



Клиническая эффективность и безопасность клофазимина в схемах лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью (метаанализ)

А.И. ГАЙДА¹, А.В. АБРАМЧЕНКО^{1,2}, М.И. РОМАНОВА¹, Г.Н. МОЖОКИНА¹, А.Г. САМОЙЛОВА¹,
И.А. ВАСИЛЬЕВА^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: на основе систематического обзора и метаанализа данных опубликованных клинических исследований, оценить клиническую эффективность и безопасность схем химиотерапии с включением клофазимина у больных с МЛУ- ТБ.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ публикаций по ключевым словам «клофазимин», «лечение туберкулеза», «лекарственная устойчивость микобактерий», «безопасность» в электронных библиотеках: PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU, medRxiv. Для дальнейшего анализа отобраны 7 клинических исследований.

Результаты. Риск неэффективного лечения в основных группах с включением клофазимина в 1,7 раза ниже по сравнению с контрольными группами (без клофазимина) ($p=0,02$; ОР=0,6 (95% ДИ: 0,39 – 0,92)). Риск конверсии мокроты к 12 неделям лечения в 7 раз выше в основных группах с клофазимином по сравнению с контрольными ($p=0,01$; ОР=0,14 (95% ДИ: 0,03 – 0,25)). Риск развития нежелательных явлений в основных группах с клофазимином сопоставим с контрольными группами ($p=0,54$; ОР=1,27 (95% ДИ: 0,59 – 2,71)).

Ключевые слова: клофазимин, лечение туберкулеза, лекарственная устойчивость микобактерий, рандомизированные клинические исследования, метаанализ, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Гайда А.И., Абрамченко А.В., Романова М.И., Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Клиническая эффективность и безопасность клофазимина в схемах лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью (метаанализ) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 20–29. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-20-29>

Clinical Efficacy and Safety of Clofazimine in Treatment Regimens for Drug Resistant Tuberculosis (Meta-Analysis)

A.I. GAYDA¹, A.V. ABRAMCHENKO^{1,2}, M.I. ROMANOVA¹, G.N. MOZHOKINA¹, A.G. SAMOYLOVA¹,
I.A. VASILYEVA^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: based on a systematic review and meta-analysis of data from published results of clinical studies, to evaluate clinical efficacy and safety of chemotherapy regimens containing clofazimine in MDR-TB patients.

Subjects and Methods. A systematic analysis of publications was performed using key words “clofazimine”, “tuberculosis treatment”, “mycobacteria drug resistance”, and “safety” in electronic libraries: PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU, and medRxiv. 7 clinical studies were selected for further analysis.

Results. The risk of treatment failure in main groups receiving regimens containing clofazimine was 1.7 times lower versus control groups (without clofazimine) ($p = 0.02$; RR = 0.6 (95% CI: 0.39 – 0.92)). The risk of sputum conversion by week 12 of treatment is 7 times higher in main groups receiving regimens containing clofazimine versus control groups ($p = 0.01$; RR = 0.14 (95% CI: 0.03 – 0.25)). The risk of adverse events in main groups receiving regimens containing clofazimine was comparable to control groups ($p = 0.54$; RR = 1.27 (95% CI: 0.59 – 2.71)).

Key words: clofazimine, tuberculosis treatment, mycobacteria drug resistance, randomized clinical studies, meta-analysis, efficacy, safety.

For citation: Gayda A.I., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Clinical efficacy and safety of clofazimine in treatment regimens for drug resistant tuberculosis (meta-analysis). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 20–29. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-20-29>

Для корреспонденции:
Гайда Анастасия Игоревна
E-mail: nsovca@yandex.ru

Correspondence:
Anastasiya I. Gayda
Email: nsovca@yandex.ru

Введение

Проблема химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ/ШЛУ) является предметом повышенного внимания во всем мире. Эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом (ТБ) индивидуализированными схемами химиотерапии в Российской Федерации не превышает 50% [5, 6, 7, 8]. Разработка режимов химиотерапии с использованием новых противотуберкулезных препаратов позволит повысить эффективность лечения, а также осуществить задачу в рамках стратегии по борьбе с туберкулезом – положить конец эпидемии туберкулеза [15]. В последние годы предпочтительным вариантом лечения МЛУ-ТБ являются полностью пероральные схемы химиотерапии, имеющие большой потенциал по сокращению сроков лечения.

Среди препаратов, рекомендованных ВОЗ для лечения МЛУ-ТБ, клофазимин занимает особое место [4]. Открытый в 50-х годах прошлого столетия, обладающий бактерицидной активностью в отношении патогенных микобактерий, клофазимин, как препарат для лечения туберкулеза, надолго исчез из поля зрения исследователей. Однако благодаря липофильности и противовоспалительной активности, клофазимин успешно используется для лечения лепрозной узловой эритемы с 1962 г. по настоящее время. С резким ростом заболеваемости МЛУ/ШЛУ-ТБ возобновился интерес к клофазимину. Первые результаты его применения были опубликованы в 2010 г., а уже в 2016 г., согласно рекомендациям ВОЗ, препарат был отнесен в группу С и использовался в коротких схемах химиотерапии [22]. Эффективность клофазимина была продемонстрирована на экспериментальных моделях и в рандомизированных клинических исследованиях [11]. В опытах *in vitro* на изолятах МБТ с разной степенью лекарственной устойчивости обнаружен синергизм активности при сочетании клофазимина с капреомидином в отношении 70% культур и при сочетании клофазимина с моксифлоксацином – у 96,7% культур. Однако только при сочетании клофазимина с моксифлоксацином наблюдалась активность в отношении штаммов МБТ с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ [16]. В исследовании эффективности клофазимина на модели туберкулеза у мышей авторами [20] был сделан важный вывод, что, благодаря кумуляции и длительному нахождению в тканях, клофазимин

сохраняет устойчивую антимикробную активность после прекращения его приема. По результатам метаанализа 2018 г., включающего 50 исследований, в которых пролечено 12030 пациентов с МЛУ-ТБ, показано, что успех лечения был положительно связан с использованием линезолида (скорректированная разница рисков – 0,15), левофлоксацина (0,15), карбапенемов (0,14), моксифлоксацина (0,11), бедаквилина (0,10) и клофазимина (0,06) [10]. С 2019 г. в связи с новым подходом к формированию групп препаратов и схем химиотерапии ВОЗ отнесла клофазимин в группу В (вместе с циклосерином/теризидоном), препараты которой должны входить в схемы лечения МЛУ-ТБ наряду с приоритетными препаратами группы А (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин/левофлоксацин) [21].

В отечественной фтизиатрии встречаются единичные наблюдения по применению клофазимина. В Архангельской области наблюдали 2 случая успешного лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ, когда клофазимин был назначен по жизненным показаниям [1]. В статье [3] обобщен первый опыт применения в Российской Федерации схемы лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с включением клофазимина. Отсутствие регистрации в России клофазимина в качестве противотуберкулезного средства в настоящее время сдерживает его применение.

В последние годы отмечен рост числа клинических исследований (NCT04545788, NCT02589782 (TB PRACTECAL), NCT03828201 (DRAMATIC), NCT04062201 (BEAT-TB), NCT03867136 (TBTRUST) и публикаций [19] по применению клофазимина в схемах лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Цель исследования

На основе систематического обзора и метаанализа данных опубликованных клинических исследований оценить эффективность и безопасность схем химиотерапии с включением клофазимина у больных с МЛУ-ТБ.

Материалы и методы

Систематический поиск проводился в электронных библиографических базах данных, включая PubMed, Google Scholar, eLibrary, medRxiv. Осуществлялся отбор рандомизированных контролируемых исследований за последние 5 лет, в которых

проводилась оценка эффективности и безопасности схем лечения больных МЛУ-ТБ с включением клофазимина, опубликованных с 01.01.2018 по 20.03.2023 гг. Для выявления дополнительных исследований, которые могут представлять интерес, был проведен ручной поиск ссылок в обнаруженных статьях. Поиск проводился по ключевым словам «клофазимин», «лечение туберкулеза», «лекарственная устойчивость микобактерий», «безопас-

ность». Обнаружено 23 публикации: PubMed – 8; Google Scholar – 7; eLIBRARY.RU – 4; medRxiv – 4. Однако большинство из них представляли собой обзоры или не соответствовали полному набору ключевых слов. В результате были выбраны 7 публикаций, представленные в табл. 1, которые содержали информацию по всем ключевым словам. Характеристика пациентов и схем лечения представлены в табл. 2.

Таблица 1. Общая характеристика клинических исследований по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза с использованием клофазимина, опубликованных за 2018-2022 гг.

Table 1. General characteristics of clinical studies of treatment of drug resistant tuberculosis using clofazimine published in 2018-2022

Первый автор, год публикации, номер ссылки	Дизайн исследования	Годы наблюдений	Страна	Число пациентов всего	Число пациентов в группах основная/контрольная
Жданова Е. В. 2018 [2]	Ретроспективное исследование	2017	Киргизская Республика	42	42/0
Riccardi N. 2019 [15]	Ретроспективное многоцентровое исследование	2000-2015	Италия	134	25/109
Duan H. 2019 [10]	Многоцентровое рандомизированное исследование	2009-2011	Китай	140	66/74
Du Y. 2020 [9]	Проспективное рандомизированное многоцентровое исследование	2012-2016	Китай	125	67/68
Fu L. 2021 [11]	Проспективное нерандомизированное контролируемое исследование	2019-2020	Китай	103	103/0
Nyang'wa B-T. 2022 [14]	открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование	2017-2022	Республика Беларусь, Южно-Африканская Республика, Узбекистан	124	64/60
Яцкевич Н.В. 2022 [6]	Проспективное когортное исследование	2019-2021	Республика Беларусь	537	537/0

Таблица 2. Характеристика пациентов и схем лечения по 7 публикациям

Table 2. Characteristics of patients and treatment regimens presented in 7 publications

Первый автор публикации	Группа	Средний возраст (лет)	ВИЧ+	Лекарственная устойчивость МБТ	Схема препаратов	Доза Cfz (мг)	Длительность лечения (мес.)
Жданова Е. В.	основная	18-62	0	МЛУ	4-6Cm Mfx Pto Cfz Z E H/ 5 Mfx Pto Cfz Z E	100	9-11
	нет	-	-	-	-	-	-
Riccardi N.	основная	33	-	8-МЛУ/17-пре-ШЛУ	Чаще всего Fq/Am/Lzd/Mprn/ Cfz	100	18
	контрольная	33	-	МЛУ/пре-ШЛУ	Чаще всего Fq/Am/Lzd/Mprn/ Cfz	100	18
Duan H.	основная	37	0	МЛУ	6Cfz Am E Lfx PAS (Pto) Z Amx 18 E Cfz Lfx Z PAS/Pto Amx	100	24
	контрольная	36	0	МЛУ	6 Am/Km E Lfx Z PAS/Pto Amx / 18 E Lfx Z PAS/Pto Amx	-	24
Du Y.	основная	38	0	МЛУ	6 ZCfz Cm Cs Lfx Pto /6 ZCfz Cs Lfx Pto	100	12
	контрольная	39	0	МЛУ	6 ZECfz Cm Cs Lfx Pto /12 EZCfz Cs Lfx Pto	-	18
Fu L.	основная	38	-	МЛУ/пре-ШЛУ	Z,Fq, Lzd, Cfz, Cs	100	9-12
	нет	-	-	-	-	-	-
Nyang'wa B-T.	основная	29	14	48 - МЛУ 16 - /пре-ШЛУ	Cfz Bq Pa Lzd	100	6
	контрольная	34	14	41- МЛУ -19 - пре-ШЛУ	Bq Pa Lzd	-	6
Яцкевич Н.В.	основная	47	30	МЛУ/РУ-ТБ	Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Cs или Dlm	100	9
	нет	-	-	-	-	-	-

Однако в 3 исследованиях [2, 14, 19] не было групп сравнения (контрольных, в которых пациенты не получали клофазимин). В публикации Riccardi N. [18] 134 пациента получали лечение по 110 схемам, из них у 25 пациентов в схемы был включен клофазимин, но только у 5 была приведена конкретная схема лечения (*Lzd+Mpn+ Cfz + ПАСК*), что не позволило авторам сделать вывод об эффективности использования клофазимина из-за малой выборки. В результате для метаанализа клинической эффективности и безопасности клофазимина отобраны 3 многоцентровых рандомизированных исследования [12, 13, 17].

В многоцентровом рандомизированном исследовании «ТВ-PRACTECAL», проведенном с 2017 по 2022 гг., описанном Nyang'wa B-T. et al. [17], принимали участие 7 специализированных центров в Республике Беларусь, Южно-Африканской Республике, Узбекистане. Основным критерием включения в исследование было наличие у пациента независимости МБТ к рифампицину. Пациенты получали лечение: в контрольной группе ($n=60$) – бедаквилином (*B*), претоманидом (*Pa*) и линезолидом (*L*), в основной группе ($n=64$) – *BPaL +* клофазимин (*Cfz*). В каждой группе было по 14 ВИЧ-положительных участников. Средний возраст пациентов составил 34 и 29 лет соответственно (табл. 2). Длительность химиотерапии в основной и контрольной группах составила 6 месяцев.

В многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в Китае с 2012 по 2016 гг., описанном Du Y. et al. [12], приняли участие 135 пациентов с МЛУ ТБ, проходивших лечение в 11 специализированных больницах. Пациенты получали лечение: в группе контроля ($n=67$) – в течение 18 месяцев по схеме *Cm E Cs Lfx Pto Z/E Cs Lfx Pto Z*, в основной группе ($n=68$) – 12 месяцев по схеме *Cfz + Cm Cs Lfx Pto Z/ Cfz + Cs Lfx Pto Z*. Средний возраст участников составлял 39 и 38 лет соответственно, в обеих группах преобладали мужчины. Включение в исследование пациентов с ВИЧ-инфекцией не предусматривалось.

В многоцентровом рандомизированном исследовании, описанном Duan H. et al. [13], проведен анализ когорты пациентов с МЛУ ТБ из 17 профильных центров Китая, проходивших лечение с 2009 по

2011 гг. Лечение проводилось на протяжении 24 мес. в группе контроля ($n=74$) по схеме *6 Am/Km E Lfx Z PAS/Pto Amx / 18 E Lfx Z PAS/Pto Amx*, в основной группе ($n=66$) по схеме – *Cfz + Am E Lfx PAS (Pto) Z Cfz Amx*. Средний возраст в группах был 36 и 37 лет соответственно, преобладали мужчины. Доза клофазимина во всех исследованиях была одинаковой – 100 мг (табл. 2).

Для метааналитической оценки клинической эффективности клофазимина в лечении туберкулеза использовали следующие показатели: эффективное лечение; конверсия культуры мокроты к 12 неделям лечения; неэффективное лечение; досрочное прекращение лечения; смерть от туберкулеза в период наблюдения. Для оценки безопасности: количество нежелательных явлений (НЯ), виды токсических реакций. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Метаанализ был проведен по моделям фиксированного и случайного эффектов с использованием метода Мантеля-Хензеля. Результаты метаанализа представлены в виде блогограммы (Forest plot). Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и индекса гетерогенности (I^2). Рассчитывалось отношение шансов с 95% ДИ. Эффект считался статистически значимым при $p<0,05$.

Результаты

Для расчета метаанализа были использованы результаты трех исследований (табл. 3). Результаты метаанализа по показателям эффективности лечения представлены на рисунках 1-4.

При оценке относительного риска влияния клофазимина на эффективность лечения статистически значимых различий между основными и контрольными группами не установлено ($p=0,25$; ОР=1,13 (95% ДИ: 0,91 – 1,41)), что, вероятно, связано с гетерогенностью представленных исследований (рис. 1). К умеренной гетерогенности ($I^2=50\%$), но без статистической значимости ($p=0,13$), могла привести совокупность факторов, включающих различные комбинации препаратов, входящих в схемы лечения, их противотуберкулезная активность, длительность лечения, лекарственная устойчивость МБТ (МЛУ

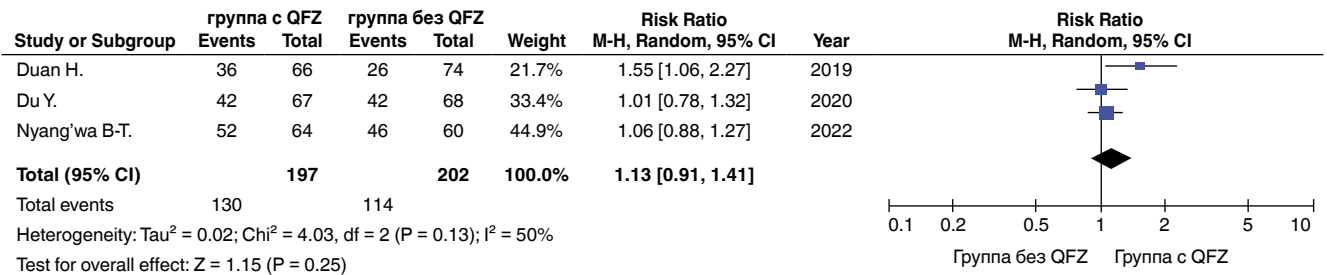


Рис. 1. Метаанализ эффективного лечения с использованием в схемах *Cfz*
Fig. 1. The meta-analysis of effective treatment with regimens containing *Cfz*

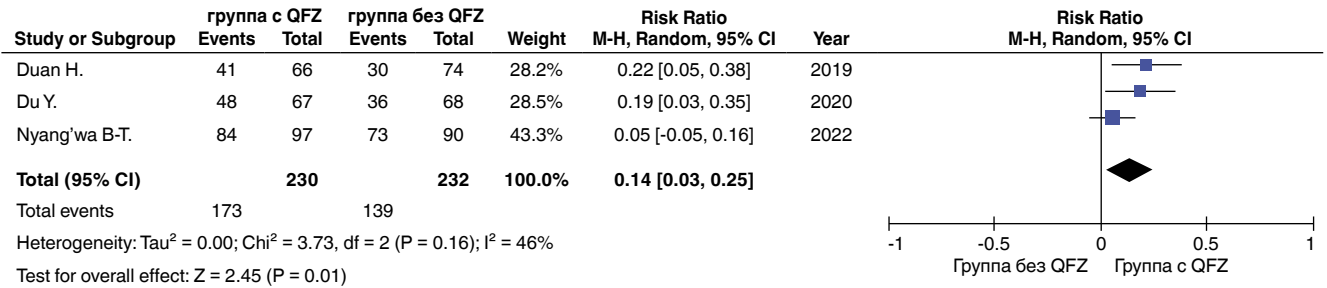


Рис. 2. Метаанализ конверсии культуры к 12 неделе при использовании в лечении Cfz

Fig. 2. The meta-analysis of culture conversion by week 12 when Cfz is used in the treatment

или пре-ШЛУ), неоднородный популяционный состав пациентов. Однако в исследовании Duan H. et al. [13] при сравнении показателя эффективности лечения основной (54,5%) и контрольной групп (35,1%) различия были статистически значимы ($p=0,03$). В этом исследовании пациенты получали одинаковую базовую схему лечения, основанную на применении фторхинолонов, резервных ПТП и инъекционных препаратов, одинаковой продолжительностью (24 мес.) и, соответственно, более высокая эффективность лечения была достигнута благодаря включению клофазимина. Наиболее высокий показатель эффективности лечения был в группе пациентов, получавших краткосрочное 6-месячное лечение по схеме *BPaL + Cfz* (81,3%), что обусловлено сочетанием высокоэффективных препаратов [21]. Аналогичные результаты приводятся в исследованиях, не вошедших в метаанализ. В статье [9] показана эффективность лечения 90,7% при 9-11-месячных курсах химиотерапии с включением *Bdq*, *Lzd*, *Cfz*, *Lfx*, *Cs* или *Dlm*. В схемах лечения, основанных на применении *Cfz* в сочетании с фторхинолонами, резервными ПТП и инъекционными препаратами, эффективность составила 73,8% [2].

При оценке относительного риска в основных группах по сравнению с контрольными результат конверсии культуры мокроты был статистически значимым ($p=0,01$; ОР=0,14 (95% ДИ: 0,03 – 0,25)). Вероятность конверсии мокроты к 12 неделям лечения в 7 раз выше в основных группах по сравнению с контрольными (рис. 2). Наиболее высокий показатель конверсии культуры наблюдался в схемах *BPaL + Cfz* (86,6%) по сравнению с другими схемами основных групп ($p=0,01$) (табл. 3). Аналогичная ситуация отмечалась среди контрольных групп. Однако в 2 китайских исследованиях четко прослеживаются статистически значимые различия между основными и контрольными группами: 71,6% и 52,9% ($p=0,04$) (Du Y. et al.) и 62,1% и 40,5% ($p=0,02$) (Duan H. et al.).

При оценке относительного риска установлено статистически значимое ($p=0,02$; ОР=0,6 (95% ДИ: 0,39 – 0,92)) влияние клофазимина на показатель неэффективного лечения (рис. 3). Вероятность неэффективного лечения в основных группах с вклю-

Таблица 3. Показатели эффективности лечения клофазимином и их значения, учтенные в метаанализе

Table 3. Efficacy rates of treatment with clofazimine and their values taken into account in the meta-analysis

Первый автор публикации	Du Y.	Nyang'wa B-T.	Duan H.	p
Число пациентов в группах основная/ контроль	67/68	64/60	66/74	
Номер столбца	1	2	3	
Эффективное лечение				
Основная группа	42 (62,7%)	52 (81,3%)	36 (54,5%)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-3}=0,25$
Контрольная группа	42 (61,8%)	46 (76,6%)	26 (35,1%)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$
Конверсия культуры МБТ к 12 неделям				
Количество посевов в группах основная/ контроль	67/68	97/90	66/74	
Основная группа	48 (71,6%)	84 (86,6%)	41 (62,1%)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,33$
Контрольная группа	36 (52,9%)	73 (81,1%)	30 (40,5%)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,19$
Неэффективное лечение				
Основная группа	7 (10,4%)	12 (18,7%)	9 (13,6%)	$p_{1-2}=0,11$ $p_{2-3}=0,30$ $p_{1-3}=0,76$
Контрольная группа	10 (15,0%)	14 (23,3%)	24 (32,4%)	$p_{1-2}=0,14$ $p_{2-3}=0,32$ $p_{1-3}=0,16$
Досрочное прекращение лечения				
Основная группа	12 (17,9%)	6 (9,4%)	10 (15,1%)	$p_{1-2}=0,24$ $p_{2-3}=0,46$ $p_{1-3}=0,50$
Контрольная группа	13 (19,1%)	8 (13,3%)	13 (17,6%)	$p_{1-2}=0,52$ $p_{2-3}=0,66$ $p_{1-3}=0,65$
Смерть от туберкулеза в период наблюдения				
Основная группа	2 (3,0 %)	1(1,6%)	4 (6,0%)	$p_{1-2}=0,97$ $p_{2-3}=0,38$ $p_{1-3}=0,66$
Контрольная группа	1 (1,5%)	2 (3,3%)	2 (2,7%)	$p_{1-2}=0,20$ $p_{2-3}=0,47$ $p_{1-3}=0,94$

Примечание: p – значимость различий между группами в исследованиях (1, 2, 3). Здесь и в табл. 4. Note: p – significance of differences between groups in studies (1, 2, 3). Here and in the Table 4.

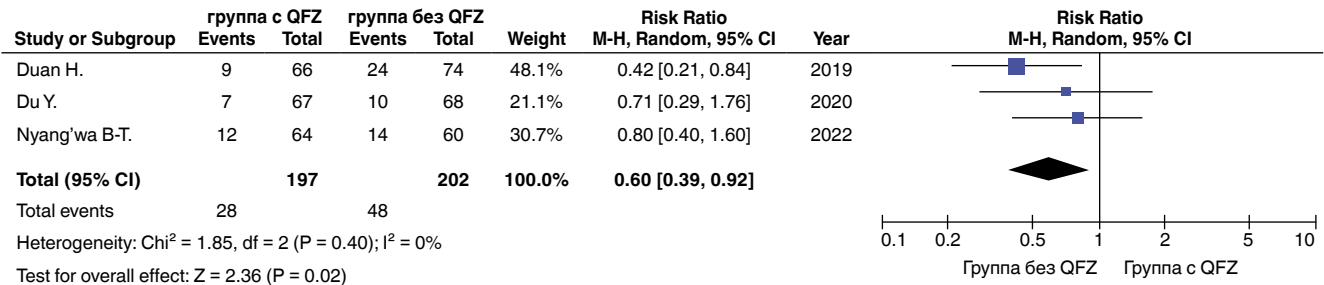


Рис. 3. Метаанализ неэффективного лечения с использованием Cfz
Fig. 3. The meta-analysis of treatment failure with regimens containing Cfz

чением клофазимина в 1,7 раза ниже по сравнению с контрольными группами. Наиболее показательно влияние клофазимина, добавленного к базовой схеме лечения, продемонстрированное в исследованиях Duan H. et al.: показатель неэффективности в основной группе 13,6%, в контрольной – 32,4% (p=0,005).

При оценке относительного риска досрочного прекращения лечения в зависимости от применения клофазимина достоверных различий не установлено (p=0,49; OR=0,85 (95% ДИ: 0,54 – 1,35)). Однако вероятность досрочного прекращения лечения в 1,2 раза ниже у пациентов основных групп, получавших клофазимин (рис. 4).

Что касается наступления смерти у больных туберкулезом во время лечения, то в каждом анализируемом исследовании в каждой группе были единичные случаи (табл. 3). Больше всего было умерших в основной группе в исследовании Duan H. et al. – 4 (6,0%) из 64 пациентов. Однако авторы не указывают конкретную причину смерти, поэтому данный показатель невозможно связать с применением клофазимина. Результаты метаанализа по показателям безопасности лечения представлены в табл. 4 и на рис. 5.

Выявлена высокая гетерогенность представленных исследований (I²=79%; p=0,01). При оценке относительного риска в группах с клофазимином по сравнению с контрольными группами различия были статистически незначимы (p=0,54; OR=1,27 (95% ДИ: 0,59 – 2,71)). Меньшая частота НЯ наблюдалась у пациентов, получавших лечение по краткосрочной схеме BPaL + Cfz (31,2%) и BPaL

(21,6%) (p=0,32) (табл. 4). Чаше всего встречались НЯ в исследовании Du Y. et al.: 52,5% в основной и 47,1% в контрольной группе (p=0,67). Только в исследовании Duan H. et al. частота НЯ в основной группе выше, чем в контрольной (45,4% и 18,9% соответственно, p=0,001), преимущественно за счет выраженности гепатотоксических реакций. Сходные данные представлены по результатам нерандомизированных исследований: частота НЯ (45,4%) преимущественно за счет диспепсических реакций (73,9%) на комбинацию клофазимина с фторхинолонами и инъекционными препаратами [2].

Спектр НЯ на химиотерапию туберкулеза довольно широк. Наиболее часто отмечались гепатотоксические реакции, но без достоверных различий между основной и контрольной группами, кроме исследований Duan H. et al. [13]. Поражение печени чаще наблюдалось у больных основной группы (12,1%) по сравнению с больными контрольной группы (2,7%), что, по мнению авторов, обусловлено малой выборкой наблюдений. Нефротоксические реакции описаны только в исследованиях [9]: 7,5% в основной группе против 4,4% в контрольной, p=0,70. В исследовании [13] не представлено данных по нефротоксичности. Диспепсические явления практически одинаково встречались в основных и контрольных группах всех 3 исследований, за исключением исследования Nyang'wa B-T. et al. [17], где в основной группе не было таких наблюдений. Кардиотоксические реакции наблюдались только в исследовании [17]: у 3 (4,7%) из 64 пациентов основной группы, получавших BPaL + Cfz, где было сочетание сразу 3 препаратов с кардиотоксическим

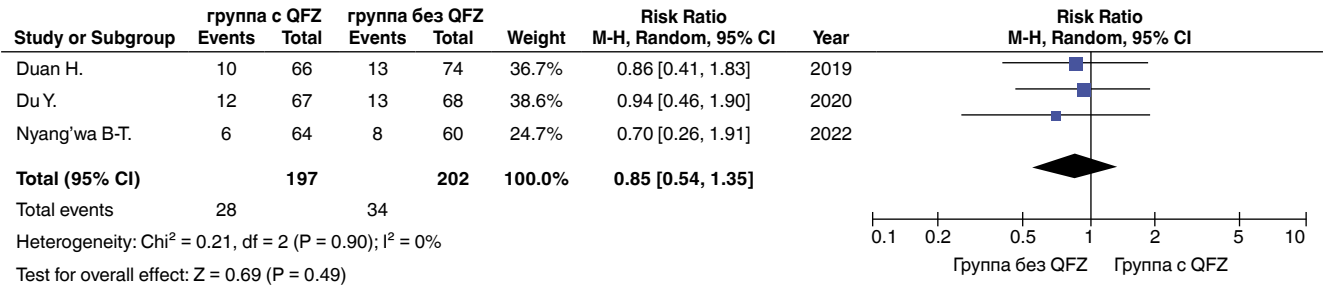


Рис. 4. Метаанализ досрочного прекращения лечения при применении Cfz
Fig. 4. The meta-analysis of treatment interruption when Cfz is used

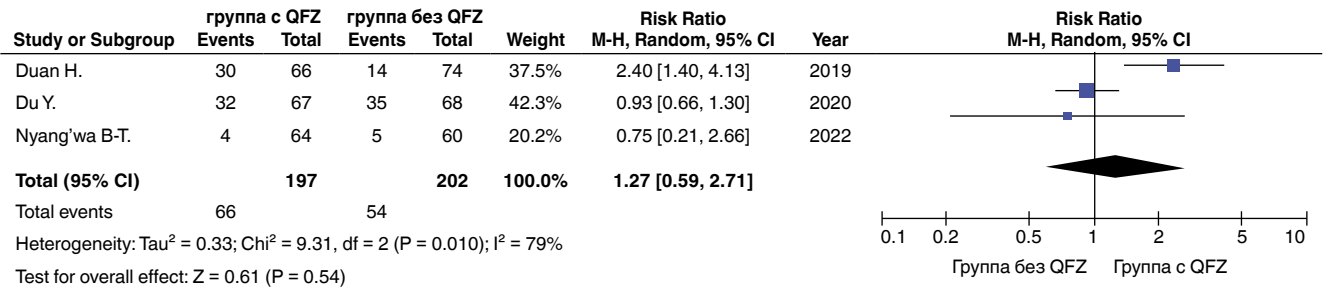


Рис. 5. Метаанализ риска развития нежелательных явлений в схемах лечения с включением Cfz
Fig. 5. The meta-analysis of the risk of adverse events development when regimens containing Cfz are used

Таблица 4. Показатели безопасности лечения клофазимином и их значения, учтенные в метаанализе
Table 4. Safety rates of treatment with clofazimine and their values taken into account in the meta-analysis

Первый автор публикации	Du Y.	Nyang'wa B-T.	Duan H.	p
Число пациентов в группах основная/ контроль	67/68	64/60	66/74	
Номер столбца	1	2	3	
Нежелательные явления				
Основная группа	35 (52,2%)	20 (31,2%)	30 (45,4%)	p _{1-2=0,02} p _{2-3=0,21} p _{1-3=0,33}
Контрольная группа	32 (47,1%)	13 (21,6%)	14 (18,9%)	p _{1-2<0,001} p _{2-3=0,58} p _{1-3<0,001}
Гепатотоксическая реакция				
Основная группа	11(16,4 %)	5 (7,8%)	8 (12,1%)	p _{1-2=0,22} p _{2-3=0,60} p _{1-3=0,34}
Контрольная группа	13 (19,1%)	2 (5,0%)	2 (2,7%)	p _{1-2=0,013} p _{2-3=0,47} p _{1-3=0,001}
Нефротоксическая реакция				
Основная группа	5 (7,5%)	0	Нет данных	p _{1-2=0,076}
Контрольная группа	3 (4,4%)	2 (3,3%)	Нет данных	p _{1-2=0,89}
Диспепсические явления				
Основная группа	2 (3,0%)	0	3 (4,5%)	p _{1-2=0,50} p _{2-3=0,25} p _{1-3=0,99}
Контрольная группа	2 (2,9%)	2 (3,3%)	5 (6,7%)	p _{1-2=0,52} p _{2-3=0,62} p _{1-3=0,51}
Кардиотоксическая реакция				
Основная группа	0	3 (4,7%)	0	p _{1-2=0,02} p _{2-3=0,02}
Контрольная группа	0	0	0	

потенциалом (бедаквилин, претоманид, клофазимин). Но только у 1 пациента наблюдали удлинение интервала QTcF более 500 мс, что привело к досрочному прекращению лечения.

Заключение

По результатам метаанализа 3 многоцентровых рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности схем химиотерапии с включением клофазимина у больных МЛУ-ТБ показано:

- риск конверсии мокроты к 12 неделям лечения в группах с клофазимином был в 7 раз выше по сравнению с контрольными (p=0,01; OR=0,14 (95% ДИ: 0,03 – 0,25));
- наиболее высокий показатель конверсии культуры МБТ наблюдался в схемах лечения BPaL + Cfz (86,6%) по сравнению с другими схемами, включающими клофаземин (p=0,01), что обусловлено сочетанием высокоэффективных препаратов для лечения МЛУ ТБ;
- риск неэффективного лечения в группах, включающих клофазимин, в 1,7 раза ниже, чем в контрольных группах (p=0,02; OR=0,6 (95% ДИ: 0,39 – 0,92));
- по показателю эффективного лечения группы с клофазимином сопоставимы с контрольными группами (p=0,25; OR=1,13 (95% ДИ: 0,91 – 1,41));
- риск развития нежелательных явлений в группах с клофазимином сопоставим с контрольными группами (p=0,54; OR=1,27 (95% ДИ: 0,59 – 2,71));
- кардиотоксические реакции в виде удлинения интервала QT наблюдались у 3 (4,7%) из 64 пациентов, получавших одновременно 3 препарата с кардиотоксическим потенциалом (бедаквилин, претоманид, клофазимин), но только у 1 из них (QTcF >500 мс) досрочно прекратили лечение.

Таким образом, несмотря на гетерогенность исследований, включенных в представленный метаанализ, получены доказательства эффективного и безопасного включения клофазимина в схемы химиотерапии больных МЛУ туберкулезом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-10.
2. Жданова Е. В., Турдумамбетова Г.К. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью краткосрочными схемами химиотерапии в Кыргызской Республике // Вестник Авиценны. – 2018. – №2-3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-tuberkulyoza-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-kratkosrochnymi-shemami-himioterapii-v-kyrgyzskoy-respublike> [Дата обращения: 24.03.2023г.]
3. Марьяндышев А.О., Лорсанов С.М., Хайдарханова З.Б., Хункарсултанов С.Б., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Гайда А.И., Привольнев В.В. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации// Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т.97, №11. – С. 67-68.
4. Можожина Г. Н., Самойлова А. Г. Клоfazимин: история и перспективы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70.
5. Николенько Н.Ю., Кудлай Д.А., Борисов С.Е., Санникова Т.Е., Докторов Н.П. Оценка клинко-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023; 16 (2): 162–175. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.179>.
6. Николенько Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторов Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (2): 235–248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>.
7. Профиль туберкулеза: Российская Федерация за 2021 г. ВОЗ : URL: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22RU%22 [Дата обращения: 14.03.2023г.]
8. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тлиф А.И., Докторов Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бекавилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (7): 56-62.
9. Яцкевич Н. В., Гурбанова Э., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Ветушко Д. А., Скрыгина Е. М. Предварительная оценка эффективности, а также прогностических факторов благоприятных и неблагоприятных исходов 9-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 141-171.
10. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W., Alffenaar J. C., Anderson L. F., Baghaei P., Bang D., Barry P. M. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // Lancet. – 2018. – № 392 (10150). – P. 821-834.
11. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: Should different standards be applied? // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease // International Union against Tubercul. and Lung Dis. – 2017. – Vol. 21, № 12. – P. 1211-1213.
12. Du Y., Qiu C., Chen X., Wang J., Jing W., Pan H., Chen W., Liu Y., Li C., Xi X., Yin H., Zeng J., Zhang X., Xu T., Wang Q., Guo R., Wang J., Pang Y., Chu N. Treatment Outcome of a Shorter Regimen Containing Clofazimine for Multidrug-resistant Tuberculosis: A Randomized A Randomized Control Trial in China // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol.71, № 4. – P.1047-1054.
13. Duan H., Chen X., Li Z., Pang Y., Jing W., Liu P., Wu T., Cai C., Shi J., Qin Z., Yin H., Qiu C., Li C., Xia Y., Chen W., Ye Z., Li Z., Chen G., Wang S., Liu Y., Chu L., Zhu M., Xu T., Wang Q., Wang J., Du Y., Wang J., Chu N., Xu S. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial // Clin Microbiol Infect. – 2019. – Vol.25, № 2. – P.190-195.
14. Fu L., Weng T., Sun F., Zhang P., Li H., Li Y., Yang Q., Cai Y., Zhang X., Liang H., Chen X., Wang Z., Liu L., Zhang W., Deng G. Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis // Int J Infect Dis. – 2021. – №111. – P.138-147.
15. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
16. Li G., Xu Z., Jiang Y., Liu H., Zhao Li-Li , Li M. et al. Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against Mycobacterium tuberculosis in China // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2019. – Vol. 54, № 5. – P. 642-646.
1. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.)
2. Zhdanova E.V., Turdumambetova G.K. Short-course chemotherapy regimen of multidrug-resistant tuberculosis in the Kyrgyz Republic. *Vestnik Avitsenny*, 2018, no. 2-3. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-tuberkulyoza-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-kratkosrochnymi-shemami-himioterapii-v-kyrgyzskoy-respublike> Accessed March 24, 2023.
3. Maryandyshev A.O., Lorsanov S.M., Khaydarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Gayda A.I., Privolnev V.V. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 67-68. (In Russ.)
4. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 64-70. (In Russ.)
5. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Borisov S.E., Sannikova T.E., Doctorova N.P. Clinical and economic evaluation of various etiotropic chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance. *Farmakoekonomika, Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*, 2023, no. 16(2), pp. 162-175. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.179>.
6. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doctorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika, Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*, 2021, no. 14(2), pp. 235-248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>.
7. Tuberculosis profile: Russian Federation, 2021. (In Russ.) WHO: Available: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22RU%22 Accessed 14.03.2023 г.]
8. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doctorova 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, no. 98(7), pp. 56-62. (In Russ.)
9. Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Vetushko D.A., Skryagina E.M. Preliminary assessment of the effectiveness, as well as prognostic factors for favorable and unfavorable outcomes of 9-month treatment regimens for patients with rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. *Gepatologiya i Gastroenterologiya*, 2022, vol. 6, no. 2, pp. 141-171. (In Russ.)
10. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P., Bang D., Barry P.M. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, no. 392 (10150), pp. 821-834.
11. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: Should different standards be applied? *International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, International Union against Tubercul. and Lung Dis., 2017, vol. 21, no. 12, pp. 1211-1213.
12. Du Y., Qiu C., Chen X., Wang J., Jing W., Pan H., Chen W., Liu Y., Li C., Xi X., Yin H., Zeng J., Zhang X., Xu T., Wang Q., Guo R., Wang J., Pang Y., Chu N. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized a randomized control trial in China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 4, pp. 1047-1054.
13. Duan H., Chen X., Li Z., Pang Y., Jing W., Liu P., Wu T., Cai C., Shi J., Qin Z., Yin H., Qiu C., Li C., Xia Y., Chen W., Ye Z., Li Z., Chen G., Wang S., Liu Y., Chu L., Zhu M., Xu T., Wang Q., Wang J., Du Y., Wang J., Chu N., Xu S. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019, vol. 25, no. 2, pp. 190-195.
14. Fu L., Weng T., Sun F., Zhang P., Li H., Li Y., Yang Q., Cai Y., Zhang X., Liang H., Chen X., Wang Z., Liu L., Zhang W., Deng G. Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, no. 111, pp. 138-147.
15. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
16. Li G., Xu Z., Jiang Y., Liu H., Zhao Li-Li, Li M. et al. Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against Mycobacterium tuberculosis in China. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2019, vol. 54, no. 5, pp. 642-646.

17. Nyang'wa B-T, Berry C., Kazounis E., Motta I., Parpieva N., Tigay Z., Solodovnikova V., Liverko I., Moodliar R., Dodd M., Ngubane N., Rassool M., McHugh T.D., Spigelman M., Moore D.AJ., Ritmeijer K., du Cros P., Fielding K.; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis // *N Engl J Med.* –2022. – Vol. 387, № 25. – P. 2331-2343.
18. Riccardi N., Alagna R., Saderi L., Ferrarese M., Castellotti P., Mazzola E., De Lorenzo S., Viggiani P., Udwardia Z., Besozzi G., Cirillo D., Sotgiu G., Codecasa L.; for StopTB Italia Onlus Group. Towards tailored regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a retrospective study in two Italian reference Centres // *BMC Infect Dis.* –2019. – Vol.19, №1. – P.564.
19. Stadler J.A.M., Maartens G., Meintjes G., Wasserman S. Clofazimine for the treatment of tuberculosis // *Front. Pharmacol.* – 2023. – № 14. – P.1100488.
20. Swanson R.V., Ammerman N.C., Ngcobo B., Adamson J., Moodley C., Dorasamy A., et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, № 5. – P. 2864-2869.
21. World Health Organization et al. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – World Health Organization, 2019.
22. World Health Organization et al. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. – World Health Organization, 2016.
17. Nyang'wa B-T, Berry C., Kazounis E., Motta I., Parpieva N., Tigay Z., Solodovnikova V., Liverko I., Moodliar R., Dodd M., Ngubane N., Rassool M., McHugh T.D., Spigelman M., Moore D.AJ., Ritmeijer K., du Cros P., Fielding K.; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2022, vol. 387, no. 25, pp. 2331-2343.
18. Riccardi N., Alagna R., Saderi L., Ferrarese M., Castellotti P., Mazzola E., De Lorenzo S., Viggiani P., Udwardia Z., Besozzi G., Cirillo D., Sotgiu G., Codecasa L.; for StopTB Italia Onlus Group. Towards tailored regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a retrospective study in two Italian reference Centres. *BMC Infect Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 564.
19. Stadler J.A.M., Maartens G., Meintjes G., Wasserman S. Clofazimine for the treatment of tuberculosis. *Front. Pharmacol.*, 2023, no. 14, pp. 1100488.
20. Swanson R.V., Ammerman N.C., Ngcobo B., Adamson J., Moodley C., Dorasamy A. et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 2864-2869.
21. World Health Organization et al. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization, 2019.
22. World Health Organization et al. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2016.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел. +7(495) 681-11-66

Гайда Анастасия Игоревна

К.м.н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
Тел.: +7 (911) 557- 04-35
E-mail: nsovca@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3138-6538

Абрамченко Анна Валентиновна

Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, доцент кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
Тел.: +7(495) 544-90-17
E-mail: av.abramchenko@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9621-9271

Романова Мария Игоревна

Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
Тел.: +7 (903) 537- 01-36
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-4132-0049

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Anastasiya I. Gayda

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Phone: +7 (911) 557- 04-35
Email: nsovca@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3138-6538

Anna V. Abramchenko

Junior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections, Associate Professor of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Phone: +7(495) 544-90-17
Email: av.abramchenko@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9621-9271

Maria I. Romanova

Junior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Phone: +7 (903) 537- 01-36
Email: RomanovaMI@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-4132-0049

Можокина Галина Николаевна

*Д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории
иммунопатологии и иммунодиагностики
туберкулезной инфекции
E-mail: mojokina@mail.ru
Тел.: + 7 (495) 688-41-85
ORCID: 0000-0002-5396-7552*

Самойлова Анастасия Геннадьевна

*Д.м.н., заместитель директора по науке
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777*

Васильева Ирина Анатольевна

*Д.м.н., профессор, директор, заведующая кафедрой
фтизиопульмонологии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955*

Galina N. Mozhokina

*Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics
of Tuberculosis Infection
Email: mojokina@mail.ru
Phone: + 7 (495) 688-41-85
ORCID: 0000-0002-5396-7552*

Anastasiya G. Samoylova

*Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777*

Irina A. Vasilyeva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of
Phthisiopulmonology Department Pirogov Russian National
Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955*

Поступила 20.06.2023

Submitted as of 20.06.2023