

*С. Н. Алюшин, Е. М. Скрягина, М. И. Дюсьмикеева,
В. В. Солодовникова, А. Е. Скрягин*

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, ТРЕБУЮЩИХ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В ОТДЕЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ, У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»

Смертность среди пациентов с туберкулезом, нуждающихся в интенсивной терапии, высока. Развитие тяжелых состояний у пациентов с туберкулезом может быть связано с течением основного заболевания и с сопутствующей патологией.

Целью работы явилось исследование факторов риска развития тяжелых состояний у пациентов с туберкулезом для предотвращения смертельных исходов.

Было проведено ретроспективное исследование факторов риска развития критических состояний в зависимости от характера туберкулезного процесса, ко-инфекции, сопутствующих заболеваний и вредных привычек у 154 пациентов с туберкулезом легких и внелегочным туберкулезом, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации.

В когорте пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации, статистически достоверными факторами, влияющими на развитие критических состояний явились: наличие внелегочной локализация туберкулезного процесса; наличие двустороннего туберкулезного поражения легких; наличие деструктивных форм туберкулеза; наличие туберкулезного менингита/энцефалита; наличие туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя; применение традиционного «старого» режима лечения; наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции с количеством клеток CD4 менее 200/мкл; наличие сопутствующего сахарного диабета.

Ключевые слова: *туберкулез, смертность, критические состояния, факторы риска.*

**S. N. Alyushin, A. M. Skrahina, M. I. Dziusmikeyeva,
V. V. Solodovnikova, A. Y. Skrahin**

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CRITICAL CONDITIONS REQUIRING HOSPITALIZATION IN THE INTENSIVE CARE UNIT AND INTENSIVE CARE UNIT IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

The mortality rate among tuberculosis patients requiring intensive care is high. The development of severe conditions in patients with tuberculosis may be associated with the course of the underlying disease and with concomitant pathology.

The aim of this work was to study the risk factors for the development of severe conditions in patients with tuberculosis to prevent death.

A retrospective study of risk factors for the development of critical conditions, depending on the nature of the tuberculosis process, co-infection, concomitant diseases and bad habits, was carried out in 154 patients with pulmonary tuberculosis and extrapulmonary tuberculosis hospitalized in the intensive care unit.

In a cohort of patients admitted to the intensive care unit and intensive care unit, statistically significant factors influencing the development of critical conditions were: the presence of extrapulmonary localization of the tuberculous process; the presence of bilateral tuberculous lung lesions; the presence of destructive forms of tuberculosis; the presence of tuberculous meningitis/encephalitis; the presence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis; application of the traditional “old” treatment regimen; the presence of concomitant HIV infection with a CD4 cell count of less than 200/ul; the presence of concomitant diabetes.

Key words: *tuberculosis, mortality, critical conditions, risk factors.*

До сих пор туберкулез остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, так в 2018 году около 10 млн человек заболели туберкулезом и 1,45 млн человек умерли от него, что сделало туберкулез ведущей причиной смерти среди инфекционных заболеваний [1]. Устойчивость к лекарственным средствам среди пациентов с туберкулезом является серьезной проблемой, которая угрожает свести на нет успехи, достигнутые в борьбе с этим заболеванием. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 году около полумиллиона человек заболели туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) (определяемой как устойчивость к рифампицину и изониазиду) или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), и из них 6,2 % имели туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) (определяемой как МЛУ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда). Наибольшая доля МЛУ/РУ-ТБ и ШЛУ-ТБ была зарегистрирована в странах восточноевропейского региона [2]. Актуальность проблемы МЛУ-ТБ обусловлена высокой заболеваемостью, смертностью, неудовлетворительными результатами лечения этой формы заболевания, а также отрицательным влиянием на общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в мире и в Республике Беларусь. По данным ВОЗ охват лечением в 2018 году пациентов с МЛУ/РУ-ТБ составил всего 32 %, пациентов с ШЛУ-ТБ – 38 %, тогда как успех лечения составил 56 % и 39 % соответственно [2].

За последние десять лет в Республике Беларусь, во многом благодаря внедрению новых лекарственных средств и быстрых диагностических тестов, заболеваемость туберкулезом уменьшилась почти в 2 раза, а смертность сократилась на 65 %, но несмотря на это, в республике отмечается неуклонный рост удельного веса пациентов с МЛУ-ТБ в структуре заболевших. В период с 2008 г. до 2013 г. доля таких пациентов выросла с 44,8 % до 69,7 %, а к 2017 г. – до 79,9 % [3]. Применение режимов лечения с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС) с июня 2015 года позволило добиться улучшения результатов лечения пациентов с РУ-ТБ до 78 %, снижения уровня смертности и распространения РУ-ТБ в популяции [4].

Туберкулез представляет собой важную, но зачастую игнорируемую проблему ведения пациентов в отделениях интенсивной терапии. Острая дыхательная недостаточность, септический шок и полиорганная недостаточность являются наиболее

частыми причинами поступления в отделение интенсивной терапии пациентов с легочным или внелегочным ТБ [5]. У тяжелобольных пациентов с туберкулезом отмечается плохая абсорбция ПТЛС, что значительно ухудшает выживаемость данной категории пациентов. Смертность среди пациентов с туберкулезом, нуждающихся в интенсивной терапии, высока. Большинство ранних смертей от туберкулеза происходит в результате острой кардиореспираторной недостаточности или септического шока [5].

Развитие тяжелых состояний у пациентов с туберкулезом может быть связано как с течением основного заболевания, так и с сопутствующей патологией (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, гепатиты, панкреатит, ишемическая болезнь сердца и другие). По данным Silva D. R. et al., пациенты с туберкулезом, госпитализированные в отделение интенсивной терапии, имели нарушение функции печени в 65,5 %, хронический панкреатит – в 12,1 %, хроническую почечную недостаточность – в 8,6 %, у 6,9 % пациентов имелась ко-инфекция ВИЧ [6].

Кроме этого, возникновение критических состояний может быть спровоцировано развитием нежелательных явлений, возникающих на фоне приема ПТЛС, а также в результате сопутствующей терапии (например, антиретровирусной терапии (АРТ) у пациентов с ВИЧ-ТБ). Особенно это касается находящихся на лечении пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ [7].

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование факторов риска развития тяжелых состояний у пациентов с туберкулезом. В исследование вошло 154 пациента с туберкулезом легких и внелегочным туберкулезом, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2017–2019 гг. Из исследования были исключены пациенты, поступавшие в ОИТР в связи с проведением плановых оперативных вмешательств. Пациенты, поступившие в ОИТР, имели следующие тяжелые состояния: легочное кровотечение; желудочно-кишечное кровотечение, сопровождающееся гемодинамической нестабильностью; острая дыхательная недостаточность или прогрессирование хронической дыхательной недостаточности, нуждающиеся в респираторной поддержке; все виды шока; нарушение сознания метаболической или токсической этиологии; острая печеночная недостаточность; острое повреждение почек; тяжелые водно-электролитные нарушения; аритмии, сопровождающиеся гемодинамической нестабильностью; острая сердечная недостаточ-

ность, требующая гемодинамической поддержки; острый период крупноочагового инфаркта миокарда; легочная эмболия, сопровождающаяся гемодинамической нестабильностью; нарушение мозгового кровообращения с нарушением дыхания, сознания; повторные судороги или эпистатус; тяжелый панкреатит; необходимость в наличии индивидуального поста.

Результаты и обсуждение. В когорте из 154 пациентов, поступивших в ОИТР с 2017 по 2019 гг., были проанализированы риски развития критических состояний в зависимости от характера туберкулезного процесса, ко-инфекции, сопутствующих заболеваний и вредных привычек. Характеристика пациентов и отношение шансов развития критических состояний представлены в таблице.

Как видно из таблицы, в отделение ОИТР с 2017 по 2019 гг. поступило 154 пациента с туберкулезом. Это составило 9 % от всех госпитализированных в клинику ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» пациентов. Из них 115 (75 %) составляли мужчины. Медиана возраста составила 42 (20–64). В 56 % случаев (86) пациенты, поступившие в ОИТР, ранее лечились от туберкулеза. Не было выявлено статистической значимости влияния типа случая туберкулеза (новый или ранее леченный) на развитие критического состояния – отношение шансов (ОШ) 1,29 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,98–1,71), $p = 0,066$.

Туберкулез легких был выявлен у 131 (86 %) пациента, внелегочный туберкулез – у 21 (14 %). Было установлено, что внелегочная локализация ТБ процесса или легочная локализация с поражением других органов и систем, является статистически значимым фактором влияния на смертельный исход (ОШ 2,72 (95 % ДИ 1,64–4,51), $p = 0,0001$). При туберкулезном поражении центральной нервной системы (менингит/энцефалит) или распространении легочного процесса с вовлечением центральной нервной системы вероятность необходимости в интенсивной терапии и госпитализации в ОИТР было почти в три раза выше, чем при изолированном легочном процессе (ОШ 2,75 (95 % ДИ 1,11–6,79), $p = 0,0284$).

Двустороннее поражение легких зафиксировано у 88 (66 %) пациентов, одностороннее – у 45 (34 %). При двусторонней локализации туберкулезного процесса риск развития критического состояния был почти в полтора раза выше, чем при одностороннем процессе (ОШ 1,42 (95 % ДИ 1,07–1,88), $p = 0,0151$). Наличие деструктивных форм туберкулеза также явилось статистически значимым

фактором риска развития критических состояний (ОШ 3,79 (95 % ДИ 2,16–6,60), $p = 0,0001$).

При определении профиля лекарственной чувствительности у 110 (71 %) пациентов был выявлен лекарственно-устойчивый туберкулез, в том числе ШЛУ-ТБ и преШЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам отмечался 55 пациентов (36 %). Было установлено, что необходимость в интенсивной терапии и госпитализации в ОИТР в процессе лечения РУ-ТБ возникает более чем в 2 раза чаще, чем при лекарственно-чувствительном ТБ (ОШ 2,18 (95 % ДИ 1,68–2,83), $p = 0,0001$), а критические состояния при ШЛУ-ТБ развиваются в 1,7 раза чаще, чем при других формах РУ-ТБ.

68 (44 %) пациентов находились на лечении новыми и перепрофилированными ПТЛС (бедаквилин, деламамид, линезолид, клофазимин). При этом, у пациентов, получавших традиционные «старые» режимы лечения, критические состояния развивались в полтора раза чаще (ОШ 1,59 (95 % ДИ 1,04–2,45), $p = 0,0315$).

У 26 (17 %) пациентов была сопутствующая ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С имел место у 18 (12 %) человек, а хронический вирусный гепатит В – у 5 (3 %) человек. У пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (ВИЧ-ТБ) наблюдались следующие показатели уровня лимфоцитов CD4: количество клеток CD4 < 200/мкл – у 21 (77 %) пациента, количество клеток CD4 > 200/мкл – у 4 (19 %) пациентов; у одного (4 %) пациента количество клеток CD4 было неизвестно. В процессе лечения туберкулеза критические состояния у ВИЧ-позитивных пациентов возникали в два с половиной раза чаще по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами с туберкулезом (ОШ 2,42 (95 % ДИ 1,55–3,78), $p = 0,0001$). Причем, низкое количество CD4 клеток (менее 200/мкл) у пациентов с ВИЧ-ТБ увеличивало этот шанс еще в 2 раза по сравнению с пациентами с уровнем CD4 более 200/мкл. Взаимосвязи с развитием критического состояния и различными режимами АРТ, а также с наличием хронического гепатита С или В, установлено не было.

В данной когорте были выявлены следующие сопутствующие заболевания и вредные привычки: сахарный диабет – у 31 (20 %) пациентов (ОШ 1,55 (95 % ДИ 1,03–2,34), $p = 0,0356$); хроническая обструктивная болезнь легких – у 30 (19 %) (ОШ 1,50 (95 % ДИ 0,99–2,26), $p = 0,0542$); ишемическая болезнь сердца – у 29 (19 %) (ОШ 1,28 (95 % ДИ 0,84–1,93), $p = 0,2383$); гипертоническая болезнь – у 30 (19 %) (ОШ 1,14 (95 % ДИ 0,76–1,72),

Таблица. Характеристика пациентов, госпитализированных в ОИТР ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2017–2019 гг.

Характеристика пациента	Поступило в РНПЦ ПФ, %	Поступило в ОИТР, %	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)	Значение p
Диагноз туберкулез	1675	154	–	–
Пол м/ж	1223/452	115/39		p = 0,6564
Возраст (медиана; 25 %–75 %)	36 (24–55)	42 (20–64)	–	p = 0,234*
<i>Случай туберкулеза</i>				
Новый случай	954 (57)	68 (44)	1,00	
Ранее леченный	721 (33)	86 (56)	1,29 (95 % ДИ 0,98–1,71)	p = 0,066
<i>Локализация</i>				
Легочный туберкулез	1591 (95)	133 (86)	1,00	
Внелегочный туберкулез	84 (5)	21 (14)	2,72 (95 % ДИ 1,64–4,51)	p = 0,0001
<i>Легочный туберкулез</i>				
Односторонний	850 (51)	45 (34)	1,00	
Двусторонний	741 (44)	88 (66)	1,42 (95 % ДИ 1,07–1,88)	p = 0,0151
Деструктивные формы туберкулеза	57 (3)	18 (14)	3,79 (95 % ДИ 2,16–6,60)	p = 0,0001
<i>Внелегочный туберкулез</i>				
Туберкулез плевры	63 (4)	8 (5)	1,96 (95 % ДИ 0,82–4,73)	p = 0,1302
Туберкулез позвоночника	9 (47)	5 (3)	2,22 (95 % ДИ 0,67–7,33)	p = 0,1897
Менингит/энцефалит	16 (1)	10 (6)	7,47 (95 % ДИ 3,33 – 16,80)	p = 0,0284
<i>Модель лекарственной чувствительности</i>				
Чувствительность	1071 (64)	40 (26)	1,00	
Монорезистентность	30 (2)	2 (1,5)	2,2404 (95 % ДИ 0,54–9,24)	p = 0,2644
Полирезистентность	25 (1)	2 (1,5)	1,7578 (95 % ДИ 0,42–7,29)	p = 0,4369
МЛУ	549 (33)	110 (71)	2,18 (95 % ДИ 1,68–2,83)	p = 0,0001
МЛУ + инъекционные ПТЛС	93 (6)	27 (17)	1,44 (95 % ДИ 0,90–2,32)	p = 0,1259
МЛУ + фторхинолоны	89 (5)	24 (16)	1,33 (95 % ДИ 0,82–2,21)	p = 0,2397
ШЛУ	90 (5)	31 (20)	1,72 (95 % ДИ 1,09 – 2,71)	p = 0,0200
<i>Лечение туберкулеза</i>				
С новыми и перепрофилированными ПТЛС (включая краткосрочные режимы лечения)	396 (24)	68 (44)	1,00	
Традиционные «старые» режимы лечения	153 (9)	42 (27)	1,59 (95 % ДИ 1,04–2,45)	p = 0,0315
<i>Ко-инфекция</i>				
Туберкулез без ко-инфекции	1475 (88)	114 (74)	1,00	
Хронический вирусный гепатит С	117 (7)	18 (12)	1,67 (95 % ДИ 0,99–2,82)	p = 0,0537
Хронический вирусный гепатит В	12 (1)	5 (3)	0,46 (95 % ДИ 0,19–1,15)	p = 0,0973
ВИЧ	134 (8)	26 (17)	2,42 (95 % ДИ 1,55–3,78)	p = 0,0001
<i>ВИЧ</i>				
CD4 > 200	59 (44)	4 (19)	1,00	
CD4 < 200	55 (41)	21 (77)	1,97 (95 % ДИ 1,02–3,79)	p = 0,0159
CD4 не известно	20 (15)	1 (4)	3,89 (95 % ДИ 0,50–30,20)	p = 0,1952
Без АРТ	11 (8)	2 (8)	1,00	
На АРТ	123 (92)	24 (92)	1,04 (95 % ДИ 0,57–1,89)	p = 0,8969
<i>АРТ</i>				
Долутегравир	25 (19)	2 (8)	1,00	
Эфаверенц/невирапин	131(81)	24 (92)	2,29 (95 % ДИ 0,50–10,31)	p = 0,2804
<i>Другие сопутствующие заболевания и вредные привычки</i>				
Сахарный диабет	217 (13)	31 (20)	1,55 (95 % ДИ 1,03–2,34)	p = 0,0356
Хроническая обструктивная болезнь легких	167 (10)	30 (19)	1,50 (95 % ДИ 0,99–2,26)	p = 0,0542
Ишемическая болезнь сердца	246 (15)	29 (19)	1,28 (95 % ДИ 0,84–1,93)	p = 0,2383
Гипертоническая болезнь	284 (17)	30 (19)	1,14 (95 % ДИ 0,76–1,72)	p = 0,5061
Хронический панкреатит	43 (3)	8 (5)	2,00 (95 % ДИ 0,93–4,26)	p = 0,0743
Хроническая почечная недостаточность	23 (1)	5 (3)	2,33 (95 % ДИ 0,89–6,10)	p = 0,0845
Солитарные опухоли, лимфопролиферативные заболевания, лейкомии	16 (1)	3 (2)	2,07 (95 % ДИ 0,61–7,02)	p = 0,2447
Алкоголизм (алкогольная болезнь)	251 (15)	35 (23)	1,51 (95 % ДИ 1,03–2,22)	p = 0,0361
Наркомания	178 (11)		1,62 (95 % ДИ 0,99–2,66)	p = 0,0597
Курение	1172 (70)	65 (42)	0,78 (95 % ДИ 0,60–1,03)	p = 0,0892

* Mann-Whitney U Test.

$p = 0,5061$); хронический панкреатит – у 8 (5 %) (ОШ 2,00 (95 % ДИ 0,93–4,26), $p = 0,0743$); хроническая почечная недостаточность – у 5 (3 %) (ОШ 2,33 (95 % ДИ 0,89–6,10), $p = 0,0845$); солидные опухоли, лимфопролиферативные заболевания, лейкемии – у 3 (2 %) (ОШ 2,07 (95 % ДИ 0,61–7,02), $p = 0,2447$); алкоголизм (алкогольная болезнь) – у 35 (23 %) (ОШ 1,51 (95 % ДИ 1,03–2,22), $p = 0,0361$); курение – у 65 (42 %) (ОШ 0,78 (95 % ДИ 0,60–1,03), $p = 0,0892$). Только у пациентов, страдающих одновременно сахарным диабетом и туберкулезом достоверно критические состояния развиваются в 1,5 раза чаще по сравнению с другими пациентами с туберкулезом. Взаимосвязи с развитием критического состояния у пациентов с туберкулезом и такими сопутствующими заболеваниями и вредными привычками как хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хронический панкреатит, алкоголизм и курение не выявлено.

Таким образом, в когорте пациентов, госпитализированных в ОИТР, статистически достоверными факторами, влияющими на развитие критических состояний явились: наличие внелегочной локализация туберкулезного процесса (ОШ 2,72 (95 % ДИ 1,64–4,51), $p = 0,0394$); наличие двустороннего туберкулезного поражения легких (ОШ 1,42 (95 % ДИ 1,07–1,88), $p = 0,0151$); наличие деструктивных форм туберкулеза (ОШ 3,79 (95 % ДИ 2,16–6,60), $p = 0,0001$); наличие туберкулезного менингита/энцефалита (ОШ 7,47 (95 % ДИ 3,33–16,80), $p = 0,0284$); наличие МЛУ-ТБ (ОШ 2,18 (95 % ДИ 1,68–2,83), $p = 0,0001$) и, в том числе, наличие ШЛУ-ТБ (ОШ 1,72 (95 % ДИ 1,09–2,71), $p = 0,0200$); применение традиционных «старых» режимов лечения (ОШ 1,59 (95 % ДИ 1,04–2,45), $p = 0,0315$); наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции (ОШ 2,42 (95 % ДИ 1,55–3,78), $p = 0,0001$) с количеством клеток CD4 менее 200/мкл (ОШ 1,97 (95 % ДИ 1,02–3,79), $p = 0,0159$); наличие сопутствующего сахарного диабета (ОШ 1,55 (95 % ДИ 1,03–2,34), $p = 0,0356$).

Литература

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 20]. pp. 1–297. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. Dodd, P. J., Sismanidis, C., Seddon, J. A. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016, 16, 1193–1201, doi:10.1016/S1473-3099(16)30132-3.
3. Эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в республике Беларусь / В. Я. Кралько, Д. А. Климук, Г. Л. Гуревич, Е. М. Скрягин, А. С. Дубровский //

Материалы международной научно-практической конференции «Новые подходы к диагностике и лечению туберкулеза», г. Минск, 11–12 декабря 2017. – Минск, 2017. – С. 10–16.

4. *Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study* / Sergey E Borisov, Keertan Dheda, Martin Enwerem, Alena Skrahina [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 49(5). – P. 1700387. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017.

5. *The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control* / Akaninyene Otu, Madiha Hashmi, Ahmed M. Mukhtar, Arthur Kwizera, Simon Tiberi, Bruce Macrae, Alimudin Zumla, Martin W. Dünser, Mervyn Mer // *Journal of Critical Care.* – 2018. – Vol. 45. – P. 184–196.

6. Silva, D. R., Menegotto D. M., Schulz L. F., Gazzana M. B., Dalcin P. T. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study // *BMC Infect Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 54. DOI: 10.1186/1471-2334-10-54.

7. *Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report* / Sergey Borisov, Edvardas Danila, Andrei Maryandyshev, Margaret Dalcolmo, Skaidrius Miliuskas, Liga Kuksa, Selene Manga, Alena Skrahina [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 54(6). – P. 1901522. DOI: 10.1183/13993003.01522-2019. Print 2019 Dec.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 20]. – P. 1–297. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. Dodd, P. J., Sismanidis, C., Seddon, J. A. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016, 16, 1193–1201, doi:10.1016/S1473-3099(16)30132-3.
3. *Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus* / V. Ja. Kral'ko, D. A. Klimuk, G. L. Gurevich, E. M. Skryagin, A. S. Dubrovskij // *Materijali mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Novye podhody k diagnostike i lecheniju tuberkuleza»*, g. Minsk, 11–12 dekabrja 2017. – S. 10–16.
4. *Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study* / Sergey E Borisov, Keertan Dheda, Martin Enwerem, Alena Skrahina [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 49(5). – P. 1700387. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017.
5. *The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control* / Akaninyene Otu, Madiha Hashmi, Ahmed M. Mukhtar, Arthur Kwizera, Simon Tiberi, Bruce Macrae, Alimudin Zumla, Martin W. Dünser, Mervyn Mer // *Journal of Critical Care.* – 2018. – Vol. 45. – P. 184–196.
6. Silva, D. R., Menegotto D. M., Schulz L. F., Gazzana M. B., Dalcin P. T. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study // *BMC Infect Dis.* – 2010. – № 10. – P. 54. DOI: 10.1186/1471-2334-10-54.
7. *Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report* / Sergey Borisov, Edvardas Danila, Andrei Maryandyshev, Margaret Dalcolmo, Skaidrius Miliuskas, Liga Kuksa, Selene Manga, Alena Skrahina [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 54(6). – P. 1901522. DOI: 10.1183/13993003.01522-2019. Print 2019 Dec.

Поступила 29.12.2020 г.