

УДК 616.24-002.5-084

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-193-196

## Обмен железа при туберкулезе и железосодержащие химиотерапевтические препараты в его лечении

Б.Е. Бородулин<sup>1</sup>, Е.В. Яковлева<sup>1</sup>, Е.А. Бородулина<sup>1</sup>, О.Г. Комиссарова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава России (Самара, Россия)<sup>2</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (Москва, Россия)

### Аннотация

В статье проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучению обмена железа при туберкулезе и применению железосодержащих химиотерапевтических препаратов в его лечении за последние 20 лет. Рассмотрены некоторые особенности обмена железа у микобактерий, а также разновидности и патогенез различных вариантов анемии, которые могут развиваться при заболевании туберкулезом: железодефицитная (с абсолютным дефицитом железа), ассоциированная с хроническим заболеванием (с относительным дефицитом железа) или лекарственно-индуцированная (варианты: сидероахрестическая, гемолитическая, апластическая). Проанализированы возможности коррекции схем лечения туберкулеза с введением в них комплексного соединения железа с изониазидом с целью уменьшения нежелательных побочных реакций на изониазид. Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed.

**Ключевые слова:** туберкулез; микобактерия; обмен железа; изониазид; феназид.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

### Для цитирования:

Бородулин Б.Е., Яковлева Е.В., Бородулина Е.А., Комиссарова О.Г. **Обмен железа при туберкулезе и железосодержащие химиотерапевтические препараты в его лечении.** Наука и инновации в медицине. 2020;5(3):193-196 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-193-196

### Сведения об авторах

**Бородулин Б.Е.** – д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.

ORCID: 0000-0002-6676-8587

**Яковлева Е.В.** – ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии. ORCID: 0000-0003-1858-5206

**Бородулина Е.А.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии. ORCID: 0000-0002-3063-1538

**Комиссарова О.Г.** – д.м.н., профессор, заместитель директора. ORCID: 0000-0003-4427-3804

### Автор для переписки

**Бородулин Борис Евгеньевич**

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Тел.: +7 (846) 332 57 35.

МБТ – *Mycobacterium tuberculosis*; ПАСК – пара-аминосалицилат натрия; ГИНК – гидразид изоникотиновой кислоты;

АРВТ – антиретровирусная терапия.

**Рукопись получена:** 25.03.2020

**Рецензия получена:** 24.04.2020

**Решение о публикации принято:** 30.04.2020

## Iron metabolism in tuberculosis and iron-containing chemotherapeutic drugs for its treatment

Boris E. Borodulin<sup>1</sup>, Elena V. Yakovleva<sup>1</sup>, Elena A. Borodulina<sup>1</sup>, Oksana G. Komissarova<sup>2</sup><sup>1</sup>Samara State Medical University (Samara, Russia)<sup>2</sup>Central Tuberculosis Research Institute (Moscow, Russia)

### Abstract

This review included the Russian and international articles on the iron metabolism in tuberculosis and the use of iron-containing drugs in the treatment of tuberculosis over the past 20 years. The main topics covered by the researchers include the features of iron metabolism in mycobacteria, the varieties and pathogenesis of anemia that can develop in tuberculosis: iron deficiency (absolute iron deficiency), associated with a chronic disease (relative iron deficiency) or drug-induced anemia (siderohrestic, hemolytic, aplastic). The possible correction of treatment regimens for tuberculosis is analyzed – with the introduction of a complex compound of iron with isoniazid in order to reduce undesirable adverse reactions to isoniazid.

The literature search for this review was performed using the RSCI, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed databases.

**Keywords:** tuberculosis; mycobacterium; iron metabolism; isoniazid; phenazide.

**Conflict of interest:** nothing to disclose.

### Citation

Borodulin BE., Yakovleva EV., Borodulina EA, Komissarova OG. **Iron metabolism in tuberculosis and iron-containing chemotherapeutic drugs in its treatment.** *Science & Innovations in Medicine.* 2020;5(3):193-196 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-193-196

### Information about authors

**Boris E. Borodulin** – PhD, Professor, Department of Phthisiology and pulmonology. ORCID: 0000-0002-6676-8587

**Elena V. Yakovleva** – Resident of the Department of Phthisiology and pulmonology ORCID: 0000-0003-1858-5206

**Elena A. Borodulina** – PhD, Professor, Head of the Department of phthisiology and pulmonology. ORCID: 0000-0002-3063-1538

**Oksana G. Komissarova** –PhD, Professor, Deputy Director. ORCID: 0000-0003-4427-3804

### Corresponding Author

**Boris E. Borodulin**

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Phone: +7 (846) 332 57 35.

**Received:** 25.03.2020

**Revision Received:** 24.04.2020

**Accepted:** 30.04.2020

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез как хроническое заболевание нередко сопровождается развитием анемического синдрома, то есть снижением уровня гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови [1]. Кроме того, у больных туберкулезом анемия может быть связана как с сопутствующими заболеваниями, так и с гематотоксическим воздействием противотуберкулезной химиотерапии. По патогенезу анемия при туберкулезе может быть железодефицитной (с абсолютным дефицитом железа), ассоциированной с хроническим заболеванием (с относительным дефицитом железа) или лекарственно-индуцированной [1]. Увеличивается риск развития анемии в случае коморбидности туберкулеза и ВИЧ-инфекции [2].

## ■ ЦЕЛЬ

Провести обзор литературы за последние 20 лет по изучению обмена железа при туберкулезе для определения возможностей применения железосодержащих химиотерапевтических препаратов в его лечении.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отечественной и зарубежной литературе встречается немало фундаментальных работ, посвященных обмену железа, являющегося эссенциальным микроэлементом не только для организма человека, но и для некоторых микроорганизмов, в числе которых *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) [3, 4, 5, 6].

Описано более 20 белков, осуществляющих обмен железа и поддержание его гомеостаза; наиболее важны трансферрин, ферритин, ферропортин, ферроксидазы и гормон гепсидин [7, 8, 9, 10, 11]. Гепсидин — гормон, блокирующий функции ферропортина (единственного экспортера железа из клеток), что приводит к накоплению внутриклеточного пула железа и предотвращению токсического действия свободного железа [12, 13]. Микроорганизмы в отличие от человека имеют систему специальных переносчиков железа из окружающей бактерию среды в клетку — сидерофоров, которые извлекают железо из металлопротеинов и гемпротеинов [14, 15, 16].

Нарушения обмена железа при туберкулезе могут быть обусловлены не только взаимодействием макро- и микроорганизма и наличием сопутствующих заболеваний, но и гематотоксическим действием противотуберкулезных препаратов [15].

Различают патогенетические варианты лекарственно-индуцированной анемии у человека: сидероахрестическая, гемолитическая, апластическая [1].

Сидероахрестическая, или железонасыщенная, анемия развивается при достаточном уровне железа в организме и невозможности его использования костным мозгом для синтеза гемоглобина. Препараты гидразид изоникотиновой кислоты (изониозид/(ГИНК)), пиразинамид и циклосерин, применяемые для лечения туберкулеза, вызывают дефицит пиридоксальфосфата, кофактора в реакциях синтеза гема. При недостаточном синтезе гема железо не утилизируется, а накапливается в сидеробластах, далее — во внутренних органах. Назначение пиридоксина (В6) на фоне противотуберкулезной

терапии нивелирует дефицит пиридоксальфосфата [1, 17, 18].

Гемолитическая анемия связана с укорочением продолжительности жизни эритроцитов и их преждевременным распадом. Противотуберкулезные препараты могут вызывать гемолиз по разным механизмам. Неиммунный гемолиз возникает крайне редко у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов под действием изониозидов, пара-аминосалицилат натрия (ПАСК), этионамида, протионамида, левофлоксацина. Иммунокомплексному механизму; связан с действием ПАСК, рифампицина, реже — изониозидов [1].

Еще одним вариантом лекарственно-индуцированной анемии является апластическая, или парциальная, красноклеточная аплазия. Может быть вызвана изониозидом, ПАСК, линезолидом, которые обладают прямым токсическим действием на клетки — предшественники эритроцитов [1, 19].

Различные патогенетические варианты анемии связаны с разными группами противотуберкулезных препаратов, но самым агрессивным препаратом, способным привести к гематологическим осложнениям, является изониозид [4, 8, 17, 19, 20]. В работах Гриценко Н.С., Долгих В.Т. экспериментально на крысах доказано снижение сократительной функции миокарда под действием изониозидов [21].

Комплексные железосодержащие препараты на основе изониозидов описаны также в зарубежной литературе. В частности, противотуберкулезный комплекс  $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{изониозид})]$  (IQG607) представляет интерес в связи с его способностью преодолевать резистентность. IQG607 обладает потенциалом для окислительно-восстановительной активации, при которой радикал ацилпиридин (изоникотиноил) может генерироваться без помощи микобактериального фермента KatG. Исследования реакционной способности комплекса методом электронной спектроскопии показало очень высокую скорость окисления связанного изониозидов, более чем в 460 раз превышающую окисление свободного изониозидов. Полученный эффект позволяет комплексному соединению проявлять бактериостатические свойства в отношении некоторых изониозидрезистентных штаммов МБТ [22, 23].

В 1995 году группой отечественных ученых был разработан противотуберкулезный препарат изоникотиноилгидразин железа сульфат (феназид), представляющий собой хелатный комплекс изониозидов и двухвалентного железа. Он обеспечивает большую безопасность химиотерапии туберкулеза, поскольку заблокированный железом хелатный узел молекулы гидразина изоникотиновой кислоты (ГИНК) теряет способность к взаимодействию с активными центрами металлосодержащих ферментов, а включение первичной аминогруппы гидразина в хелатный цикл комплекса препятствует взаимодействию с N-ацетилтрансферазой. Метаболизм комплексного соединения ГИНК и сульфата железа, в отличие от изониозидов, идет по пути окисления, а не ацетилирования, и токсические метаболиты не

образуются. В связи с этим феназид является малотоксичным препаратом, при применении которого не требуется коррекции разовых и курсовых доз препарата в зависимости от скорости его ацетилирования. Не оказывает влияния на ЦНС, не обладает иммунотоксическим и аллергизирующим действием. Кроме того, комплексный препарат, включающий железо, обладает профилактическим и лечебным действием в случае железодефицита [24, 25, 26, 27].

Активным веществом феназида является изониазид. Микробиологические исследования *in vitro* показали сопоставимую эффективность феназида и изониазида. Комплексные исследования препарата включали: исследование сравнительной эффективности феназида и изониазида; определение биодоступности феназида у пациентов с туберкулезом; изучение клинической эффективности, переносимости феназида и влияние на обмен железа в организме пациента, риск развития гемосидероза [24].

Исследование биодоступности феназида было проведено на базе Волгоградской медицинской академии. В исследование вошли 2 группы пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. Расчет биодоступности сопоставляемых препаратов показал, что одинаковая клиническая эффективность феназида и изониазида при меньшей суточной дозе феназида объясняется его более высокой биодоступностью (биодоступность последнего составила 220% относительно изониазида) [24].

Влияние феназида как железосодержащего препарата на показатели красной крови изучены на базе Новгородского областного противотуберкулезного диспансера. В исследование вошло 2 группы пациентов: 36 человек в качестве одного из основных противотуберкулезных препаратов получали феназид в суточной дозе 500 мг, 40 человек – изониазид в суточной дозе 600 мг. У половины пациентов первой группы до начала терапии были выявлены отклонения в показателях красной крови, которые за время лечения феназидом (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, цветовой показатель) достигли нормальных значений. В группе пациентов, получавших изониазид, подобная тенденция не наблюдалась [24].

В исследованиях Мишиной А.В., Мишина В.Ю., Митрушкина В.И. и др., 2012–2016 изучена сравнительная эффективность режима химиотерапии с включением в комбинацию феназида и стандартного

режима химиотерапии в сочетании с АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в интенсивную фазу. В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным туберкулезом легких наибольшей эффективностью обладает режим химиотерапии с включением феназида. Среди пациентов, получавших феназид в комбинациях с другими препаратами, показатели прекращения бактериовыделения и закрытия каверн составили 70% и 40% соответственно. Среди пациентов, получавших стандартный режим химиотерапии без феназида, показатели прекращения бактериовыделения и закрытия каверн составили 20% и 7,5% соответственно [28, 29, 30].

Сравнительная эффективность и безопасность применения феназида и изониазида в комплексной терапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ продемонстрирована в исследовании Павловой М.В., Чернохаевой И.В., Старшиновой А.А. и др. Эффективность лечения пациентов с туберкулезом легких, получавших схемы химиотерапии с феназидом, составила 81,4%, что сопоставимо с эффективностью схем, включающих изониазид (85,7%) [31].

Имеются данные включения феназида в схемы лечения беременных женщин и родильниц с туберкулезом, что связано с отсутствием неустраняемых побочных реакций и лучшей переносимостью феназида по сравнению с изониазидом [32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина туберкулеза сопровождается множеством синдромов, среди которых – анемический синдром. Анемия при туберкулезе может развиваться в виде анемии хронических заболеваний, железодефицитной анемии или быть гематотоксическим осложнением противотуберкулезной химиотерапии, что встречается достаточно редко и ассоциируется в первую очередь с приемом изониазида.

В настоящее время в схемах лечения туберкулеза вместо изониазида возможно назначение изоникотиноилгидразина железа сульфата (феназида), обладающего меньшей токсичностью и способностью коррекции железодефицитных состояний. ■

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ivanova D.A. Hematological complications of antituberculous chemotherapy. *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya*. 2014;4:56–65. (In Russ.). [Иванова Д.А. Гематологические осложнения противотуберкулезной химиотерапии. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2014;4:56–65].
- Akdag D, Knudsen AD, Thudium RF, et al. Increased Risk of Anemia, Neutropenia, and Thrombocytopenia in People With Human Immunodeficiency Virus and Well-Controlled Viral Replication. *J Infect Dis*. 2019;220(11):1834–1842. doi: 10.1093
- Obukhova LM, Aliev AV, Evdokimov II, et al. Macro- and microelements of blood plasma in pulmonary tuberculosis. *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium*. 2017;5(3):370–381. (In Russ.). [Обухова Л.М., Алиев А.В., Евдокимов И.И. и др. Макро- и микроэлементы плазмы крови при туберкулезе легких. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2017;5(3):370–381]. doi.org/10.23888/hmj20173370-381
- Borodulina EA, Skoptsova NV, Borodulin BE, et al. Difficulties in the diagnosis of tuberculosis. *Vrach*. 2018;29(2):30–32. (In Russ.). [Бородулина Е.А., Скопцова Н.В., Бородулин Б.Е. и др. Сложности диагностики туберкулеза. *Врач*. 2018;29(2):30–32]. doi.org/10.29296/25877305-2018-02-07
- Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science*. 2012;338:768–772.
- Javaheri-Kermani M, Farazmandfar T, Ajami A, Yazdani Y. Impact of hepcidin antimicrobial peptide on iron overload in tuberculosis patients. *J Infect Dis*. 2014;46(10):693–6. doi: 10.3109/00365548.2014.929736
- Demikhov VG, Inyakova NV, Kravtsova NB, et al. The use of recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in

- pulmonary tuberculosis (pilot study). *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2011;88(11):26–30. (In Russ.). [Демихов В.Г., Инякова Н.В., Кравцова Н.Б. Использование рекомбинантного эритропоэтина для лечения анемии при туберкулезе легких (пилотное исследование). *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(11):26–30].
8. Fang Z, Sampson SL, Warren RM, Geyvan-Pittius NC. Iron acquisition strategies in mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95:123–130. doi: 10.1016
  9. Olakanmi O, Schlesinger LS, Ahmed A, Britigan BE. The nature of extracellular iron influences iron acquisition by Mycobacterium tuberculosis residing within human macrophages. *Infect Immun*. 2004;72(4):2022–28.
  10. Blindar VN, Zubrikhina GN, Matveeva II. Anemic syndrome and the main metabolites of ferrokinetics (ferritin, soluble transferrin receptor, prohepcidin, hepsidin-25 and endogenous erythropoietin). *Medicinskij alfavit*. 2015;2(8):16–19. (In Russ.). [Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин). *Медицинский алфавит*. 2015;2(8):16–19].
  11. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004;84(1–2): 110–30.
  12. Zenkov NK, Chechushkov AV, Kozhin PM, et al. Macrophage and mycobacteria: war without a beginning and an end. *Uspekhi sovremennoj biologii*. 2015;135(6):554–574. (In Russ.). [Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М. и др. Макрофаг и микобактерия: война без начала и конца. *Успехи современной биологии*. 2015;135(6):554–574]. doi: 10.1134/s2079086416040095
  13. Oskin DN, Varnavsky AN. The nature of the effect of tuberculosis and hepatitis on some hematological parameters. *Zemskij vrach*. 2017;1:31–33. (In Russ.). [Оськин Д.Н., Варнавский А.Н. Характер влияния туберкулеза и гепатита на некоторые гематологические показатели. *Земский врач*. 2017;1:31–33].
  14. Vdoushkina ES, Borodulina EA, Kalinkin AV, Rogozhkin PV. Tuberculosis in HIV-infected patients in a region with high HIV prevalence. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2018;96(12): 64–65. (In Russ.). [Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Калинин А.В., Рогожкин П.В. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(12):64–65]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-64-65
  15. Inyakova NV, Demikhov VG, Morshchakova EF, et al. The state of iron metabolism and immune status in children with tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2005;4(2):82–85. (In Russ.). [Инякова Н.В., Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф. и др. Состояние обмена железа и иммунный статус у детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2005;4(2):82–85].
  16. Inyakova NV, Demikhov VG, Efimov EA, et al. The state of erythropoiesis in case of anemia in children with tuberculosis infection. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2012;11(1):5–8. (In Russ.). [Инякова Н.В., Демихов В.Г., Ефимов Е.А. и др. Состояние эритропоэза при анемиях у детей с туберкулезной инфекцией. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2012;11(1):5–8].
  17. Rao S, Murali N, Permi VD, Shetty AK. Sideroblastic Anemia Associated With Isoniazid Prophylaxis in a Person Living With HIV. *Am J Ther*. 2019(9):93–97. doi: 10.1097
  18. Piso RJ, Kriz K, Desax MC. Severe isoniazid related sideroblastic anemia. *Hematol Rep*. 2011;3(1):3–4. doi: 10.4081/hr.2011
  19. Holla SK, Achappa B, Manibettu-Raguram P, Yerramsetti S. Isoniazid-induced pure red cell aplasia. *BMJ Case Rep*. 2018;(7):22–24. doi: 10.1136/bcr-2018-226134
  20. Spiegelman D, Hertzmark E, Aboud S, et al. Anemia at the initiation of tuberculosis therapy is associated with delayed sputum conversion among pulmonary tuberculosis patients in Dar-es-Salaam, Tanzania. *PLoS One*. 2014;9(3):91–92. doi: 10.1371
  21. Gritsenko NS, Dolgikh VT. Functional and metabolic disorders with prolonged intake of isoniazid. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2010;1(28):63–66. (In Russ.). [Гриценко Н.С., Долгих В.Т. Функционально-метаболические нарушения при длительном приеме изониазида. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2010;1(28):63–66].
  22. Sousa EH, de Mesquita Vieira FG, Butler JS, et al. [Fe(CN)5(isoniazid)] (3-): an iron isoniazid complex with redox behavior implicated in tuberculosis therapy. *J Inorg Biochem*. 2014;140:236–44. doi: 10.1016
  23. Laborde J, Deraeve C, de Mesquita Vieira FG, et al. Synthesis and mechanistic investigation of iron (II) complexes of isoniazid and derivatives as a redox-mediated activation strategy for anti-tuberculosis therapy. *J Inorg Biochem*. 2018;179:71–81. doi: 10.1016
  24. Karpov AV, Moroz AM, Spasov AA, et al. Integrated research in the study of the effectiveness of phenazide. *Problemy tuberkuleza*. 2001;78(8):29–31. (In Russ.). [Карпов А.В., Мороз А.М., Спасов А.А. и др. Комплексные научные исследования в изучении эффективности феназида. *Проблемы туберкулеза*. 2001;78(8):29–31].
  25. Zhemkov VF, Ivanovsky VB. Clinical and pharmacoeconomic rationale for the use of phenazide in the complex treatment of patients with tuberculosis with drug resistance of mycobacteria. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2011;88(4):141–142. (In Russ.). [Жемков В.Ф., Ивановский В.Б. Клиническое и фармакоэкономическое обоснование использования феназида в комплексном лечении больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(4):141–142].
  26. Shovkun LA, Kampos ED, Volodko NA. The clinical effectiveness of phenazide in the treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya*. 2015;2:89–90. (In Russ.). [Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Володько Н.А. Клиническая эффективность применения феназида в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2015;2:89–90].
  27. Shovkun LA, Romantseva NE, Kampos ED, et al. The effectiveness of phenazide in the complex treatment of newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya*. 2014;1–2:107–108. (In Russ.). [Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Кампос Е.Д. и др. Эффективность применения феназида в комплексной терапии впервые выявленных больных туберкулезом легких. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2014;1–2:107–108].
  28. Mishina AV, Mishin VYu, Mitrushkina VI, et al. Individual and standard chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed tuberculosis combined with HIV infection from the perspective of evidence-based medicine in the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2013;4:61–67. (In Russ.). [Мишина А.В., Мишин В.Ю., Митрушкина В.И. и др. Индивидуальный и стандартный режимы химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с позиций доказательной медицины в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2013;4:61–67].
  29. Mishina AV, Chernova IP, Mitrushkina VI, Mishin VYu. Effectiveness of different chemotherapy regimens in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis combined with HIV infection. *Prakticheskaya medicina*. 2012;1(56):70–73. (In Russ.). [Мишина А.В., Чернова И.П., Митрушкина В.И., Мишин В.Ю. Эффективность различных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Практическая медицина*. 2012;1(56):70–73]. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-4-61-67
  30. Mishin VYu, Mishina AV, Levchenko MV, et al. Socio-age status, clinical picture, treatment effectiveness and clinical observation of patients with tuberculosis combined with HIV infection. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016;4:15–23. (In Russ.). [Мишин В.Ю., Мишина А.В., Левченко М.В. и др. Социально-возрастной статус, клиническая картина, эффективность лечения и диспансерное наблюдение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Практическая пульмонология*. 2016;4:15–23].
  31. Pavlova MV, Chernokhaeva IV, Starshinova AA, et al. The effectiveness of therapy for pulmonary tuberculosis with preserved drug sensitivity of mycobacteria. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2016;94(8):23–29. (In Russ.). [Павлова М.В., Чернохаева И.В., Старшинова А.А. и др. Эффективность терапии туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(8):23–29. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-8-23-29
  32. Chernousova LN, Makarov OV, Stakhanov VA, et al. The experience of using phenazide in puerperas with respiratory tuberculosis or post-tuberculous changes in the lungs. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih*. 2004;2:45–48. (In Russ.). [Черноусова Л.Н., Макаров О.В., Стаханов В.А. и др. Опыт применения феназида у родильниц с туберкулезом органов дыхания или посттуберкулезными изменениями в легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2004;2:45–48].