

Современные возможности патогенетической медикаментозной терапии туберкулеза

С.В.Смердин^{1,2}, М.В.Вершинина^{1,2} ✉, М.А.Плеханова^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»: 141132, Россия, Московская обл., Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, 7

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

Резюме

Возможности химиотерапии туберкулеза существенно ограничены проблемой множественной лекарственной устойчивости возбудителя, при этом фтизиатры вынуждены возвращаться к необходимости применения патогенетических методов лечения. Практикующий врач оказывается перед сложным выбором между целесообразностью и даже необходимостью назначения патогенетической терапии и риском назначения препаратов, эффективность и безопасность которых не доказаны. **Целью** работы явилось ознакомление врачей с принципами назначения препаратов патогенетической терапии, включенных в действующую версию клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых». **Заключение.** Сегодня в арсенале фтизиатрической службы имеются препараты различных фармакологических групп, способные оказать влияние на патогенез туберкулеза, что получило высокий уровень доказательности по результатам экспериментальных и клинических исследований. Появление новых данных должно найти отражение в следующих версиях клинических рекомендаций.

Ключевые слова: туберкулез, медикаментозная терапия, патогенетическая терапия.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования при подготовке статьи.

Благодарности. Публикация статьи осуществляется при финансовой поддержке компании «МЛК».

© Смердин С.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Смердин С.В., Вершинина М.В., Плеханова М.А. Современные возможности патогенетической медикаментозной терапии туберкулеза. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 714–722. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-714-722

Modern capabilities of pathogenetic drug therapy of tuberculosis

Sergey V. Smerdin^{1,2}, Mariya V. Vershinina^{1,2} ✉, Mariya A. Plekhanova^{1,2}

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”: ul. Dubki 7, pos. Zdravnitsa, Mytishchi, Moscow region, 141132, Russia

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

Abstract

The problem of multidrug resistant pathogens has significantly limited the capabilities of tuberculosis chemotherapy, reinstating the need for pathogenetic treatment methods in phthysiology. The practitioner is faced with a difficult choice between the expediency and even necessity of prescribing drugs for pathogenetic therapy and the risk of prescribing drugs whose effectiveness and safety have not been proven. **The aim** of the work was to familiarize doctors with the principles of prescribing pathogenetic therapy included in the current version of the clinical recommendations “Tuberculosis in adults”. **Conclusion.** Today, the phthysiological service has drugs of various pharmacological groups in its toolkit that can influence the pathogenesis of tuberculosis and have a high level of evidence from pre-clinical and clinical studies. The new data should be reflected in future versions of the clinical guidelines.

Key words: tuberculosis; drug therapy; pathogenetic therapy.

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

Funding. The authors declare that no external funding was provided for the study.

Acknowledgments. The article is published with the financial support of the MLK company.

© Smerdin S.V. et al., 2025

The authors declare that they received no external funding for the preparation of this article.

For citation: Smerdin S.V., Vershinina M.V., Plekhanova M.A. Modern possibilities of pathogenetic drug therapy of tuberculosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 714–722 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-714-722

Триумфальное шествие противотуберкулезных химиопрепаратов, начало которому положено в 1943 г. при открытии пенициллина, а затем и стрептомицина, до середины XX века позволяло надеяться на полную победу над туберкулезом. Однако после открытий Александра Флеминга и Зельмана Ваксмана прошло совсем немного времени, и проблема множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя существенно ограничила возможности химиотерапии туберкулеза, возвращая фтизиатров к необходимости применения патогенетических методов лечения [1].

В соответствии с традициями отечественной медицины к патогенетической терапии туберкулеза относятся не только медикаментозные, но и немедикаментозные методы лечения, такие как диетотерапия, психологическая коррекция, климатотерапия и т. д. Не вызывает сомнения, что правильное применение этих методов повышает неспецифическую резистентность организма и забывать о них ни в коем случае не следует [2].

Если говорить о фармакотерапии туберкулеза, приходится признать существование определенных разногласий в отношении терминологии и классификационных подходов. С точки зрения авторов рациональным является выделение собственно *химиотерапии*, а также *терапии сопровождения*, направленной на предупреждение и коррекцию побочных реакций химиотерапевтических препаратов, *симптоматической терапии*, целью которой является купирование отдельных симптомов заболевания, и собственно *патогенетической, или адьювантной* терапии, целью которой является устранение или подавление механизмов болезни и усиление процессов саногенеза [3].

В клинической практике врачами-фтизиатрами широко использовались разнообразные лекарственные препараты, позиционируемые как потенциально эффективная патогенетическая терапия. На российском рынке представлены и продаются около сотни субстанций под общим наименованием «иммуномодуляторы» [4]. Кроме того, в публикациях, посвященных патогенетической терапии туберкулеза, упоминаются препараты других групп: противовоспалительные, антигипоксанты, антиоксиданты, десенсибилизирующие и дезинтоксикационные, ангиопротекторы, протеолитические ферменты, витамины и т. д. Как правило, доказательная база эффективности этих препаратов строится на результатах небольших пост-регистрационных исследований, и только для некоторых из этих препаратов было убедительно доказано влияние на патогенез туберкулеза. Разумеется, применение препаратов с недоказанной эффективностью противоречит принципам доказательной медицины, не только приводит к полипрагмазии, при которой увеличивается риск нежелательных реакций, но и оказывает существенное влияние на стоимость лечения.

Тем не менее поиск эффективных лекарственных средств, способных повлиять на патогенез туберкулеза, является актуальнейшей проблемой фтизиатрии. Первые публикации, посвященные иммунотропной терапии туберкулеза, появились еще в середине 1950-х годов [5]. Сегодня внимание исследователей

сосредоточено на поиске препаратов, которые способны точно и предсказуемо влиять на сложные взаимодействия между возбудителем заболевания и иммунной системой пациента и обеспечивать эффективную иммунную реактивность, не увеличивая активность воспаления и степень повреждения тканей. Это направление в зарубежной литературе получило название «стратегия терапии хозяина» (*Host-Directed Therapy* – HDT) [6]. Нередко речь идет об изучении свойств препаратов, применяемых для лечения заболеваний, не имеющих никакого отношения к туберкулезу. В ряду потенциальных кандидатов на HDT стоят статины, макролиды, ингибиторы янус-киназы, нестероидные противовоспалительные средства, лоперамид, метформин, витамин D, амброксол, глутатион, талидомид, ингибиторы тирозинкиназы и многие другие давно известные препараты. Не исключено, что в этом ряду окажутся и те молекулы, которые уже применяются в российской клинической практике, но еще не имеют достаточной доказательной базы. Пока изучение возможностей HDT носит преимущественно фундаментальный характер и не выходит за пределы фармакологических лабораторий и доклинических исследований. Таким образом, практикующий врач оказывается перед сложным выбором между целесообразностью и даже необходимостью назначения патогенетической терапии и риском назначения препаратов, эффективность и безопасность которых не доказана. Для решения этой задачи ведущими экспертами профессиональных сообществ был проанализирован огромный массив данных, и результаты этого анализа нашли отражение в клинических рекомендациях.

Далее будет подробно рассмотрено каждое направление патогенетической медикаментозной терапии, которое составители сочли возможным включить в действующую версию клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» (пересмотр 2024 г.) [7].

Глюкокортикостероиды

В 1950 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена биохимику *Эдуарду Кендаллу* «за открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов». К этому времени кортизон и кортизол были не только выделены и изучены, но и получили первый опыт клинического применения. В 1948 г. ревматолог *Филипп Хенч*, разделивший с *Кендаллом* Нобелевскую премию, успешно применил кортизон у пациентов ($n = 14$) с ревматоидным артритом.

Новые препараты (преднизолон, гидрокортизон, триамцинолон, дексаметазон) быстро выходили на фармацевтический рынок и поначалу вызывали бурю энтузиазма. Глюкокортикостероиды (ГКС) казались универсальным лекарством, они действительно обладают многочисленными фармакологическими эффектами (противовоспалительным, иммуносупрессивным, жаропонижающим, обезболивающим, мембраностабилизирующим, противоаллергическим, противошоковым и т. п.).

Период, когда ГКС считались не только эффективным, но и безопасным лекарством, быстро закончился. Вскоре стало очевидно, что помимо положительного влияния на организм, препараты могут привести к многочисленным нежелательным реакциям, особенно при длительном и бесконтрольном применении. Репутацию гормональных препаратов надолго испортила стероидофобия, возникшая и среди врачей, и среди пациентов. Последствия “*horror cortisone*” («кортизонового ужаса») актуальны по сей день. Пульмонологам до сих пор приходится выслушивать упреки пациентов с бронхиальной астмой, что в свое время их «подсадили на гормоны», хотя речь идет не о тяжелых ятрогениях, связанных с длительным применением системных ГКС, а о назначении практически безопасных ингаляционных форм препаратов.

Нежелательные явления при назначении ГКС условно делятся на 2 группы:

- связанные с экзогенным гиперкортицизмом, который возникает в ходе лечения;
- вызванные угнетением функции коры надпочечников при отмене препаратов после их длительного применения.

Знаменитый советский клиницист профессор *Е.М. Тареев*, высоко оценивая роль ГКС, говорил о необходимости пройти «между Сциллой и Харибдой», т. е. подавить активность болезни и в то же время избежать осложнений. Противовоспалительное действие ГКС имеет обратную сторону в виде угнетения пролиферации лимфоидной ткани и влияния на клеточный иммунитет. При приеме ГКС тормозится образование и нарушается кинетика Т-лимфоцитов, при которой снижается их цитотоксическая активность, что препятствует взаимодействию иммуноглобулинов с туч-

ными клетками и макрофагами, ингибируется высвобождение из них биологически активных веществ. Вследствие такого влияния гормонов на организм резко подавляется сопротивляемость его инфекции, в т. ч. туберкулезу.

Несмотря на определенные риски и мощное противовоспалительное действие системных ГКС, обоснована целесообразность их использования у пациентов с туберкулезом в тех клинических ситуациях, когда необходимо быстро подавить гипертрофические явления и снизить экссудацию. Прежде всего речь идет о туберкулезном поражении центральной нервной системы – туберкулезном менингите, при котором назначение ГКС значительно повышает выживаемость пациентов. Доказана эффективность применения ГКС при туберкулезном плеврите и туберкулезном перикардите. Возможно эффективное и безопасное применение ГКС у пациентов с сочетанием туберкулеза и инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), принимающих антиретровирусную терапию.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства современных ГКС существенно различаются, поэтому важной задачей клинициста является выбор максимально эффективного препарата с наименьшим риском развития побочных эффектов (см. таблицу).

При проведении клинических исследований, посвященных лечению туберкулеза, в качестве исследуемого препарата, как правило, использовался преднизолон, что дало возможность включить именно этот препарат в клинические рекомендации. Согласно рекомендациям, ГКС должны применяться по строгим показаниям и при условии наличия адекватного режима химиотерапии, а расширение показаний воз-

Таблица
Table
Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of modern corticosteroids

Препарат ГКС	Период полужизни, ч		Противовоспалительная активность	Эквивалентная доза, мг*	Подавление секреции АКТГ	Минералокортикоидная активность	Диабетогенность	Пороговая доза для развития синдрома Кушинга, мг / сут	Местная активность
	в плазме	в тканях							
Короткого действия									
Кортизон	0,5	8–12	0,8	25–35	1	0,8	0,8	30	0
Гидрокортизон	1,5	8–12	1	20–30	1	1	1	30	1
Средней продолжительности действия									
Преднизон	1,0	24–36	4	5	4	0,3	4	10	0
Преднизолон	3–4	24–36	4	5	4	0,3	4	10	4
Метилпреднизолон	3–4	24–36	5	4	4	0	4	8	5
Длительного действия									
Триамцинолон	> 3–4	28–48	5	4	5	0	6	8	10
Дексаметазон	> 5	36–54	30	0,75	35	0	30	2	10
Бетаметазон	> 5	36–54	25–40	0,75	–	0	–	2	10

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; АКТГ – адренкортикотропный гормон; за единицу противовоспалительной минералокортикоидной и местной активности принята таковая для гидрокортизона; * – приводятся дозы для перорального приема: при парентеральном введении дозы для различных синтетических глюкокортикостероидов увеличиваются в 4–10 раз.

Note: the unit of anti-inflammatory mineralocorticoid and local activity is that of hydrocortisone; *, doses for oral administration are given: doses for synthetic corticosteroids increase by 4 – 10 times with parenteral administration.

можно только индивидуально по решению врачебной комиссии. Вопрос о дозе и длительности применения ГКС решается в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Интерферон-гамма человеческий рекомбинантный

Интерфероны (IFN) представляют собой эндогенные медиаторы полипептидной природы, относящиеся к группе цитокинов, — молекул, которые обеспечивают межклеточное взаимодействие и участвуют в формировании защитных реакций организма и регуляции нормальных физиологических функций.

Задолго до обнаружения IFN было известно явление интерференции (взаимного подавления) вирусов, которое заключается в невосприимчивости животных, инфицированных вирусом одного типа, к вирусам другого типа. Предполагается, что данный феномен можно объяснить наличием некоего эндогенного фактора, который швейцарский ученый *Жан Линдеман* в шутку назвал «интерфероном». Действительно, в 1957 г. английскими вирусологами *Аликом Айзексом* и *Жаном Линдеманном* опубликованы 2 статьи, посвященные открытию и изучению белка IFN. В июне 1960 г. ученые приняли участие в первом успешном клиническом испытании IFN, выделенного от обезьян, предварительно заразив себя вирусом Коксаки. Чистые биологически активные человеческие лейкоцитарные IFN были выделены только в 1977 г., после чего началось их широкое клиническое применение. Революционный поворот произошел в начале 1980-х годов после клонирования генов IFN мыши и человека, получения рекомбинантных молекул, полностью повторявших биологические свойства природных цитокинов.

За время, прошедшее с момента открытия IFN, были обнаружены и изучены > 20 видов этих белков. Сначала они были классифицированы по клеткам-продуцентам: лейкоцитарный (IFN- α), фибробластный (IFN- β) и иммунный (IFN- γ). На сегодняшний день IFN подразделяются на 3 типа в зависимости от физико-химических характеристик, механизма действия и иммуногенных свойств. IFN I типа (α , β , ω , ϵ) продуцируются и секретируются большинством клеток организма в ответ на действие вирусов и некоторых других агентов. К IFN II типа относится IFN- γ , который синтезируется только клетками иммунной системы, включающими натуральные киллеры (NK-клетки), Т-хелперы и Т-супрессоры. К III типу относится недавно открытый IFN- λ .

IFN- γ является важнейшим провоспалительным цитокином, определяющим формирование иммунитета против *Mycobacterium tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий за счет усиления антиген-зависимого иммунного ответа и активации макрофагов [8]. Мы не будем детально останавливаться на роли IFN- γ в реализации иммунного ответа при туберкулезе, она хорошо изучена в фундаментальных исследованиях, ей посвящены многочисленные публикации. Прочитаем только информацию из инструкции по применению рекомбинантного

IFN- γ , производимого в России под торговым названием Ингарон: «IFN- γ ингибирует В-клеточный ответ, IL-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена, является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам. Отменяет супрессивный эффект IL-4 на IL-2-зависимую пролиферацию и генерацию лимфокинактированных киллеров, активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов C2 и C4 компонентов системы комплемента. В отличие от других IFN, повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости как I-го, так и 2-го классов на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым повышается эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами».

Остается открытым вопрос о точных причинах и механизмах развития дефицита IFN- γ , который закономерно ассоциируется с риском развития активного туберкулезного процесса. Существует гипотеза, что лица с генетически детерминированным дефицитом IFN- γ более восприимчивы к туберкулезной инфекции, а сам инфекционный процесс протекает в более тяжелой, нередко генерализованной форме [9]. Описан механизм подавления синтеза эндогенного IFN- γ за счет выработки *M. tuberculosis* фермента цинк-металлопротеазы [10]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что снижение уровня IFN- γ при взаимодействии с возбудителем туберкулеза происходит в результате истощения клеток лимфоцитарно-макрофагального звена, что более характерно для хронического неблагоприятного течения туберкулеза [11]. Фундаментальные исследования, посвященные изучению IFN- γ при туберкулезном процессе, продолжаются и сегодня, но уже к началу 2000-х годов были получены убедительные данные о клинической эффективности IFN- γ при лечении пациентов с туберкулезом и целесообразности включения препаратов рекомбинантного IFN- γ в схемы комплексного лечения больных. При дефиците эндогенного IFN- γ такая терапия является вариантом заместительной терапии.

Поскольку в клинической практике отсутствует возможность рутинного определения концентрации IFN- γ , при назначении препарата необходимо учитывать характеристику туберкулезного процесса и фазу лечения. Показания к назначению IFN- γ определены клиническими рекомендациями следующим образом: «... в интенсивную фазу лечения с целью ускорения рассасывания инфильтративных изменений, заживления деструкций при туберкулезе с выраженным экссудативным типом воспаления, а также в фазу продолжения при сохранении деструктивных изменений, независимо от сопутствующих заболеваний, за исключением аутоиммунных заболеваний».

Отмечено также, что рекомбинантный IFN- γ эффективен не только при туберкулезе, показаниями к его назначению являются также хронические вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, герпесвирусная инфекция, онкологические заболевания. Во всех этих

случаях, как и при туберкулезе, IFN- γ применяется исключительно в составе комплексной терапии.

Во фтизиатрической практике используется лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения в различных дозировках: 100, 500 тыс. МЕ, 1 и 2 млн МЕ. Рекомендуемая схема введения для взрослых пациентов – 500 тыс. МЕ ежедневно или через день, курс лечения 1–3 мес., через 1–2 мес. курс можно повторить [12].

Противопоказаниями к применению рекомбинантного IFN- γ являются беременность, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, индивидуальная непереносимость. Препарат хорошо переносится, однако пациенты могут отмечать локальную болезненность и гиперемию в месте введения, а применение высоких доз > 1 млн МЕ может сопровождаться развитием гриппоподобного синдрома, как правило, фармакологическая коррекция при этом не требуется.

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия (глутоксим)

Глутоксим является представителем нового класса лекарственных средств – иммунорегуляторных пептидов. Новизна эта относительна, поскольку первый антимикробный пептид эндогенного происхождения был выделен *Александром Флемингом* еще в 1922 г. и теперь всем хорошо известен под названием лизоцим.

На сегодняшний день известно > 1 тыс. молекул эндогенных антимикробных пептидов, которые экспрессируются клетками различных тканей, присутствуют в биологических жидкостях человека и выполняют функцию молекул-эффекторов врожденного иммунитета. Иммунозащитные пептиды обладают широким спектром биологических свойств – от прямого разрушения клеточной мембраны микроорганизма до модулирования иммунных и других биологических реакций организма-хозяина. В более широком понимании эти молекулы способны определять и уничтожать не содержащие холестерин негативно заряженные чужеродные мембраны, в т. ч. измененные или раковые клетки, поэтому они весьма перспективны для адьювантной терапии не только при лечении инфекционных болезней, но и в онкологии [13].

В последние десятилетия интенсивно развивается направление, связанное с разработкой синтетических аналогов природных иммунозащитных пептидов [14]. Большинство таких молекул было получено методами комбинаторной химии с применением элементов компьютерного моделирования. За счет химической модификации исследователи добиваются увеличения антибактериальной активности, специфичности, стабильности и снижения токсичности иммунозащитных пептидов к собственным клеткам макроорганизма. Исторически промышленный выпуск пептидов был ограничен особенностями технологий их производства и сопутствующими высокими расходами, однако на сегодняшний день в коммерческой разработке различных фармацевтических компаний по всему миру находятся десятки перспективных молекул, которые в будущем могут дополнить или даже заменить стандартную антибактериальную терапию.

Во фтизиатрической практике широко применяется препарат глутоксим (международное наименование – глутамил-цистеинил-глицин динатрия). Глутоксим представляет собой синтетический гексапептид с дисульфидной связью и является фармакологическим аналогом окисленного глутатиона. Антиоксидантные свойства глутатиона хорошо известны, еще в середине XX века интерес исследователей к давно известной молекуле, содержащей глутаминовую кислоту, глицин и цистеин, обусловил понимание процессов ферментативной детоксикации перекиси водорода – вредного побочного продукта клеточного метаболизма. Глутатион содержится во всех тканях млекопитающих как наиболее распространенный небелковый тиол, защищающий от окислительного стресса, и существует в восстановленной тиоловой (GSH) и окисленной дисульфидной (GSSG) формах. Соотношение GSH / GSSG является важнейшим индикатором оксидативного стресса, а изменения в этой паре коррелируют с многочисленными клеточными процессами, включая дифференцировку, пролиферацию и апоптоз клеток, и, возможно, играет значительную роль в процессе старения и развитии возрастных заболеваний. Доказано, что при хронических заболеваниях легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз, длительно существующий оксидативный стресс приводит к истощению запасов глутатиона в альвеолах и легких и последующим нарушениям в системе легочного сурфактанта [15].

Препарат глутоксим был синтезирован в 1994 г. в Санкт-Петербурге российскими учеными под руководством профессора *Л.А. Кожемякина* и является первым представителем тиопоэтинов, обладающих эффектами системных цитопротекторов, иммуномодуляторов и гемопоэтических факторов. Многогранность внутриклеточных регуляторных эффектов глутоксима определяет показания к его применению – это заболевания, ведущими патогенетическими механизмами развития которых являются гипоксия, цитолиз и нарушение соотношения процессов пролиферации и дифференцировки клеток [16], в т. ч. тяжелые, распространенные формы туберкулеза различной локализации (в составе комплексной терапии); туберкулез, резистентный к лекарственной терапии; профилактика обострений хронического гепатита у больных туберкулезом на фоне противотуберкулезной терапии и лечение токсических осложнений противотуберкулезной терапии [17].

Востребованность глутоксима во фтизиатрической практике связана прежде всего с его способностью воздействовать на макрофагально-фагоцитарную систему. Препарат способствует активации рецепторов цитокинов, за счет которой фагоцитоз приобретает завершенный характер. Оказавшиеся вне клеток микобактерии становятся доступными для химиопрепаратов. Потенцирование эффекта противотуберкулезных препаратов изучалось и при экспериментальных, и при клинических исследованиях. Была доказана способность глутоксима восстанавливать чувстви-

тельность *M. tuberculosis* к изониазиду за счет инициации реакции трансформации изониазида в фармакологически активную форму [18]. Эффективность и безопасность применения глутоксима в составе комплексной терапии туберкулеза, в т. ч. при внелегочных процессах, неоднократно изучались в клинических исследованиях [19, 20], результаты которых отражены непосредственно в инструкции по применению препарата в разделе «Особые указания».

Глутоксим выпускается в виде раствора для инъекций в двух дозировках: 10 мг в 1 мл и 30 мг в 1 мл в ампулах по 1 или 2 мл и может применяться подкожно, внутримышечно и внутривенно. Согласно инструкции по применению, при туберкулезе препарат назначается внутримышечно по 60 мг 1 раз в сутки ежедневно в первые 10 дней, а в последующие 20 дней — внутримышечно по 60 мг через день. При необходимости проводят повторный курс лечения через 1–6 мес.

Противопоказаниями к применению препарата являются повышенная чувствительность к его компонентам, беременность и период лактации. В качестве побочных эффектов производителями отмечаются возможность повышения температуры тела (37,1–37,5 °С) и болезненность в месте введения препарата.

Изучение фармакологических свойств и потенциальных возможностей глутоксима как синтетического иммунозащитного пептида продолжается сегодня в лабораториях и клиниках разных стран.

Таурактант (сурфактант)

Легочный сурфактант представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия легких, который синтезируется альвеолоцитами 2-го типа (А-II). Хорошо известно, что главной функцией сурфактанта является обеспечение механики дыхания. Еще в начале XX века было доказано, что легочный сурфактант снижает поверхностное натяжение альвеол и препятствует их спадению во время выдоха, а несколько десятилетий спустя установлено, что дефицит сурфактанта является непосредственной причиной развития респираторного дистресс-синдрома. Уменьшение количества сурфактанта, а также изменения его состава были описаны при многих заболеваниях легких, в т. ч. при туберкулезе [21].

Относительно недавно интерес исследователей привлекли защитные и барьерные свойства сурфактанта и его участие во врожденном и адаптивном локальном иммунитете легочной ткани [22]. Особый интерес представляют свойства сурфактант-ассоциированных белков SP-A и SP-D, которые проявляют разные модулирующие действия. Так, SP-D обладает противовоспалительными свойствами, а SP-A — как провоспалительным, так и противовоспалительным эффектами.

Первые успешные попытки применения экстракта легкого крупного рогатого скота у детей, а затем и у взрослых пациентов, были осуществлены только в 1990-х годах. В настоящее время существуют синтетические и природные препараты сурфактанта

Синтетические препараты конструируются из синтетических или выделенных из природных источников фосфолипидов, они плохо взаимодействуют с водной поверхностью альвеолярного эпителия и пока не продемонстрировали преимуществ перед природными препаратами.

Препараты из природных источников разделены на модифицированные и немодифицированные. Модифицированные препараты получают путем добавления тех или иных компонентов к очищенным липидным экстрактам лаважной жидкости или ткани легкого крупного рогатого скота или свиньи. Немодифицированные препараты, в т. ч. отечественный препарат Сурфактант-БЛ, получают из лаважа легкого телят или мелконарузанного легкого крупного рогатого скота. Эти препараты обладают высокой активностью как в отношении снижения поверхностного натяжения, так и в проявлении защитных и иммуномодулирующих свойств [23].

Изучение целесообразности применения сурфактанта при туберкулезе проводилось в России под руководством профессора *В.В.Ерохина*. Регистрации препарата предшествовали многолетние пилотные клинические исследования, в результате которых были получены данные об эффективности и безопасности применения препарата у больных туберкулезом, и в 2008 г. Сурфактант-БЛ был разрешен для использования в комплексной терапии туберкулеза легких. В дальнейшем данные исследователей были подтверждены и значительно расширены при выполнении многоцентровых клинических исследований [24]. Также отмечена хорошая переносимость препарата Сурфактант-БЛ и его высокая безопасность [25].

Согласно инструкции по применению, препарат Сурфактант-БЛ применяется в комплексной терапии туберкулеза легких как у впервые выявленных больных, так и при рецидиве заболевания, при инфильтративной (с распадом и без распада) или кавернозной клинической форме, в т. ч. при наличии лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, вплоть до МЛУ [26]. Составителями клинических рекомендаций уточняются показания к назначению препарата, при этом указывается, что наиболее целесообразным является его применение при распространенном инфильтративном или диссеминированном туберкулезе легких, независимо от лекарственной чувствительности возбудителя, с формированием крупных (> 4 см) и / или множественных (> 2) деструкций, казеозной пневмонии.

Сурфактант-БЛ выпускается в виде лиофилизата для приготовления эмульсии для эндотрахеального, эндобронхиального и ингаляционного введения, в 1 флаконе содержится 25 и 75 мг препарата. Перед использованием препарат разводится в 2,5 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

Ингаляции проводятся за 1,5–2 ч до или 1,5–2 ч после приема пищи. Для проведения ингаляций используются ингаляторы компрессорного типа, позволяющие распылять небольшие объемы лекарств и снабженные приспособлением, который позволяет прекращать подачу препарата во время выдоха.

До введения препарата необходимо провести тщательную санацию трахеобронхиального дерева, предварительно приняв меры для улучшения дренирования мокроты: вибромассаж, постуральная терапия и мукоактивные препараты, которые необходимо назначать за 3–5 дней до начала терапии препаратом Сурфактант-БЛ при отсутствии противопоказаний к их назначению. При наличии большого количества мокроты перед ингаляцией следует тщательно ее откашлять, при необходимости – предварительно сделать ингаляцию бронхорасширяющего препарата.

Лечение туберкулеза легких проводится путем многократных ингаляций препарата Сурфактант-БЛ в составе комплексной терапии на фоне полностью развернутой терапии противотуберкулезными препаратами, т. е. когда пациенту эмпирически или на основе данных о лекарственной чувствительности возбудителя подобран режим химиотерапии, а препараты в назначенной дозе и комбинации хорошо переносятся больным – только тогда больному назначается эмульсия препарата Сурфактант-БЛ в ингаляциях в дозе 25 мг на 1 введение по следующей схеме: первые 2 нед. – по 5 раз в неделю; последующие 6 нед. – по 3 раза в неделю (через 1–2 дня). Продолжительность курса 8 нед. (28 ингаляций), суммарная доза препарата – 700 мг. В процессе курса лечения препаратом Сурфактант-БЛ можно по показаниям отменять (заменять) противотуберкулезные препараты. Химиотерапия продолжается и после завершения курса лечения указанным препаратом.

Противопоказаниями для назначения препарата Сурфактант-БЛ при туберкулезе легких являются склонность к кровохарканью и легочным кровотечениям, возраст до 18 лет (т. к. клинические исследования в этой группе не проводились), а также синдром утечки воздуха (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема). При наличии этих событий в анамнезе, а также пациентам с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа препарат необходимо назначать с осторожностью, т. к. у большинства пациентов при сурфактант-терапии отмечается снижение сахара в крови и иногда требуется коррекция дозы инсулина.

В качестве побочных эффектов производителями препарата отмечается возможность проявления аллергической реакции в виде субъективного затруднения дыхания и кратковременной сосудистой реакции в виде покраснения кожных покровов (1 : 200 случаев), при этом введение препарата необходимо прекратить.

При лечении туберкулеза легких у 60–70 % больных после 3–5 ингаляций происходит существенное увеличение объема отделяемой мокроты или появляется мокрота, которой до начала ингаляций не было. Также отмечается эффект «легкого отхождения мокроты», при этом значительно снижается интенсивность и болезненность кашля, улучшается переносимость физической нагрузки. Эти объективные изменения и субъективные ощущения являются проявлением прямого действия препарата и не являются побочными реакциями.

Заключение

История медицины свидетельствует, что даже великие открытия, которые сейчас представляются нам бесспорными, нередко проходили очень трудный путь к признанию, и наоборот, сегодняшняя спасительная «панацея» может оказаться пустышкой и будет благополучно забыта следующими поколениями. В данной лекции авторами сознательно ограничен перечень препаратов патогенетической терапии теми лекарственными средствами, которые были включены в действующую версию клинических рекомендаций. Множество интереснейших препаратов, преимущественно отечественных разработок, по формальным причинам сегодня остались «за бортом» доказательной медицины. Однако следуя за международными стандартами, опирающимися на результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований, не хотелось бы терять опыт российских ученых – химиков, фармакологов, биологов, клиницистов, работающих в ведущих научно-исследовательских учреждениях страны.

Вопрос этот неоднозначен и с организационной точки зрения, ведь у некоторых препаратов, не вошедших в клинические рекомендации, в инструкции по применению в качестве показания прямо указана туберкулезная инфекция. Не вполне определен статус обязательности выполнения всех положений клинических рекомендаций, особенно когда эти рекомендации нужно применить у конкретного пациента. Решение по-прежнему остается за лечащим врачом, а в сложных случаях – за коллегиальным мнением консилиума либо врачебной комиссии. Однако необходимость в эффективной патогенетической терапии туберкулеза несомненна и появление новых данных, а возможно, переосмысление уже известных фактов, обязательно найдут отражение в следующих версиях клинических рекомендаций.

Литература

1. Наумов А.Г., Павлушин А.В. Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: есть ли шанс победить? *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 100–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108.
2. Смердин С.В., Вершинина М.В., Плеханова М.А. Немедикаментозная терапия туберкулеза: от Чехова до наших дней. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 423–432. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-423-432.
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зиминова В.Н. и др. Справочник по терапии туберкулеза у взрослых. М.: Медицинские знания и технологии; 2024. Доступно на: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/d39/h9szlc2jo2wj9g0cpjgb93tum7afw7kg.pdf>
4. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология*. 2020; 41 (2): 101–106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106.
5. Баласанянц Г.С., Рузанов Д.Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона-γ при туберкулезе. *Иммунология*. 2022; 43 (3): 343–351. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-343-351.
6. O'Connor G., Gleeson L.E., Fagan-Murphy A. et al. Sharpening nature's tools for efficient tuberculosis control: a review of the potential role and development of host-directed therapies and strategies for targeted respiratory delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016; 102: 33–54. DOI: 10.1016/j.addr.2016.04.024.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2024. Доступно

- на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/16_3 [Дата обращения 30.05.25].
8. Ghanavi J., Farnia P., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Mycobacteriol.* 2021; 10 (4): 349–357. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_186_21.
 9. Cooper A.M., Dalton D.K., Stewart T.A. et al. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J. Exp. Med.*, 1993; 178 (6): 2243–2247. DOI: 10.1084/jem.178.6.2243.
 10. Master S.S., Rampini S.K., Davis A.S. et al. Mycobacterium tuberculosis prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe.* 2008; 3 (4): 224–232. DOI: 10.1016/j.chom.2008.03.003.
 11. Knoring B.E., Davydova N.I., Shulgina M.V. et al. Features of cytokine profile in patients with progressive TB-induced pulmonary fibrosis characterized by various intensities of pulmonary destructive changes. *Prensa Medica Argentina.* 2016; 102 (2): 2–11. DOI: 10.4172/lpma.1000201.
 12. Видаль. Справочник лекарственных средств. Ингарон. Доступно на: https://www.vidal.ru/drugs/ingaron__12718 [Дата обращения: 05.06.25].
 13. Fazly Bazzaz B.S., Seyedi S., Hoseini Goki N., Khameneh B. Human antimicrobial peptides: spectrum, mode of action and resistance mechanisms. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2021; 27 (Pt 1): 801–816. DOI: 10.1007/s10989-020-10127-2.
 14. Steintraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F. Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. *Immunobiology.* 2011; 216 (3): 322–333. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.07.003.
 15. Labarrere C.A., Kassab G.S. Glutathione: a Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front. Nutr.* 2002; 9: 1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816.
 16. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г. и др. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2013; 11 (4): 3–43. DOI: 10.17816/RCF1143-43.
 17. Инструкция по медицинскому применению препарата глутоксим. Доступно на: https://glutoxim.ru/files/instrukciya_glutoksim_novuyu_variant.pdf [Дата обращения: 05.06.25].
 18. Маничева О.А., Соловьева Н.С., Антонов В.Г. и др. Влияние глутоксима на антимикобактериальную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. *Туберкулез и болезни легких.* 2014; (9): 89–96. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-20-25.
 19. Синицын М.В., Богдельникова И.В., Перельман М.И. Глутоксим – Олет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза). *Туберкулез и болезни легких.* 2010; (11): 3–9.
 20. Ракишева Ж.К., Баласанян Г.С., Соловьева Н.С. Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адьювантой терапии. *Пульмонология.* 2019; 29 (4): 443–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-443-447.
 21. Ловачева О.В., Черниченко Н.В., Евгушенко Г.В. и др. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2006; (10): 12–17.
 22. Романова Л.К. Легкие – иммунный орган. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. ред. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 253–269.
 23. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система при туберкулезе легких. М.: ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН; 2013. Доступно на: https://istina.msu.ru/media/publications/book/1/62c/8046679/Surfaktantnaya_sistema_pri_tuberkuloze_lyogkih.pdf
 24. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1998; 126 (10): 455–458. Доступно на: <https://www.biosurf.ru/upload/iblock/549/549b47d36c944534286194a010a8a1ab.pdf>
 25. Тимакова Ю.И., Плеханова М.А., Чигинок Н.В. и др. Возможности применения легочного сурфактанта в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания: результаты проспективного сравнительного исследования. *Туберкулез и болезни легких.* 2024; 102 (4): 70–77. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77.
 26. Инструкция к применению медицинского препарата сурфактант-БЛ. Доступно на: <https://biosurf.ru/upload/iblock/6e4/6e49442c-12cc760f9bbd2d0f5e0ec5a4.pdf?ysclid=mbjjlr2ezo337535441> [Дата обращения: 05.06.25].

Поступила: 05.06.25
Принята к печати: 11.09.25

References

1. Naumov A.G., Pavlunin A.V. [Mechanisms of development of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance: is there a chance to win?]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (1): 100–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108 (in Russian).
2. Smerdin S.V., Vershinina M.V., Plekhanova M.A. [Non-drug therapy of tuberculosis: from Chekhov to the present day]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (3): 423–432. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-423-432 (in Russian).
3. Vasil'eva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N. et al. [Handbook of tuberculosis therapy in adults]. Moscow: Meditsinskie znaniya i tekhnologii; 2024. Available at: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/d39/h9szlc2jo2wj9g0cpjgb93tum7afw7kg.pdf> (in Russian).
4. Haitov R.M. [Immunomodulators: myths and reality]. *Immunologiya.* 2020; 41 (2): 101–106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106 (in Russian).
5. Balasanyants G.S., Ruzanov D.Ju. [The immunotherapeutic role of interferon-γ in tuberculosis]. *Immunologiya.* 2022; 43 (3): 343–351. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-343-351 (in Russian).
6. O'Connor G., Gleeson L.E., Fagan-Murphy A. et al. Sharpening nature's tools for efficient tuberculosis control: a review of the potential role and development of host-directed therapies and strategies for targeted respiratory delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016; 102: 33–54. DOI: 10.1016/j.addr.2016.04.024.
7. Ministry of Health of the Russian Federation. [Tuberculosis in adults. Clinical guidelines]. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/16_3 [Accessed: May 30, 2025] (in Russian).
8. Ghanavi J., Farnia P., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Mycobacteriol.* 2021; 10 (4): 349–357. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_186_21.
9. Cooper A.M., Dalton D.K., Stewart T.A. et al. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J. Exp. Med.*, 1993; 178 (6): 2243–2247. DOI: 10.1084/jem.178.6.2243.
10. Master S.S., Rampini S.K., Davis A.S. et al. Mycobacterium tuberculosis prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe.* 2008; 3 (4): 224–232. DOI: 10.1016/j.chom.2008.03.003.
11. Knoring B.E., Davydova N.I., Shulgina M.V. et al. Features of cytokine profile in patients with progressive TB-induced pulmonary fibrosis characterized by various intensities of pulmonary destructive changes. *Prensa Medica Argentina.* 2016; 102 (2): 2–11. DOI: 10.4172/lpma.1000201.
12. Vidal. [Handbook of Medicines. Ingaron]. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/ingaron__12718 [Accessed: June 05, 2025] (in Russian).
13. Fazly Bazzaz B.S., Seyedi S., Hoseini Goki N., Khameneh B. Human antimicrobial peptides: spectrum, mode of action and resistance mechanisms. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2021; 27 (Pt 1): 801–816. DOI: 10.1007/s10989-020-10127-2.
14. Steintraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F. Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. *Immunobiology.* 2011; 216 (3): 322–333. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.07.003.
15. Labarrere C.A., Kassab G.S. Glutathione: a Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front. Nutr.* 2002; 9: 1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816.
16. Studentov E.P., Ramsh S.M., Kazurova N.G. et al. [Adaptogens and related groups of drugs – 50 years of searching]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2013; 11 (4): 3–43. DOI: 10.17816/RCF1143-43 (in Russian).
17. [Instructions for medical use of the drug glutoxim]. Available at: https://glutoxim.ru/files/instrukciya_glutoksim_novuyu_variant.pdf [Accessed: June 05, 2025] (in Russian).

18. Manicheva O.A., Solov'eva N.S., Antonov V.G. et al. [The effect of glutoxim on the antimycobacterial activity of isoniazid against drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (9): 89–96. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-20-25 (in Russian).
19. Sinicyn M.V., Bogadel'nikova I.V., Perel'man M.I. [Glutoxim – 10 years in phthisiology (experience in the treatment of tuberculosis)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; (11): 3–9 (in Russian).
20. Rakisheva Zh.K., Balasanyants G.S., Solov'eva N.S. [Treatment of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis using adjuvant therapy]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (4): 443–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-443-447 (in Russian).
21. Lovacheva O.V., Chernichenko N.V., Evgushhenko G.V. et al. [The results of the use of surfactant in the complex therapy of patients with destructive pulmonary tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2006; (10): 12–17 (in Russian).
22. Romanova L.K. [The lungs are an immune organ]. In: Erokhin V.V., Romanova L.K., eds. [Cellular biology of the lungs in normal and pathological conditions. A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2000: 253–269 (in Russian).
23. Erohin V.V., Lepcha L.N., Erohina M.V., Lovacheva O.V. [The surfactant system in pulmonary tuberculosis]. Moscow: FGBU “TsNIIT” RAMN; 2013. Available at: https://istina.msu.ru/media/publications/book/fa1/62c/8046679/Surfaktantnaya_sistema_pri_tuberkuloze_lyogkih.pdf (in Russian).
24. Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchikov V.A. et al. [Pharmacological properties and therapeutic activity of domestic pulmonary surfactant preparations]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1998; 126 (10): 455–458. Available at: <https://www.biosurf.ru/upload/iblock/549/549b47d36c944534286194a010a8a1ab.pdf> (in Russian).
25. Timakova Yu.I., Plekhanova M.A., Chiginok N.V. et al. [Possibilities of using pulmonary surfactant in the complex therapy of patients with tuberculosis of the respiratory system: results of a prospective comparative study]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2024; 102 (4): 70–77. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77 (in Russian).
26. [Instructions for the use of the medical drug surfactant-BL]. Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/6e4/6e49442c-12cc760f9bbd2d0f5e0ec5a4.pdf?ysclid=mbjlr2ezo337535441> [Accessed: June 05, 2025] (in Russian).

Received: June 05, 2025

Accepted for publication: September 11, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Смердин Сергей Викторович – д. м. н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; заведующий кафедрой фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-код: 7649-0300; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2602-214X>)

Sergey V. Smerdin, Doctor of Medicine, Professor, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; Head of the Department of Phthisiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-code: 7649-0300; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2602-214X>)

Вершинина Мария Вячеславовна – д. м. н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; профессор кафедры фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-код: 9095-9307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-9012>)

Maria V. Vershinina, Doctor of Medicine, Phthisiologist, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; Professor, Department of Phthisiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-code: 9095-9307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-9012>)

Плекханова Мария Александровна – д. м. н., заместитель главного врача по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; профессор кафедры фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-код: 3595-8608; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1687-7598>)

Maria A. Plekhanova, Doctor of Medicine, Deputy Chief Physician for Scientific Work, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; Professor, Department of Phthisiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPINcode: 3595-8608; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1687-7598>)

Участие авторов

Смердин С.В. – утверждение окончательного варианта статьи

Вершинина М.В. – написание текста статьи

Плекханова М.А. – научная и техническая редакция статьи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию.

Authors Contribution

Smerdin S.V. – approval of the final version of the article

Vershinina M.V. – writing the text of the article

Plekhanova M.A. – scientific and technical editing of the article

All the authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version.