

УДК 579.61  
DOI 10.24412/2312-2935-2023-1-1-20

## СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2010-2021 ГГ.

*В.Б. Галкин<sup>1</sup>, С.А. Стерликов<sup>2</sup>, М.В. Бельтюков<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)», г. Санкт-Петербург

**Введение.** Рост лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам представляет серьёзную проблему при клиническом ведении пациентов и профилактике заболевания. Оценки резистентности периодически менялись. Оценка профиля лекарственной устойчивости к инновационным противотуберкулёзным препаратам ещё не проводилась.

**Цель:** изучить динамику структуры лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза (МБТ) среди впервые выявленных больных туберкулезом в Северо-Западном Федеральном округе (СЗФО) за период 2010-2021 гг. Оценить готовность системы микробиологической диагностики туберкулёза к выполнению актуальной редакции клинических рекомендаций.

**Методы.** Изучены сведения нерегулярного статистического наблюдения: отчёты лабораторий, результаты ответа на запрос Минздрава России и формы единовременного статистического наблюдения за 2021 год по СЗФО.

**Результаты.** Полностью сохранённая лекарственная чувствительность МБТ в целом за рассматриваемый период имеется у 53,8% (95%ДИ 53,3-54,4) впервые выявленных больных туберкулёзом; при этом доля таких пациентов снизилась с 55,4% до 51,7%. Моно-/полирезистентность, не требующая использования препаратов второй линии составила 4,1% (95%ДИ 3,9-4,3), и также снизилась за рассматриваемый период с 4,5% до 3,7%. Устойчивость к изониазиду без устойчивости к рифампицину составила 10,3% (95%ДИ 10,0-10,6%) и не была ассоциирована с устойчивостью к препаратам 2 линии. Устойчивость к рифампицину в 96,1% сочеталась с устойчивостью к изониазиду. Отмечается быстрый (в 2,5 раза) рост лекарственной устойчивости к рифампицину в сочетании с фторхинолонами (с 2,4%; 95%ДИ 2,2-2,6 до 6,1%; 95%ДИ 5,6-6,6). При этом также нарастала лекарственная чувствительность и к остальным противотуберкулёзным препаратам. У больных с лекарственной устойчивостью к рифампицину также отмечалась высокая доля лекарственной устойчивости к этамбутолу (в 2021 г. – более 50%). Лишь небольшая часть лабораторий в 2021 г. определяла лекарственную чувствительность МБТ к бедаквилину и линезолиду. Первичная широкая лекарственная

устойчивость МБТ составила 0,05%, а в случаях лечения после неэффективного курса химиотерапии – 0,4%.

**Заключение.** Необходимо ограничение бесконтрольного доступа к фторхинолонам для снижения темпов роста лекарственной устойчивости к ним. Частота устойчивости к этамбутолу ставит под сомнение целесообразность его эмпирического применения в случаях лечения туберкулёза с выявленной устойчивостью к рифампицину. Система лабораторной диагностики туберкулёза в 2021 году года не была готова к внедрению обновлённой редакции клинических рекомендаций из-за недостаточного охвата ТЛЧ к бедаквилину или линезолиду. Требуется проведение мониторинговых выездов с регионами СЗФО с привлечением специалистов по лабораторной диагностике туберкулёза.

**Ключевые слова:** туберкулёз, лекарственная устойчивость, устойчивость к бедаквилину, устойчивость к линезолиду

## STRUCTURE AND DYNAMICS OF DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIA TUBERCULOSIS IN THE NORTH-WESTERN FEDERAL DISTRICT OF RUSSIA IN 2010-2021

*V.B. Galkin<sup>1</sup>, S.A. Sterlikov<sup>2</sup>, M.V. Beltyukov<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> *Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia*

<sup>2</sup> *Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia*

<sup>3</sup> *Saint-Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint-Petersburg, Russia*

**Background.** The growth of drug resistance of mycobacterium tuberculosis is a serious problem in the clinical management of patients and disease prevention. Resistance definitions changed periodically. Drug resistance profile for innovative anti-tuberculosis drugs has not studied yet.

**Purpose:** to study the dynamics of the structure of drug sensitivity of Mycobacterium tuberculosis (MBT) among new cases of tuberculosis in the North-Western Federal District (NWFD) in 2010-2021. Assess the readiness of the system of microbiological diagnostics of tuberculosis to implement the current edition of clinical recommendations.

**Methods.** The data of irregular statistical observation were studied: laboratory reports, the results of the response to the request of the Ministry of Health of Russia and the forms of one-time statistical observation for 2021 in the Northwestern Federal District.

**Results.** Retained MBT drug sensitivity in general for the period under review is present in 53.8% (95% CI 53.3-54.4) of new TB cases; while the proportion of such patients decreased from 55.4% to 51.7%. Resistance not requiring the use of second-line drugs was 4.1% (95% CI 3.9-4.3), and also decreased over the period under review from 4.5% to 3.7%. Isoniazid resistance without rifampicin resistance was 10.3% (95% CI 10.0-10.6%) and was not associated with 2nd line drug resistance. Rifampicin resistance in 96.1% was combined with isoniazid resistance. There is a rapid (2.5-fold) increase in drug resistance to rifampicin in combination with fluoroquinolones (from 2.4%; 95% CI 2.2-2.6 to 6.1%; 95% CI 5.6-6, 6). At the same time, drug sensitivity to other drugs also increased. Patients with drug resistance to rifampicin also had a high proportion of drug resistance to ethambutol (more than 50% in 2021). Only a small part of the laboratories in 2021 determined the drug sensitivity of MBT to bedaquiline and linezolid. The primary broad drug resistance of MBT was 0.05%, and in cases of treatment after an ineffective course of chemotherapy - 0.4%.

**Conclusion.** It is necessary to limit uncontrolled access to fluoroquinolones in order to reduce the growth rate of drug resistance. The frequency of resistance to ethambutol calls into question the appropriateness of its empirical use in cases of tuberculosis treatment with identified resistance to rifampicin. The system of laboratory diagnosis of tuberculosis in 2021 was not ready to implement the updated edition of clinical guidelines due to insufficient coverage of DST for bedaquiline or linezolid. It is required to carry out monitoring trips from the regions of the North-West Federal District with the involvement of specialists in the laboratory diagnosis of tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, drug resistance, bedaquiline resistance, linezolid resistance

**Введение.** Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулёза (МБТ) к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) начала регистрироваться вскоре после появления антибактериальной терапии стрептомицином [1]. Со времени начала определения устойчивости МБТ к различным ПТП и с вводом в оборот полихимиотерапии туберкулёза виды спектра ЛУ разделялись по количественному нарастанию; на устойчивость к одному (монорезистентность), двум (дирезистентность) и нескольким (полirezистентность) ПТП [2].

В 90-х годах XX века был зафиксирована **первая** качественная ступень роста ЛУ – множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) [3, 4]. При сочетании устойчивости как минимум к H и R резко снижалась результативность лечения [5, 6], а его стоимость значительно увеличивалась [7].

В начале XXI века определена **вторая** качественная ступень роста ЛУ – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ), первые упоминания о которой в литературе датируются 2006 годом [6], когда были обобщены данные о 17 690 изолятах микобактерий туберкулёза в период с 2000 по 2004 гг. В этом же году была уточнена дефиниция данного состояния [8], указана необходимость эпиднадзора за данным состоянием. При сочетании МЛУ с устойчивостью как минимум к одному из резервных инъекционных ПТП и к фторхинолонам (ФУ) ещё более снижалась результативность лечения, а его стоимость значительно увеличивалась [7].

В дальнейшем решено, что наличие устойчивости у к рифампицину (РУ) является достаточным основанием для отнесения случая ТБ к категории МЛУ с назначением соответствующего курса химиотерапии (ХТ) [9]. Это во многом было связано с наличием ассоциации устойчивости к H и к R. В России также ведётся учёт случаев устойчивости к изониазиду без РУ, для которых в клинических рекомендациях есть соответствующий режим химиотерапии [10].

После выхода рекомендаций ВОЗ о сомнительной эффективности применения резервных инъекционных ПТП [11], значимость тестирования на ЛУ к ним нивелировалась. В российских клинических рекомендациях изначально рекомендовалось назначение режима ХТ, соответствующее ШЛУ, при наличии устойчивости к фторхинолонам без учёта ЛУ к инъекционным ПТП [12]. Таким образом, в настоящее время ключевое значение для классификации ЛУ и назначения соответствующего режима химиотерапии имеют результаты тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к двум ПТП: R и фторхинолонам (Fq). Вспомогательное значение – к H. Это реализовано и в тестах МГМ, предназначенных для массового использования, которые являются безальтернативным методом получения данных о лекарственной устойчивости МБТ в течение первой недели [13].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ в ближайшее время предстоит переход на новую классификацию ЛУ МБТ, в которой сочетание РУ/МЛУ с ФУ будет называться преШЛУ, а ШЛУ регистрироваться при добавлении устойчивости к бедаквилину (Bq) или линезолиду (Lzd) [10].

Определение линейки доступных для использования ПТП при различных сочетаниях ЛУ имеет большое значение для планирования лекарственного обеспечения. Актуальная редакция клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулёза у взрослых [10] предусматривает проведение микробиологического (культурального) исследования для определения чувствительности МБТ к ПТП первого и второго ряда на жидких питательных средах с автоматической детекцией роста. Для назначения режима химиотерапии необходимо проводить тест определения лекарственной чувствительности к каждому из препаратов фторхинолонового ряда, применяющихся в клинике, методом пропорций. Для определения лекарственной чувствительности МБТ рекомендованы несколько культуральных методов:

- модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде в системе с автоматическим учётом роста МБТ для препаратов 1-го ряда (стрептомицин (S), H, R, этамбутол (E), пипразинамид (Z)) и 2-го ряда (левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx), этионамид (Et), протионамид (Pt), капреомицин (Cm), амикацин (Am), канамицин (Km), линезолид (Lzd), деламамид (Dlm), бедаквилин (Bq));

- метод пропорций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена для препаратов 1-го ряда (S, H, R, E) и препаратов 2-го ряда (Et, Pt, Cm, Km, Am);

- метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена для препаратов 1-го ряда (S, H, R, E);

Вывод о ЛУ при использовании молекулярно-генетических методов (МГМ) основывается на выявлении мутаций в генах, ассоциированных с ЛУ. Действующие клинические рекомендации [10] устанавливают приоритетным компонентом комплекса исследования у пациентов с туберкулёзом определение мутаций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени или методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам первого ряда – H и R или как минимум к R. Для определения тактики лечения рекомендуется определение мутаций к Fq. Рекомендации по выполнению диагностических исследований у детей [14] аналогичны таковым для взрослых.

Таким образом, для выполнения современных клинических рекомендаций [10, 14] необходимо выполнение комплекса исследований на жидких питательных средах, включая определение лекарственной чувствительности к Fq, Bq, Lzd, Dlm, а также молекулярно-генетических исследований с целью выявления мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК МБТ, к R и Fq [16, 16].

Неполные данные о наличии лекарственной чувствительности МБТ затрудняют выбор стартовой комбинации ПТП. Наличие данных МГМ к ограниченному числу ПТП при отсутствии данных фенотипических методов указывает (с некоторым «зазором», обеспечиваемым «немными» мутациями, не приводящими к возникновению лекарственной устойчивости) лишь на то, какими ПТП пациента лечить не следует, но не даёт ответ на вопрос о рекомендуемой схеме лечения. В этом случае важную роль могут иметь сведения о вероятности ЛУ к резервным ПТП при известной устойчивости к ключевым ПТП, определяющим вид ЛУ и режим ХТ.

**Цель исследования.** Изучить динамику структуры лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ среди впервые выявленных больных туберкулёзом в Северо-западном федеральном округе за период 2010-2021 гг. Оценить готовность системы микробиологической диагностики туберкулёза к выполнению актуальной редакции клинических рекомендаций.

**Материалы и методы.** Изучены данные лабораторных и клинических регистров 11 субъектов РФ Северо-западного федерального округа (СЗФО) за 2010-2021 годы. В сформированных базах данных учитывали количество больных ТБ, выделивших МБТ с устойчивостью к различным комбинациям ПТП (Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом в СЗФО РФ, 2010-2020 годы / Галкин В.Б., Бельтюков М.В. // Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621804. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у впервые выявленных

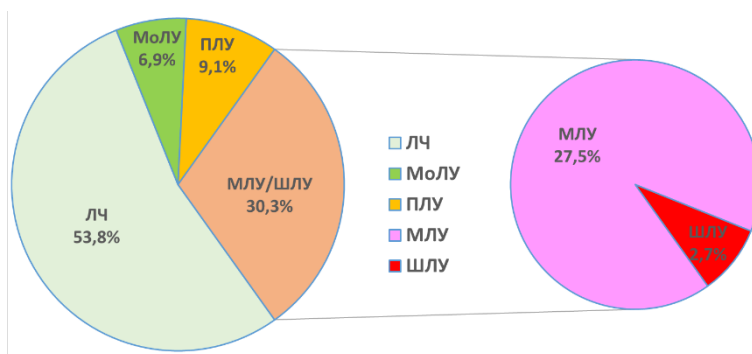
больных туберкулезом в СЗФО РФ, 2021 год / Галкин В.Б., Бельтюков М.В. // Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621859). Изучалась частота выделения МБТ с разным спектром ЛУ у впервые выявленных больных (ВВБ) ТБ в материале, взятом до начала лечения.

В исследование включались результаты ТЛЧ культур МБТ, включая результаты тестирования на устойчивость к изониазиду (H), рифампицину (R), стрептомицину (S), этамбутолу (E), пиперазину (Z), канамицину/амикацину (Km/Am), капреомицину (Cm), фторхинолонам (Fq), этионамиду (Et), циклосерину (Cs), аминосалициловой кислоте (Ps). В 2021 году добавлены результаты ТЛЧ к бедаквилину (Bq) и линезолиду (Lzd).

Определение ЛЧ МБТ к ПТП в лабораториях проводилось посевами патологического материала на плотные (Левенштейна-Йенсена) и жидкие (ВАСТЕСМГИТ-960) питательные среды. Показатели высчитывали от количества культур МБТ, исследованных на ЛЧ.

Согласно принятому международному определению МЛУ МБТ считалась одновременная устойчивость к изониазиду и рифампицину, с наличием или без наличия устойчивости к любым другим противотуберкулезным препаратам. ШЛУ регистрировали при выявлении устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и к одному из инъекционных ПТП - канамицину (амикацину) или капреомицину.

Всего получены результаты ТЛЧ у 23486 ВВБ ТБ: у 12640 (53,8%) пациентов выявлены лекарственно чувствительные штаммы МБТ (ЛЧ), у 1611 (6,9%) установлена монорезистентность (МоЛУ) – устойчивость к одному ПТП, у 2130 (9,1%) – полирезистентность (ПЛУ) – к 2 и более ПТП, но не к сочетанию H+R, у 6462 (27,5%) – множественная устойчивость (МЛУ) – как минимум к H+R (без ШЛУ), у 643 – широкая устойчивость (ШЛУ) – к H+R, к инъекционному препарату (Inj) (канамицин, амикацин или капреомицин) и к фторхинолону (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Доля больных ТБ с различными результатами ТЛЧ (СЗФО, 2010-2021 гг., %).

Широкую лекарственную устойчивость, определяемую в новой дефиниции (НДШЛУ), которая включает в себя устойчивость как минимум к рифампицину, фторхинолону и одному из инновационных противотуберкулёзных препаратов (бедаквилин или линезолид) определяли по результатам ответов на запрос Минздрава России 30-6-1803 от 13.05.2022, в котором также запрашивались сведения о чувствительности к рифампицину (R) и фторхинолонам (у больных с устойчивостью к рифампицину). Поскольку устойчивость к бедаквилину и линезолиду в настоящее время скорее формируется в ходе курса лечения, пациентов стратифицировали по регистрационным группам: впервые выявленные (ВВ) с рецидивом туберкулёза (Рецидив), после неэффективного курса химиотерапии (ПНКХТ), после прерывания курса химиотерапии (ППКХТ), прочие случаи повторного лечения (Прочие). Использовали каскадный анализ, в ходе которого проводили умножение вероятностей: частоту преШЛУ оценивали как произведение частоты устойчивости к рифампицину (РУ) и частоты устойчивости к фторхинолонам среди пациентов с РУ, тестированных на чувствительность к фторхинолонам. Вероятность НДШЛУ оценивали как произведение вероятности преШЛУ к частоте пациентов с устойчивостью к бедаквилину или линезолиду среди пациентов с устойчивостью к фторхинолонам, тестированных к бедаквилину и линезолиду, соответственно. В свою очередь, частоту устойчивости к бедаквилину или линезолиду определяли как сложение вероятностей, устойчивых к бедаквилину среди пациентов, тестированных к бедаквилину, и тестированных к линезолиду среди пациентов с устойчивостью к линезолиду. Следует отметить, что тестирование лекарственной устойчивости к бедаквилину до начала курса химиотерапии было доступно лишь в Мурманской области, а к линезолиду – лишь в Ленинградской, Мурманской, Новгородской областях и г. Санкт-Петербург. В связи с этим полученные сведения в целом по СЗФО имеют ограниченное применение.

Кроме того, анализировали сведения формы ВР-4БЛ «Сведения о лабораториях, выполняющих микробиологические исследования на туберкулёз» за 2021 г. (данные собраны согласно заданию Минздрава России – письмо № 30-6/3825 от 27.12.2021; технический исполнитель – ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, направлявший в субъекты Российской Федерации запрос № 7-7/1123 от 30.12.2021 и осуществлявший логический контроль присланной информации).

Для анализа динамики использован темп прироста (снижения) – отношение прироста величины показателя за определённый период времени к его исходному уровню, измеряемый

в процентах. Оценивали статистическую значимость различий (вероятность статистической ошибки первого рода -  $p$ ); рассчитывали 95% доверительные интервалы (95%ДИ) методом углового преобразования Фишера.

**Результаты.** При выборе режима химиотерапии (РХТ) в соответствии с клиническими рекомендациями с учетом данных ТЛЧ ключевое значение имеет выявление ЛУ к трём ПТП:

- моно- или полиустойчивость (МПУ) при отсутствии данных об устойчивости к изониазиду и рифампицину – I РХТ,
- устойчивость к изониазиду (ИУ) при отсутствии данных об устойчивости к рифампицину – II РХТ,
- устойчивость к рифампицину (РУ), включая сочетанную устойчивость к HR (ИРУ), при отсутствии данных об устойчивости к фторхинолону – IV РХТ,
- устойчивость как минимум к рифампицину и фторхинолону (РФУ) – V РХТ.

По этим критериям среди ВВБ ТБ были выделены на 4 группы с различными видами ЛУ и рассчитана их доля за 12-летний период. Для изучения динамики структуры лекарственной устойчивости проведены аналогичные расчеты за три 4-летних периода с оценкой достоверности различий в сравниваемые периоды (таблица 1).

За исследованный период лекарственная чувствительность сохранялась немногим более чем у половины больных ТБ – 53,8% (95%ДИ 53,3-54,4%), причём их доля достоверно снижается с 55,4% (95%ДИ 54,6-56,2%) в 2010-2013 годах до 51,7% (95%ДИ 50,6-52,8%) в 2018-2021 годах.

Незначительная ЛУ, существенно не затрудняющая выбор комбинации ПТП (I РХТ), в виде МПУ встречалась редко – у 4,1% пациентов (95%ДИ 3,9-4,3%) (рисунок 2), и также имела тенденцию к снижению доли с 4,5% (95%ДИ 4,2-4,8%) в начале до 3,7% (95%ДИ 3,3-4,1%) в конце изучаемого периода. Более 90% больных с МПУ имели ЛУ к одному ПТП, включая 60 случаев за 12 лет (5,7% от МПУ) резистентности к фторхинолонам (при сохранении чувствительности к H и R).

Устойчивость к изониазиду при отсутствии устойчивости к рифампицину (показание для II РХТ) встречается только у одного из 10 больных ТБ (10,3%, 95%ДИ 10,0-10,6%) без существенной динамики за 12 лет. В этой группе устойчивость к основным ПТП резерва встречается редко: 2,1% к Fq и 4,1% к инъекционным ПТП.



Таблица 1

Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП по данным лабораторных регистров

Виды ЛУ	12 лет	2010	2014	2018	12 лет	2010 -	2014 -	2018 -	$p < 0,05$
		-	-	-		2013	2017	2021	
		2013	2017	2021		1	2	3	
<b>ТЛЧ</b>	<b>23486</b>	<b>10590</b>	<b>7124</b>	<b>5772</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	
<b>ЛЧ</b>	<b>12640</b>	<b>5869</b>	<b>3787</b>	<b>2984</b>	<b>53,8%</b>	<b>55,4%</b>	<b>53,2%</b>	<b>51,7%</b>	<b>p 1-2, p1-3</b>
<b>МПУ</b>	<b>1059</b>	<b>520</b>	<b>300</b>	<b>239</b>	<b>4,1%</b>	<b>4,5%</b>	<b>3,8%</b>	<b>3,7%</b>	<b>p 1-2, p1-3</b>
<i>из них МоЛУ</i>	961	475	271	215	90,7%	91,3%	90,3%	90,0%	
<i>ПЛУ</i>	98	45	29	24	9,3%	8,7%	9,7%	10,0%	
<i>Fq</i>	60	28	11	21	5,7%	5,4%	3,7%	8,8%	
<b>ИУ</b>	<b>2422</b>	<b>1133</b>	<b>679</b>	<b>610</b>	<b>10,3%</b>	<b>10,7%</b>	<b>9,5%</b>	<b>10,6%</b>	<b>p 1-2</b>
<i>из них HInj</i>	84	38	21	25	3,5%	3,4%	3,1%	4,1%	
<i>HFq</i>	35	15	6	14	1,4%	1,3%	0,9%	2,3%	
<i>HInjFq</i>	15	6	2	7	0,6%	0,5%	0,3%	1,1%	
<b>РУ/ИРУ</b>	<b>6392</b>	<b>2814</b>	<b>1991</b>	<b>1587</b>	<b>27,2%</b>	<b>26,6%</b>	<b>27,9%</b>	<b>27,5%</b>	<b>p 1-2</b>
<i>из них HR</i>	6144	2656	1944	1544	96,1%	94,4%	97,6%	97,3%	
<i>(H)RInj</i>	2134	914	711	509	33,4%	32,5%	35,7%	32,1%	
<b>РФУ</b>	<b>973</b>	<b>254</b>	<b>367</b>	<b>352</b>	<b>4,1%</b>	<b>2,4%</b>	<b>5,2%</b>	<b>6,1%</b>	<b>p 1-2, p1-3, p2-3</b>
<i>из них RFq</i>	6	4	0	2	0,6%	1,6%	0,0%	0,6%	
<i>RInjFq</i>	6	4	1	1	0,6%	1,6%	0,3%	0,3%	
<i>HRFq</i>	318	107	113	98	32,7%	42,1%	30,8%	27,8%	
<i>HRFqInj</i>	643	139	253	251	66,1%	54,7%	68,9%	71,3%	

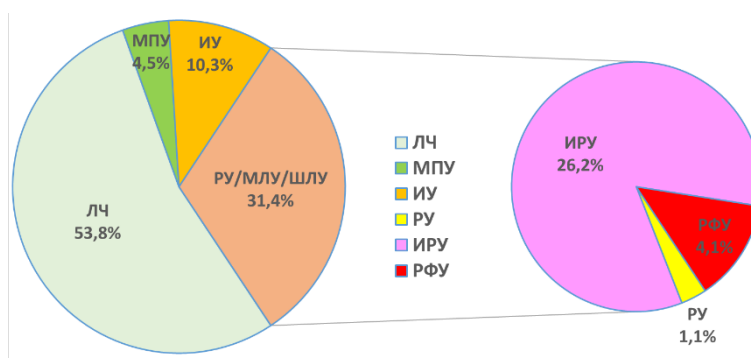


Рисунок 2. Доля больных ТБ с сочетаниями устойчивости к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (СЗФО, 2010-2021 гг., %).

Чаще всего, практически у каждого четвертого больного ТБ, встречается ЛУ, показанная для назначения IV РХТ: устойчивость к рифампицину при отсутствии данных об

устойчивости к фторхинолонам (27,2%, 95%ДИ 26,7-27,7%). В абсолютном большинстве случаев (96,1%, 95%ДИ 95,7-96,5%) устойчивость к R сочетается с устойчивостью к H, что подтверждает обоснованность рекомендации назначения IV РХТ при РУ. У каждого третьего больного РУ сочетается с устойчивостью к инъекционным ПТП (33,4%, 95%ДИ 32,4-34,4%).

Наиболее выраженный рост наблюдается в отношении доли сочетания ЛУ к рифампицину и фторхинолонам (показание для V РХТ): в 2,5 раза с 2,4% (95%ДИ 2,2-2,6%) в 2010-2013 годах до 6,1% (95%ДИ 5,6-6,6%). При этом отмечается ухудшение структуры ЛУ в этой группе – доля сочетания устойчивости HRFqInj в тех же временных периодах выросла с 54,7% (95%ДИ 49,8-59,8%) до 71,3% (95%ДИ 67,3-75,2%).

Проведено изучение частоты выявления устойчивости к различным ПТП в группах пациентов с разными видами ЛУ.

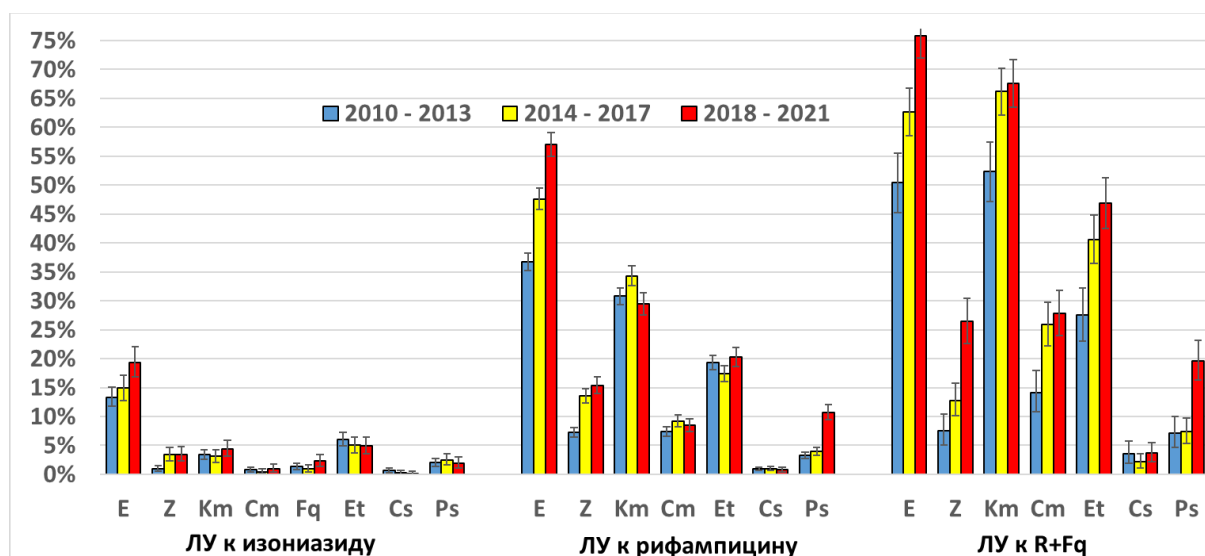
К группе МПУ (моно- и полирезистентность при отсутствии устойчивости к изониазиду и рифампицину) за 12 лет отнесены 1059 случаев, у которых чаще всего выявлялась устойчивость к стрептомицину 77,8% (95%ДИ 75,7-79,9%). Доля регистрации этой ЛУ снизилась с 83,1% в 2010-2013 годах до 72,0% в 2018-2021 годах, но следует отметить, что это связано в основном с отказом от применения стрептомицина в I РХТ и, соответственно, от рутинного применения ТЛЧ к S. В этой группе наибольший интерес представляет ЛУ к ПТП основного ряда, применяемым в I РХТ. ЛУ к этамбутолу встречается примерно у 1 из 10 пациентов. Отмечается рост доли ЛУ к пиперазиду с 4,0% в 2010-2013 годах до 13,4% в 2018-2021 годах, на что несомненно влияет увеличение проводимых ТЛЧ на жидких средах. Выявление ЛУ к препаратам резерва как правило не превышает 5%, за исключением этионамида (9,2% за 12-летний период), что не должно сильно мешать подбору эффективной комбинации ПТП для лечения пациента.

На рисунке 3 представлены результаты ТЛЧ к различным ПТП в группах, составленных по результатам тестирования к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. Устойчивость к S не представлена из-за высокого уровня (>80%) и снижения частоты проведения ТЛЧ к S.

В группе с устойчивостью к изониазиду при отсутствии устойчивости к рифампицину (ИУ) (показание для II РХТ) структура ЛУ вполне благоприятная. Доля ЛУ к ПТП составляет как правило менее 5% за исключением этамбутола, устойчивость к которому существенно выросла и в последние 4 года приблизилась к 20% уровню (19,3%, 95%ДИ 16,8-22,0%).

Наличие устойчивости к рифампицину даже при отсутствии ЛУ к фторхинолонам (группа РУ/ИРУ) заметно чаще сочетается с ЛУ к другим ПТП. Особенно интенсивно растёт

ЛУ к этамбутолу: в последние 4 года доля таких случаев достигла 57,0% (95%ДИ 55,0-59,1%), что резко ограничивает его применение в IV РХТ. У каждого третьего пациента выявляется устойчивость к Км/Ам, у каждого пятого – к этионамиду. В последние годы значительно выросла частота ЛУ к пиразинамиду (15,4%, 95%ДИ 13,9-16,9%) и аминосалициловой кислоте (10,7%, 95%ДИ 9,5-12,0%). Наиболее часто сохраняется чувствительность к циклосерину (ЛУ менее 1%).



**Рисунок 3.** Доля больных ТБ с устойчивостью к различным ПТП в группах с различными видами ЛУ в течение 2010-2013, 2014-2017 и 2018-2021 годов (СЗФО, %)

Развитие ЛУ к рифампицину в сочетании с фторхинолонами сопровождается высокой частотой ЛУ к другим ПТП, что может значительно затруднить подбор эффективной комбинации ПТП для V РХТ. Рост ЛУ к этамбутолу до 75,9% (95%ДИ 72,0-79,5%), к Км/Ам до 69,3% (95%ДИ 65,2-73,3%) и к этионамиду до 46,9% (95%ДИ 42,5-51,2%) резко затрудняет их использование в V РХТ. Значительно выросла частота устойчивости к пиразинамиду до 26,4% (95%ДИ 22,7-30,4%), к капреомицину до 27,8% (95%ДИ 24,0-31,8%), а также к аминосалициловой кислоте до 19,6% (95%ДИ 16,3-23,2%). Минимальный уровень ЛУ сохраняется к циклосерину (менее 4%).

Данные о выявленной РУ, пре-ШЛУ, а также о тестировании на наличии устойчивости к бедаквилину и/или линезолиду и её результатах по результатам ответов на запрос Минздрава России 30-6-1803 от 13.05.2022 г. представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

Сведения о тестировании больных туберкулёзом на лекарственную чувствительность и её результатах (по данным ответов на запрос Минздрава России 7-7/1123 от 30.12.2021)

	<i>ВВ</i>	<i>Рецидив</i>	<i>ПНКХТ</i>	<i>ППКХТ</i>	<i>Прочие</i>
РУ	494	204	235	84	76
ТЛЧ Fq	477	196	232	84	75
пре-ШЛУ	79	62	93	32	32
Тестировано на устойчивость к Bq	2	4	4	0	0
Выявлена устойчивость к Bq	0	0	1	0	0
Сохранена чувствительность к Bq	2	4	3	0	0
Тестировано на устойчивость к Lzd	25	30	43	9	30
Выявлена устойчивость к Lzd	2	0	2	0	1
Сохранена чувствительность к Lzd	23	30	41	9	29

Исходя из представленных данных с использованием каскадного анализа, была рассчитана частота лекарственной устойчивости по регистрационным группам (таблица 3).

**Таблица 3**

Доля пациентов различных регистрационных групп с различными видами лекарственной устойчивости (в соответствии с обновлёнными дефинициями)

<i>Вид устойчивости</i>	<i>ВВ</i>	<i>Рецидив</i>	<i>ПНКХТ</i>	<i>ППКХТ</i>	<i>Прочие</i>
РУ	34,5	72,3	87,0	59,2	72,4
пре-ШЛУ	5,7	22,9	34,9	22,5	30,9
НДШЛУ по бедаквилину	0,00	0,00	0,25		
НДШЛУ по линезолиду	0,05	0,00	0,16	0,00	0,10
НДШЛУ по бедаквилину и линезолиду	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
НДШЛУ в целом	0,05	0,00	0,41	0,00	0,10

Оценка готовности бактериологических лабораторий к внедрению клинических рекомендаций показала неудовлетворительные результаты. Лишь три субъекта (Архангельская, Калининградская области, г. Санкт-Петербург) делают ТЛЧ и к бедаквилину и к линезолиду. Не определяют лекарственную чувствительность ни к одному из указанных препаратов четыре субъекта: республики: Карелия, Коми, Вологодская и Псковская области. Противоречивые данные о ТЛЧ к линезолиду получены из Ненецкого АО.

Охват больных туберкулёзом с устойчивостью к рифампицину ТЛЧ к Fq был относительно высок и составил 97,4%. Что касается следующего каскада ТЛЧ, то охват больных туберкулёзом с устойчивостью к рифампицину и Fq ТЛЧ к бедаквилину составил лишь 3,4%, к линезолиду – 46,0%.

Готовность к определению лекарственной устойчивости МБТ к Fq с использованием МГМ также не высока; рекомендованный ВОЗ метод МГМ с определением лекарственной устойчивости к фторхинолонам (LPA) имеется в Архангельской, Ленинградской, Мурманской областях и г Санкт-Петербурге (хотя это не исключает наличия аналогичных отечественных тест-систем).

**Обсуждение.** Лекарственная чувствительность к изониазиду без устойчивости к рифампицину сравнительно невелика. Из этого можно вывести несколько гипотез, которые не проверяются данным исследованием, однако согласуются с ним: 1) химиопрофилактика латентной туберкулёзной инфекции с применением только лишь изониазида, которая широко применялась в последней четверти XX века, не приводила к формированию лекарственной устойчивости МБТ к нему; 2) это подтверждает отсутствие влияния изониазида на L-формы МБТ [17].

Высокий темп роста лекарственной устойчивости к фторхинолонам может быть связан с пандемией COVID-19 [18] и свидетельствует о необходимости проведения неотложных мероприятий по выполнению решения коллегии Роспотребнадзора «Об актуальных вопросах и путях решения проблемы антимикробной резистентности» [19-20]. На наш взгляд, одним из вариантов решения было бы ограничение применения антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда без непосредственного контроля со стороны медицинского работника.

Среди больных с лекарственной устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам наиболее высок темп прироста ЛУ к этамбутолу; в настоящее время его вряд ли возможно рекомендовать для применения в эмпирических схемах лечения больных, выделяющих МБТ, устойчивые к рифампицину, особенно у лиц молодого возраста [21, 22]. Также значительно ограничена вероятность успешного эмпирического применения канамицина и этионамида.

Данные о НДШЛУ, полученные на основании единичных значений, являются очень приблизительными как по причине того, что они обусловлены несколькими случаями выявленной устойчивости к линезолиду (случаев устойчивости к бедаквилину выявлено не было), так и по причине того, что они получены лишь из четырёх субъектов РФ. Впрочем, подобная ситуация наблюдается и в остальном мире: глобально во всех странах было выявлено 521 случай устойчивости к линезолиду (из них 84 – в России) и 744 случая устойчивости к бедаквилину (из них 75 – в России) [23]. При этом в большинстве стран мира определяются именно единичные случаи выявленной устойчивости к этим препаратам. Таким образом,

устойчивость к инновационным противотуберкулёзным препаратам в настоящее время не является массовым явлением. Следует отметить, что как в случае МЛУ МБТ и ШЛУ МБТ, вопрос о регистрации НДШЛУ МБТ был поднят ВОЗ. Мониторинг указанных единичных случаев выявленной устойчивости будет способствовать повышению внимания к проблеме, расширению сети лабораторий, осуществляющей тестирование к указанным препаратам. Судя по сложившейся тенденции и выходу клинических рекомендаций [10], регламентирующих тестирование к указанным препаратам, тестирование случаев устойчивости к бедаквину или линезолиду будет существенно расширено.

**Заключение.** Возможность применения схем лечения без включения противотуберкулёзных препаратов второго ряда в СЗФО ежегодно сужается. Высокий темп роста сочетанной устойчивости МБТ к рифампицину и фторхинолонам, сопровождающийся ростом сочетанной лекарственной устойчивости к другим ПТП, требует пересмотра эмпирических режимов химиотерапии и принятия неотложных мер по ограничению бесконтрольного доступа к фторхинолонам.

Частота ЛУ к этамбутолу ставит под сомнение целесообразность его эмпирического применения в случаях лечения туберкулёза с выявленной устойчивостью к рифампицину, особенно у лиц молодого возраста.

Система лабораторной диагностики туберкулёза в 2021 году не была готова к внедрению обновлённой редакции клинических рекомендаций из-за недостаточного охвата ТЛЧ к бедаквину или линезолиду, а также малой оснащённости бактериологических лабораторий рекомендованными ВОЗ системами молекулярно-генетической диагностики с возможностью диагностики локусов устойчивости к фторхинолонам.

Требуется проведение мониторинговых выездов с регионы СЗФО с привлечением специалистов по лабораторной диагностике туберкулёза.

### Список литературы

1. Yegian D, Vanderlinde RJ. A Quantitative Analysis of the Resistance of Mycobacteria to Streptomycin. *J Bacteriol.* 1948 Aug;56(2):177-86. doi: 10.1128/jb.56.2.177-186.1948.
2. Tsukamura M., Noda Y. Mutations to triple-drug-resistance in double-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antibiot (Tokyo).* 1957 Nov;10(6):260-4.
3. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference MMWR Recomm Rep. 1992 Jun 19;41(RR-11):51-7.

4. Villarino M.E., Geiter L.J., Simone P.M. The multidrug-resistant tuberculosis challenge to public health efforts to control tuberculosis. *Public Health Rep.* 1992 Nov-Dec;107(6):616-625.
5. Goble M., Iseman M.D., Madsen L.A., Waite D., Ackerson L., Horsburgh C.R. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med.* 1993 Feb 25;328(8):527-32. doi: 10.1056/NEJM199302253280802.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000-2004. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Mar 24;55(11):301-305
7. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021;14(2):235-248. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089.
8. WHO. Case definition for extensively drug-resistant tuberculosis. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006 Oct 20;81(42):408.
9. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO. – WHO/HTM/TB/2013.2.
10. Туберкулёз у взрослых. Клинические рекомендации КР-16. М., 2022:151
11. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). WHO, 2018:7.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М., 2015: 52.
13. Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н., Еремеева Н.И., Умпелева Т.В., Белоусова К.В., Кравченко М.А. Расчёт клинической и экономической эффективности алгоритмов этиологической диагностики туберкулёза. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2015;95(5):65-71. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-65-71
14. Туберкулёз у детей. Клинические рекомендации КР-507. М., 2022:111
15. Иванова М.А., Тюлькина Е.А., Люцко В.В. Заболеваемость туберкулезом среди детского населения Удмуртской республики в возрасте от 0 до 17 лет. *Современные проблемы науки и образования.* 2017; 6: 65.

16. Русакова Л.И., Галкин В.Б., Стерликов С.А. Микробиологическая диагностика туберкулёза в России в 2020 году: достижения и вызовы. // Медицинский альянс, 2021; 9(3): 12-21. doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-12-21.
17. Секин Е. Ю. L- трансформация микобактерий: свойства и способы культивирования L- форм. LAP LAMBERT Acad. Publ., 2011:108. ISBN 978-3-8454-3080-5.
18. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., Журавлева Е.В., Яцукова А.В. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с доковидным периодом: проспективное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2021;28(5):14-28. DOI: 10.25207/1608-62288-2021-28-5-14-28
19. Попова А.Ю., Костина М.А. Дорофеев В.Л., Плутницкий А.Н., Зверев В.В. Решение коллегии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «Об актуальных вопросах и путях решения проблемы антимикробной резистентности»: 11.
20. Михайлова Ю.В., Сошников С.С., Шикина И.Б., Бирагова О.К. Анализ влияния мероприятий противотуберкулезной службы на эпидемиологические показатели туберкулеза. Социальные аспекты здоровья населения. 2014; 6 (40).
21. Бурыхин В.С., Тестов В.В., Стерликов С.А. Возрастные и гендерные особенности первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;(3):271–286. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-271-286
22. Бутрина В.И., Люцко В.В. Роль медико-реабилитационных мероприятий в восстановлении функции дыхания при лечении рака лёгкого, вызванного туберкулёзным процессом. Фундаментальные исследования. 2014; 4(1): 252-255.
23. CSV files to download. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data> (Cited: 03.12.2022).
24. Загдын З.М., Нечаева О.Б., Яблонский П.К., Шикина И.Б., Соколович Е.Г. Предпосылки организационных преобразований в системе противодействия распространению сочетания ТБ/ВИЧ в России. М.: ФГБУ "ЦНИИОИЗ" МЗ РФ. 2022; 214 с . ISBN 978-5-94116-082-2



### References

1. Yegian D, Vanderlinde RJ. A Quantitative Analysis of the Resistance of Mycobacteria to Streptomycin. *J Bacteriol.* 1948 Aug;56(2):177-86. doi: 10.1128/jb.56.2.177-186.1948.
2. Tsukamura M., Noda Y. Mutations to triple-drug-resistance in double-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antibiot (Tokyo).* 1957 Nov;10(6):260-4.
3. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference *MMWR Recomm Rep.* 1992 Jun 19;41(RR-11):51-7.
4. Villarino M.E., Geiter L.J., Simone P.M. The multidrug-resistant tuberculosis challenge to public health efforts to control tuberculosis. *Public Health Rep.* 1992 Nov-Dec;107(6):616-625.
5. Goble M., Iseman M.D., Madsen L.A., Waite D., Ackerson L., Horsburgh C.R. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med.* 1993 Feb 25;328(8):527-32. doi: 10.1056/NEJM199302253280802.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000-2004. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Mar 24;55(11):301-305
7. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (2): 235–248 (In Russian)
8. WHO. Case definition for extensively drug-resistant tuberculosis. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006 Oct 20;81(42):408.
9. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO. – WHO/HTM/TB/2013.2.
10. Tuberkuloz u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii KR-16 [tuberculosis in adults. Clinical guidelines KR-16]. Moscow, 2022:151 (In Russian)
11. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). WHO, 2018:7.
12. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbudatelya [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Multidrug and Extensively Drug-Resistant Respiratory Tuberculosis]. Moscow, 2022:52 (In Russian)

13. Vakhrusheva D.V., Skorniyakov S.N., Yeremeyeva N.I., Umpeleva T.V., Belousova K.V., Kravchenko M.A. Raschot klinicheskoy i ekonomicheskoy effektivnosti algoritmov etiologicheskoy diagnostiki tuberkuloza [Calculation of clinical and economic efficiency of algorithms for the etiological diagnosis of tuberculosis]. Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]. 2015;95(5):65-71. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-65-71 (In Russian)
14. Tuberkuloz u detey. Klinicheskiye rekomendatsii KR-507 [Tuberculosis in children. Clinical guidelines KR-507]. Moscow, 2022:111 (In Russian)
15. Ivanova MA, Tyulkina EA, Lyutsko VV. Zabolevaemost' tuberkulezom sredi detskogo naseleniya Udmurtskoj respubliky v vozraste ot 0 do 17 let. [The incidence of tuberculosis among the children's population of the Udmurt Republic aged 0 to 17 years]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. [Modern problems of science and education]. 2017; 6: 65. (In Russian)
16. Rusakova L., Galkin V., Sterlikov S.. Microbiological diagnosis of tuberculosis in Russia in 2020: achievements and challenges // Medicinskij al'yans, 2021; 9(3): 12-21 (In Russ.). DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-12-21.
17. Sekin Ye. YU. L- transformatsiya mikobakteriy: svoystva i sposoby kul'tivirovaniya L-form : monografiya [L-transformation of mycobacteria: properties and methods of cultivation of L-forms]. LAP LAMBERT Acad. Publ., 2011: 108. ISBN 978-3-8454-3080-5 [LAP LAMBERT Acad. Publ., 2011: 108. ISBN 978-3-8454-3080-5] (In Russian).
18. Avdeyeva M.G., Kulbuzheva M.I., Zotov S.V., Zhuravleva Ye.V., Yatsukova A.V. Mikrobnyy peyzazh u gospital'nykh bol'nykh s novoy koronavirusnoy infektsiyey COVID-19, sravnitel'naya antibiotikorezistentnost' s dokovidnym periodom: prospektivnoye issledovaniye [Microbial landscape in hospital patients with novel coronavirus infection COVID-19, comparative antibiotic resistance with pre-Covid period: a prospective study]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2021;28(5):14-28. DOI: 10.25207/1608-62288-2021-28-5-14-28 (In Russian)
19. Popova A.YU., Kostina M.A. Dorofeyev V.L., Plutnitskiy A.N., Zverev V.V. Resheniye kollegii Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka «Ob aktual'nykh voprosakh i putyakh resheniya problemy antimikrobnoy rezistentnosti» [Decision of the Collegium of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare "On topical issues and ways to solve the problem of antimicrobial resistance"]: 11 (In Russian)

20. Mikhailova Yu.V., Soshnikov S.S., Shikina I.B., Biragova O.K. Analiz vliyaniya meropriyatij protivotuberkuleznoj sluzhby na epidemiologicheskie pokazateli tuberkuleza. [Analysis of the impact of TB service measures on epidemiological indicators of tuberculosis]. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. [Social aspects of population health]. 2014;6 (40). (In Russian)

21. Burykhin V.S., Testov V.V., Sterlikov S.A. Vozrastnyye i gendernyye osobennosti pervichnoy lekarstvennoy ustoychivosti mikobakteriy tuberkuloza [Age and gender characteristics of primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis]. Sovremennyye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoj statistiki [Modern problems of public health and medical statistics]. 2022;(3):271–286. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-271-286 (In Russian)

22. Butrina V.I., Lyutsko V.V. Rol' mediko-reabilitacionnyh meropriyatij v vosstanovlenii funkcii dyhaniya pri lechenii raka lyogkogo, vyzvannogo tuberkulyoznym processom. [The role of medical and rehabilitation measures in the restoration of respiratory function in the treatment of lung cancer caused by the tuberculosis process]. Fundamental'nye issledovaniya. [Basic research]. 2014; 4(1): 252-255.

23. CSV files to download. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data> (Cited: 03.12.2022).

24. Zagdyn Z.M., Nechaeva OB, Yablonsky P.K., Shikina I.B., Sokolovich E.G. Predposylki organizacionnyh preobrazovanij v sisteme protivodejstviya rasprostraneniyu sochetaniya TB/VICH v Rossii. [Background of organizational transformations in the system of countering the spread of the combination of TB/HIV in Russia]. M.: FSBI "TsNIIOIZ" Ministry of Health of the Russian Federation, - 2022, - 214 pages ISBN 978-5-94116-082-2

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах

**Галкин Владимир Борисович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-методического отдела ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4; e-mail: [ybgalkin@gmail.com](mailto:ybgalkin@gmail.com); ORCID 0000-0003-0672-2816; SPIN-код: 9601-5362.

**Стерликов Сергей Александрович** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации

здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: [sterlikov@list.ru](mailto:sterlikov@list.ru); ORCID: 0000-0001-8173-8055; SPIN-код: 8672-4853.

**Бельтюков Михаил Витальевич** – кандидат технических наук, старший научный сотрудник научно-методического отдела ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4; доцент кафедры Биотехнических систем ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина)». 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.5; e-mail: [mikebat@mail.ru](mailto:mikebat@mail.ru); ORCID 0000-0002-3364-561X.

#### Information about authors

**Galkin Vladimir Borisovich** – PhD in medical sciences, Leading Researcher in Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Russia. Ligovsky prospect, 2-4, St. Petersburg, 191036, Russia; e-mail: [vbgalkin@gmail.com](mailto:vbgalkin@gmail.com); ORCID 0000-0003-0672-2816; SPIN-код: 9601-5362

**Sterlikov Sergey Aleksandrovich** – PhD in medical sciences, Chief Researcher in Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation. Dobrolyubova str. 11, Moscow, 127254, Russia, e-mail: [sterlikov@list.ru](mailto:sterlikov@list.ru); ORCID: 0000-0001-8173-8055; SPIN: 8672-4853.

**Belyukov Mikhail Vitalievich** – PhD in technical sciences, Senior Researcher in Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Russia. Ligovsky prospect, 2-4, St. Petersburg, 191036, Russia; assistant professor chair of Bioengineering Systems Saint-Petersburg Electrotechnical University “LETI”, Professora Popova str.5, St. Petersburg, 197022, Russia; e-mail: [mikebat@mail.ru](mailto:mikebat@mail.ru); ORCID 0000-0002-3364-561X.

Статья получена: 02.01.2023 г.  
Принята к публикации: 29.03.2023 г.