всех пациентов могли быть оценены окончательные результаты основного курса химиотерапии (конец 24-го месяца лечения или наблюдения, если прием ПТП был прекращен в более ранние сроки).

Критериями невключения в когорты были наличие ВИЧ-инфекции и отсутствие специфического поражения органов дыхания, когда процесс имел изолированную внелегочную локализацию. В когорты не включали также жителей иных

Таблица 1. Возрастная характеристика основной и контрольной когорт

Возраст пациентов	Основная когорта		Контрольная когорта		p
	n	Доля в % (95% ДИ)	n	Доля в % (95% ДИ)	
18-19 лет	4	1,7 (0,0-3,5)	2	0,5 (0,0-1,2)	0,265
20-29 лет	51	22,3 (16,9-27,7)	54	13,6 (10,2-16,9)	0,007
30-39 лет	65	28,4 (22,5-34,3)	102	25,6 (21,3-29,9)	0,511
40-49 лет	49	21,4 (16,1-26,7)	115	28,9 (24,4-33,4)	0,031
50-59 лет	43	18,8 (13,7-23,9)	66	16,6 (12,9-20,2)	0,556
60-69 лет	14	6,1 (3,0-9,2)	34	8,5 (5,8-11,3)	0,209
70 лет и старше	3	1,3 (0-2,8)	25	6,3 (3,9-8,7)	0,002
Всего	229	100,0	398	100,0	

регионов России, завершавших лечение по месту жительства и отличавшихся от москвичей по потенциальному доступу к медицинской помощи в учреждениях общей лечебной сети (что могло оказать влияние на окончательный исход лечения).

В качестве основного критерия **окончательной** эффективности лечения пациента принят *исход курса лечения*, зарегистрированный на конец 24-го месяца лечения (или наблюдения – при прекращении химиотерапии уже после 18 месяцев лечения и ранее). Исход лечения («*treatment outcome*») оценивали в соответствии с классическими рекомендациями ВОЗ (2009), при этом исходы «излечен» («*cured*») и «лечение полностью завершено» («*treatment completed*») – положительная клинико-рентгенологическая динамика при условии документированного приема не менее 85% назначенных суточных доз противотуберкулезных препаратов за отведенный на лечение период) при анализе объединены в исход «лечение успешно завершено» («*treatment success*»). С точки зрения российской системы диспансерного наблюдения это соответствует констатации клинического излечения и переводу пациента в III группу диспансерного наблюдения. Все остальные исходы рассматривали как неблагоприятные.

Характеристика когорт наблюдения

Основная и контрольная когорты были вполне сопоставимы по полу и возрастным характеристикам (табл. 1).

Различия в доле пациентов мужского и женского пола: в основной когорте мужчин – 70,7% (162 чел.) и женщин –

29,3% (67 чел.), в контрольной – 74,9% (298 чел.) и 25,1% (100 чел.) соответственно, статистически недостоверно ($p = 0,26$ по критерию χ^2).

Средний возраст пациентов основной когорты составил 40,0 лет (медиана – 38 лет), а в контрольной – 44,7 года (медиана – 43 года). Большинство пациентов в обеих когортах были в возрасте от 30 до 59 лет – 67,6% в основной и 71,1% в контрольной когорте. При этом в основной когорте выше была доля пациентов в возрасте до 30 лет (24,0% против 14,1% в контрольной), а в контрольной – пациентов в возрасте 60 лет и старше (14,8% против 7,4% в основной когорте). Эти различия были учтены в процессе анализа, в частности, при стратификации пациентов по возрасту.

В основной когорте было достоверно больше больных инфильтративным туберкулезом – 52,8% (95%ДИ 46,3–59,35%), чем в контрольной когорте (39,5%, 95%ДИ 33,6–44,3%), по остальным клиническим формам статистически значимых различий не выявлено (табл. 2).

Содержащиеся в московском персональном регистре больных туберкулезом с МЛУ МБТ данные позволили сравнить основные характеристики туберкулезного процесса и историю лечения у пациентов основной и контрольной когорт (табл. 3).

В основной когорте было больше пациентов, выявленных впервые, – 50,2%, (115 чел., 95%ДИ 43,7–56,7%) против 41,7% (166 чел., 95%ДИ 36,8–46,6%) в контрольной когорте ($p = 0,039$). Соответственно, в основной когорте было чуть меньше пациентов, ранее получавших лечение по поводу туберкулеза

Таблица 2. Клинические формы туберкулеза у пациентов основной и контрольной когорт

Клиническая форма туберкулеза	Основная когорта		Контрольная когорта		p
	n	Доля в % (95% ДИ)	n	Доля в % (95% ДИ)	
Туберкулез ВГЛУ	4	1,7 (0,0-3,5)	5	1,3 (0,2-2,4)	0,882
Диссеминированный	31	13,5 (9,1-18,0)	79	19,9 (15,9-23,8)	0,053
Очаговый	–	–	5	1,3 (0,2-2,4)	0,302
Инфильтративный	121	52,8 (46,3-59,3)	157	39,5 (33,6-44,3)	0,002
Казеозная пневмония	4	1,7 (0,0-3,5)	1	0,3 (0,0-0,7)	0,119
Туберкулема	10	4,4 (1,7-7,0)	32	8,0 (5,4-10,7)	0,053
Фиброзно-кавернозный	50	21,8 (16,5-27,2)	109	27,4 (23,0-31,8)	0,102
Цирротический	9	3,9 (1,4-6,5)	10	2,5 (1,0-4,1)	0,450
Всего	229	100,0	398	100,0	

Таблица 3. Характеристика пациентов основной и контрольной когорты до включения в персональный регистр и назначения IV или V режимов химиотерапии

Характеристика пациентов	Основная когорта (229 чел.)		Контрольная когорта (398 чел.)		p
	n	Доля в % (95% ДИ)	n	Доля в % (95% ДИ)	
Впервые выявленные	115	50,2 (43,7-56,7)	166	41,7 (36,8-46,6)	0,039
Получавшие лечение более 1 мес.	192	83,8 (79,1-88,6)	353	88,7 (85,6-91,8)	0,083
Ранее получавшие ПТП резерва*	106/202	46,3 (39,8-52,8)	129/315	32,4 (27,8-37,0)	< 0,001
Наличие полостей	194	84,7 (80,0-89,4)	303	76,1 (71,9-80,3)	0,011
Клинические формы с необратимыми изменениями**	154	67,2 (61,1-73,4)	244	61,3 (56,5-66,1)	0,137
Пациенты с КУМ+	137	59,8 (53,4-66,2)	217	54,5 (49,6-59,4)	0,690
Пациенты с МБТ+	202	88,2 (84,0-92,4)	338	84,9 (81,4-88,5)	0,951
Туберкулез с ШЛУ МБТ	121	52,8 (46,3-59,3)	86	21,6 (17,6-25,7)	< 0,001
Состоящие во IIA и IIB ГДН	76	33,2 (27,1-39,3)	168	42,2 (37,3-47,1)	0,026

Примечание: * – только пациенты, имевшие документально подтвержденные сведения о предшествующем лечении;
 ** – фиброзно-кавернозный и цирротический туберкулез, казеозная пневмония, множественные туберкулемы.

в течение более 1 месяца: 83,8% (192 чел., 95%ДИ 79,1–88,6%) при 88,7% (353 чел., 95%ДИ 85,6–91,8%) таких пациентов в когорте контрольной, но различия эти статистически недостоверны (p = 0,083). С другой стороны, пациентов, получавших ранее резервные ПТП, в т.ч. по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ, в основной когорте было достоверно больше: 46,3% (106 чел., 95%ДИ 39,8–52,8%) при 32,4% (129 чел., 95%ДИ 27,8–37,0%) в контрольной когорте (p < 0,001).

Значимо больше было в основной когорте пациентов с деструктивными изменениями легочной ткани: 84,7% (194 чел., 95%ДИ 80,0–89,4%) против 76,1% (303 чел., 95%ДИ 71,9–80,3%) в контрольной когорте (p = 0,011).

Бактериовыделение как методом бактериоскопии, так и методом посева в момент начала лечения отмечено примерно в равных долях в каждой когорте: соответственно 60,6% (137 чел.) и 92,2% (202 чел.) в основной и 58,9% (217 чел.) и 92,1% (338 чел.) – в контрольной. Однако в основной когорте доля

больных с ШЛУ МБТ была почти в 2,5 раза выше, чем в контрольной: 52,8% (121 чел., 95%ДИ 46,3–59,3%) и только 21,6% (86 чел., 95%ДИ 17,6–25,7) соответственно.

Несмотря на то что полный спектр ЛЧ был определен не у всех пациентов (часть сведений отсутствовала в регистре), по большинству ПТП отмечены достоверные различия между когортами (табл. 4) – в основной когорте ЛУ МБТ зафиксирована чаще, это касается в том числе фторхинолонов и инъекционных ПТП с высокой степенью достоверности: p < 0,001 для пиперазида, амикацина, капреомицина, этионамида, офлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина; p = 0,001 для канамицина и p = 0,008 для циклосерина.

Таким образом, пациенты основной когорты (включенные в исследование режимов химиотерапии, формируемых на новых принципах с включением бедаквилина), будучи сопоставимыми по полу и возрастным характеристикам, значимо отличались от когорты больных, находящихся в поле зрения

Таблица 4. Спектр лекарственной устойчивости культур МБТ, выделенных у пациентов до включения в персональный регистр

Препараты, к которым определена ЛЧ МБТ	Основная когорта		Контрольная когорта		p
	ЛУ МБТ/число обследованных	%	ЛУ МБТ/число обследованных	%	
Изониазид	220/220	100,0	396/397	99,8	0,456
Рифампицин	221/222	99,6	393/396	99,2	0,648
Пиперазамид	83/98	84,7	103/180	57,2	< 0,001
Этамбутол	143/155	92,3	244/273	89,4	0,330
Стрептомицин	180/185	97,3	345/355	97,2	0,939
Канамицин	112/126	88,9	147/199	73,9	0,001
Амикацин	34/59	57,6	22/101	21,8	< 0,001
Капреомицин	44/65	67,7	37/118	31,4	< 0,001
Этионамид	73/87	83,9	82/150	54,7	< 0,001
Циклосерин	17/46	37,0	17/100	17,0	0,008
Офлоксацин	115/134	85,8	134/197	68,0	< 0,001
Левофлоксацин	55/79	69,6	44/123	35,8	< 0,001
Моксифлоксацин	33/56	58,9	15/98	15,3	< 0,001
ШЛУ МБТ	86/229	37,6	85/398	21,4	< 0,001
Пре-ШЛУ (МЛУ + ЛУ к фторхинолонам)	125/229	54,6	145/398	36,4	< 0,001

Таблица 5. Результаты основного курса лечения пациентов в основной и контрольной когортах

Исход основного курса лечения	Основная когорта		Контрольная когорта		p	ОШ (95%ДИ)
	n	Доля в % (95%ДИ)	n	Доля в % (95%ДИ)		
Успешный курс	166	72,5 (66,7-78,3)	186	46,7 (41,8-51,7)	< 0,001	3,0 (2,1-4,3)
Летальный исход	13	5,7 (2,7-8,7)	74	18,6 (14,8-22,4)	< 0,001	0,26 (0,14-0,49)
Неудача лечения	30	13,1 (8,7-17,5)	60	15,1 (11,5-18,6)	0,497	0,9 (0,5-1,4)
Выбыл из-под наблюдения	20	8,7 (5,1-12,4)	78	19,6 (15,7-23,5)	< 0,001	0,39 (0,23-0,66)
Всего	229	100,0	398	100,0		

противотуберкулезной службы в прошлые годы, по существенным клиническим характеристикам, имеющим отношение к эффективности лечения. Пациенты основной когорты имели более сложную структуру: среди них чаще встречались больные, получившие неэффективное лечение на предыдущих этапах, было больше больных с полостными образованиями, с ШЛУ МБТ и устойчивостью к фторхинолонам по сравнению с контрольной когортой. Все это позволяло ожидать худших результатов в основной когорте.

Результаты исследования и обсуждение

В основной когорте, несмотря на более высокий уровень ШЛУ и пре-ШЛУ МБТ с ЛУ к фторхинолонам, сложную историю предыдущего лечения и преобладание деструктивных процессов, эффективность основного курса лечения оказалась достоверно выше, чем в контрольной. К исходу 24-го месяца лечения (или наблюдения при более коротких курсах химиотерапии) успешный курс химиотерапии с констатацией клинического излечения был достигнут у 72,5% (166 чел., 95%ДИ 66,7–78,3%) пациентов в основной когорте и только у 46,7% (186 чел., 95%ДИ 41,8–51,7%) в когорте контрольной. Отношение шансов (ОШ) успешного лечения в основной когорте и в контрольной равно 3,0 (95%ДИ 2,1–4,3; p < 0,001).

Доля пациентов, умерших в течение 24 месяцев с момента начала курса лечения по режимам IV и V, в основной когорте была в 3 раза меньше, чем в когорте контрольной: 5,7% (13 чел., 95%ДИ 2,7–8,7%) против 18,6% (74 чел., 95%ДИ 14,8–22,4%, p < 0,001). Отношение шансов летального исхода в течение 24 месяцев в контрольной группе, в сравнении с основной, составило 3,8 (95%ДИ 2,1–7,0) (p < 0,001) – т.е. шансы на летальный исход у больных туберкулезом с МЛУ МБТ и получавших новый режим лечения почти в 4 раза меньше. Следует подчеркнуть, что при когортном анализе в группу «летальный исход» вошли пациенты, у которых в течение двух лет лечения (или лечения и наблюдения) могли быть зарегистрированы иные исходы курсов химиотерапии («неэффективное лечение», «до-

срочное прекращение лечения» либо даже «эффективный курс», а также пациенты, зарегистрированные как выбывшие, но о смерти которых получены документированные данные).

Примечательно, что доля пациентов, у которых на конец 24-го месяца лечения зафиксирован исход «неудача лечения» (т.е. необходимо было перерегистрировать пациентов и инициировать новый курс химиотерапии либо делать заключение о невозможности излечения и перевода во IIб группу диспансерного наблюдения) между когортами достоверно не различалась – 13,1% (30 чел., 95%ДИ 8,7–17,5%) пациентов в основной когорте и 15,1% (60 чел., 95%ДИ 11,5–18,6%) в контрольной. Это указывает на наличие в популяции больных отдельной группы пациентов с хронизацией туберкулезного процесса, когда терапевтические методы лечения неэффективны, но и отсутствует прогрессирование заболевания, приводящее к немедленному летальному исходу.

Доля выбывших пациентов, сведения о которых не могли быть получены, была достоверно (p < 0,001) выше в контрольной когорте: 19,6% (78 чел. 95%ДИ 15,7–23,5%) против 8,7% (20 чел., 95%ДИ 5,1–12,4%).

При сопоставлении результатов основного курса лечения очевидно, что результаты в когорте пациентов, получавших режимы с включением бедаквилина, достоверно лучше. Однако значительное число выбывших в контрольной когорте и различие в доле впервые выявленных больных между когортами потребовали анализа эффективности лечения после стратификации пациентов по наиболее значимым показателям, включая пол, возраст, группы диспансерного наблюдения, спектр ЛУ МБТ, особенности клинических форм, предыдущее лечение.

При стратификации пациентов по полу (табл. 6), оказалось, что максимальная эффективность лечения отмечена у женщин в основной когорте: у 86,6% (58 из 67 женщин, 95%ДИ 78,3–94,9%) достигнуто излечение туберкулеза по окончании основного курса лечения, а в контрольной – только у 66,0% (66 из 100 женщин, 95%ДИ 56,6–75,4%). ОШ неблагоприятного

Таблица 6. Результаты основного курса лечения пациентов в основной и контрольной когортах в зависимости от пола

Пол пациента	Основная когорта			Контрольная когорта			p	ОШ (95%ДИ)
	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)		
Мужчины	162	108	66,7 (59,4-74,0)	298	120	40,3 (34,7-45,9)	< 0,001	3,0 (2,0-4,4)
Женщины	67	58	86,6 (78,3-94,9)	100	66	66,0 (56,6-75,4)	0,003	3,3 (1,5-7,5)
Всего	229	166	72,5 (66,7-78,3)	398	186	46,7 (41,8-51,7)		

Таблица 7. Успешный результат основного курса лечения в зависимости от возраста

Возраст пациентов	Основная когорта			Контрольная когорта			p	ОШ (95%ДИ)
	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)		
До 50 лет	169	129	76,3 (69,9-82,8)	273	127	46,5 (40,6-52,5)	< 0,001	3,7 (2,4-5,7)
50 лет и старше	60	37	61,7 (49,1-74,2)	125	59	47,2 (38,4-56,0)	0,065	1,8 (0,96-3,4)
Всего	229	166	72,5 (66,7-78,3)	398	186	46,7 (41,8-51,7)		

Таблица 8. Успешный результат основного курса лечения в зависимости от группы диспансерного наблюдения

Группа ДН	Основная когорта			Контрольная когорта			p	ОШ (95%ДИ)
	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)		
IA	115	93	80,9 (73,6-88,1)	166	113	68,1 (60,9-75,2)	0,017	2,0 (1,1-3,5)
IB	38	29	76,3 (62,4-90,3)	64	28	43,8 (31,4-56,1)	0,001	4,1 (1,7-10,2)
IIA	33	23	69,7 (53,4-86,0)	62	25	40,3 (27,9-52,8)	0,006	3,4 (1,4-8,4)
IIB	43	21	48,8 (33,5-64,2)	106	20	18,9 (11,3-26,4)	0,001	4,1 (1,9-8,9)
Всего	229	166	72,5 (66,7-78,3)	398	186	46,7 (41,8-51,7)		

исхода у женщин контрольной когорты составило 3,3 (95%ДИ 1,5–7,5) ($p = 0,003$). У мужчин отмечена такая же закономерность: вероятность неэффективного лечения в контрольной когорте по ОШ была в 3,0 раза выше (95%ДИ 2,0–4,4, $p < 0,001$). Кроме того, достоверны были различия по эффективности лечения между мужчинами и женщинами внутри когорт, вероятно, это обусловлено такими связанными с полом факторами, как более частое злоупотребление алкоголем и низкая приверженность к лечению у мужчин.

Стратификация пациентов на две возрастные категории до 50 лет и старше 50 лет (табл. 7) показала, что *внутри обеих когорт* достоверных отличий по эффективности основного курса лечения не было. При сопоставлении когорт *между собой* отмечено, что в основной когорте эффективность лечения была достоверно выше у пациентов в возрасте до 50 лет – 76,3% (95%ДИ 69,9–82,8%) против 46,5% (95%ДИ 40,6–52,5) в контрольной когорте. В возрасте старше 50 лет различия в эффективности основного курса лечения между когортами не были достоверны, хотя в основной когорте эффективность была все же несколько выше – 61,7% (95%ДИ 49,1–74,2%) против 47,2% (95%ДИ 38,4–56,0%) в контрольной когорте.

Проведен анализ различий между основной и контрольной когортой по эффективности лечения пациентов в зависимости от группы диспансерного наблюдения (ГДН) (табл. 8). В контрольной когорте эффективность лечения была достоверно ниже, чем в основной, независимо от ГДН.

Наиболее эффективным курс химиотерапии был у впервые выявленных пациентов (IA ГДН): в основной когорте 80,9% (95%ДИ 73,6–88,1%), в контрольной ниже – 68,1% (95%ДИ 60,9–75,2%), ОШ = 2,0 (95%ДИ 1,1–3,5) ($p = 0,017$). У *больных с рецидивом туберкулеза* различий в эффективности лечения с впервые выявленными в основной когорте не было: успех достигнут в 76,3% (95%ДИ 62,4–90,3%) случаев. В контрольной когорте лечение было успешным только в 43,8% (95%ДИ 31,4–56,1%), ОШ = 4,1 (95%ДИ 1,7–10,2) ($p = 0,001$);

Эффективность лечения больных с хронизацией процесса (IIA ГДН) в основной когорте не отличалась от таковой у впервые выявленных – 69,7% (95%ДИ 53,4–86,0%), в контрольной же когорте у этих больных эффективность была достоверно ниже – 40,3% (95%ДИ 27,9–52,8%), ОШ = 3,4 (95%ДИ 1,4–8,4).

Самые выраженные различия между когортами отмечены у пациентов с хроническим и гиперхроническим течением туберкулеза (IIB ГДН): в основной когорте эффективность лечения оказалась на уровне 48,8% (95%ДИ 33,5–64,2%), что достоверно превышает эффективность лечения хронических больных в контрольной когорте, которая составила всего 18,9% (11,3–26,4%), ОШ = 4,1 (95%ДИ 1,9–8,9).

При стратификации когорт по варианту лекарственной устойчивости МБТ (табл. 9) достоверные различия в эффективности курса химиотерапии установлены при всех вариантах ЛУ МБТ.

Таблица 9. Успешный результат основного курса лечения в зависимости от спектра ЛУ МБТ

Вариант ЛУ МБТ	Основная когорта			Контрольная когорта			p	ОШ (95%ДИ)
	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)		
Только МЛУ	59	46	78,0 (67,2-88,8)	175	98	56,0 (48,6-63,4)	0,003	2,8 (1,4-5,5)
Пре-ШЛУ (МЛУ + ЛУ к Km/Cap)	39	28	71,8 (57,2-86,4)	60	26	43,3 (30,5-56,1)	0,006	3,3 (1,4-7,9)
Пре-ШЛУ (МЛУ + ЛУ к ФХ)	38	25	65,8 (50,2-81,4)	73	30	41,1 (29,6-52,6)	0,014	2,8 (1,2-6,2)
ШЛУ	86	60	69,8 (59,9-79,6)	85	29	34,1 (23,9-44,3)	< 0,001	4,5 (2,3-8,5)

Таблица 10. Успешный результат основного курса лечения в зависимости от факта предыдущего лечения

	Основная когорта			Контрольная когорта			p	ОШ (95%ДИ)
	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)		
Ранее получавшие лечение более 1 мес.	165	117	70,9 (63,9-77,9)	270	126	46,7 (40,7-52,6)	< 0,001	2,8 (1,8-4,2)
Ранее не получавшие лечения	37	33	89,2 (78,8-99,5)	45	29	64,4 (50,1-78,8)	0,009	4,5 (1,4-15,2)
Достоверность различий (p)			0,02				0,03	
ОШ (95%ДИ)			3,4 (1,1-10,1)				2,1 (1,1-4,0)	

Наибольшая эффективность лечения отмечена при устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину и отсутствии устойчивости к фторхинолонам и инъекционным ПТП: в основной когорте – 78,0% (95%ДИ 67,2–88,8%), а в контрольной когорте достоверно ниже – 56,0% (95%ДИ 48,6–63,4%), ОШ = 2,8 (95%ДИ 1,4–5,5) (p = 0,003). При наличии пре-ШЛУ с устойчивостью к инъекционным ПТП эффективность в основной когорте составила 71,8% (95%ДИ 57,2–86,4%) по сравнению с 43,3% (95%ДИ 30,5–56,1%) в контрольной, ОШ = 3,3 (95%ДИ 1,4–7,9) (p = 0,006). Еще ниже была эффективность основного курса у больных с пре-ШЛУ МБТ с устойчивостью к фторхинолонам: 65,8% (95%ДИ 50,2–81,4%) в основной когорте и 41,1% (95%ДИ 29,6–52,6) в контрольной, ОШ = 2,8 (95%ДИ 1,2–6,2) (p = 0,014).

Наиболее существенные различия между основной и контрольной когортой отмечены по эффективности основного курса химиотерапии у больных с ШЛУ МБТ. При почти равном числе больных, у которых процесс был вызван МБТ с ШЛУ, в основной когорте эффективность лечения вдвое выше: излечены 60 больных из 86 – 69,8% (95%ДИ 59,9–79,6%), тогда как в контрольной только 29 из 85, что составило около трети пациентов (34,1%, 95%ДИ 23,9–44,3%), а вероятность неблагоприятного исхода в контрольной когорте среди больных с этим вариантом ЛУ МБТ была достоверно наивысшей по ОШ, которое составило 4,5 (95%ДИ 2,3–8,5).

Примечательно, что в основной когорте между пациентами с различными вариантами ЛУ достоверных различий в эффективности не было, а эффективность лечения больных с пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ и вовсе была на одном уровне. В контрольной же когорте с расширением спектра ЛУ эффективность заметно снижалась, а различие между группами пациентов с МЛУ и ШЛУ было

статистически достоверно: 56% (95%ДИ 48,6–63,4%) против 34,1% (95%ДИ 23,9–44,3%) успешных исходов, ОШ = 2,5 (95%ДИ 1,4–4,2).

При сравнении основной и контрольной когорт, стратифицированных по факту предыдущего лечения (табл. 10), установлено, что в основной когорте эффективность основного курса была достоверно выше как у получавших ранее противотуберкулезное лечение сроком более 1 месяца (70,9% по сравнению с 46,7% в контрольной когорте, p < 0,001; ОШ = 2,8 с 95%ДИ 1,8–4,2), так и ранее не получавших лечение пациентов (89,2% против 64,4%, p = 0,009; ОШ = 4,5 при 95%ДИ 1,4–15,2). При этом достоверные отличия эффективности основного курса между пациентами, получавшими лечение и не получавшими его, зафиксированы внутри и основной (ОШ = 3,4, 95%ДИ 1,1–10,1; p = 0,02), и контрольной когорт (ОШ = 2,1, 95%ДИ 1,1–4,0; p = 0,03) (табл. 10).

Сходные результаты получены и при стратификации когорт по признаку предыдущего лечения с использованием резервных ПТП, в т.ч. и по поводу туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя (табл. 11).

Эффективность основного курса лечения у пациентов, ранее леченных, ПТП резерва почти в 2 раза выше в основной когорте, чем в контрольной: 65,1% (95%ДИ 55,9–74,3%) и 33,3% (95%ДИ 25,1–41,5%) соответственно, ОШ = 3,7 (95%ДИ 2,2–6,4). У пациентов, ранее не получавших резервные ПТП, различия между когортами также были достоверными: 84,4% (95%ДИ 77,0–91,7%) в основной и 60,2% (95%ДИ 53,1–67,3%) в контрольной, ОШ = 3,6 (95%ДИ 1,9–6,7). Внутри когорт различия между получавшими ПТП резерва и без таковых также были достоверными, хотя в основной когорте были менее выраженными.

Таблица 11. Успешный результат основного курса лечения в зависимости от группы противотуберкулезных препаратов, полученных в прошлом

	Основная когорта			Контрольная когорта			p	ОШ (95%ДИ)
	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)	n	Успех лечения	Доля в % (95%ДИ)		
Ранее получавшие лечение ПТП резерва	106	69	65,1 (55,9-74,3)	129	43	33,3 (25,1-41,5)	< 0,001	3,7 (2,2-6,4)
Ранее не получавшие ПТП резерва	96	81	84,4 (77,0-91,7)	186	112	60,2 (53,1-67,3)	< 0,001	3,6 (1,9-6,7)
Достоверность различий (p)			0,002				< 0,001	
ОШ (95%ДИ)			2,9 (1,5-5,7)				3,0 (1,9-4,8)	

Заключение

Следует подчеркнуть, что основная и контрольная когорта были в целом сопоставимы, а по некоторым показателям основная когорта была менее благополучной. Однако это не мешало получить в основной когорте более высокий результат основного курса лечения, в т.ч. и у пациентов с наличием традиционно выделяемых факторов высокого риска неблагоприятного исхода, таких как хроническое течение туберкулеза, широкий спектр лекарственной устойчивости и безуспешное предыдущее лечение.

Применение новых режимов химиотерапии позволяет повысить эффективность лечения у пациентов с МЛУ МБТ до 72,5% в целом, а вероятность благоприятного исхода возрастает в три раза. У отдельных групп пациентов эффективность возрастает до более высокого уровня: у женщин – до 86,6%

(вероятность благоприятного исхода в 3,3 раза выше, чем в контрольной когорте), у пациентов, выявленных впервые, – до 80,9%, у пациентов, ранее не получавших резервные ПТП, – до 84,4%, у пациентов с МЛУ МБТ без устойчивости к фторхинолонам и/или инъекционным ПТП – до 78%.

Однако при когортном анализе эффективности лечения с использованием режимов, сформированных на основании новых принципов с включением бедаквилина, становится очевидно, что на эффективность лечения действуют не только известные факторы, такие как спектр лекарственной устойчивости МБТ и наличие необратимых изменений в легочной ткани вследствие туберкулезного процесса, но и другие факторы, в том числе сцепленные с полом и, возможно, их сочетание.

Литература

1. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., Филиппов А.В., Литвинова Н.В., Родина О.В., Гармаш Ю.Ю., Сафонова С.Г., Богородская Е.М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
2. 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. 28-40. DOI.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.
3. 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.
4. Гайда А.И., Свешникова О.М., Верховая В.Н., Махмаева С.В., Никишова Е.И., Марьяндышев А.О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 7. – С. 5-9.
5. Галлин Дж.И. Принципы и практика клинических исследований / Под ред. Дж.И. Галлина, Ф.П. Огнибене; пер. с англ. под общей ред. Г.Т. Сухих. – М.: Практическая медицина, 2013. – 474 с.
6. Жукова Е.М., Колпакова Т.А., Мышкова Е.П., Рейхруд Т.А. Опыт применения бедаквилина в комплексном лечении большого туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 10. – С. 62-67.
7. Кондакова М.Н., Хабиров В.В., Жемков В.Ф., Шпаковская Л.Р., Дайновец А.В., Елькин А.В. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 39-43.
8. Коновалова Н.М., Одинец В.С., Василенко Т.И., Задремайлова Т.А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 12. – С. 49-53.
9. Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 2. – С. 29-35.
10. Мишин В.Ю., Комиссарова О.Г., Чуканов В.И., Кононец А.С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 50-52.
11. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ). Лицензия: CC BY-NC-SA 3 IGO/ – ВОЗ, 2018. [Электронный ресурс] URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf. (Дата обращения 11.12.2018).
12. 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.
13. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2017–2018 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2019. – 59 с.
14. Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации / Министерство здравоохранения России. – М., 2014. – 47 с.
15. Тихонов А.М., Буракова М.В., Ваниев Э.В., Романов В.В., Васильева И.А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 22-26.

16. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 45-50.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. –Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2014. – 72 с.
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя; изд. 3-е – М., 2015 г. – 68 с.
19. Andries K., Vilellas C., Coeck N. Acquired Resistance of Mycobacterium tuberculosis to Bedaquiline // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – N. 7: e102135. doi:10.1371/journal.pone.0102135/
20. Diacon A.H., Donald P.R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56. – № 6. – P. 3271-3276.
21. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – № 8. – P. 723-732.
22. Falzon D., Gandhi N., Migliori G.B. et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – № 1. – P. 156-168.
23. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, Weyer K. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur Respir J. 2017;49(3). pii: 1602308. doi: 10.1183/13993003.02308-2016.
24. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, World Health Organization, 2018. – 243 p.
25. Harari S. Randomized controlled trials and real-life studies: two answers for one question // Eur. Respir. Rev. – 2018. – Vol. 27: 180080.
26. Krutikov M., Bruchfeld J., Migliori G. B., Borisov S., Tiberi S. New and repurposed drugs. In: Tuberculosis (ERS Monograph) / Ed. by: G.B. Migliori, G. Bothamley, R. Duarte, A. Rendon. – Sheffield, European Respiratory Society. – 2018. - p. 475. Chapter 11. – P. 179-204.
27. Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009.
[Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).
28. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Дата обращения 29.03.2019).

Сведения об авторах

Филиппов Алексей Вениаминович – старший 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 (909) 923-47-34

e-mail: alex.phil.2010@yandex.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

Белиловский Евгений Михайлович – заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

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

Тел. + 7 (915) 190-90-10

e-mail: belilo5@mail.ru

Данилова Ирина Давыдовна – заведующая отделением организации противотуберкулезной помощи в лечебно-профилактических учреждениях организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел. + 7 (915) 366-31-26

e-mail: i.danilova52@mail.ru