

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ТРЕТЬЕГО РЯДА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Д.Л. Айзиков¹, Н.В. Антонова¹, О.Б. Сергиенко¹, С.В. Лазебный², И.А. Лапырева²

EXPERIENCE OF THE ROUTINE THIRD-LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS ADMINISTRATION

D.L. Isikov, N.V. Antonova, O.B. Sergienko, S.V. Lazebny, I.A. Lapyreva

В статье рассмотрены вопросы совместного применения противотуберкулезных препаратов (ПТП) третьего ряда – тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлорон®), бедаквилина (Сиртуро®), линезолида – в условиях реальной клинической практики у пациентов, страдающих туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). На текущем клиническом материале (81 пациент, из которых в анализ эффективности лечения включены 74, из которых 61 – с бактериовыделением в момент поступления) выполнен анализ структуры клинических форм и групп диспансерного наблюдения пациентов, получающих ПТП третьего ряда. Отмечено частое наличие признаков социальной дезадаптации, наличия сопутствующих заболеваний (ВИЧ-инфекции, хронического вирусного гепатита С (ХВГС)). Представлены результаты лечения больных при различных сочетаниях ПТП третьего ряда.

The problems of the combined administration of the third-line antituberculosis drugs – thioureidoiminomethylpyridinii perchloras (Perchlozon®), bedaquiline (Sirturo®), linezolid – in routine clinical practice in MDR/XDR TB patients. Based on the current clinical observation (totally 81 patients, in treatment effectiveness analysis included 74, among them 61 – sputum and/or culture positive at the treatment beginning), the clinical structure and followed-up groups of third-line TB-drugs users are evaluated. The high rate of the social disadaptation and seriously concomitant diseases (HIV, HVC) in these patients was obtained. The treatment results of the different drugs combinations are presented

Введение

На эффективность терапии пациентов, страдающих туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), влияют клиническая форма заболевания, обоснованный подбор и режим дозирования противотуберкулезных препаратов (ПТП), а также приверженность больных к лечению [3, 12, 14]. В настоящее время для лечения пациентов указанной категории все шире применяют ПТП третьего ряда: тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлорон®) [10], бедаквилин (Сиртуро®) [2, 11, 13, 15], линезолид [1, 4, 14].

При этом каждый препарат имеет свои фармакокинетические и фармакодинамические особенности, которые необходимо учитывать при лечении больных. Одни препараты обладают бактериостатическим, другие – бактерицидным эффектом.

Препараты отличаются по длительности периода полувыведения, по минимальной ингибирующей концентрации и по уровню критической концентрации, имеют разную степень активности в отношении возбудителя. При лечении туберкулеза необходимо учитывать локализацию процесса. Например, при менингите, вызванном микобактериями туберкулеза (МБТ), следует учитывать способность препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер. К примеру, бедаквилин не проникает через гематоэнцефалический барьер, что делает применение данного препарата при такой локализации процесса необоснованным. Линезолид имеет период полувыведения 4–5 часов, и, соответственно, через 14–16 часов концентрация препарата в крови меньше 1–2 мкг/мл, что для оксазолидинов имеет критическое значение [6]. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (ТУИМП) в отношении линезолида имеет

¹ ГБУЗ Московской области «Мытищинская противотуберкулезная больница».

² ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер».

Таблица 1. Основные характеристики новых противотуберкулезных препаратов [9, 10, 15]

Противотуберкулезный препарат (МНН)	Фармакологические характеристики		
	Критические концентрации мкг/мл	T _{1/2}	Антимикобактериальный эффект
Линезолид	1,0	4–5 ч	бактериостатический
Бедаквилин	не определена	5,5 мес.	бактерицидный
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	0,78–6,78	12–27 ч.	бактерицидный

более выгодный фармакокинетический профиль – его период полувыведения составляет до 24 часов (табл. 1).

С другой стороны, при клинических исследованиях новых противотуберкулезных препаратов часто не рассматривают пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями, наркоманией, алкоголизмом, иными снижающими приверженность к лечению факторами, широко распространенными среди больных туберкулезом [13, 15].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность противотуберкулезных препаратов третьего ряда в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы исследования

Выполнен анализ медицинских карт 81 больного, выбывшего из стационара в течение 2014–2015 гг. с установленным диагнозом «туберкулез, вызванный возбудителем с множественной и широкой лекарственной устойчивостью» (различные клинические формы). Все они получали в составе комбинированной химиотерапии препараты третьего ряда (ТУИМП, бедаквилин, линезолид).

Разработаны электронные таблицы, в которых отражены следующие показатели: номер истории болезни, ФИО, пол, год рождения, возраст, социальная адаптация (по признакам наличия постоянной работы или инвалидности), дата госпитализации, дата выписки, длительность пребывания в стационаре, группа диспансерного учета (ГДУ), диагноз, наличие сопутствующей патологии (хронический вирусный гепатит С – ХВГС, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, артериальная гипертензия, пристрастие к алкоголю и/или психоактивным веществам). Динамические показатели (количество клеток CD4⁺) отражены в таблицах в соответствии с порядковым номером согласно месяцу лечения. Результаты бактериологических

исследований на предмет роста МБТ на плотных питательных средах отражены в таблицах с указанием даты исследования на всем протяжении наблюдения. Эффективность терапии оценивали по критерию стойкого прекращения бактериовыделения [7, 8, 9].

Результаты исследования и обсуждение

Среди пациентов преобладали мужчины (70 чел. – 86,4%), средний возраст которых составил 40,2 года, средний возраст женщин (11 чел. – 13,6%) был равен 40,1 года. Распределение по ГДУ было сопоставимо в обеих половых группах (табл. 2), около двух третей больных (64,2%) составили пациенты с хроническим течением туберкулеза, причем среди них преобладали больные с далеко зашедшими процессами и постоянным бактериовыделением, представляющие наибольшую эпидемическую опасность (44,4% – II-Б ГДУ). Применение у этих пациентов новых противотуберкулезных препаратов давало возможность добиться прекращения бактериовыделения и ликвидировать длительно существующий очаг туберкулезной инфекции, чего невозможно было достичь прежними режимами химиотерапии. На долю впервые выявленных пришлось около одной четверти пациентов (25,9%), рецидивов – одной десятой (9,9%).

Соответственно, среди представленных в анализируемой группе шести клинических форм туберкулеза преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез (54,3% – 44 чел.), инфильтративный встречался в два раза реже (22 чел. – 27,2%), у шести пациентов (7,4%) диагностирован диссеминированный туберкулез легких и еще у семи (8,6%), помимо легочной диссеминации, имели место экстраторакальные локализации специфического процесса, которые позволили трактовать процесс как генерализованный туберкулез. У одного пациента диагностирован цирротический туберкулез, а еще у одного процесс расценен как кавернозный туберкулез.

Таблица 2. Распределение включенных в исследование пациентов по ГДУ

Пол	Всего больных	Принадлежность к ГДУ							
		I-A		I-B		II-A		II-B	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужской	70	18	25,7	7	10,0	14	20,0	31	44,3
Женский	11	3	27,3	1	9,1	2	18,2	5	45,5
Всего	81	21	25,9	8	9,9	16	19,8	36	44,4

Таблица 3. Группа больных, включенных в анализ эффективности лечения

Пол	Всего больных	Принадлежность к ГДУ							
		I-A		I-B		II-A		II-B	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего из них:	74	20	27,0	8	10,8	15	20,3	31	41,9
МБТ+	61	15	75,0	7	87,5	11	68,8	28	90,3
МБТ–	13	5	25,0	1	12,5	4	31,2	3	9,7

Отражали характерную для хронических больных туберкулезом социальную дезадаптацию такие особенности включенных в исследование больных, как незначительная доля имеющих работу, тогда как 92,6% не работали, причем три четверти из этих больных имели инвалидность (средний возраст этой группы пациентов составил 42,2 года). Также установлено, что 24,6% пациентов в наблюдаемой группе страдали наркотической (средний возраст 35,6 года) и/или алкогольной зависимостью (средний возраст 40,7 года).

Следствием этих особенностей явилась недостаточная приверженность пациентов к лечению, что было важным фактором, определяющим недостаточную эффективность терапии. Так, при средней продолжительности нахождения в стационаре, равной 158 суткам, 60,4% пациентов (49 чел.) провели в нем меньшие сроки, причем 17,3% пациентов данной группы (14 чел.) находились на лечении менее 60 суток. После анализа медицинских карт из анализа эффективности были исключены пациенты с малыми сроками пребывания в стационаре (менее одного месяца) и далее рассматривали 74 истории болезни. Распределение пациентов по ГДУ при этом достоверно не изменилось: I-A – 27,0%, I-B – 10,8%, II-A – 20,3%, II-B – 41,9% (табл. 3), и основной группой больных оставались мужчины

с признаками социальной дезадаптации, страдающие фиброзно-кавернозным туберкулезом и состоящие во II-B ГДУ. В целом частота бактериовыделения в исследуемой группе больных после исключения не подлежавших оценке эффективности лечения составила 82,4% – 61 из 74 чел. (табл. 3).

Режим химиотерапии назначали в соответствии с результатами исследования лекарственной чувствительности микобактерий методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена и модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов. В представленной группе больных в составе полихимиотерапии были использованы следующие сочетания препаратов третьего ряда (табл. 4):

- ТУИМП,
- бедаквилин,
- ТУИМП + бедаквилин,
- ТУИМП + линезолид,
- бедаквилин + линезолид,
- ТУИМП + бедаквилин + линезолид.

Поскольку ТУИМП стал активно применяться в клинической практике начиная уже с 2014 г., то частота его применения у 74 больных-бактериовыделителей (изолированно или

Таблица 4. Назначение противотуберкулезных препаратов третьего ряда больным с бактериовыделением (n = 61)

Принадлежность к ГДУ		Препараты третьего ряда, включенные в режим химиотерапии						
		ТУИМП	бедаквилин	ТУИМП + бедаквилин	ТУИМП + линезолид	бедаквилин + линезолид	ТУИМП + бедаквилин + линезолид	
I		абс.	10	3	3	2	1	3
		%	45,5	13,6	13,6	9,1	4,5	13,6
в т.ч.	I-A	абс.	7	1	1	2	1	3
		%	46,7	6,7	6,7	13,3	6,7	20,0
	I-B	абс.	3	2	2	0	0	0
		%	42,9	28,6	28,6	0,0	0,0	0,0
II		абс.	18	3	5	2	8	3
		%	46,2	7,7	12,8	5,1	20,5	7,7
в т.ч.	II-A	абс.	3	2	2	0	3	1
		%	27,3	18,2	18,2	0,0	27,3	9,1
	II-B	абс.	15	1	3	2	5	2
		%	53,6	3,6	10,7	7,1	17,9	7,1
Всего		абс.	28	6	8	4	9	6
		%						

Таблица 5. Комплексная оценка результатов лечения у больных, получавших противотуберкулезные препараты третьего ряда (n = 74)

Анализируемые параметры	Препараты третьего ряда, включенные в режим химиотерапии					
	ТУИМП	бедаквилин	ТУИМП + бедаквилин	ТУИМП + линезолид	бедаквилин + линезолид	ТУИМП + бедаквилин + линезолид
	n = 37	n = 7	n = 8	n = 6	n = 10	n = 6
Клиническая форма туберкулеза						
генерализованный	2	1	2	–	1	1
инфильтративный	9	2	1	3	2	2
диссеминированный	5	1	–	1	–	–
фиброзно-кавернозный	21	3	3	2	7	3
кавернозный	–	–	1	–	–	–
цирротический	–	–	1	–	–	–
Сопутствующие заболевания						
употребление психоактивных веществ и/или алкоголя	7	2	3	2	2	2
ВИЧ-инфекция	13	3	6	3	4	3
ХВГС	17	4	6	3	4	2
Характеристики туберкулезного процесса в динамике						
МБТ+ на момент поступления	28	6	8	4	9	6
прекратили бактериовыделение	абс.	10	5	7	1	2
	%	35,7	83,3	87,5	25,0	22,2
продолжают бактериовыделение	абс.	18	1	1	3	7
	%	64,3	16,7	12,5	75,0	77,8
Среднее количество суток до прекращения бактериовыделения	230	179	290	133	179	244
Повторное бактериовыделение	–	33,3%	25,0%	–	11,1%	–

в комбинациях с линезолидом и/или бедаквилином) была наибольшей и составила 75,4% (46 чел.), бедаквилин получали 47,5% (29 чел.), линезолид – 31,1% (19 чел.) (табл. 4).

Оценивать результаты лечения, направленного на прекращение бактериовыделения, в условиях повседневной клинической практики необходимо, помимо низкой приверженности больных к лечению, нужно учитывать наличие у них отягощенного анамнеза (наркомания, алкоголизм, наличие ВИЧ-инфекции и ХВГС), что сказывается как на течении туберкулезного процесса, так и на переносимости противотуберкулезной химиотерапии. В анализируемой группе больных туберкулезом сочетание ВИЧ-инфекции и ХВГС имело место у 26 пациентов, еще 11 страдали ХВГС и 10 – ВИЧ-инфекцией по отдельности. Таким образом, вирусное поражение печени имело место у 37 пациентов-бактериовыделителей (50,0%) и поражение иммунной системы – у 36 (48,6%).

Комплексная оценка полученных результатов затруднена несопоставимостью групп с различными схемами химиотерапии по клиническим формам, существенными различиями числа больных в каждой группе (от 37 до 6 чел.), различиями в доле пациентов, страдающих наркотической зависимостью, в степени угнетения иммунного ответа (различный уровень клеток CD4⁺). При этом особенности формирования режимов химиотерапии у отягощенных тяжелой сопутствующей пато-

логией хронических больных туберкулезом, когда зачастую фигурируют жизненные показания, делают невозможным создания контрольной группы [5]. В то же время большое значение имеет накопление опыта использования новых противотуберкулезных препаратов в различных клинических ситуациях. Все это обусловило использование в настоящей работе описательного подхода без применения методов статистической обработки данных.

Из представленных данных (табл. 5) видно, что самой многочисленной группой была группа пациентов, получавших в составе химиотерапии один препарат третьего ряда – ТУИМП. При этом доля больных с ФКТ в данной группе достигала 56,7%, что в абсолютном значении несопоставимо больше, чем в группе пациентов, получавших бедаквилин + линезолид или ТУИМП + бедаквилин + линезолид.

Важно отметить, что из 64,3% больных, не прекративших бактериовыделение на фоне химиотерапии с включением только одного из препаратов третьего ряда – ТУИМП, страдали фиброзно-кавернозным туберкулезом 46,6%, ХВГС – 47,1%, ВИЧ-инфекцией – 23,5%, злоупотребляли алкоголем и употребляли психоактивные вещества – 23,5% (рис.). Среднее число дней пребывания в стационаре у больных этой группы составило 94, что не позволяет достигнуть микробиологического эффекта химиотерапии. При этом группа больных,

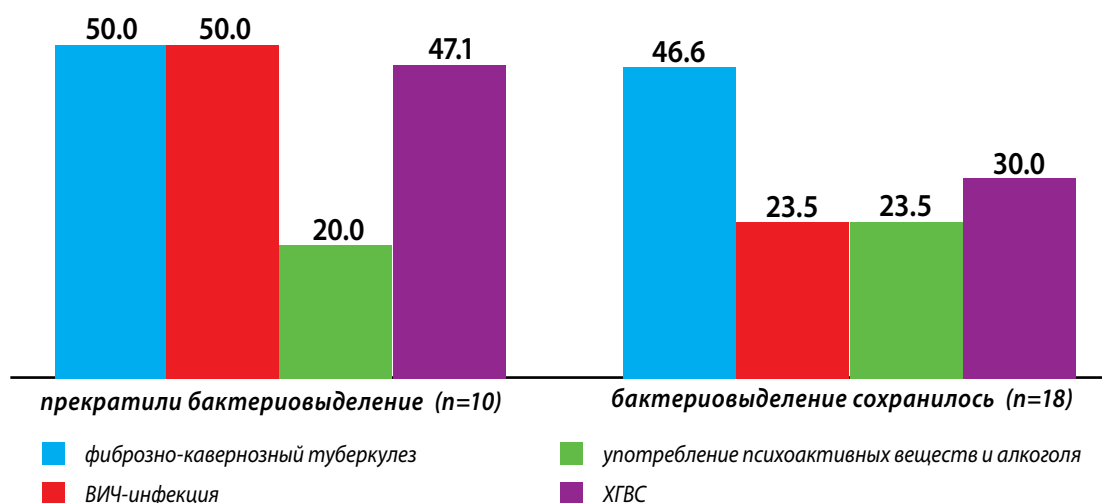


Рис. Характеристика больных, получавших в составе комплексной терапии только один препарат третьего ряда – ТУИМП (%)

получавших из препаратов третьего ряда только ТУИМП и прекративших бактериовыделение, не отличалась достоверно по основным отягощающим факторам: фиброзно-кавернозный туберкулез имел место в 50,0% случаев, ХВГС – в 30,0%, ВИЧ-инфекция – 50,0%, злоупотребляли алкоголем и употребляли психоактивные вещества – 20,0%. Однако средний койко-день в этой группе составил 134,9, а средняя длительность терапии до получения стабильно отрицательных результатов посевов мокроты на МБТ с подтверждением на плотных питательных средах – 230 суток. Таким образом, пациенты с бактериовыделением, получившие терапию с включением только ТУИМП, при условии длительного пребывания в стационаре (до 140 дней) смогли достичь стойкого прекращения бактериовыделения в сроки, сопоставимые с длительностью лечения при назначении других сочетаний препаратов.

Важное клиническое значение у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет уровень $CD4^+$ -лимфоцитов. Работ по изучению фармакокинетического взаимодействия между препаратами антиретровирусной терапии и новыми противотуберкулезными препаратами третьего ряда (ТУИМП, бедаквилином, линезолидом) в настоящее время нет. В ходе наблюдения выполнен анализ показателей уровня $CD4^+$ – на этапе поступления, до начала терапии и в период лечения (табл. 6).

По нашим наблюдениям, случаев негативного влияния указанных препаратов и их сочетаний на показатель $CD4^+$ не установлено. Больных, имевших исходно показатель $CD4^+$ ниже 100 кл/мкл, в группе получавших только бедаквилин не было. Применение ТУИМП не имело отрицательного клинического влия-

ния на течение ВИЧ-инфекции, что, возможно, свидетельствует об отсутствии фармакокинетического взаимодействия между препаратами для антиретровирусной терапии и ТУИМП.

Выводы

1. Результат противотуберкулезной терапии в наибольшей степени зависит от длительности лечения и приверженности пациентов к лечению.
2. Наиболее эффективным подходом к лечению больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя является одновременное применение в составе комплексной химиотерапии двух и более противотуберкулезных препаратов третьего ряда.
3. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат в условиях реальной клинической практики является эффективным как в случае применения его в составе комплексной химиотерапии в качестве единственного противотуберкулезного препарата третьего ряда, так и в составе различных комбинаций препаратов третьего ряда.
4. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат оказался эффективным у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, с ХВГС, страдающих пристрастием к психоактивным веществам.
5. Применение тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората как в качестве единственного противотуберкулезного препарата третьего ряда, так и в комплексе с бедаквилином и линезолидом не оказывало отрицательного влияния на показатели $CD4^+$.

Таблица 6. Уровень $CD4^+$ -лимфоцитов на фоне химиотерапии с включением противотуберкулезных препаратов третьего ряда

Включенные в режим химиотерапии ПТП третьего ряда	Количество пациентов с числом $CD4^+ < 100$ кл/мкл		
	на этапе госпитализации	через 1 месяц лечения	через 2 месяца лечения
ТУИМП	2	2	0
ТУИМП + бедаквилин	2	2	1
ТУИМП + бедаквилин + линезолид	1	0	0

6. Полученные результаты говорят о сложности и многогранности проблемы лечения больных туберкулезом. С целью формирования единых подходов к ведению пациентов в условиях реальной клинической практики у пациентов, страдающих туберкулезом, вызванным возбудителем с МЛУ и ШЛУ, необходимо продолжить наблюдения.

Литература

1. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Линезолид в интенсивной фазе химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 34-41.
2. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А. и др. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
3. Борисов С.Е., Литвинова Н.В., Иванушкина Т.Н. и др. Лекарственная устойчивость возбудителя и результаты интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания. // МедАльянс. – 2013. – № 1. – С. 74-78.
4. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зиминова В.Н. и др. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 17-20.
5. Гармаш Ю.Ю., Борисов С.Е. Формирование режимов химиотерапии больных туберкулезом с позиции современного законодательства. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 1. – С. 51-55.
6. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману в 4-х книгах, под общ. ред. А.Г. Гилмана; ред.: Дж. Хардман и Л. Лимберд / пер. с англ. под общ. ред. Н.Н. Алипова. – М.: Практика, 2006. – 1850 с.
7. Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации / Министерство здравоохранения России. – М., 2014. – 47 с.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – Изд. 3-е. – М., 2015. – 68 с.
9. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2015. – 36 с.
10. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н. и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата перхлорон. // Терапевтический архив. – 2016. – № 3. – С. 111-115.
11. 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. – N. 8. – P. 723-732.
12. Johnston J.C., Shahidi N.C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J.M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. // PLoS One. – 2009. – Vol. 4. – N. 9. – e16914.
13. Pym A., Diacon A., Conradie F. et al. Bedaquiline as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy regimen: final results of a single-arm, phase II trial (C209). // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17. – Suppl. 2. – S.236.
14. Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009.
[Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Дата обращения 29.10.2016).
15. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.

Сведения об авторах

Айзиков Дмитрий Львович – заведующий отделом клинической фармакологии ГБУЗ Московской области «Мытищинская противотуберкулезная больница»

Адрес: 141034, Московская обл., Мытищинский район, пос. Здравница, ул. Дубки, 7

Тел./ факс: 8 (495) 588-41-29, 588-43-46

e-mail: weyi@yandex.ru

Антонова Наталья Васильевна – главный врач ГБУЗ Московской области «Мытищинская противотуберкулезная больница», кандидат медицинских наук

Адрес: 141034, Московская обл., Мытищинский район, пос. Здравница, ул. Дубки, 7

Тел./ факс: 8 (495) 588-41-29, 588-43-46

Сергиенко Ольга Борисовна – заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ Московской области «Мытищинская противотуберкулезная больница»

Адрес: 141034, Московская обл., Мытищинский район, пос. Здравница, ул. Дубки, 7

Тел./ факс: 8 (495) 588-41-29, 588-43-46

Лазебный Сергей Вячеславович – заведующий бактериологической лабораторией ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер»

Адрес: 141255, Московская область, Пушкинский район, деревня Алешино

Тел. 8 (499) 978-02-43

e-mail: guz1980@yandex.ru

Лапырева Ирина Алексеевна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер»

Адрес: 141132, Московская область, Щелковский район, п/о Мишнево, деревня Сукманиха

Тел. 8 (499) 255-55-06

e-mail: guz1980@yandex.ru