



Эффективность применения бедаквилена в Российской Федерации: метаанализ с использованием модели со случайными эффектами

А. А. СТАРШИНОВА¹, И. Ф. ДОВГАЛЮК², Н. Н. ОСИПОВ^{3,4}, Д. А. КУДЛАЙ^{5,6}

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

² ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

³ ФГБУН «Санкт-Петербургское отделение Математического института им. В. А. Стеклова» РАН, г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

⁵ ФGAOU ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, РФ

⁶ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить частоту успешного лечения больных с МЛУ и ШЛУ туберкулезом легких схемами химиотерапии, включающими препарат бедаквилин, на основании метаанализа с применением математического моделирования.

Материалы и методы. Проведен поиск и анализ опубликованных исследований по применению бедаквилена, выполненных с 2014 по 2022 г. в Российской Федерации. Всего найдена 41 публикация, из которых 15 включены в метаанализ, так как содержали сведения, подлежащие анализу. В них имелись результаты лечения 1356 больных туберкулезом. У 886 (65,3%) пациентов был МЛУ ТБ, у 470 (34,7%) – ШЛУ ТБ (по дефиниции до 2020 года). У всех использовался бедаквилин по стандартной схеме 24–26 недель.

Результаты. Проведенный метаанализ показал, что при использовании схем лечения с включением бедаквилена у больных МЛУ/ШЛУ ТБ прекращение бактериовыделения достигнуто в 79,6% (95%CI 75,1–83,4) случаев, эффективное лечение – в 82,0% (95%CI 78,6–84,9) случаев. Отрыв от лечения зафиксирован в 8,7%; (95%CI 5,7–13,1). При этом есть статистически значимая зависимость ($p<0,01$) между долей больных с сопутствующей патологией и долей больных, не закончивших лечение. Смертельный исход зафиксирован в 5,8% (95%CI 3,6–9,2), что связано с тяжелым течением туберкулеза и наличием сопутствующей патологии. Отмена бедаквилена была зафиксирована в 7,8% (95%CI 4,0–13,5) случаев. При раздельном анализе данных у больных с МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ эффективность лечения различалась и составила 89,9% (95%CI 85,9–92,9) против 71,9% (95%CI 66,3–76,8) соответственно.

Ключевые слова: туберкулез, бедаквилин, эффективность лечения, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, микобактерия туберкулеза.

Для цитирования: Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Осипов Н. Н., Кудлай Д. А. Эффективность применения бедаквилена в Российской Федерации: метаанализ с использованием модели со случайными эффектами // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 52–61. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-52-61>

Bedaquiline Efficacy in the Russian Federation: Meta-analysis with a Random Effects Model

A. A. STARSHINOVA¹, I. F. DOVGALYUK², N. N. OSIPOV^{3,4}, D. A. KUDLAY^{5,6}

¹ Almazov National Medical Research Center, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

⁴ St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁶ Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the rate of treatment success in MDR and XDR pulmonary tuberculosis patients when treated with chemotherapy regimens containing bedaquiline based on a meta-analysis using mathematical modeling.

Subjects and Methods. We searched and analyzed published studies of bedaquiline conducted from 2014 to 2022 in the Russian Federation. A total of 41 publications were found, of which 15 were included in the meta-analysis since they contained data eligible for analysis. They presented treatment results of 1,356 TB patients, 886 (65,3%) patients had MDR TB, and 470 (34,7%) had XDR TB (according to the definition as of 2020). All of them received bedaquiline within the standard regimen for 24–26 weeks.

Results. According to the meta-analysis results, when using treatment regimens containing bedaquiline in MDR/XDR TB patients, sputum conversion was achieved in 79,6% (95% CI 75,1–83,4) of cases, and effective treatment was observed in 82,0% (95% CI 78,6–84,9) of cases. Treatment default was noted in 8,7% (95% CI 5,7–13,1) of cases. At the same time, there is a statistically significant relationship ($p<0,01$) between the proportion of patients with comorbidities and the proportion of patients with incomplete treatment. Lethal outcomes were recorded in 5,8% (95% CI 3,6–9,2), which were associated with the severe course of tuberculosis and concomitant pathology. Bedaquiline was canceled in 7,8% (95% CI 4,0–13,5) of cases. When analyzing the data of patients with MDR TB and XDR TB separately, treatment efficacy differed and amounted to 89,9% (95% CI 85,9–92,9) versus 71,9% (95% CI 66,3–76,8), respectively.

Key words: tuberculosis, bedaquiline, treatment efficacy, multiple drug resistance, extensive drug resistance, mycobacterium tuberculosis.

For citations: Starshinova A. A., Dovgalyuk I. F., Osipov N. N., Kudlay D. A. Bedaquiline Efficacy in the Russian Federation: Meta-Analysis with a Random Effects Model. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 3, pp. 52–61 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-52-61>

Для корреспонденции:

Старшинова Анна Андреевна
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Correspondence:

Anna A. Starshinova
Email: starshinova_777@mail.ru

Введение

Начиная с 2008 года в Российской Федерации были достигнуты существенные результаты по снижению заболеваемости и смертности при туберкулезе. По данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России общая заболеваемость туберкулезом в 2019 году снизилась на 7,2% (с 44,4 до 41,2 на 100 тыс. населения) по сравнению с 2018 г., а по сравнению с 2008 г. (85,1 на 100 тыс. населения) снижение составило 51,6%.

Пандемия COVID-19 во многих странах мира и в РФ оказала влияние на уже сформированные подходы по выявлению, наблюдению и лечению больных туберкулезом [35]. При этом в РФ сохранялись положительные тенденции по ряду показателей, так среди новых случаев туберкулеза в 2020 и 2021 гг. доля МЛУ ТБ снизилась с 33,6% до 33,2% соответственно [3, 18].

Успехи последнего десятилетия по лечению туберкулеза в РФ связаны не только с улучшением диагностики МЛУ/ШЛУ ТБ за счет внедрения новых методов лабораторной диагностики, но и с возможностью широкого использования новых противотуберкулезных препаратов [8, 12].

Бедаквилин – новый противотуберкулезный препарат из группы диарилхинолинов, внедренный в практику и рекомендованный ВОЗ после проведения международных многоцентровых клинических исследований [36, 40].

В исследованиях *in vitro* было доказано, что бедаквилин активен как в отношении лекарственно-чувствительных, так и лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) в диапазоне $\leq 0,008$ – $0,12$ мкг/мл (МИК 50 $0,03$ мкг/мл и МИК 90 $0,06$ мкг/мл) [28, 30]. Отмечено, что в низких концентрациях бедаквилин может проявлять бактериостатический эффект и

потенцировать риск развития резистентности МБТ, в высоких концентрациях – оказывает бактерицидный эффект [12, 30].

Цель исследования

Определить частоту эффективного лечения больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом легких схемами химиотерапии, включающими препарат бедаквилин, на основании метаанализа с применением математического моделирования.

Материалы и методы исследования

Был проведен анализ результатов исследований, опубликованных за период с 2014 по 2022 г. в базах данных PubMed, Web of Science, SCOPUS, Elibrary с применением ключевых слов: бедаквилин, туберкулез, лечение туберкулеза, лекарственная устойчивость, множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя, противотуберкулезные препараты, Российская Федерация.

Всего найдена 41 публикация, из которых в метаанализ отобраны 15, так как они содержали данные, соответствующие критериям включения.

Критерии включения в метаанализ: исследования, содержащие данные о результатах лечения больных с МЛУ/ШЛУ ТБ легких (ШЛУ ТБ в дефиниции до 2020 года) в возрасте старше 18 лет.

Критериями невключения были: исследования пациентов с ВИЧ-инфекцией, беременных женщин, описание клинических случаев, исследования с отсутствием необходимых для анализа абсолютных данных.

В 15 исследованиях, вошедших в метаанализ, были данные на 1356 пациентов, из них 886 (65,3%) имели МЛУ ТБ, 470 (34,7%) – ШЛУ ТБ (табл. 1).

Таблица 1. Данные о публикациях, включенных в метаанализ и состав пациентов в них

Table 1. Data on publications included in the meta-analysis and patients' profiles

Номер публикации	ФИО 1 автора и [ссылка]	Год	Число пациентов	Период наблюдения (недели)	МЛУ ТБ		ШЛУ ТБ	
					абс.	%	абс.	%
1	Борисов С. Е. и соавт. [1]	2015	54	24	23	42,6	31	57,4
2	Морозова Т. И. и соавт. [14]	2016	49	22	16	32,7	33	67,3
3	Васильева И. А. и соавт. [4]	2017	412	84	237	57,6	175	42,4
4	Лепшина С. М. и соавт. [13]	2017	34	24	34	100	0	0
5	Коновалова Н. М. и соавт. [11]	2017	21	80	10	41,6	11	52,3

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Номер публикации	ФИО 1 автора и [ссылка]	Год	Число пациентов	Период наблюдения (недели)	МЛУ ТБ		ШЛУ ТБ	
					абс.	%	абс.	%
7	Тихонова Л. Ю. и соавт. [24]	2018	23	24	13	56,5	10	43,5
8	Борисов С. Е. и соавт. [2]	2019	315	24	315	100	<i>n</i>	<i>n</i>
9	Голубчиков П. Н. и соавт. [5]	2019	39	48	8	20,5	31	79,5
10	Данилова Т. И. и соавт. [6]	2020	46	24	16	34,8	30	65,2
11	Ставицкая Н. В. и соавт. [22]	2020	70	70	70	100	0	0
12	Иванова Д. А. и соавт. [9]	2020	122	96	122	100	0	0
13	Яблонский П. К. и соавт. [26]	2022	23	96	0	0	23	100
14	Старшинова А. А. и соавт. [23]	2022	22	96	22	100	0	0
15	Морозова Т. И. и соавт. [15]	2022	88	24	0	0	88	100
Всего:			1356		886	65,3	470	34,7

Общая характеристика больных туберкулезом, получивших курс химиотерапии с включением бедаквилина в составе полихимиотерапии, представлена в табл. 2.

У больных преобладал инфильтративный (45,9%) и фиброзно-кавернозный (35,2%) туберкулез легких. Бактериовыделение отмечалось у 92,6% больных, которое было подтверждено результатами посевов мокроты на жидких и плотных питательных средах.

При анализе отягощающих факторов установлено, что у 34,1% пациентов имело место табакокурение,

Таблица 2. Характеристики включенных в метаанализ больных МЛУ/ШЛУ ТБ легких на момент назначения им схемы, включающей бедаквилин

Table 2. Characteristics of MDR/XDR pulmonary tuberculosis patients included in the meta-analysis at the time they were prescribed a bedaquiline-containing regimen

Характеристики пациентов	Число больных	
	абс.	% (абс./820)
Клиническая форма		
Инфильтративная	376/820	45,9
Фиброзно-кавернозная	289/820	35,2
Диссеминированная	70/820	8,5
Множественные туберкулемы	34/820	4,1
Назеозная пневмония	21/820	2,5
Цирротическая	12/820	1,4
Очаговая	8/820	0,9
Туберкулез ВГЛУ	7/820	0,8
Генерализованная	3/820	0,3
Характер процесса		
Впервые выявленный		
Рецидив		
Наличие бактериовыделения		
Да	760/820	92,6
Отягощающие факторы		
Табакокурение	280/820	34,1
Алкогольная зависимость	119/694	17,1
Наркотическая зависимость	35/379	9,2
Сопутствующая патология		
Да	691/820	84,2

у 17,1% была алкогольная, а у 9,2% – наркотическая зависимость.

В 84,2% случаев больные имели различные сопутствующие заболевания, спектр которых представлен на рис. 1.

Схема химиотерапии назначалась с учетом данных об индивидуальной лекарственной чувствительности МБТ и кроме бедаквилина (Bq) включала еще 4–7 препаратов, которые применяются при лечении МЛУ/ШЛУ ТБ легких: этамбутол (E), пиразинамид (Z), канамицин (Km)/амикацин (Am), капреомицин (Cm), фторхинолоны (Fq), протионамид (Pto), этионамид (Eto), циклосерин (Cs) / теризидон (Trd), аминосалициловая кислота (PAS), линезолид (Lzd), амоксициллин + клавулановая кислота (Amx/Clv), имипенем (Imp) / циластатин (Cln), меропенем (Mpm) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Trp).

Бедаквилин пациенты получали согласно инструкции производителя и рекомендации врачебной комиссии в составе схемы лечения по 400 мг 1 р/сут. 14 дней, далее – 200 мг 3 р/нед. в течение 22 недель под контролем врача. В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в 2013 году (ОАО «Фармстандарт, УфаВИТА», Россия, ЛП-00228).

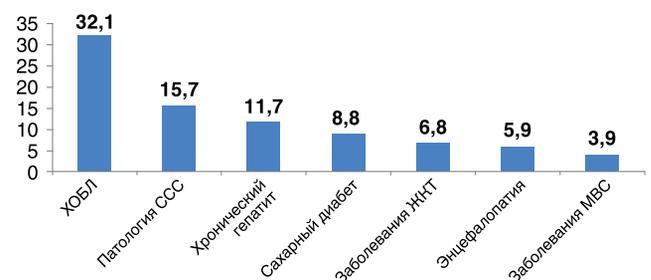


Рис. 1. Спектр сопутствующей патологии у больных туберкулезом легких (%)

Примечание: ССС – сердечно-сосудистой система, МВС – мочевыводящая система.

Fig. 1. Patterns of comorbidities in pulmonary tuberculosis patients (%)
Note: CVS, cardiovascular system; US, urinary system.

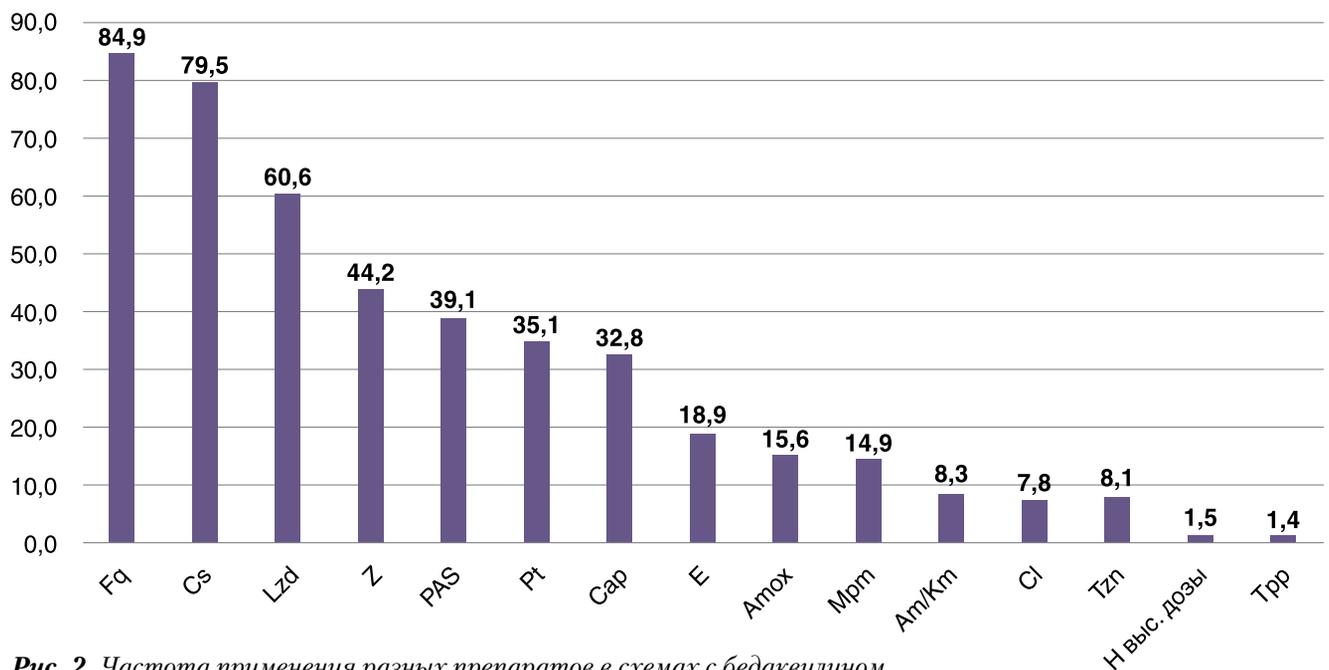


Рис. 2. Частота применения разных препаратов в схемах с бедаквилином (ось ординат – %)

Fig. 2. Frequency of use of different drugs in bedaquiline-containing regimens (y-axis - %)

На рис. 2 представлена частота использования каждого из противотуберкулезных препаратов в схемах химиотерапии с включением бедаквилина.

Как видно на рис. 2, чаще в схемах химиотерапии применялся Fq, Cs, Lzd, Z, PAS, Pt и Cap, остальные препараты использовались менее чем в 20% случаев.

У всех больных при назначении схемы химиотерапии учитывались: масса тела, сопутствующая патология, индивидуальная переносимость препаратов, а также выполнялись актуальные на тот период отечественные рекомендации по лечению МЛУ/ШЛУ ТБ [1, 4, 7, 9].

Эффективным считался курс химиотерапии с использованием бедаквилина, если отсутствовало бактериовыделение всеми методами в течение последнего месяца лечения и далее до завершения общего курса химиотерапии, а также не было клинико-лабораторных симптомов интоксикации при положительной рентгенологической динамике. Курс лечения считался завершённым после приема 85% положенных доз к 18–24 неделям лечения [29]. Неэффективным курс химиотерапии считался при сохранении бактериовыделения, определяемого методом посева после пяти и более месяцев лечения.

Отрыв от лечения фиксировался, если пациент по своему желанию прекращал прием противотуберкулезных препаратов на срок более 2 месяцев, а также не было результатов контрольного обследования на дальнейших этапах лечения. Смертельные исходы – смерть пациента от заболевания в течение курса химиотерапии туберкулеза.

Оценка безопасности терапии с анализом выраженности нежелательных явлений (НЯ) проводилась с применением международной пятибалльной шкалы «Критерии оценки нежелательных яв-

ний. Версия 6.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)). Согласно этой шкале к нежелательным явлениям (НЯ) относили любые негативные клинические и/или лабораторные проявления, возникшие на фоне химиотерапии, которые могли быть связаны с приемом препаратов. Степень тяжести НЯ в данном исследовании не оценивалась.

Метаанализ проводился в соответствии с протоколом PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>), применяемым для проведения данного вида исследования. Статистический анализ полученных результатов осуществлен с помощью программы Stata 14 и открытой программной среды R версии 4.2.1. [33]. Для метаанализа эффективности бедаквилина при лечении пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ была использована обобщенная линейная смешанная модель со случайными эффектами (random-effects model) [26, 34]. Эта модель учитывала неоднородность данных при сравнении исследований между собой – оцениваемые в каждом исследовании средние рассматриваются как значения некоторой глобальной случайной величины. Указываемые далее под графиками величины τ^2 и p являются оценкой дисперсии этой случайной величины (between-study variance) в logit-шкале и p -значением теста на однородность данных соответственно. Все вычисления выполнялись в программной среде R [33] с помощью функции metarprop из пакета meta [25]. С помощью метарегрессии на основе обобщенной линейной модели (пакет metafor [37]) было установлено, что есть статистически значимая (p -значение < 0,05) обратная зависимость между долей больных с сопутствующей патологией и долей больных с прекратившимся бактериовыделением в результате лечения.

Результаты исследования

Результаты лечения с включением в схемы бедаквилина у больных МЛУ/ШЛУ ТБ представлены в табл. 3.

Согласно проведенному анализу у больных с МЛУ/ШЛУ ТБ к завершению курса лечения с применением в схеме бедаквилина в сочетании с другими препаратами отмечалась клиническая эффективность в 84,7% случаев, которая сопровождалась высокой эффективностью по результатам рентгенологического (74,9%) и бактериологического (79,6%) обследований.

Отрыв от лечения составил 8,7%, что свидетельствует о хорошей приверженности пациентов к лечению (рис. 3).

Согласно данным [21] отрыв от лечения у больных с МЛУ ТБ на фоне химиотерапии, не включавшей бедаквилин, превышал 30%.

Смертельный исход зафиксирован в 5,8% (95% CI 3,6–9,2) случаев, что связано с тяжелым

Таблица 3. Результаты лечения больных с МЛУ/ШЛУ ТБ при использовании в схемах бедаквилина

Table 3. Treatment results in patients with MDR/XDR tuberculosis treated with bedaquiline-containing regimens

Показатели эффективности лечения	Больные туберкулезом легких с МЛУ возбудителя		
	%	95%CI	$p; \tau^2$
Клиническая эффективность	84,7	76,3–90,5	0,27; 0,44
Положительная рентгенологическая динамика	74,9	68,2–80,5	0,17; 0,06
Закрытие полостей распада	40,3	25,1–57,7	<0,01; 0,66
Прекращение бактериовыделения	79,6	75,1–83,4	0,16; 0,04
Излечение ТБ после курса химиотерапии	82,0	78,6–84,9	0,05; 0
Отрыв от лечения	8,7	5,7–13,1	0,15; 0,21
Смертельный исход	5,8	3,6–9,2	0,74; 0,17

течением туберкулеза и наличием сопутствующей патологии.

В большинстве включенных в метаанализ исследований представлены данные об эффективности

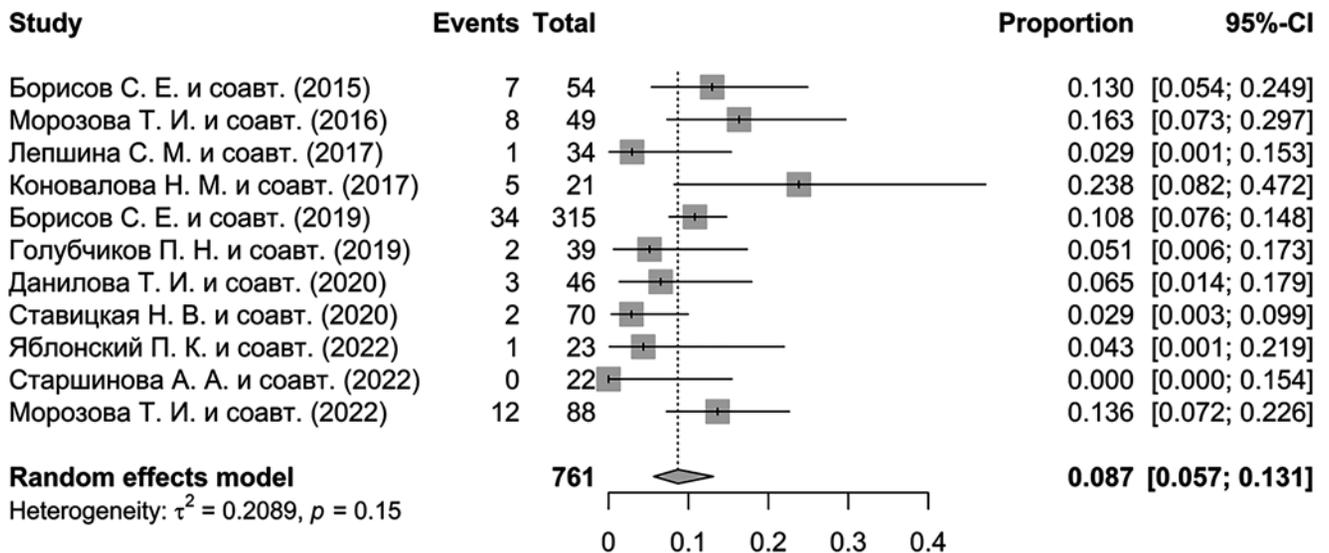


Рис. 3. Отрыв от лечения среди пациентов, получавших в схеме химиотерапии бедаквилин

Fig. 3. Treatment defaults among patients treated with bedaquiline-containing regimens

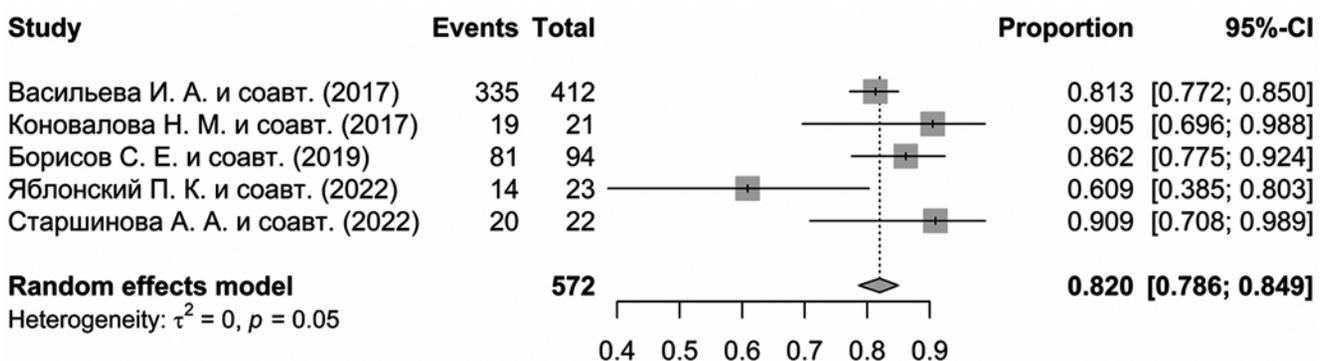


Рис. 4. Излечение больных туберкулезом после завершения общего курса химиотерапии, в котором применялся бедаквилин (24–26 недель)

Fig. 4. Cure rate in tuberculosis patients after completion of the main course of chemotherapy, containing bedaquiline (24–26 weeks)

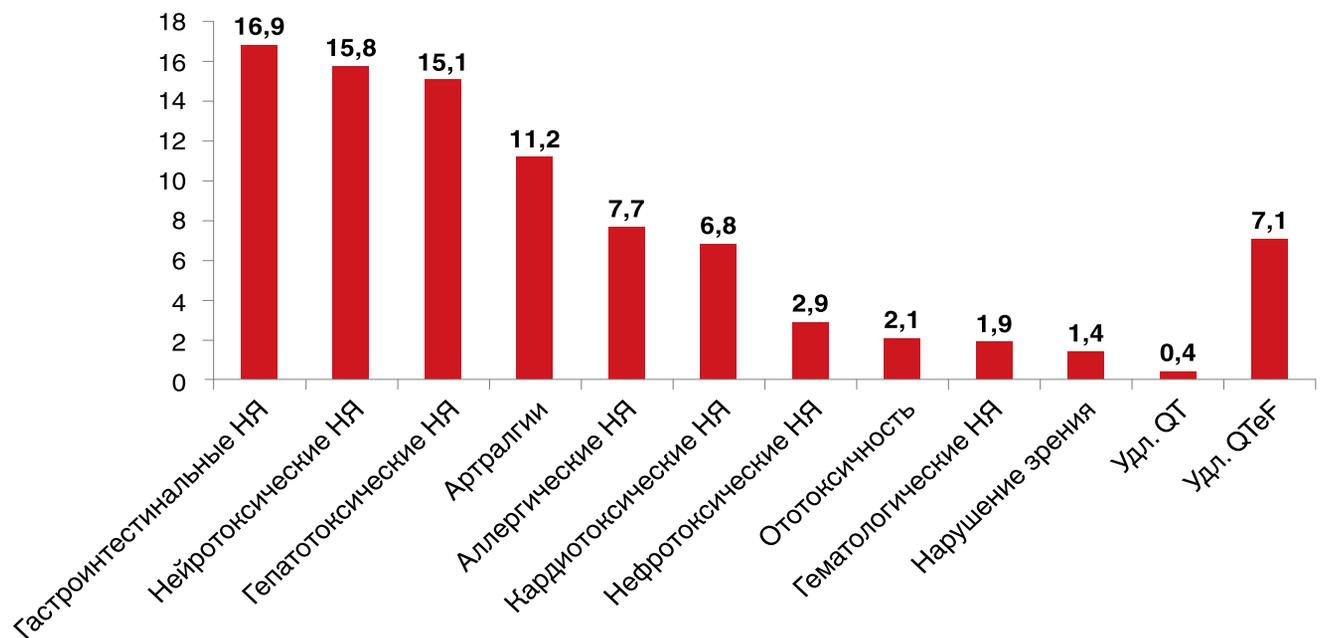


Рис. 5. Спектр и частота нежелательных явлений на фоне химиотерапии с применением бедаквилина (ось ординат – %)

Fig. 5. The profile and frequency of adverse events during chemotherapy containing bedaquiline (y-axis – %)

лечения только на момент завершения курса бедаквилина, то есть после 24–26 недель химиотерапии. Итоги общего курса химиотерапии проанализированы лишь в единичных исследованиях, и частота эффективного лечения (излечение ТБ) по результатам метаанализа составила 82% (рис. 4), что является высоким показателем по сравнению с курсом лечения без использования бедаквилина.

В соответствии с результатами метаанализа, НЯ развивались в 54,2% (95% CI 34,2–72,9) случаев. Однако в анализируемых исследованиях отмечались значимые различия по частоте развития НЯ ($p < 0,001$, $\tau^2 = 1,11$), что может быть связано с разным уровнем коморбидности у пациентов и другими факторами.

Спектр нежелательных явлений (НЯ) у 219 пациентов, включенных в метаанализ, представлен на рис. 5.

Из анализируемых исследований следует, что чаще всего у пациентов отмечались НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (16,9%), нейротоксичность зафиксирована в 15,8%, а гепатотоксичность – в 15,1% случаев. Реже отмечались боли в суставах (11,2%), аллергические реакции (7,7%) и нарушение ритма сердца с удлинением интервала QTcF (7,1%) случаев.

Отмена бедаквилина в связи с НЯ потребовалась в 7,8% (95% CI 4,0–13,5) случаев. Однозначно определить связь между развитием НЯ и приемом бедаквилина не представлялось возможным, за исключением развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Была найдена значимая обратная корреляционная зависимость между долей больных с сопут-

ствующей патологией и долей больных с прекратившимся в результате лечения бактериовыделением ($p < 0,05$). Еще более значимая прямая зависимость имеется между долей больных с сопутствующей патологией и долей больных, не закончивших лечение ($p < 0,01$).

В табл. 4 представлены коэффициенты при переменной метарегрессии, содержащей долю больных с сопутствующей патологией в logit-шкале, и p -значения, подтверждающие статистическую значимость соответствующих зависимостей.

Представленные данные дают основание полагать, что сопутствующая патология может влиять на прерывание терапии из-за плохой переносимости препаратов и развития НЯ. Следует отметить, что определенная тенденция, показывающая влияние

Таблица 4. Коэффициенты и их значимость в метарегрессии между долей больных с сопутствующей патологией и долей больных с прекратившимся бактериовыделением и с отрывом от лечения

Table 4. Coefficients and their significance in the meta-regression between the proportion of patients with comorbidities and the proportion of patients with sputum conversion and treatment defaulters

Показатели	Прекращение бактериовыделения	Эффективность после 24-й недели	Эффективность после года	Выбыло
Коэффициент при доле больных с сопутствующей патологией (в logit-шкале)	-0,3482	-0,3896	-1,3797	0,5515
p -значение для гипотезы о незначимости коэффициента	0,0227	0,0621	0,0850	0,0088

Таблица 5. Сравнение результатов лечения больных МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ по окончании всего курса лечения

Table 5. Comparison of treatment results of patients with MDR and XDR TB at the end of the whole treatment course

Результат лечения	Больные с МЛУ ТБ			Больные с ШЛУ ТБ		
	%	95%CI	$p; \tau^2$	%	95%CI	$p; \tau^2$
Выздоровление после завершения курса химиотерапии	89,9	85,9–92,9	0,48; 0	71,9	66,3–76,8	0,44; 0

сопутствующей патологии на достижение эффективности лечения к 24–26 неделям и окончанию срока курса химиотерапии прослеживается, но статистически значимого результата получить не удалось.

Общая эффективность лечения после окончания курса терапии оценена у 572 человек и составила 82% (95%CI 78,6–84,9) (рис. 4). В настоящее время доказано, что уровень сопутствующей патологии различается у больных с МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ, что может существенно влиять на успех проводимого лечения [20, 23].

Нами был проведен анализ данных после окончания курса лечения у больных МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ, у которых применялся в схеме химиотерапии бедаквилин (табл. 5).

Среди пациентов с МЛУ ТБ выздоровление отмечалось в 89,9%, тогда как среди больных ШЛУ ТБ – в 71,9% случаев.

По данным ВОЗ, исходя из отчетов 146 стран мира, успешное лечение МЛУ ТБ туберкулеза

отмечено только 57%, в 7% случаев лечение было неэффективным и в 15% – больные умерли от заболевания. Следует отметить, что излечение больных ШЛУ ТБ не превышает 34% [39].

Формирование схем химиотерапии туберкулеза с включением бедаквилина внесло существенный вклад в повышение эффективности лечения. Так, по данным ранее выполненного многоцентрового исследования у больных с МЛУ/ШЛУ ТБ, удалось достичь эффективного результата в 61% случаев [27]. По данным других отдельных исследований – до 81% [4, 15, 31].

Необходимо отметить фармакоэкономическую целесообразность применения таких препаратов, как бедаквилин, при лечении больных МЛУ/ШЛУ ТБ [17]. По международным данным, согласно анализу 50 исследований из 25 стран мира показано, что эффективность химиотерапии повышается, если в схемах наряду с бедаквилином используется линезолид, фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин), карбапенемы, клоfazимин и т.д.

Заключение

Результаты представленного метаанализа в целом сопоставимы с проведенными ранее в разных странах исследованиями. Отличие заключается в формировании схем терапии с учетом имеющихся противотуберкулезных препаратов, а также окончании исследований после 24–26 недель интенсивной фазы терапии с применением бедаквилина.

Поддержка публикации. Расчеты выполнены при поддержке гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, выполненных под руководством ведущих ученых, соглашение № 075-15-2021-602.

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

Publication Support. The calculations were supported by the grant of the Government of the Russian Federation for state support of scientific research carried out under the guidance of leading scientists, Agreement No. 075-15-2021-602.

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

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. – Т. 3, № 30. – С. 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 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28–40.
3. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 6–12.
4. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9–15.

REFERENCES

1. Borisov S. E., Ivanushkina T. N., Ivanova D. A., Filippov A. V., Litvinova N. V., Rodina O. V., Garmash Yu. Yu., Safonova S. G., Bogorodskaya E. M. Efficiency and safety of six month treatment regimens with bedaquiline in the chemotherapy of respiratory tuberculosis patients. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2015, vol. 3, no. 30, pp. 49. (In Russ.)
2. Borisov S. E., Filippov A. V., Ivanova D. A., Ivanushkina T. N., Litvinova N. V., Garmash Yu. Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28–40. (In Russ.)
3. Vasilyeva I. A., Testov V. V., Sterlikov S. A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 100, no. 3, pp. 6–12. (In Russ.)
4. Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Lovacheva O. V., Chernousova L. N., Bagdasaryan T. R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficacy of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 9–15. (In Russ.)

5. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквила, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38–45.
6. Данилова Т. И., Корнеев Ю. В., Кудлай Д. А., Николенько Н. Ю. Результаты применения схем терапии на основе бедаквила у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области). Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56–62.
7. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19–22.
8. Зими́на В. Н., Викторова И. Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 58–66.
9. 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 лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5–15.
10. Кондакова М. Н., Хаби́ров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквила на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39–43.
11. Коно́валова Н. М., Оди́нец В. С., Васи́ленко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49–53.
12. Кудлай Д. А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84, № 3. – С. 41–47.
13. Лепшина С. М., Сердюк О. В., Юровская Е. И. Опыт применения бедаквила у больных мультитуберкулезом легких // Университетская клиника. – 2017. – Т. 4, № 22. – С. 89–99.
14. Морозова Т. И., Докторова Н. П., Отпущенникова О. Н., Николенько Н. Ю. Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 90–96.
15. 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 лёгких. – 2016. – Т. 94, № 2. – С. 29–35.
16. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24.
17. Николенько Н. Ю., Кудлай Д. А., Докторова Н. П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 235–248.
18. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. статистические материалы / Васильева И. А., Стерликов С. А., Тестов В. В., Михайлова Ю. В., Обухова О. В., Пономарев С. Б., Кудлай Д. А. – М.: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2022. – 64 с.
19. Павлова М. В., Ершова Е. С., Чернохаева И. В., Сапожникова Н. В., Арчакова Л. И. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения // Медицинский альянс. – 2018. – № 2. – С. 23–37.
20. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Глиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквила в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56–62.
21. Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Кудлай Д. А., Павлова М. В., Яблонский П. К. Эффективность применения бедаквила у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 56–63.
22. Тихонова А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Романов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквила у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22–26.
5. Golubchikov P. N., Kruk E. A., Mishustin S. P., Petrenko T. I., Kudlay D. A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38–45. (In Russ.)
6. Danilova T. I., Korneev Yu. V., Kudlay D. A., Nikolenko N. Yu. Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 9, pp. 56–62. (In Russ.)
7. Zhukova E. M., Vokhminova L. G., Kudlay D. A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19–22. (In Russ.)
8. Zimina V. N., Viktorova I. B. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 58–66. (In Russ.)
9. Ivanova D. A., Borisov S. E., Rodina O. V., Filippov A. V., Ivanushkina T. N., Litvinova N. V. Safety of treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5–15. (In Russ.)
10. Kondakova M. N., Khabirov V. V., Zhemkov V. F., Shpakovskaya L. R., Daynovets A. V., Elkin A. V. Impact of bedaquiline on the efficacy of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 39–43. (In Russ.)
11. Konovalova N. M., Odinets V. S., Vasilenko T. I., Zadremaylova T. A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 49–53. (In Russ.)
12. Kudlay D. A. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2021, vol. 84, no. 3, pp. 41–47. (In Russ.)
13. Lepshina S. M., Serdyuk O. V., Yurovskaya E. I. Experience of treatment with bedaquiline of patients with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Universitetskaya Klinika*, 2017, vol. 4, no. 22, pp. 89–99. (In Russ.)
14. Morozova T. I., Doktorova N. P., Otpuschennikova O. N., Nikolenko N. Yu. Bedaquiline in the treatment of extensive drug resistant tuberculosis. *Meditsinsky Soviet*, 2022, vol. 16, no. 4, pp. 90–96. (In Russ.)
15. Morozova T. I., Otpuschennikova O. N., Doktorova N. P., Danilov A. N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 2, pp. 29–35. (In Russ.)
16. Nechaeva O. B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15–24. (In Russ.)
17. Nikolenko N. Yu., Kudlay D. A., Doktorova N. P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Farmakoeconomika, Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoehpideologiya*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 235–248. (In Russ.)
18. Otrasleyve i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkulyoznoy raboty v 2019–2020 gg. *Statisticheskkiye Materialy*. [Sectoral and economic rates of tuberculosis control in 2019–2020. Statistic materials]. Vasilyeva I. A., Sterlikov S. A., Testov V. V., Mikhaylova Yu. V., Obukhova O. V., Ponomarev S. B., Kudlay D. A. Moscow, FGBU NMITS FPI Minzdrava Rossii Publ., 2022, 64 p.
19. Pavlova M. V., Ershova E. S., Chernokhaeva I. V., Sapozhnikova N. V., Archakova L. I. Adverse reactions in the treatment of respiratory tuberculosis with new generation of drugs. *Meditsinsky Alyans*, 2018, no. 2, pp. 23–37. (In Russ.)
20. Stavitskaya N. V., Felker I. G., Zhukova E. M., Tlif A. I., Doktorova N. P., Kudlay D. A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56–62. (In Russ.)
21. Starshinova A. A., Nazarenko M. M., Belyaeva E. N., Kudlay D. A., Pavlova M. V., Yablonskiy P. K. Efficacy of treatment with bedaquiline of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 5, pp. 56–63. (In Russ.)
22. Tikhonova A. M., Burakova M. V., Vaniev E. V., Romanov V. V., Vasilyeva I. A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 22–26. (In Russ.)

23. Яблонский П. К., Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Чузов А. Л., Алексеев Д. Ю., Павлова М. В. Эффективность применения новых режимов химиотерапии у больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 67–75.
24. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W., et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10150. – P. 821–834.
25. Balduzzi S., Rücker G., Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial // *Evid. Based. Ment. Health*. – 2019. – Vol. 22, № 4. – P. 153–160.
26. Barker T. H., Migliavaca C. B., Stein C., et al. Conducting proportional meta-analysis in different types of systematic reviews: a guide for synthesisers of evidence // *BMC Med*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 189.
27. Borisov S., Dheda K., Enwerem M., Leye R. R., D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 1700387.
28. Chan B., Khadem T. M., Brown J. A review of tuberculosis: Focus on bedaquiline // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2013. – Vol. 70, № 22. – P. 84–94.
29. Conradie F., Diaco H. A., Ngubane N., et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2376–2377.
30. 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.
31. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 360. – P. 2397–2405.
32. Martinez E., Hennessy D., Jelfs P., Crighton T., Chen S. C., Sintchenko V. Mutations associated with in vitro resistance to bedaquiline in Mycobacterium tuberculosis isolates in Australia // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2018. – № 111. – P. 31–34.
33. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>.
34. Schwarzer G., Chemaitelly H., Abu-Raddad L. J., Rücker G. Seriously misleading results using inverse of Freeman-Tukey double arcsine transformation in meta-analysis of single proportions // *Res. Synth. Methods*. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 476–483.
35. Starshinova A., Dovgalyk I., Beltukov M., Zinchenko Y., Glushkova A., Starshinova A. Y., Doktorova N., Kudlay D. Tuberculosis in the Russian Federation: Dynamics of the Epidemic Indicators before and after COVID-19 Pandemic // *Life*. – 2022. – № 12. – P. 1468.
36. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
37. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package // *Journal of Statistical Software*. – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>
38. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
39. World Health Organization. Global tuberculosis report. – Geneva: World Health Organization. – 2019. – 283p. ISBN 978-92-4-156571-4.
40. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – 2019. – 96 p. ISBN 978-92-4-155052-9.
41. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
23. Yablonsky P. K., Starshinova A. A., Nazarenko M. M., Belyaeva E. N., Chuzhov A. L., Alekseev D. Yu., Pavlova M. V. The effectiveness of the new chemotherapy regimens in patients with extensive drug resistance. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2022, vol. 15, no. 2, pp. 67–75. (In Russ.)
24. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W., et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, Vol. 392, no. 10150, pp. 821–834.
25. Balduzzi S., Rücker G., Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid. Based. Ment. Health*, 2019, vol. 22, no. 4, pp. 153–160.
26. Barker T. H., Migliavaca C. B., Stein C. et al. Conducting proportional meta-analysis in different types of systematic reviews: a guide for synthesisers of evidence. *BMC Med.*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 189.
27. Borisov S., Dheda K., Enwerem M., Leye R. R., D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *European Respiratory Journal*, 2017, vol. 49, no. 5, pp. 1700387.
28. Chan B., Khadem T. M., Brown J. A review of tuberculosis: Focus on bedaquiline. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2013, vol. 70, no. 22, pp. 84–94.
29. Conradie F., Diaco H. A., Ngubane N. et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 24, pp. 2376–2377.
30. 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, no. 8, pp. 723–732.
31. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2009, no. 360, pp. 2397–2405.
32. Martinez E., Hennessy D., Jelfs P., Crighton T., Chen S. C., Sintchenko V. Mutations associated with in vitro resistance to bedaquiline in Mycobacterium tuberculosis isolates in Australia. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, no. 111, pp. 31–34.
33. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available: <https://www.R-project.org>.
34. Schwarzer G., Chemaitelly H., Abu-Raddad L. J., Rücker G. Seriously misleading results using inverse of Freeman-Tukey double arcsine transformation in meta-analysis of single proportions. *Res. Synth. Methods*, 2019, vol. 10, no. 3, pp. 476–483.
35. Starshinova A., Dovgalyk I., Beltukov M., Zinchenko Y., Glushkova A., Starshinova A. Y., Doktorova N., Kudlay D. Tuberculosis in the Russian Federation: Dynamics of the Epidemic Indicators before and after COVID-19 Pandemic. *Life*, 2022, no. 12, pp. 1468.
36. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, WHO, 2013, 57 p.
37. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 2010, vol. 36, no. 3, pp. 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>
38. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019. Available: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
39. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, World Health Organization. 2019, 283 p. ISBN 978-92-4-156571-4.
40. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019, 96 p. ISBN 978-92-4-155052-9.
41. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ
197341, г. Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Almazov National Medical Research Center,
Russian Ministry of Health
2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341

Старшинова Анна Андреевна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
факультетской терапии,
начальник Управления научными исследованиями
Тел.: +7 (905) 204-38-61
E-mail: starshinova_777@mail.ru
starshinova_aa@almazovcentre.ru
RCID: 0000-0002-9023-6986

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4

Довгалюк Ирина Федоровна

Доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник,
руководитель направления «Фтизиопедиатрия»
Тел.: +7 (812) 297-22-63
E-mail: prdovgaluk@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-8383-8519>

ФГБУН «Санкт-Петербургское отделение
Математического института им. В. А. Стеклова» РАН
191023, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 27

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Осипов Николай Николаевич

Кандидат физико-математических наук, старший
научный сотрудник, научный сотрудник ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный университет»
E-mail: nicknick@pdmi.ras.ru
<https://orcid.org/000-0002-5391-3917>

ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России
115552, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских
наук, профессор кафедры фармакологии
Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова МЗ РФ. Ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
Тел.: +7 (985) 761-02-37
E-mail: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID: 5717034

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Faculty Therapy Department,
Head of Research Management Department
Phone: +7(905)204-38-61
Email: starshinova_777@mail.ru
starshinova_aa@almazovcentre.ru
RCID: 0000-0002-9023-6986

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology,
Russian Ministry of Health
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036

Irina F. Dovgalyuk

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Leading Researcher,
Head of Phthiopediatrics Direction
Phone: +7(812) 297-22-63
Email: prdovgaluk@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-8383-8519>

St. Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute
of Russian Academy of Sciences
27, Fontanki Emb., St. Petersburg, 191023

St. Petersburg University
7-9, Univorstitetskaya Emb.,
St. Petersburg, 199034

Nikolay N. Osipov

Candidate of Physical
and Mathematical Sciences, Senior Researcher,
Researcher St. Petersburg University
Email: nicknick@pdmi.ras.ru
<https://orcid.org/000-0002-5391-3917>

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Russian Ministry of Health
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 19991

Immunology Research Institute
by the Russian Federal Medical Biological Agency
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115552

Dmitry A. Kudlay

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department of Pharmaceutical
Science Institute, I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University), Russian Ministry of Health,
Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine
and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research
Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency
Phone: +7 (985) 761-02-37
Email: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID: 5717034