



БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

С. Ю. ДЕГТЯРЕВА¹, Е. Н. БЕЛОБОРОДОВА¹, А. В. ПОКРОВСКАЯ^{1,2}, Ю. А. КЛИМОВА¹, И. Б. ВИКТОРОВА³, В. Н. ЗИМИНА¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, РФ

²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, РФ

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ

В обзоре проанализированы исследования и метаанализы, посвященные терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с антиретровирусной терапией как возможного фактора риска нежелательных явлений и худших исходов терапии. Всего в анализ включено 18 источников из русско- и англоязычных информационных баз данных.

Большинство исследований не выявили достоверной связи между одновременным приемом антиретровирусной и противотуберкулезной терапии препаратами резервного ряда и увеличением частоты нежелательных явлений. В то же время в наиболее крупных исследованиях, а также исследованиях, посвященных отдельным группам нежелательных явлений, удалось доказать наличие подобной связи. Данные о структуре нежелательных явлений также существенно отличаются по результатам, полученным различными авторами. Большинство исследований проведены в странах Африки с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, противотуберкулезная терапия, коинфекция МЛУ-ТБ/ВИЧ-инфекция, нежелательные явления

Для цитирования: Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Покровская А. В., Климова Ю. А., Викторова И. Б., Зими́на В. Н. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 46-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53>

THE SAFETY OF TREATMENT OF MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN HIV POSITIVE PATIENTS RECEIVING ANTIRETROVIRAL THERAPY

S. YU. DEGTYAREVA¹, E. N. BELOBORODOVA¹, A. V. POKROVSKAYA^{1,2}, YU. A. KLIMOVA¹, I. B. VIKTOROVA³, V. N. ZIMINA¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

³Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional Development – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

The review analyzed the studies and meta-analyses devoted the treatment of multiple drug resistant tuberculosis in combination with antiretroviral therapy as a possible risk factor of adverse events and the worst outcomes of therapy. In total, the analysis included 18 sources from the Russian and English databases.

Most of the studies did not reveal a confident relation between the simultaneous use of antiretroviral and anti-tuberculosis therapy with second line drugs and increased frequency of adverse events. At the same time, in the largest studies, as well as studies devoted to certain adverse events, the authors managed to prove the existence of such a connection. Data on the structure of adverse events also significantly differed in the results obtained by various authors. Most trials were conducted in African countries with a high prevalence of HIV infection.

Key words: antiretroviral therapy, anti-tuberculosis therapy, MDR TB/HIV infection, adverse events

For citations: Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Pokrovskaya A.V., Klimova Yu.A., Viktorova I.B., Zimina V.N. The safety of treatment of multiple drug resistant tuberculosis in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 46-53. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53>

По данным национальной статистики, в Российской Федерации доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) среди впервые выявленных больных туберкулезом достаточно высока – 27,4% за 2017 г. [6]. Доля же МЛУ-ТБ среди ВИЧ-позитивных больных с впервые выявленным туберкулезом, согласно единичным региональным исследованиям, значительно

выше и колеблется от 53,8 до 60,2% соответственно [1, 23]. Мониторинг распространенности МЛУ-ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией пока в Российской Федерации не проводится.

Чем обусловлена высокая частота МЛУ-ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ, окончательно неясно. Существуют несколько теорий, объясняющих данный феномен: это теория наличия мальабсорбции при

ВИЧ-инфекции [16]; теория особенностей фармакокинетики противотуберкулезных препаратов (ПТП), в том числе в связи с межлекарственными взаимодействиями [36]; теория менее благополучного социального статуса больных ВИЧ-инфекцией, влияющего на приверженность лечению [30]; а также теория о том, что у больных коинфекцией (ТБ/ВИЧ-и) доля штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), обладающих высокой жизнеспособностью, в 2 раза выше, чем у ВИЧ-негативных лиц, и МБТ в условиях бурного размножения за счет накопления мутаций может быстрее формировать устойчивость [2]. Вышепредставленные теории вряд ли можно отнести к ведущим, так как доказано, что пациенты с коинфекцией ТБ/ВИЧ-и наиболее значимо отличаются от больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом именно по частоте встречаемости первичной, нежели вторичной лекарственной устойчивости МБТ [16, 30].

Вероятно, более значимым для взаимосвязи ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ является тот факт, что лица, живущие с ВИЧ, чаще попадают в окружение больных туберкулезом, выделяющих именно МЛУ МБТ (стационары, места лишения свободы, лица, употребляющие наркотические вещества), а за счет иммунодефицита инфицирование МБТ происходит чаще и быстрее, чем у иммунокомпетентных людей. К тому же развитие заболевания происходит в ближайшее время после инфицирования МБТ, в отличие от ВИЧ-негативных лиц, заболевание туберкулезом у которых чаще обусловлено реактивацией латентной туберкулезной инфекции, приобретенной в период, когда МЛУ-ТБ не был распространен столь широко [12, 43]. Тем не менее ни одна из этих гипотез не является окончательно доказанной и официально признанной.

Так, некоторые исследования не выявили достоверной связи между частотой МЛУ-ТБ и наличием ВИЧ-инфекции [14, 34], но, согласно результатам одного из последних метаанализов, такая связь имеется [26]. Исследователи из Эфиопии показали, что риск заболевания именно МЛУ-ТБ при наличии ВИЧ-инфекции выше на 24% [26]. Данный факт подтверждают и вышеприведенные исследования в российской популяции [1, 23].

Анализ данных литературы показал, что эффективность терапии МЛУ-ТБ у ВИЧ-положительных пациентов колеблется в широком диапазоне – от 9 до 98% [11, 25], но в среднем не уступает таковой среди ВИЧ-негативных пациентов. Так, согласно метаанализу, проведенному индийскими специалистами, в когорте МЛУ/ТБ и ВИЧ-инфекция составляла 49,9% [21], в то время как, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в когорте МЛУ-ТБ, независимо от ВИЧ-статуса (2013-2014 гг.), – 52-54% [42]. В то же время летальность среди ВИЧ-положительных пациентов с МЛУ-ТБ существенно превышает таковую среди пациентов без ВИЧ-инфекции (38% по данным того

же метаанализа против 16-18% по данным ВОЗ). Предположительно причинами таких неудовлетворительных исходов могут служить: несвоевременное начало лечения при более прогрессивном течении заболевания [33], большее количество назначаемых препаратов, а следовательно, более высокая частота нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных и жизнеугрожающих, как следствие, увеличение частоты вынужденных отмен препаратов; гибель пациентов от других причин, как от оппортунистических инфекций, так и от экзогенных интоксикаций [31]; большая частота коморбидности в группе ВИЧ-положительных пациентов, в частности, высокая распространенность хронических вирусных гепатитов [18]; более низкая приверженность терапии. Но последний пункт, по-видимому, существенно различается от популяции к популяции. Так, по данным исследования [29], проведенного в Южной Африке, среди больных, получавших антиретровирусную терапию (АРТ), было меньше выбывших из-под наблюдения, чем среди тех, кому проводилась только противотуберкулезная терапия (ПТТ). В то же время среди российских пациентов с ТБ/ВИЧ-и можно предположить более низкую приверженность терапии в связи с частой наркотической зависимостью [3, 27]. Согласно всем существующим на данный момент рекомендациям, при терапии МЛУ-ТБ у ВИЧ-положительных пациентов не требуется коррекции схем ПТТ и дозировок антиретровирусных препаратов [5, 15, 44], так как не установлено значимых фармакокинетических взаимодействий между ПТП резервного ряда и антиретровирусными препаратами. В то же время большое количество НЯ позволяет предположить не просто аддитивное взаимодействие лекарственных средств, а потенцирование неблагоприятных воздействий.

Для анализа отобрали статьи, посвященные терапии МЛУ-ТБ у взрослых, в которых имелась информация о частоте НЯ на фоне терапии, а также анализировалось наличие или отсутствие взаимосвязи частоты НЯ с ВИЧ-статусом пациента или наличием/отсутствием АРТ в группах ВИЧ-инфицированных. В обзор не включали исследования, касавшиеся эффективности и безопасности таких препаратов, как клоfazимин, линезолид, бедаквилин и деламанид, а также исследования, посвященные короткому курсу лечения МЛУ-ТБ. Поиск проводили по базе данных pubmed, а также по русскоязычным публикациям, посвященным проблеме. По запросу "adverse events", "MDR", "tuberculosis", "HIV" в базе данных pubmed обнаружено 63 статьи. При просмотре названий из них отобрали 21. На основании аннотаций из них исключены еще 6 исследований, которые не содержали информации о связи НЯ с ВИЧ-статусом пациента или относились к терапии лекарственно-чувствительного туберкулеза. После изучения полного текста статей из обзора исключено еще 2 исследования из-за повторяющихся дан-

ных (исследования описывают одну и ту же когорту пациентов).

На основании просмотра русскоязычных баз данных и ссылок из анализируемых статей в обзор включено еще 5 исследований. Две из включенных статей относились к популяции пациентов с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), однако схемы лечения на момент проведения исследований были аналогичны применяемым при МЛУ-ТБ [28, 40]. Таким образом, в анализ включено 18 статей, 4 из которых являлись метаанализами и 4 рассматривали отдельные побочные эффекты на фоне терапии МЛУ-ТБ (эти публикации анализировали отдельно).

Среди самостоятельных исследований (не обзоров) основное число было проведено в африканских странах, наиболее часто в Южной Африке – 6, а также в Намибии – 1, Нигерии – 1, Кении – 1, Ботсване – 1. Также в анализ включены 2 исследования в когорте индийских пациентов, 1 исследование, выполненное в Аргентине, 1 – в России.

Результаты анализа. Частота регистрации НЯ, по некоторым данным, достигала 99% [10], практически каждый пациент за время наблюдения переживал то или иное НЯ или несколько. Однако в большинстве исследований эта цифра не превышала 60% [28, 32, 37, 40].

Ни в одном из метаанализов и ни в одном исследовании (при единственном исключении) не выявлено статистически значимой связи между применением АРТ или наличием ВИЧ-инфекции и частотой развития НЯ [8-10, 20, 28, 32, 39]. Исключением явилось исследование, проведенное в Южной Африке, показавшее существенно большую частоту серьезных НЯ среди ВИЧ-негативных пациентов по сравнению с ВИЧ-позитивными (31% против 9,3%), принимавшими и не принимавшими АРТ [24]. Чем могла быть обусловлена такая неожиданная разница в частоте серьезных НЯ, исследователи не комментируют. Исследование, проведенное в Аргентине, хотя и не доказало статистически достоверной разницы в частоте НЯ на фоне ПТТ препаратами при разном ВИЧ-статусе, но показало у ВИЧ-позитивных пациентов большую частоту ранних НЯ и некоторое увеличение частоты НЯ за счет вызванных препаратами АРТ [32]. Исследование, проведенное в Южной Африке среди пациентов с ШЛУ-ТБ, не выявило достоверной связи между частотой НЯ и наличием ВИЧ-инфекции, а также приемом АРТ. В то же время среди 6 пациентов, умерших от НЯ, 5 были ВИЧ-позитивными [40]. Похожие данные демонстрирует исследование, проведенное в Индии, на когорте ВИЧ-позитивных пациентов – смерть 4 из 67 пациентов, вероятно, была связана с НЯ (острая почечная недостаточность, суицид и у 1 – причина смерти осталась неизвестной) [22]. Таким образом, можно предположить, что часть НЯ среди ВИЧ-позитивных пациентов «маскируется» случаями смерти, в то время как причиной ее могут

быть серьезные жизнеугрожающие НЯ. Существует также точка зрения, что НЯ регистрируются в группе ВИЧ-позитивных пациентов не часто, так как пациенты просто не доживают до их развития.

В то же время все эти исследования имеют существенные ограничения. Одним из самых масштабных является метаанализ, проведенный М. Arentz et al. [8]. Авторы отмечают, что, несмотря на большое количество рассмотренных исследований, в метаанализ удалось включить лишь 214 пациентов, так как необходимые данные по остальным отсутствовали. Часть ограничений связана с тем, что большинство исследований проведены ретроспективно, в связи с чем была возможна регистрация только тех НЯ, лабораторная и инструментальная диагностика которых осуществима в рутинной клинической практике и на которые обращали внимание врачи. Например, в исследовании, где проводили дополнительно мониторинг гормонов щитовидной железы, сразу видим увеличение частоты гипотиреозов [7]. Не все исследователи имели возможность отследить весь курс терапии, таким образом, вероятно, упуская отсроченные осложнения. Также от исследования к исследованию существенно различались подходы к классификации и регистрации НЯ (в каких-то фиксировали лишь серьезные НЯ, в других – любые НЯ; частота того или иного НЯ могла определяться по отношению ко всем пациентам, получающим комбинированную терапию, а могла высчитываться их доля только среди пациентов, имевших НЯ). Кроме того, когда речь идет о том или ином НЯ, сложно дифференцировать, вызвано оно ПТП или антиретровирусными препаратами. Частично в этом помогает наличие группы сравнения. Однако подбор группы сравнения также отличался в различных исследованиях – где-то это была группа пациентов без ВИЧ-инфекции, в других работах (как правило, проведенных ранее появления рекомендации универсального назначения АРТ независимо от иммунного статуса) группу сравнения составляли ВИЧ-позитивные пациенты, которые не получали АРТ.

Наиболее крупным и систематизированным является исследование, проведенное в Южной Африке среди пациентов, проходивших лечение в 2012-2014 гг. [37]. Оно было ретроспективным, включало 578 пациентов (с разным ВИЧ-статусом, ВИЧ-позитивные пациенты были стратифицированы по срокам начала АРТ). Данная работа убедительно показала, что наиболее часто НЯ развивались у пациентов, начинающих АРТ в период терапии туберкулеза. Наименьшая частота НЯ ожидаемо зафиксирована среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получавших АРТ, и среди ВИЧ-негативных пациентов. Следующие факторы оказали существенное влияние на частоту развития серьезных НЯ: количество CD4 менее 100 клеток/мкл; начало АРТ одновременно или после начала ПТТ; предшествующая терапия стрептомицином. Однако, несмотря

на НЯ, максимальный кумулятивный риск смерти отмечался в группе пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, не получавших АРТ. Полученные К. Schnirpel et al. данные еще раз свидетельствуют о неотложной необходимости, во-первых, назначать АРТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией в период лечения туберкулеза, особенно при наличии МЛУ возбудителя [5], во-вторых, о важности качественного мониторинга НЯ и их своевременной коррекции.

В последнем метаанализе (2017 г.), посвященном проблеме переносимости терапии МЛУ-ТБ, показано, что данных для достоверного суждения о связи ВИЧ-инфекции и приеме АРТ с частотой НЯ недостаточно [38]. В то же время при сравнении результатов данного метаанализа, включавшего исследования только в популяциях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (не менее 20%), и другого, проведенного в популяциях больных МЛУ-ТБ без учета распространенности ВИЧ [39], отмечена существенная разница в частоте НЯ – 83% против 57,3%.

Исследования, касающиеся отдельных НЯ на фоне химиотерапии МЛУ-ТБ, выявили большую частоту их развития среди ВИЧ-положительных пациентов. Так, относительный риск развития полинейропатии среди пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и был равен 3,21 по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами [13]. В то же время данный факт скорее обусловлен негативным влиянием самого ВИЧ и применением ставудина в схеме АРТ, так как повышенный риск регистрировался только в начале химиотерапии туберкулеза, то частота полинейропатии у впервые выявленных пациентов достоверно не различалась в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов. Исследование, посвященное гипотиреозу среди ВИЧ-положительных пациентов, проведенное в Индии, показало высокую частоту данного НЯ в исследуемой группе (53,6%) [7]. Прямого сравнения с ВИЧ-негативными пациентами исследователи не проводили, но, по данным литературы, гипотиреоз составлял 17,3% [41]. Многие исследователи призывают максимально снизить частоту назначения инъекционных препаратов и исключить их из основной схемы, рекомендуемой для терапии МЛУ-ТБ, ввиду частоты и тяжести НЯ. Один из последних метаанализов, посвященный проблеме, выявил, что риск ототоксических реакций на фоне применения аминогликозидов и капреомицина среди ВИЧ-положительных выше, чем в среднем по популяции пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ. Это НЯ развивается среди ВИЧ-положительных пациентов на 22% чаще [19].

Данные о спектре и вкладе отдельных НЯ в общую структуру НЯ на фоне комбинированной терапии значительно отличаются в различных исследованиях. Например, исследование, проведенное в Южной Африке в популяции с высокой распространенностью ВИЧ (84% ВИЧ-положитель-

ных пациентов), в качестве наиболее частого НЯ выявило полинейропатию (73%) [10], в то время как в большинстве других исследований наиболее часто регистрировали гастроинтестинальные НЯ [9, 22]. В исследовании, проведенном в Кении, в когорте пациентов с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (25,6%) также наиболее частыми НЯ в общей группе пациентов были тошнота/рвота и диспепсия (45,9 и 41,8%), однако при анализе, проведенном отдельно в группе ВИЧ-положительных пациентов, оказалось, что чуть чаще, чем диспептические явления, встречались электролитные нарушения [20]. Исследователи из Намибии выявили статистически значимую разницу в частоте такого побочного явления, как боль в животе, в группе ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов. Частота и факторы риска других НЯ в этих двух группах пациентов, по их данным, достоверно не отличались [35]. Согласно результатам, полученным аргентинскими учеными, наиболее частыми НЯ в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов были диспептические; среди ВИЧ-положительных достоверно чаще регистрировали кожные реакции [32]. По данным исследования, проведенного в Ботсване, в группе ВИЧ-положительных достоверно чаще встречались нейропатия и нефропатия [17].

В качестве наиболее часто встречающихся тяжелых НЯ большинство исследователей отмечали электролитные нарушения, почечную недостаточность и психические НЯ [20, 37].

Лекарственный гепатит был относительно редким НЯ у пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, занимая, по данным из Аргентины, лишь 4-е место среди других [32], а в исследовании, проведенном в Индии, вообще не зарегистрировано ни одного случая лекарственного гепатита за время исследования [22]. Похожие данные получены в России – у больных, получавших I и IV режимы химиотерапии туберкулеза, достоверного повышения уровня АЛТ в группе ВИЧ-положительных пациентов не наблюдалось [4].

Достаточно редко клиницистам удавалось выделить какой-то один препарат, «виновный» в том или ином НЯ. Если же такое предположение выдвигалось, то наиболее часто приходилось снижать дозу или отменять следующие препараты: капреомицин (из-за снижения слуха), циклосерин и теризидон (из-за тяжелой депрессии и суицидальных мыслей) [10], по некоторым данным, еще ПАСК [28] и этионамид [22, 32, 40]. Среди препаратов АРТ больше всего «скомпрометировал» себя ставудин [10, 22].

Чаще всего изменение схемы ПТТ (если оно требовалось в результате серьезных НЯ) заключалось в отмене одного препарата. Частота необходимости коррекции схемы терапии варьировала в различных исследованиях в большом диапазоне – от 5 до 40% [7, 28, 37]. Коррекция схемы АРТ (в случае необходимости) наиболее часто заключалась в замене одного из препаратов. Однако частота подобных

замен не представлена ни в одном из проанализированных исследований.

Лишь небольшое число проанализированных публикаций оценивали вклад АРТ в структуру НЯ отдельно от ПТТ. Очевидно, что НЯ гораздо реже были вызваны непосредственно приемом АРТ. Это доказывают исследования, проведенные в Индии и Аргентине [22, 32]. Тактика при выявлении серьезных НЯ на АРТ, по-видимому, наиболее часто заключалась в замене препарата, вызвавшего НЯ. Так, J. C. M. Brust et al. выявили, что у 7% пациентов в процессе комбинированной терапии возникла необходимость замены ставудина зидовудином или тенофовиром [10].

Согласно результатам большинства исследований, НЯ наиболее часто возникали в начале лечения. Так, по данным из Кении, медиана регистрации НЯ составляла 1 мес. [20], С. М. Brust et al. показали существенное снижение частоты НЯ после 6 мес. терапии [10]. Это вполне объяснимо, так как со временем НЯ или разрешаются (самопроизвольно или на фоне симптоматической терапии) или (в случае серьезных НЯ) вызывают отмену/замену препарата. Согласно работе P. Isaakidis, большинство НЯ возникали в период от 2 до 4 мес. комбинированной терапии [22]. По данным исследователей из Нигерии, полученных на всей когорте пациентов с МЛУ-ТБ (10% из них были ВИЧ-позитивные), наиболее ранними НЯ предсказуемо были аллергические реакции (медиана регистрации – 20 сут), самыми же отсроченными оказались электролитные нарушения (медиана регистрации – 174 дня). По данным тех же исследователей, большинство НЯ разрешалось в течение 3 нед. после развития [9].

Лишь в небольшом количестве проанализированных работ в качестве одной из задач было исследование взаимосвязи между НЯ и исходами терапии. В их число вошли исследования, проведенные в Нигерии и Южной Африке в когортах пациентов с МЛУ-ТБ и высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. Данные работы не выявили влияния НЯ на исходы лечения [9, 28]. Исследование, проведенное

в Индии на когорте ВИЧ-позитивных пациентов, при моновариативном анализе также не выявило связи между серьезными НЯ и неблагоприятными исходами [22]. В то же время другое южноафриканское исследование выявило такую связь – отсутствие конверсии мокроты и вероятность летального исхода были тесно связаны с частотой НЯ 3-5-й степени тяжести среди ВИЧ-позитивных [40].

Заключение

На основании проанализированных публикаций можно сделать вывод, что переносимость ПТТ у большинства пациентов с МЛУ-ТБ неудовлетворительная. В то же время доказательств, что добавление к ней АРТ при ВИЧ-позитивном статусе пациентов существенно увеличивает число НЯ, недостаточно. С уверенностью можно сказать, что комбинированная терапия у таких пациентов не просто возможна, но и необходима, требуя очень внимательного мониторинга и своевременной коррекции возможных НЯ.

Необходимо отметить, что большинство исследований по проблеме проводили в африканских странах, что ограничивает экстраполяцию полученных данных на популяцию других стран; в России же подобные исследования, рассматривавшие весь спектр НЯ на фоне сочетанной терапии МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, вовсе отсутствуют. Лишь малое количество исследований из рассмотренных в данном обзоре анализировали НЯ в течение всего периода терапии МЛУ-ТБ, что вполне объяснимо, так как длительность лечения составляет не менее 18 мес. Но данный факт мог также внести системную ошибку в полученные результаты в связи с игнорированием отсроченных НЯ. Продемонстрированные данные свидетельствуют о необходимости унификации подходов в классификации и регистрации НЯ и необходимости проведения крупных мультицентровых исследований по проблеме либо метаанализов, включающих большее число пациентов из разных стран.

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. Зими́на В. Н., Микова О. Е., Варещкая Т. А., Оборин Д. А., Дегтярева С. Ю., Сергеев В. И. Спектр первичной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарствам у больных туберкулезом в зависимости от статуса по вирусу иммунодефицита человека // Терапевтический архив. - 2017. - № 11 (89). - С. 50-54.
2. Корецкая Н. М., Левина Е. Б., Пыринова Н. В. Особенности биологических свойств микобактерий туберкулеза у больных в пенитенциарных учреждениях // Сибирское медицинское обозрение. - 2009. - № 2. - С. 65-68.
3. Пантелеев А. М. Патогенез, клиника и диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Дис. ... д-ра мед. наук. - СПб., 2012.

REFERENCES

1. Zimina V.N., Mikova O.E., Vareskaya T.A., Oborin D.A., Degtyareva S.Yu., Sergeev V.I. The pattern of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculosis patients depending on HIV status. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, no. 11 (89), pp. 50-54. (In Russ.)
2. Koretskaya N.M., Levina E.B., Pyrinova N.V. Specific biological properties of tuberculous mycobacteria in the incarcerated patients. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2009, no. 2, pp. 65-68. (In Russ.)
3. Panteleev A.M. *Patogenez, klinika, diagnostika i lechenie tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiyey. Diss. dokt. med. nauk.* [Pathogenesis, symptoms, diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2012.

4. Пантелеев А. М. Состояние печени у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на фоне комбинированного лечения // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 4 (21). - С. 45-50.
5. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. - М., 2014 - URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/rof-clin-rec-diag-treat-HIV-TB-2014.pdf>.
6. ЦНИИОИЗ. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации. М., 2017 - URL: <http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf>.
7. Andries A., Isaakidis P., Das M. et al. High rate of hypothyroidism in multidrug-resistant tuberculosis patients co-infected with HIV in Mumbai, India // *PLoS ONE*. - 2013. - № 10 (8). - P. 1-7.
8. Arentz M., Pavlinac P., Kimerling M. E. et al. Use of anti-retroviral therapy in tuberculosis patients on second-line anti-TB regimens: A systematic review // *PLoS ONE*. - 2012. - № 11 (7). - P. 3-12.
9. Avong Y. K., Isaakidis P., Hinderaker S. G. et al. Doing no harm? Adverse events in a nation-wide cohort of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Nigeria // *PLoS ONE*. - 2015. - № 3 (10). - P. 1-15.
10. Brust J. C. M., Shah N. S., van der Merwe T. L. et al. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa // *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*. - 2013. - № 4 (62). - P. 436-440.
11. Burgos M., Gonzalez L. C., Paz E. A. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: An outpatient-based approach // *Clin. Infect. Diseases*. - 2005. - № 7 (40). - P. 968-975.
12. Conaty S. J., Haward A. C., Story A. et al. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance // *Epidemiol. Infect.* - 2004. - № 6 (132). - P. 1099-1108.
13. Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB // *South African Med. J.* - 2014. - № 1 (104). - P. 24-26.
14. Espinal M. A., Laserson K., Camacho M. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: Analysis of 11 countries // *Intern. J. Tub. Lung Dis.* - 2001. - № 10 (5). - P. 887-893.
15. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 9.0. - Oct. 2017. - URL: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf
16. Gurumurthy P., Ramachandran G., Kumar A. K. H. et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. - 2004. - № 11 (48). - P. 4473-4475.
17. Hafkin J., Modongo C., Newcomb C. et al. Impact of the human immunodeficiency virus on early multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Botswana // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2013. - № 3 (17). - P. 348-353.
18. Hoffmann C. J., Charalambous S., Thio C. L. et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: The effect of tuberculosis and hepatitis B // *AIDS*. - 2007. - № 10 (21). - P. 1301-1308.
19. Hong H., Budhathoki C., Farley J. E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDR-TB patients with HIV coinfection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - № 6 (22). - P. 667-674.
20. Huerga H., Bastard M., Kamene M. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2017. - № 3 (21). - P. 314-319.
21. Isaakidis P., Casas E. C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2015. - № 8 (19). - P. 969-978.
22. Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H. et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India // *PLoS ONE*. - 2012. - № 7 (7): e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
23. Khanin A., Viktorova I., Kononchuk O. Primary drug resistance in HIV/tuberculosis patients in two large cities of Siberia // *Eur. Respir. J.* - 2016. - № 48. - PA2765; DOI: 10.1183/13993003.
24. Kvasnovsky C. L., Cegielski J. P., Erasmus R. et al. Extensively drug-resistant TB in Eastern Cape, South Africa: high mortality in HIV-negative and HIV-positive patients // *J. Acquir. Imm. Defic Syndr.* - 2011. - № 2 (57). - P. 146-152.
25. Mekhdiyev R., Auer C., Gurbanova E. et al. Good treatment outcomes among prisoners with DRTB: hope from Baku, Azerbaijan and challenge to the TB world // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2014. - № 11 (18) (Suppl). - P. 346.
4. Pantelev A.M. Liver functions in tuberculosis patients with concurrent HIV infection during combination treatment. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obucheniye*, 2017, no. 4 (21), pp. 45-50. (In Russ.)
5. *Rossiyskoe obshchestvo ftiziatrov. Federalnyye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiyey*. [Russian Phthiologists' Society. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2014 Available: <http://arvt.ru/sites/default/files/rof-clin-rec-diag-treat-HIV-TB-2014.pdf>.
6. *TSNIOIZ. Osnovnyye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii*. [Main tuberculosis rates in the Russian Federation]. Moscow, 2017, Available: <http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf>.
7. Andries A., Isaakidis P., Das M. et al. High rate of hypothyroidism in multidrug-resistant tuberculosis patients co-infected with HIV in Mumbai, India. *PLoS ONE*, 2013, no. 10 (8), pp. 1-7.
8. Arentz M., Pavlinac P., Kimerling M.E. et al. Use of anti-retroviral therapy in tuberculosis patients on second-line anti-TB regimens: A systematic review. *PLoS ONE*, 2012, no. 11 (7), pp. 3-12.
9. Avong Y.K., Isaakidis P., Hinderaker S.G. et al. Doing no harm? Adverse events in a nation-wide cohort of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Nigeria. *PLoS ONE*, 2015, no. 3 (10), pp. 1-15.
10. Brust J.C.M., Shah N.S., van der Merwe T.L. et al. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa. *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2013, no. 4 (62), pp. 436-440.
11. Burgos M., Gonzalez L.C., Paz E.A. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: An outpatient-based approach. *Clin. Infect. Diseases*, 2005, no. 7 (40), pp. 968-975.
12. Conaty S.J., Haward A.C., Story A. et al. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol. Infect.*, 2004, no. 6 (132), pp. 1099-1108.
13. Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB. *South African Med. J.*, 2014, no. 1 (104), pp. 24-26.
14. Espinal M.A., Laserson K., Camacho M. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: Analysis of 11 countries. *Intern. J. Tub. Lung Dis.*, 2001, no. 10 (5), pp. 887-893.
15. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 9.0. Oct. 2017. Available: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf
16. Gurumurthy P., Ramachandran G., Kumar A.K.H. et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, no. 11 (48), pp. 4473-4475.
17. Hafkin J., Modongo C., Newcomb C. et al. Impact of the human immunodeficiency virus on early multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Botswana. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, no. 3 (17), pp. 348-353.
18. Hoffmann C.J., Charalambous S., Thio C.L. et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: The effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS*, 2007, no. 10 (21), pp. 1301-1308.
19. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDR-TB patients with HIV coinfection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, no. 6 (22), pp. 667-674.
20. Huerga H., Bastard M., Kamene M. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, no. 3 (21), pp. 314-319.
21. Isaakidis P., Casas E.C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, no. 8 (19), pp. 969-978.
22. Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H. et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLoS ONE*, 2012, no. 7 (7): e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
23. Khanin A., Viktorova I., Kononchuk O. Primary drug resistance in HIV/tuberculosis patients in two large cities of Siberia. *Eur. Respir. J.*, 2016, no. 48, PA2765; DOI: 10.1183/13993003.
24. Kvasnovsky C.L., Cegielski J.P., Erasmus R. et al. Extensively drug-resistant TB in Eastern Cape, South Africa: high mortality in HIV-negative and HIV-positive patients. *J. Acquir. Imm. Defic Syndr.*, 2011, no. 2 (57), pp. 146-152.
25. Mekhdiyev R., Auer C., Gurbanova E. et al. Good treatment outcomes among prisoners with DRTB: hope from Baku, Azerbaijan and challenge to the TB world. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, no. 11 (18) (Suppl), pp. 346.

26. Mesfin Y. M., Hailemariam D., Biadgign S. et al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. - 2014. - № 1 (9). - P. e82235. doi: 10.1371/journal.pone.0082235.
27. Miller A. C., Gelmanova I. Y., Keshavjee S. et al. Alcohol use and the management of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2012. - № 7 (16). - P. 891-896.
28. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection // *Emerg. Infect. Dis.* - 2013. - № 3 (19). - P. 416-424.
29. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Master I. et al. Improved early results for patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2009. - № 7 (13). - P. 855-861.
30. van Oosterhout J. J., Dzinjalama F. K., Dimba A., et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*. - 2015. - № 10 (59). - P. 6175-6180.
31. Palacios E., Franke M., Muñoz M. et al. HIV-positive patients treated for multidrug-resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2012. - № 3 (16). - P. 348-354.
32. Palmero D., Cruz V., Museli T. et al. Adverse drug reactions in multidrug-resistant tuberculosis // *Medicina*. - 2010. - № 5 (70). - P. 427-433.
33. The PIH Guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis / Partners in Health, M. L. Rich, K. J. Seung. Boston, USA: USAID TB CARE II, 2013. - P. 250
34. Quy H. T., Buu T. N., Cobelens F. G. et al. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2006. - № 2 (10). - P. 160-166.
35. Sagwa E., Ruswa N., Musasa J. P. et al. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A comparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection // *Drug Safety*. - 2013. - № 11 (36). - P. 1087-1096.
36. Sahai J., Gallicano K., Oliveras et al. Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability // *Clin. Pharmacol Ther.* - 1993. - № 3 (53). - P. 292-297.
37. Schnippel K., Berhanu R. H., Black A. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV co-infection in South Africa: a retrospective cohort study // *BMC Infect. Dis.* - 2016. - № 1 (16). - P. 1-10.
38. Schnippel K., Firnhaber C., Berhanu R. et al. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemotherapy*. - 2017. - № 7 (72). - P. 1871-1879.
39. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Therapeutics*. - 2016. - № 2 (23). - P. e521-30. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.
40. Shean K., Streicher E., Pieterse E. et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa // *PLoS ONE*. - 2013. - № 5 (8). - P. e63057. doi: 10.1371/journal.pone.0063057.
41. Shin S. S., Pasechnikov A. D., Gelmanova I. Y. et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2007. - № 12 (11). - P. 1314-1320.
42. WHO. Global Tuberculosis Report 2016. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>.
43. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response // Geneva: World Health Organization; 2010. - 57 p.
44. WHO. Prevention and drug resistant TB diagnosis treatment and care // Geneva: World Health Organization; 2014. - 208 p.
26. Mesfin Y.M., Hailemariam D., Biadgign S. et al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, no. 1 (9), pp. e82235. doi: 10.1371/journal.pone.0082235.
27. Miller A.C., Gelmanova I.Y., Keshavjee S. et al. Alcohol use and the management of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, no. 7 (16), pp. 891-896.
28. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, no. 3 (19), pp. 416-424.
29. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Master I. et al. Improved early results for patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, no. 7 (13), pp. 855-861.
30. van Oosterhout J.J., Dzinjalama F.K., Dimba A., et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi. *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 2015, no. 10 (59), pp. 6175-6180.
31. Palacios E., Franke M., Muñoz M. et al. HIV-positive patients treated for multidrug-resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, no. 3 (16), pp. 348-354.
32. Palmero D., Cruz V., Museli T. et al. Adverse drug reactions in multidrug-resistant tuberculosis. *Medicina*, 2010, no. 5 (70), pp. 427-433.
33. The PIH Guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis. Partners in Health, M.L. Rich, K.J. Seung. Boston, USA, USAID TB CARE II, 2013, pp. 250
34. Quy H.T., Buu T.N., Cobelens F.G. et al. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2006, no. 2 (10), pp. 160-166.
35. Sagwa E., Ruswa N., Musasa J.P. et al. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A comparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection. *Drug Safety*, 2013, no. 11 (36), pp. 1087-1096.
36. Sahai J., Gallicano K., Oliveras et al. Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability. *Clin. Pharmacol Ther.*, 1993, no. 3 (53), pp. 292-297.
37. Schnippel K., Berhanu R.H., Black A. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV co-infection in South Africa: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2016, no. 1 (16), pp. 1-10.
38. Schnippel K., Firnhaber C., Berhanu R. et al. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 2017, no. 7 (72), pp. 1871-1879.
39. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Therapeutics*, 2016, no. 2 (23), pp. e521-30. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.
40. Shean K., Streicher E., Pieterse E. et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS ONE*, 2013, no. 5 (8), pp. e63057. doi: 10.1371/journal.pone.0063057.
41. Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I.Y. et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2007, no. 12 (11), pp. 1314-1320.
42. WHO, Global Tuberculosis Report 2016. Available: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>.
43. WHO, Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva, World Health Organization, 2010. - 57 p.
44. WHO, Prevention and drug resistant TB diagnosis treatment and care. Geneva, World Health Organization, 2014, 208 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.

Дегтярева Светлана Юрьевна

ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института.
E-mail: degtyareva_svet@mail.ru

Белобородова Елена Николаевна

ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института.
E-mail: beloborodova_en@rudn.ru

Покровская Анастасия Вадимовна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

Климова Юлия Александровна

ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института.
E-mail: boxofjulia@mail.ru

Зими́на Вера Николаевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии
и фтизиатрии медицинского института.
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Викторова Ирина Борисовна

Новокузнецкий государственный
институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования МЗ РФ»,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии.
654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк,
просп. Строителей, д. 5.
Тел./факс: 8 (3843) 45-42-19.
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

People's Friendship University of Russia,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.

Svetlana Yu. Degtyareva

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training
Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.
Email: degtyareva_svet@mail.ru

Elena N. Beloborodova

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training
Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.
Email: beloborodova_en@rudn.ru

Anastasia V. Pokrovskaya

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
Email: pokrovskaya_av@mail.ru

Yulia A. Klimova

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training
Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.
Email: boxofjulia@mail.ru

Vera N. Zimina

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Infectious
Diseases Department with Training Courses in Epidemiology
and Phthisiology of the Medical Institute.
Email: vera-zim@yandex.ru

Irina B. Viktorova

Novokuznetsk State Institute
for Doctors' Professional Development –
Branch of Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education,
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk,
Kemerovo Region, 654005.
Phone/Fax: +7 (3843) 45-42-19.
Email: irinaviktoroff@mail.ru

Поступила 18.10.2018

Submitted as of 18.10.2018