

УДК 616.24-002.5-085: 615.015.8:615.27

ТЕРАПИЯ ГЛУТОКСИМОМ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ, ПРЕ-ШИРОКОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Т.В. Мякишева¹, Н.Г. Чистякова^{1,2}, М.А. Гуденков², Е.С. Федоренко¹, Е.С. Борисова¹

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

² ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер», г. Смоленск

Цель исследования. Анализ результатов применения адъювантной терапии препаратом глутамил-цистеинил-глицин динатрия в составе комплексного лечения больных туберкулезом с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы. Проанализированы результаты интенсивной фазы лечения 40 пациентов; в первую группу (основную) вошли 17 человек, получающих противотуберкулезную химиотерапию в сочетании с глутамил-цистеинил-глицином динатрия (препарат Глутоксим), во вторую (контрольную) – 23 человека, получающие только химиотерапию.

Результаты. Клиническое исследование показало эффективность применения глутамил-цистеинил-глицин динатрия (препарата Глутоксим) в виде сокращения сроков ликвидации симптомов интоксикации и клинических проявлений, лучших показателей абациллирования (100% против 39,1% в контрольной группе в первые 3 месяца лечения, $p < 0,01$) и достижения положительной рентгенологической динамики (100% против 52,2% через 4 месяца лечения). Использование Глутоксима способствовало снижению частоты (17,6% в основной группе и 43,5% в контрольной, $p = 0,085$) и длительности (55,5 против 90 дней, $p = 0,017$) нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, нормализации биохимических показателей функции печени.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, адъювантная терапия, глутоксим

Для цитирования: Мякишева Т.В., Чистякова Н.Г., Гуденков М.А., Федоренко Е.С., Борисова Е.С. Терапия глутоксимом в повышении эффективности комплексного лечения больных туберкулезом с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 43-48.

<https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-43-48>

GLUTOXIM THERAPY IN IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIDRUG-, PRE-EXTENSIVELY DRUG- AND EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

T.V. Myakisheva¹, N.G. Chistyakova^{1,2}, M.A. Gudenkov², E.S. Fedorenko¹, E.S. Borisova¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk

² Smolensk Regional Tuberculosis Clinical Dispensary, Smolensk

The aim of the study was to analyse the results of adjuvant therapy with glutamyl-cysteinyl-glycine dinatrium as part of the complex treatment of patients with MDR-, pre-XDR and XDR tuberculosis.

Materials and methods. The results of the intensive phase of treatment of 40 patients were analysed; the first group (main) included 17 patients receiving antituberculosis chemotherapy in combination with glutamyl-cysteinyl-glycine sodium (Glutoxim), the second group (control) included 23 patients receiving only chemotherapy.

Results. The study showed the effectiveness of the use of glutamyl-cysteinyl-glycine dinatrium (Glutoxim) in the form of a reduction in the elimination of intoxication symptoms and clinical manifestations, better rates of bacterial conversion (100% vs. 39.1% in the control group in the first 3 months of treatment, $p < 0.01$) and achievement of positive radiological dynamics (100% vs. 52.2% after 4 months of treatment). The use of Glutoxime helped to reduce the frequency (17.6% in the main group vs. 43.5% in the control group, $p = 0.085$) and duration (55.5 vs. 90 days, $p = 0.017$) of adverse reactions to anti-TB drugs, normalisation of liver function tests.

Keywords: tuberculosis, drug resistance, adjuvant therapy, Glutoxim

For citations: Myakisheva T.V., Chistyakova N.G., Gudenkov M.A., Fedorenko E.S., Borisova E.S. (2024) Glutoxim therapy in improving the effectiveness of complex treatment of patients with multidrug-, pre-extensively drug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, No 4, pp. 43-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-43-48>

Введение

Проблема лечения туберкулеза (ТБ) с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ) сохраняет свою актуальность в России и во всем мире [10]. В Российской Федерации (РФ) в 2021 году доля абациллина всех бактериовыделителей, состоящих на диспансерном учете, составила 56,8%, с МЛУ возбудителя – только 39,1%; закрытие полостей деструкции легочной ткани отмечалось у 59,6% впервые выявленных больных, что ниже целевых показателей [2]. В ряде стран начато применение схем лечения с включением новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) – бедаквилина, линезолида, деламанида, претоманида [1, 9, 16, 17, 19]. В отношении этих препаратов наиболее высокие риски нежелательных реакций, равно как и высокие ожидания в отношении эффективности, связывают с бедаквилином и линезолидом [1, 9, 18, 20, 21]. По данным ретроспективного анализа [11] частота нежелательных реакций (НР) на фоне применения режимов с включением бедаквилина и линезолида составила 64,8%, преобладали гастроинтестинальные, сердечно-сосудистые и аллергические реакции. НР 3-4-й степени тяжести отмечены у 24,6%, с преобладанием нейро-, ото- и гепатотоксических реакций. В связи с тем, что лечение туберкулеза с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ предполагает использование нескольких ПТП, многие из которых вызывают НР (по данным некоторых авторов, у каждого третьего больного туберкулезом (33,6%), необходимо применение различных препаратов для патогенетической терапии и профилактики НР [6, 11].

Для повышения эффективности и безопасности лечения больных туберкулезом большое значение имеет рациональное использование всех методов комплексной терапии, в том числе патогенетических с применением адъювантных препаратов. В последние десятилетия адъюванты все шире используют во фтизиатрии как в России, так и во всем мире, для обеспечения безопасного и непрерывного курса химиотерапии у больных туберкулезом [7, 8, 11, 12, 13, 15]. В российских клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» (2024) рекомендуется применение глутамил-цистеинил-глицина динатрия – препарата Глутоксим (далее – Глутоксим), но данных о его применении при МЛУ/ШЛУ туберкулезе недостаточно.

Цель исследования

Анализ результатов применения адъювантной терапии препаратом Глутоксим в составе комплексного лечения больных туберкулезом с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проспективное одноцентровое исследование проведено на базе Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский

областной противотуберкулезный клинический диспансер» (ОГБУЗ СОПКД). В исследование включены взрослые пациенты, находившиеся на лечении в терапевтических отделениях № 1 и № 2 ОГБУЗ СОПКД в 2024 году. Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст от 18 до 70 лет; 2) наличие туберкулеза органов дыхания с достоверными клинико-лабораторными признаками активности; 3) доказанная МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ). Не включали в исследование пациентов с сопутствующей онкологической и аутоиммунной патологией (противопоказаниями для назначения Глутоксима).

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

В исследование включено 40 пациентов; в первую группу (основную) вошли 17 человек, получавших химиотерапию в сочетании с введением Глутоксима, во вторую (контрольную) – 23 человека, получавшие только химиотерапию. В обеих группах преобладали мужчины, соответственно 87% (20 чел.) и 77% (13 чел.) в первой и второй группах ($p = 0,066$), чаще в возрасте до 60 лет – 88% и 83% ($p = 0,316$), большинство (65% и 91%) – впервые выявленные больные (35% и 9% – с рецидивом, $p = 0,001$). Туберкулез был выявлен преимущественно при обращении за медицинской помощью – у 88% (15) и 91% (21), при профилактическом осмотре – у 12% (2) и 9% (2) соответственно ($p = 0,489$). При сборе анамнеза получены данные о контакте с больными туберкулезом у 35% (6) в первой и 13,5% (3) во второй группе ($p = 0,096$), из них постоянный внутрисемейный у 12% (2) и 4,5% (1); периодический контакт установлен только у одного пациента первой группы (5%), в местах лишения свободы – в 18% (3) и 9% (2) первой и второй групп соответственно ($p = 0,741$). Флюорографическое обследование в течение двух лет прошли только 41% (7) и 30% (7) пациентов обеих групп, в течение 2–5 лет – 23% (4) и 13% (3), не обследованы более 5 лет – 35% (6) и 57% (13) соответственно ($p = 0,394$). Вредные привычки имели 76% (13) первой и 100% (23) пациентов второй группы, из них курили 65% (11) и 96% (22), злоупотребляли алкоголем – 53% (9) и 65% (15) соответственно. Большинство пациентов обеих групп не имели постоянной работы: 76% (13) и 61% (14) ($p = 0,298$). Таким образом, по анамнестическим данным достоверных различий между группами не установлено. В обеих группах в структуре клинических форм преобладал туберкулез легких, однако у 12% (2) пациентов первой группы и 4,5% (1) во второй имел место генерализованный туберкулез ($p = 0,379$): в первой группе с поражением легких в сочетании с менингоэнцефалитом и поражением почек (по одному пациенту, 6%), а во второй группе – только с поражением почек (4,5%, один человек). Среди клинических форм туберкулеза легких в обеих группах лидировал инфильтративный – у 47% (8) и 43% (10), второе место занимал диссеминированный туберкулез, у 47% (8) и 39% (9) пациентов, на третьей позиции – казеозная

пневмония – у 12% (2) и 9% (2) пациентов; фиброзно-кавернозный туберкулез зарегистрирован в единичных случаях (у 6% (1) и 9% (2), $p = 0,972$). Сопутствующую патологию имело большинство пациентов обеих групп: 88% (14) и 81% (18), $p = 0,750$. Наиболее часто встречались патология ЖКТ (65% (11) и 48% (11), сердечно-сосудистой системы – у 53% (9) и 30% (7), дыхательной системы – в 35% (6) и 13% (3). Пациенты с патологией эндокринной системы вошли только во вторую группу (26%, 6 человек), реже встречались заболевания мочевыделительной системы (23% и 17%), ЦНС (18% и 13%), в единичных случаях зарегистрирована патология глаз (6% и 4%), костной системы (6% и 9%), заболевание периферической нервной системы выявлено только у одного больного в первой группе – 6% (1). К тому же нередко пациенты имели не одно, а несколько сопутствующих заболеваний. Одно сопутствующее заболевание отмечено в 12% (2) и 22,5% (5) случаев, 2–3 заболевания – в 42% (7) и 31,5% (7), 4–6 заболеваний – в 18% (3) и 27% (6), и 7 и более заболеваний в единичных случаях – 6% (1) и 4,5% (1) соответственно ($p = 0,753$). Таким образом, по клиническим формам туберкулеза и сопутствующим заболеваниям значимых различий между группами не установлено.

Клинические проявления болезни (повышение температуры тела, кашель, недомогание и т.д.) были зарегистрированы в 94,1% (16) в первой группе и в 91,3% (21) во второй ($p = 0,739$). Неспецифические симптомы интоксикации при поступлении в стационар (цианоз, нарушение аппетита и сна, потеря веса) наблюдались в 100% (17) среди пациентов первой группы и в 95,7% (22) во второй ($p = 0,384$). Изменения легких, по данным рентгенологических исследований, в виде инфильтрации и очагов имели место у всех 40 пациентов, в том числе деструкция легочной ткани – в 94% случаев в первой и в 78% – во второй группе ($p = 0,166$). МБТ или ДНК МБТ выделены из различного диагностического материала у 16 человек (94%) и у 23 человек (100%) соответственно в каждой из групп ($p = 0,239$), из них у 11 человек (65%) в первой и у 14 человек (61%) во второй группе подтверждена множественная лекарственная устойчивость возбудителя, у 5 (29%) и 6 человек (26%) – пре-широкая, у одного (6%) и трех человек (13%) соответственно – широкая лекарственная устойчивость ($p = 0,755$). Таким образом, по наличию клинических проявлений, симптомов интоксикации, рентгенологических изменений, бактериовыделению и видам ЛУ возбудителя достоверных различий между группами не установлено.

Режимы химиотерапии и назначение патогенетической терапии формировали в соответствии с актуальными нормативными документами [14], с включением в схему лечения не менее пяти противотуберкулезных препаратов, с учетом спектра лекарственной устойчивости возбудителя, сопутствующей патологии и данных о переносимости. Длительность курса варьировала в зависимости от тяжести и распростра-

ненности туберкулезного процесса, клинико-рентгенологической динамики.

Препарат Глутоксим назначали согласно инструкции по применению, после подписания информированного согласия по установленной форме.

В обследование пациентов перед присоединением к режиму химиотерапии Глутоксима входили: сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины), исследование крови на маркеры гепатитов В и С, антитела к ВИЧ; электрокардиография (ЭКГ), рентгенологическое исследование органов грудной клетки (рентгенография и компьютерная томография), консультация офтальмолога, отоларинголога. Ежемесячно проводили контроль клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, консультации специалистов. Контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки (компьютерную томографию) проводили через 2, 4 и 6 месяцев от начала противотуберкулезной терапии. Микробиологическое исследование диагностического материала являлось методом диагностики и оценки эффективности лечения, проводилось ежемесячно и включало люминесцентную микроскопию, полимеразную цепную реакцию, посевы с оценкой лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ на жидких (автоматизированная система ВАСТЕС™ MGIT™ 960) и на плотных средах.

Критериями эффективности лечения считали купирование признаков интоксикации, ликвидацию клинических симптомов болезни; достижение стойкого прекращения бактериовыделения; регресс рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация/уменьшение деструктивных изменений). Критерии безопасности лечения подразумевали определение частоты, типа НР при проведении интенсивной фазы химиотерапии. При тяжелых НР химиотерапию прерывали, возобновляя по мере разрешения симптомов (улучшения самочувствия, нормализации лабораторных показателей) по решению врачебной комиссии; в большинстве случаев отмены препаратов не потребовалось.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью вычисления средней (M), ошибки средней (m), для сравнения совокупностей по количественным признакам использовали t -критерий Стьюдента (t), для непараметрических данных – критерий χ^2 , статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Оценка эффективности лечения. В ходе исследования оценивали эффективность интенсивной фазы как основного этапа лечения больных туберкулезом, по показателям

Таблица 1. Динамика исчезновения интоксикационных симптомов у больных туберкулезом в группах

Table 1. Dynamics of the disappearance of intoxication symptoms in tuberculosis patients in groups

Группы исследования Research groups	Доля больных с синдромом интоксикации в группах (абс., %) на разных сроках лечения Proportion of patients with intoxication syndrome in groups (abs., %) at different treatment periods					
	Исходно Initially	1 месяц 1 month	2 месяца 2 months	3 месяца 3 months	4 месяца 4 months	5 месяцев 5 months
Основная группа (n = 17) Main group	17 (100%)	6(35,3%)	2(11,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Контрольная группа (n = 23) Control group	23 (100%)	23 (100%)	20(86,9%)	15 (65,2%)	9 (39,1)	5(21,7%)
χ^2	–	20,527	22,330	17,739	8,583	7,846
<i>p</i>	1,0	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	0,006

Таблица 2. Динамика купирования клинических проявлений у больных туберкулезом в группах

Table 2. Dynamics of relief of clinical manifestations in tuberculosis patients in groups

Группы исследования Research groups	Доля больных с клиническими симптомами в группах (абс., %) на разных сроках лечения Proportion of patients with clinical symptoms in groups (abs., %) at different treatment periods					
	Исходно Initially	1 месяц 1 month	2 месяца 2 months	3 месяца 3 months	4 месяца 4 months	5 месяцев 5 months
Основная группа (n = 17) Main group	16 (94,1%)	10 (58,8%)	8 (47,1%)	3 (17,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Контрольная группа (n = 23) Control group	21 (91,3%)	21 (91,3%)	19 (82,6%)	12 (52,2%)	7 (30,4%)	5 (21,7%)
χ^2	–	11,697	5,631	4,972	6,271	4,224
<i>p</i>	1,0	<0,001	0,018	0,026	0,013	0,040

Таблица 3. Сроки прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом в группах

Table 3. Timing of cessation of bacterial excretion in tuberculosis patients in groups

Группы исследования Research groups	Доля больных с бактериовыделением в группах (абс., %) на разных сроках лечения Proportion of patients with bacterial excretion in groups (abs., %) at different treatment periods					
	Исходно Initially	1 месяц 1 month	2 месяца 2 months	3 месяца 3 months	4 месяца 4 months	5 месяцев 5 months
Основная группа (n = 17) Main group	17 (100%)	10 (58,8%)	4 (23,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Контрольная группа (n = 23) Control group	23 (100%)	23 (100%)	23 (100%)	14 (60,9%)	10 (43,5%)	5 (21,7%)
χ^2	–	18,039	26,057	15,920	9,855	4,224
<i>p</i>	1,0	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,040

Таблица 4. Сроки положительной рентгенологической динамики у больных туберкулезом в группах

Table 4. Timing of positive X-ray dynamics in tuberculosis patients in groups

Группы исследования Research groups	Доля больных с положительной рентгенологической динамикой (абс., %) на разных сроках лечения The proportion of patients with positive X-ray dynamics (abs., %) at different treatment periods		
	2 месяца • 2 months	4 месяца • 4 months	6 месяцев • 6 months
Основная группа (n = 17) Main group	4 (23,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Контрольная группа (n = 23) Control group	23 (100%)	10 (43,5%)	5 (21,7%)
χ^2	26,057	9,855	4,224
<i>p</i>	<0,001	0,002	0,040

исчезновения клинических проявлений и интоксикационного синдрома, прекращения бактериовыделения, положительной рентгенологической динамики. Включение в режим химиотерапии препарата Глутоксим позволило ликвидировать симптомы интоксикации уже к концу 3-го месяца лечения у всех больных, в то время как в контрольной группе – у 65,2% (15) ($p < 0,001$), см. таблицу 1. Кроме того, во 2-й группе интоксикационные симптомы сохранялись достоверно дольше – у 5 (21,7%) пациентов до 5-го месяца лечения ($p = 0,006$).

Клинические проявления, такие как повышение температуры тела, кашель, недомогание, в основной группе полностью

ликвидированы к 4-му месяцу лечения, в контрольной сохранились у 30,4% пациентов (у 21,7% – до 5-го месяца лечения, что достоверно дольше, чем в основной группе, см. табл. 2).

Прекращение бактериовыделения через месяц лечения установлено уже у 41,2% (7 пациентов) основной группы, а через два месяца – у 76,5% (13 чел.), тогда как в контрольной группе таких случаев не было ($p < 0,001$). Абацилирование мокроты констатировано у всех пациентов первой группы, получавших на фоне химиотерапии препарат Глутоксим, в первые 3 месяца лечения, в то время как в контрольной группе – только в 39,1% (у 9 человек, $p < 0,001$). К 5-му месяцу лечения в контрольной

группе абацилировано только 78,3% (18 пациентов), что достоверно хуже, чем в основной ($p = 0,040$), см. таблицу 3. Таким образом, применение препарата Глутоксим на фоне стандартного режима химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза значительно сокращало сроки абацилирования.

Положительная рентгенологическая динамика (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация/уменьшение деструктивных изменений) у больных первой группы отмечена к концу 2-го месяца лечения в 83,4% (у 14 чел.), а во второй – в 47,8% (у 11 чел.), $p = 0,026$. К 4-му месяцу лечения у всех пациентов первой группы зарегистрирована положительная рентгенологическая динамика, в то время как во второй – только у 52,2% (12 человек, $p < 0,001$); в целом отсутствие положительной динамики в контрольной группе было зарегистрировано к 6-му месяцу лечения в 21,7% случаев, что достоверно хуже первой группы (табл. 4). Таким образом, эффективность лечения больных туберкулезом по основным критериям (прекращению бактериовыделения, рассасыванию очагов и инфильтрации, уменьшению деструкции в легких) оказалась значительно выше у больных, получавших этиотропную терапию с препаратом Глутоксим, по сравнению с получавшими только противотуберкулезные препараты.

Оценка влияния препарата Глутоксим на безопасность лечения туберкулеза. Согласно результатам исследования, нежелательные реакции преимущественно гепатотоксического характера (повышение трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы) выявлены только у трех человек (17,6%) основной группы и у 10 человек (43,5%) контрольной ($p = 0,085$). Повышение билирубина установлено только у 10 человек в контрольной группе (43,5%, $p = 0,002$), нарастание аланиновой трансаминазы (АЛТ) – у одного человека (5,9%) основной группы и у 5 (21,7%) – контрольной ($p = 0,166$), аспарагиновой трансаминазы (АСТ) – у двух пациентов (11,8%) основной и у восьми (34,8%) контрольной группы ($p = 0,097$), увеличение щелочной фосфатазы – у двух пациентов (11,8%) основной и у пяти (21,7%)

контрольной группы ($p = 0,412$). Таким образом, в большинстве случаев различия не обладали статистической значимостью, за исключением повышения билирубина. В то же время купирование НР в основной группе происходило быстрее (в среднем через $55 \pm 5,8$ дней), чем в контрольной – через $90 \pm 12,7$ дней ($p = 0,017$, $t = 2,51$). Согласно этим данным, Глутоксим позволил добиться улучшения переносимости противотуберкулезной химиотерапии. Полученные результаты совпадают с литературными данными, показывающими, что применение препарата Глутоксим способствует сокращению деструктивно-реактивной фазы регенерации, более быстрому восстановлению клеточных структур гепатоцитов. Под влиянием препарата общая архитектоника печени восстанавливается в 5–6 раз быстрее, что свидетельствует о дезинтоксикационном и гепатотропном свойстве препарата за счет стимулирующего влияния на активность ферментов печени [3, 4, 5].

Заключение

Проведенное клиническое исследование по включению в комплексное лечение больных туберкулезом адьювантного препарата глутамил-цистеинил-глицина динатрия (Глутоксим) показало эффективность его применения в виде сокращения сроков ликвидации симптомов интоксикации и клинических проявлений, лучших показателей абациллирования и достижения положительной рентгенологической динамики. Использование Глутоксима способствовало снижению частоты и длительности нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, нормализации биохимических показателей функции печени; улучшение переносимости повышало приверженность к лечению больных туберкулезом. Все это подтверждает адьювантные свойства препарата Глутоксим и дает основание использовать его в составе комплексного лечения туберкулеза с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Литература

1. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А. и др. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28–40.
2. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В. и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2020–2021 гг. (статистические материалы). – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2022. – 94 с.
3. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Сухов Ю.З. и др. Патоморфология иммуногенеза и иммунодепрессии при экспериментальном туберкулезе // Туберкулез сегодня: Материалы VII Рос. съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 64.
4. Васильева С.Н., Сапожникова Н.В., Виноградова Т.И. и др. Экспериментально-клиническая эффективность применения глутоксима во фтизиатрии // 11-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 2001. – С. 244.
5. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н. и др. Результаты экспериментальных исследований по созданию современных технологий фармакологической коррекции этиопатогенетической терапии туберкулеза // Новые медицинские технологии: II Международ. ассамблея, VII Международ. ассамблея «Аптека-2000». – М., 2000. – С. 22–23.
6. Гудзь П.А., Семенов Д.Ю., Сейтов Е.А., Хруцкий К.С. Фармакологический обзор адьювантных средств в современной фтизиатрии // Вестник Новгородского государственного университета. – 2020. – № 4 (120). – С. 60–69.
7. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких // Саратовский научно-мед. журн. – 2015. – № 11 (4). – С. 576–582.

8. Евтушенко И.А., Марусиченко В.В. Адьювантная терапия при хроническом болевом синдроме (научный обзор) // *Международ. неврологический журнал*. – 2016. – № 3 (81). – С.71-75.
9. Жукова Е.М., Колпакова Т.А., Мышкова Е.П., Рейхруд Т.А. Опыт применения бедаквилина в комплексном лечении большого туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – Т. 94. – № 10. – С. 62-67.
10. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // *Туберкулез и болезни легких*. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 5-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
11. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95 – № 6. – С. 22-29.
12. Карпов А.В. Препарат Глутоксим в комплексном лечении туберкулеза легких // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2014. – № 4. – С. 37-42.
13. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Иммунохимиотерапия туберкулеза. – Ярославль: Изд-во ООО «Ярмедиагруп», 2011. – 154 с.
14. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2024 год / Утв. Минздравом Рос. Федерации. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_3
15. Русских О.Е., Комиссарова Н.В. Адьювантная терапия в повышении эффективности комплексного лечения больных туберкулезом в современных условиях // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2023. – Т. 11. – № 4 (44). – С. 58-67. DOI: 10.54921/2413-0346-2023-11-4-58-67
16. Филиппов А.В. Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2020. – С. 97.
17. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausilio A. et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR end XDR tuberculosis in Italy // *J. Market Access Health Policy*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – 1283105. doi: 10.1080/20016689.2017.1283105.
18. Prieto L.M., Santiago B., Del Rosal T. et al. Linezolid-containing treatment regimens for tuberculosis in children / Spanish Paediatric TB Research Network (pTBred) // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2019. – Vol. 38. – № 3. – P. 263-267. doi: 10.1097/INF.0000000000002093.
19. Singh B., Cocker D., Ryan H., Sloan D.J. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 3, № 3. – CD012836. doi: 10.1002/14651858.CD012836.pub2.9.
20. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L. et al. International Group for the study of Linezolid. Linezolid to treat extensively drug-resistant TB: retrospective data are confirmed by experimental evidence // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 288-290.
21. Zhang X., Falagas M.E., Vardakas K.Z. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 603-615. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.03.10.

Об авторах

Мякишева Татьяна Владимировна – заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Тел. +7 (481) 233-95-90 (доб. 418)

e-mail: phtisiatr67@yandex.ru

Гуденков Михаил Александрович – главный врач ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер»

Адрес: 214018, г. Смоленск, ул. Коммунальная, д. 10

Тел. +7 (481) 233-95-90 (доб. 201)

e-mail: smoltub@mail.ru

Чистякова Надежда Георгиевна – заведующая терапевтическим отделением № 1 ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер», ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 214018, г. Смоленск, ул. Коммунальная, д. 10

Тел. +7 (481) 233-95-90 (доб. 405)

e-mail: smoltub@mail.ru

Федоренко Екатерина Сергеевна – клинический ординатор 2-го года обучения кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Тел. +7 (481) 233-95-90 (доб. 418)

e-mail: Fedorenko_katerinka@mail.ru

Борисова Екатерина Сергеевна – клинический ординатор 2-го года обучения кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Тел. +7 (481) 233-95-90 (доб. 418)

e-mail: katyusha-vikhrova@mail.ru