



Безопасность химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции

А. В. КУКУРИКА¹, Е. И. ВЕСЕЛОВА¹, Л. Е. ПАРОЛИНА^{1,2}, О. В. ЛОВАЧЕВА^{1,3}

¹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре использован 61 литературный источник для обсуждения 13 публикаций, посвященных проблеме безопасности лечения ВИЧ-ассоциированного лекарственно-устойчивого туберкулеза с применением базовых и новых режимов химиотерапии. Согласно данным литературы, аддитивного токсического действия на фоне лечения противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами не выявлено. В условиях широкой распространенности ВИЧ особо актуальным является фармаконадзор за лекарственным взаимодействием комбинированной терапии, поскольку ВИЧ может косвенно увеличить количество нежелательных реакций (НР) не только из-за перекрестной токсичности, но и выраженной иммуносупрессии, развития синдрома восстановления иммунной системы, оппортунистических инфекций, характерного интоксикационного синдрома, низкого индекса массы тела и индивидуальных особенностей больных.

Ключевые слова: МЛУ/ШЛУ-ТБ, ВИЧ, безопасность, нежелательные побочные реакции, противотуберкулезные препараты, антиретровирусная терапия, схемы лечения

Для цитирования: Кукурика А. В., Веселова Е. И., Паролина Л. Е., Ловачева О. В. Безопасность химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 56-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65>

Safety of Chemotherapy of MDR/XDR-TB Patients in High HIV Prevalence Settings

A. V. KUKURIKA¹, E. I. VESELOVA¹, L. E. PAROLINA^{1,2}, O. V. LOVACHEVA^{1,3}

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review used 61 literature sources to discuss 13 publications devoted to safety of treatment of HIV-associated drug-resistant tuberculosis using basic and new regimens of chemotherapy. According to the literature, no additive toxic effects were detected during treatment with anti-tuberculosis and antiretroviral drugs. According to the literature data, no additive toxic effect was found during treatment with anti-tuberculosis and antiretroviral drugs. In conditions of high prevalence of HIV, the pharmacovigilance of drug interactions in combination therapy is particularly relevant since HIV can indirectly increase the number of ADRs not only due to cross-toxicity but also severe immunosuppression, development of immune system recovery syndrome, opportunistic infections, a characteristic intoxication syndrome, a low index body weight and individual characteristics of patients in this category.

Key words: MDR/XDR-TB, HIV, safety, adverse events, anti-TB drugs, antiretroviral therapy, treatment regimens

For citations: Kukurika A. V., Veselova E. I., Parolina L. E., Lovacheva O. V. Safety of chemotherapy of MDR/XDR-TB patients in high HIV prevalence settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 11, P. 56-65 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65>

Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Correspondence:

Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ): разработаны и одобрены новые противотуберкулезные препараты (ПТП), перепрофилированные лекарственные средства (ЛС), внедряются короткие пероральные режимы химиотерапии (РХТ). Большинство препаратов для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ обладают известной токсичностью с поправкой на дозировку и сроки лечения, несмотря на то что продолжаются исследования

безопасности новых РХТ, частота нежелательных реакций (НР) остается высокой [1, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 26, 33].

ВИЧ-инфекция оказывает неблагоприятное влияние на естественное течение специфического процесса, что характеризуется повышенной скоростью прогрессирования, распространения, генерализацией и частотой неблагоприятных исходов у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ [15, 35, 44, 55, 57]. Связь между ВИЧ и лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) недостаточно ясна

из-за нерелевантности исследований, однако, по данным литературы, у впервые выявленных больных туберкулезом с положительным ВИЧ-статусом частота МЛУ МБТ выше по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами [6, 9, 14, 39]. Некоторые авторы выделяют ряд теорий взаимосвязи ВИЧ и ЛУ МБТ [4], другие описывают данную связь как косвенную в группах высокого риска в условиях двух параллельных эпидемий [59]. Учитывая, что туберкулез является основной причиной смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц [12, 24, 27, 51, 55, 60], а антиретровирусная терапия (АРТ), согласно исследованиям, несущественно влияет на показатели эффективности [20, 23, 45], данная проблема требует дальнейшего изучения.

В условиях синдемии МЛУ/ШЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции комбинированная терапия характеризуется повышенной токсичностью, потенцированием НР [61], взаимодействием ПТП и АРТ вызывает настороженность [47]. Данные о частоте и спектре НР на фоне терапии ВИЧ-ассоциированного МЛУ/ШЛУ-ТБ как старыми, так и новыми РХТ ограничены и противоречивы, поэтому необходимо изучение безопасности, в том числе по уже имеющимся данным.

Цель: обобщение и сравнение данных о безопасности химиотерапии МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции у пациентов, получающих лечение базовыми схемами и схемами, включающими новые препараты для лечения туберкулеза, посредством систематического обзора опубликованных результатов исследований.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов исследований, посвященных изучению безопасности и частоты возникновения НР на фоне комбинированного лечения ПТП и АРТ. Поиск литературы проводился в соответствии с The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist (PRISMA) в электронных базах PubMed, Google Scholar (для зарубежных публикаций) и eLibrary (для отечественных публикаций). Задан временной интервал 10 лет (с 2012 по 2021 г. включительно). При поиске англоязычных источников использовались ключевые слова: multidrug resistant tuberculosis, extensive drug resistant tuberculosis, HIV, treatment safety, adverse events, русскоязычных: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, ВИЧ, безопасность лечения, неблагоприятные побочные реакции. Также проведен поиск для перекрестных ссылок из списков идентифицированных источников.

Критериями включения были оригинальные исследования, наличие у больных микробиологически подтвержденного МЛУ/ШЛУ-ТБ легких, наличие и ранжирование НР в процессе лечения, ВИЧ-положительный статус не менее чем у 50% из исследуемой когорты. Критерии исключения –

систематические обзоры и метаанализы, выборка менее 50 больных, менее 50% ВИЧ-положительных в выборке, сообщение только об одном типе НР.

Включенные публикации были разделены на группы: в I группу включены исследования безопасности при использовании базовых режимов, во II группу – исследования режимов, включающих новые препараты – бекдаквилин, деламаид, линезолид, клофазимин в схемы с другими ПТП. Из исследований извлечены данные о частоте и степени тяжести НР, количестве ВИЧ-положительных, статусе АРТ, при наличии – связи НР с конкретным ПТП, АРТ, ВИЧ-статусом, исходах НР.

Результаты исследования

Всего в электронных базах данных найдено 388 публикаций (118 англоязычных, 270 русскоязычных) по ключевым словам. На этапе скрининга по названиям и аннотациям исключены 284 публикации. На этапе оценки из оставшихся статей исключены 84 по причине отсутствия полного текста, ранжирования НР, обзоров и метаанализы. В конечном итоге исключены еще 7 публикаций из-за недостаточного количества данных, общей выборки и ВИЧ-положительных лиц [2, 3, 28, 30, 38, 43, 50]. В исследование включены 13 публикаций с общим числом пациентов 2 729, опубликованные в период с 2012 по 2021 г. В I группу включены 8 статей, во II – 5 статей. Среди включенных исследований 12 проводились в Южной Африке, 1 – в Индии (табл. 1).

Когорта ВИЧ-положительных пациентов

ВИЧ-положительный статус имели от 51 до 100% больных (72,8-100% в I группе, 51-79% во II группе). Общий охват АРТ составил от 61 до 100%, однако не во всех исследованиях указывались сроки ее назначения и причины отсутствия. По имеющимся данным, на момент выявления и лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ принимали АРТ от 39 до 100% ВИЧ-положительных пациентов, в процессе назначения ПТП стали получать от 9 до 45%, продолжили лечение без АРТ от 2,5 до 24,3% [17, 18, 21, 31, 34, 45, 52]. Таким образом, во II группе охват АРТ был более полным и не упоминалось о пациентах без АРТ (табл. 2).

Количество НР

Данные о количестве НР были различны и варьировали в пределах 35,5-99,0% в I группе, 28-100% во II группе, причем частота НР более 90% наблюдалась у 50 и 40% пациентов соответственно. Некоторые авторы упоминали о количестве тяжелых НР [21, 29, 49, 52, 56, 58], другие ранжировали НР по профилю и степени тяжести [17, 31], рассматривали только тяжелые НР [18, 49], по связи с ВИЧ-инфекцией [21, 29] или с определенным ПТП [29, 45], общее количество НР 3-й степени и выше достигало 57% [21]. Также некоторые авторы классифицировали НР как клинические и лабораторные или официально зарегистрированные [18, 34, 56] (табл. 3).

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование публикаций

Table 1. Characteristics of the publications included in the study

Источник, ссылка	Год	Страна	Число больных	Период исследования
I группа				
Isaakidis et al. [31]	2012	Индия	67	2007-2011
Jacobs et al. [32]	2012	Южная Африка	350	2010-2011
O'Donnell et al. [49]	2013	Южная Африка	114	2006-2007
Brust et al. [17]	2013	Южная Африка	91	-
Brust et al. [18]	2018	Южная Африка	206	2011-2013
Schnippel et al. [52]	2016	Южная Африка	578	2012-2014
Kelly et al. [34]	2016	Южная Африка	121	-
Smith et al. [56]	2020	Южная Африка	206	2011-2015
II группа				
Mohr et al. [45]	2018	Южная Африка	103	2015-2017
Hughes et al. [29]	2019	Южная Африка	58	2015-2016
Conradie et al. [21]	2020	Южная Африка	109	2016
Misra et al. [42]	2020	Южная Африка	600	2012-2014
Tack et al. [58]	2021	Южная Африка	117	2018-2019

Таблица 2. Характеристика ВИЧ-положительных больных

Table 2. Characteristics of HIV-infected patients

Источник, ссылка	ВИЧ+, %	Охват АРТ		Без АРТ, %
		среди ВИЧ+, %	до/во время ПТП, %	
I группа				
Isaakidis et al. [31]	100	94	65,7/28,3	6
Jacobs et al. [32]	74,5	85	-	-
O'Donnell et al. [49]	73	61	-	-
Brust et al. [17]	84	97,5	87/10,5	2,5
Brust et al. [18]	73	96	81/15	4
Schnippel et al. [52]	82,5	75,9	43,8/32,1	24,3
Kelly et al. [34]	75	88	39/45	-
Smith et al. [56]	72,8	81	-	-
II группа				
Mohr et al. [45]	77	100	91/9	-
Hughes et al. [29]	79	83	83	-
Conradie et al. [21]	51	100	100	-
Misra et al. [42]	77,2	94	-	-
Tack et al. [58]	68,4	77,5	-	-

Профиль НР

Периферическая полинейропатия анализировалась в 10 работах (общая частота 13,7-81,0%, в I группе – 23,2-74,0%, во II – 13,7-81,0%), однако степень тяжести была выше среди больных I группы (5-12%) по сравнению с 1,6% во II группе [58]. Ототоксическое действие ПТП наблюдалось в 8 исследованиях с частотой 10-72%, причем авторы отмечают серьезные НР 3-й степени и выше в 4-11% случаев в I группе [17, 18, 31, 56]. Психиатрические нарушения, такие как психоз, депрессия, нарушение сознания, встречались в 6 работах с частотой 8,3-67,0%, причем из их числа серьезные НР составили 5-12% в I группе, до 6,5% во II группе. О гастроинтестинальных нарушениях (тошнота, рвота, диарея, боль

в животе) сообщалось в 10 исследованиях с частотой от 3,9 до 51% (в I группе 26-51%, во II – 3,9-39,0%). В I группе 9% диспепсических НР были тяжелыми [31]. Среди лабораторных НР в 2,9-56,0% встречалось повышение уровня печеночных ферментов, в I группе 7% были тяжелыми. Таким образом, периферическая полинейропатия наблюдалась практически с одинаковой частотой в обеих группах, в I группе преобладали ототоксичность, психиатрические и гастроинтестинальные нарушения, во II группе – удлинение интервала QTc, анемия (табл. 4).

Связь НР с ПТП и АРТ

Авторы редко выделяли конкретный препарат, связанный с НР, из ПТП и АРТ. Так, в одной работе отмечено, что тяжелые НР канамицин (Км) вызы-

Таблица 3. Характеристика нежелательных реакций на препараты

Table 3. Characteristics of adverse events

Источник, ссылка	Частота НР, %	Тяжелые НР, %	Классификация НР
I группа			
Isaakidis et al. [31]	71/63	40	По профилю, степени тяжести
Jacobs et al. [32]	80,6		По профилю
O'Donnell et al. [49]	58	25	Только тяжелые по профилю
Brust et al. [17]	99		По профилю, степени тяжести
Brust et al. [18]	91		Только тяжелые по профилю, клинические/лабораторные
Schnippel et al. [52]	35,3	19	По профилю
Kelly et al. [34]	98		По профилю, клинические/зарегистрированные
Smith et al. [56]	93/96	20	По профилю, клинические/лабораторные
II группа			
Mohr et al. [45]	28		По профилю, вероятной связи с ПТП
Hughes et al. [29]	86	38	По профилю, вероятной связи с ВИЧ, ПТП
Conradie et al. [21]	100	57	По профилю, вероятной связи с ВИЧ
Misra et al. [42]	66,7		По профилю
Tack et al. [58]	92,3	36,8	По профилю

Таблица 4. Профиль нежелательных реакций на препараты

Table 4. Profile of adverse events

НР	Частота	I группа Частота/тяжелые, %	II группа Частота/тяжелые, %
Клинические			
Периферическая нейропатия	13,7-81,0	23,2-74,0/5-12	13,7-81,0/1,6
Ототоксичность	10-72	10-72/4-11	15,3/-
Психиатрические нарушения	8,3-67,0	8,3-67,0/5-12	-/6,5
Дерматологические	1,6-53,7	14,0-53,7/-	1,6-20,0/-
Гастроинтестинальные	3,9-51,0	26-51/9	3,9-39,0/-
Артралгия	1,6-43,0	9-43	1,6-26,0/-
Миалгия	33	-	33/-
Боль в грудной клетке	22	-	22/-
Зрительные	1,8-14,0	14/8	1,8/-
Удлинение интервала QTc	6,8-28,0	-	6,8-28,0/2-13
Головная боль	22	-	22/-
Лабораторные			
Повышение уровня АЛТ/АСТ	2,9-56,0	23-56/7	2,9-15,6/-
Гипотиреозидизм	31-57	31-57/-	-
Нефротоксичность	6,5-46,0	10,3-46,0/3	6,5
Гипокалиемия	15-47	22-47/1-3	15
Анемия	37,0-43,5	39/-	37,0-43,5/25,2

Примечание: /- – в указанном источнике данные отсутствуют

вает в 54,4% случаев, теризидон (Tzd) – в 25,4% [52]. В 3,5% случаев гипокалиемия, связанная с канамицином (Cm), привела к летальному исходу [49]. В двух исследованиях [29, 45] авторы выделяют НР, связанные с деламаидом (Dlm): удлинение QTc и головокружение в 100% случаев, головная боль в 80%, тошнота в 75%, рвота от 44 до 75%, гепатотоксичность от 67 до 75%. С линезолидом (Lzd) связывают анемию и неврит зрительного нерва [21, 58]. Некоторые работы [17, 32] упоминают о связи НР

и АРТ: у людей, принимающих ставудин (d4T), зарегистрировано 56% всех случаев периферической полинейропатии и 70% – диспепсии, эфавиренц (EFV) – 92,3% психических нарушений, невирапин (NVP) и EFV – до 90% дерматологических проявлений.

Из-за развития НР отменяли или снижали дозировки ПТП: в I группе 20% – отмена, 10% – снижение дозировки [52], 40% – отмена [31], Cs – отмена [49], Cs/Tzd – отмена, Km – снижение дозировки,

d4T – замена на ZDV или TDF [17], во II группе 3% – отмена [29], 1,8% – отмена Lzd по причине неврита зрительного нерва, 66% – снижение дозировки или отмена Lzd, 7,3% – временная отмена по причине гепатотоксичности, 1,8% – режим прерван [21], 1% – отмена по причине удлинения QTc [45].

Риски комбинированной терапии при лечении сочетания МЛУ/ШЛУ-ТБ/ВИЧ-инфекция

В подавляющем большинстве исследований авторы отмечают, что связь между ВИЧ-статусом, частотой и степенью НР на ПТП имеется. В исследовании [56] у ВИЧ-положительных пациентов чаще выявлялась диарея (27% по сравнению с 13% у ВИЧ-негативных), в исследовании [32] у ВИЧ-положительных чаще регистрировали периферическую нейропатию, психоз, потерю слуха и гипотиреозидизм, однако это не было связано с общей частотой неблагоприятных событий. Также авторы отмечают, что у ВИЧ-положительных больных повышенный риск НР был связан с высокими дозами ПТП у пациентов с низкой массой тела [42].

Некоторые исследования не выявили связи между НР и ВИЧ-статусом у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ [53]. Согласно другим обзорам и метаанализам, ко-инфекция ВИЧ повышала риск НР по слуховым, почечным и психическим проявлениям во время лечения ЛУ-ТБ, что авторы связывают с АРТ [38]. Авторы отмечают, что ВИЧ не только усугубляет гепато- и ототоксичность, что характерно для базовых режимов ПТП, но и кардиотоксичность при комбинированной терапии новыми ПТП, АРТ и неспецифическими антибактериальными препаратами для лечения оппортунистических инфекций [36, 40, 46]. Несмотря на то что новые РХТ обладают благоприятным профилем безопасности [37, 48], количество НР остается по-прежнему высоким [41]. Поскольку выявление и купирование НР требует существенных дополнительных финансовых затрат,

необходимо внедрение РХТ с улучшенной переносимостью [54].

Заключение

Противотуберкулезная терапия обладает известной токсичностью, поэтому в условиях широкой распространенности ВИЧ особо актуальным является фармаконадзор за лекарственным взаимодействием ПТП и АРТ. Данные включенных 13 исследований показали, что количество НР достигало 100%, причем при лечении базовыми режимами (I группа) – от 35,5 до 99%, и с использованием новых препаратов (II группа) – от 28 до 100%. Из них НР 3-й степени и выше составили 19-40 и 36,8-57% соответственно. Информация о профиле НР была различна: по количеству и степени тяжести среди базовых схем (I группа) с частотой более 50% преобладали периферическая нейропатия, нарушение слуха, психиатрические, дерматологические, гастроинтестинальные расстройства, повышение уровня печеночных ферментов, гипотиреозидизм, среди схем с использованием новых препаратов (II группа) – периферическая нейропатия, однако новые ПТП вызывали такие осложнения, как головная боль, миалгия, боль в грудной клетке и удлинение корригированного интервала QT.

Несмотря на то что достоверной связи между ВИЧ-статусом и НР при лечении МЛУ/ШЛУ-ТБ не выявлено, ВИЧ может косвенно увеличить количество НР не только из-за перекрестной токсичности комбинированного лечения ПТП и АРТ, но и выраженной иммуносупрессии, развития синдрома восстановления иммунной системы, оппортунистических инфекций, характерного интоксикационного синдрома, низкого индекса массы тела и индивидуальных особенностей больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании беквакина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верхоява В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10.
3. Данилова Т. И., Корнеев Ю. В., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю. Результаты применения схем терапии на основе беквакина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.

REFERENCES

1. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshov A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10.
3. Danilova T.I., Korneev Yu.V., Kudlai D.A., Nikolenko N.Yu. Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 9, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.

4. Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Покровская А. В., Климова Ю. А., Викторова И. Б., Зимина В. Н. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 46-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53>.
5. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
6. Зимина В. Н., Микова О. Е., Варещкая Т. А., Оборин Д. А., Дегтярева С. Ю., Сергеев В. И. Спектр первичной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарствам у больных туберкулезом в зависимости от статуса по вирусу иммунодефицита человека // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 11. – С. 50-54.
7. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
8. Наумов А. Г., Павлуни А. В. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламаидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 74-82. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82.
9. Попов С. А., Сабгайда Т. П., Радина Т. С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 25-32. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32>.
10. Щегерцов Д. Ю., Филинюк О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43.
11. Agyeman A. A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 41. doi: 10.1186/s12941-016-0156-y.
12. Auld S.C., Staitieh B.S. HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease // Retrovirology. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 32. doi: 10.1186/s12977-020-00540-2.
13. Avaliani T., Sereda Y., Davtyan H., Tukvadze N., Togonidze T., Kiria N., Denisiuk O., Gozalov O., Ahmedov S., Hovhannesian A. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020 // Monaldi Arch Chest Dis. – 2021. – Vol. 91, № 1. doi: 10.4081/monaldi.2021.1679.
14. Baluku J.B., Mugabe P., Mulwana R., Nassozi S., Katuramu R., Worodria W. High prevalence of rifampicin resistance associated with rural residence and very low bacillary load among TB/HIV-coinfected patients at the National Tuberculosis Treatment Center in Uganda // Biomed. Res. Int. – 2020;2020:2508283. doi: 10.1155/2020/2508283.
15. Bhering M., Duarte R., Kritski A. Treatment outcomes and predictive factors for multidrug-resistant TB and HIV coinfection in Rio de Janeiro State, Brazil // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 292-298. doi: 10.5588/ijtld.20.0887.
16. Borisov S., Danila E., Maryandyshv A., Dalcolmo M., Miliauskas S., Kuksa L., Manga S., Skrahina A., Diktanas S., Codecasa L.R., Aleksa A., Bruchfeld J., Koleva A., Piubello A., Udwardia Z.F., Akkerman O.W., Belilovski E., Bernal E., Boeree M.J., Cadiñanos Loidi J., Cai Q., Cebrian Gallardo J.J., Dara M., Davidavičienė E., Forsman L.D., De Los Rios J., Denholm J., Drakšienė J., Duarte R., Elamin S.E., Escobar Salinas N., Ferrarese M., Filippov A., Garcia A., García-García J.M., Gaudiesiute I., Gavazova B., Gayoso R., Gomez Rosso R., Gruslys V., Gualano G., Hoefsloot W., Jonsson J., Khimova E., Kunst H., Laniado-Laborin R., Li Y., Magis-Escurra C., Manfrin V., Marchese V., Martínez Robles E., Matteelli A., Mazza-Stalder J., Moschos C., Muñoz-Torrico M., Mustafa Hamdan H., Nakčereniė B., Nicod L., Nieto Marcos M., Palmero D.J., Palmieri F., Papavasileiou A., Payen M.C., Pontarelli A., Quirós S., Rendon A., Saderi L., Šmite A., Solovic I., Souleymane M.B., Tadolini M., van den Boom M., Vescovo M., Viggiani P., Yedilbayev A., Zabolockis R., Zhurkin D., Zignol M., Visca D., Spanevello A., Caminero J.A., Alffenaar J.W., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Pontali E., Sotgiu G., Migliori G.B., Jain N.K. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 54, № 6. – P. 1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019.
17. Brust J.C., Shah N.S., van der Merwe T.L., Bamber S., Ning Y., Heo M., Moll A.P., Loveday M., Lalloo U.G., Friedland G.H., Gandhi N.R. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV
4. Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Pokrovskaya A.V., Klimova Yu.A., Viktorova I.B., Zimina V.N. The safety of treatment of multiple drug resistant tuberculosis in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 3, pp. 46-53. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53>.
5. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
6. Zimina V.N., Mikova O.E., Varetckaya T.A., Oborin D.A., Degtyareva S.Yu., Sergevnik V.I. The pattern of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculosis patients depending on HIV status. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, vol. 89, no. 11, pp. 50-54. (In Russ.)
7. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
8. Naumov A.G., Pavlunin A.V. Perspectives of targeted chemotherapy with delamanid in the treatment regimens of those with multiple drug resistant tuberculosis. A success, chance or uncertainty? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 74-82. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82.
9. Popov S.A., Sabgayda T.P., Radina T.S. Assessment of correlation between HIV infection and tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 25-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32>.
10. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluyev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43.
11. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 41. doi: 10.1186/s12941-016-0156-y.
12. Auld S.C., Staitieh B.S. HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease. *Retrovirology*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 32. doi: 10.1186/s12977-020-00540-2.
13. Avaliani T., Sereda Y., Davtyan H., Tukvadze N., Togonidze T., Kiria N., Denisiuk O., Gozalov O., Ahmedov S., Hovhannesian A. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 2021, vol. 91, no. 1. doi: 10.4081/monaldi.2021.1679.
14. Baluku J.B., Mugabe P., Mulwana R., Nassozi S., Katuramu R., Worodria W. High prevalence of rifampicin resistance associated with rural residence and very low bacillary load among TB/HIV-coinfected patients at the National Tuberculosis Treatment Center in Uganda. *Biomed. Res. Int.*, 2020;2020:2508283. doi: 10.1155/2020/2508283.
15. Bhering M., Duarte R., Kritski A. Treatment outcomes and predictive factors for multidrug-resistant TB and HIV coinfection in Rio de Janeiro State, Brazil. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2021, vol. 25, no. 4, pp. 292-298. doi: 10.5588/ijtld.20.0887.
16. Borisov S., Danila E., Maryandyshv A., Dalcolmo M., Miliauskas S., Kuksa L., Manga S., Skrahina A., Diktanas S., Codecasa L.R., Aleksa A., Bruchfeld J., Koleva A., Piubello A., Udwardia Z.F., Akkerman O.W., Belilovski E., Bernal E., Boeree M.J., Cadiñanos Loidi J., Cai Q., Cebrian Gallardo J.J., Dara M., Davidavičienė E., Forsman L.D., De Los Rios J., Denholm J., Drakšienė J., Duarte R., Elamin S.E., Escobar Salinas N., Ferrarese M., Filippov A., Garcia A., García-García J.M., Gaudiesiute I., Gavazova B., Gayoso R., Gomez Rosso R., Gruslys V., Gualano G., Hoefsloot W., Jonsson J., Khimova E., Kunst H., Laniado-Laborin R., Li Y., Magis-Escurra C., Manfrin V., Marchese V., Martínez Robles E., Matteelli A., Mazza-Stalder J., Moschos C., Muñoz-Torrico M., Mustafa Hamdan H., Nakčereniė B., Nicod L., Nieto Marcos M., Palmero D.J., Palmieri F., Papavasileiou A., Payen M.C., Pontarelli A., Quirós S., Rendon A., Saderi L., Šmite A., Solovic I., Souleymane M.B., Tadolini M., van den Boom M., Vescovo M., Viggiani P., Yedilbayev A., Zabolockis R., Zhurkin D., Zignol M., Visca D., Spanevello A., Caminero J.A., Alffenaar J.W., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Pontali E., Sotgiu G., Migliori G.B., Jain N.K. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 6, pp. 1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019.
17. Brust J.C., Shah N.S., van der Merwe T.L., Bamber S., Ning Y., Heo M., Moll A.P., Loveday M., Lalloo U.G., Friedland G.H., Gandhi N.R. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV

- in KwaZulu-Natal, South Africa // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2013. - Vol. 62, № 4. - P. 436-440. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828175ed.
18. Brust J.C.M., Shah N.S., Mlisana K., Moodley P., Allana S., Campbell A., Johnson B.A., Master I., Mthiyane T., Lachman S., Larkan L.M., Ning Y., Malik A., Smith J.P., Gandhi N.R. Improved survival and cure rates with concurrent treatment for multidrug-resistant tuberculosis-human immunodeficiency virus coinfection in South Africa // *Clin. Infect. Dis.* - 2018. - Vol. 66, № 8. - P. 1246-1253. doi: 10.1093/cid/cix1125.
 19. Buziashvili M., Davtyan H., Sereda Y., Denisiuk O., Gozalov O., Lomtadze N., Hovhannesian A. Incidence rate and time to serious adverse events among rifampicin resistant tuberculosis patients in Georgia treated with new and repurposed anti-tuberculosis drugs, 2016-2018 // *Monaldi Arch. Chest Dis.* - 2021. - № 91. - P. 1649.
 20. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* - 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 723.
 21. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 382, № 10. - P. 893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
 22. Dalcolmo M., Gayoso R., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Rocha J.L., Borga L., Fandinho F., Braga J.U., Galesi V.M., Barreira D., Sanchez D.A., Dockhorn F., Centis R., Caminero J.A., Migliori G.B. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 49, № 3. - P. 1602445. doi: 10.1183/13993003.02445-2016.
 23. Daniels J.F., Khogali M., Mohr E., Cox V., Moyo S., Edginton M., Hinderaker S.G., Meintjes G., Hughes J., De Azevedo V., van Cutsem G., Cox H.S. Time to ART initiation among patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa: impact on mortality and treatment success // *PLoS One.* - 2015. - Vol. 10, № 11. - P. e0142873. doi: 10.1371/journal.pone.0142873.
 24. Edessa D., Sisay M., Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* - 2020. - Vol. 15, № 8. - P. e0237534. doi: 10.1371/journal.pone.0237534.
 25. Espinosa-Pereiro J., Sánchez-Montalvá A., Aznar M.L., Espiau M. MDR tuberculosis treatment // *Medicina (Kaunas).* 2022. - Vol. 58, № 2. - P. 188. doi: 10.3390/medicina58020188.
 26. Gao J.T., Du J., Wu G.H., Pei Y., Gao M.Q., Martinez L., Fan L., Chen W., Xie L., Chen Y., Wang H., Jin L., Li G.B., Zong P.L., Xiong Y., Wu Q.H., Li M.W., Yan X.F., Miao Y.F., Cai Q.S., Li X.J., Bai D.P., Geng S.J., Yang G.L., Tang P.J., Zeng Y., Chen X.H., Li T.X., Cai C., Zhou Y., Zhuo M., Wang J.Y., Guan W.L., Xu L., Shi J.C., Shu W., Cheng L.L., Teng F., Ning Y.J., Xie S.H., Sun Y.X., Zhang L.J., Liu Y.H. Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety // *Infect. Dis. Poverty.* - 2021. - Vol. 10, № 1. - P. 32. doi: 10.1186/s40249-021-00819-2.
 27. Geiger K., Stamper P.D., Farley J.E. The effects of MDR/RR-TB treatment on HIV disease: A systematic review of literature // *PLoS One.* - 2021. - Vol. 16, № 3. - P. e0248174. doi: 10.1371/journal.pone.0248174.
 28. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDR-TB patients with HIV coinfection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 6. - P. 667-674. doi: 10.5588/ijtld.17.0830.
 29. Hughes J., Reuter A., Chabalala B., Isaakidis P., Cox H., Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2019. - Vol. 23, № 9. - P. 1017-1023. doi: 10.5588/ijtld.18.0651.
 30. Hurtado R.M., Meressa D., Goldfeld A.E. Treatment of drug-resistant tuberculosis among people living with HIV // *Curr. Opin HIV AIDS.* - 2018. - № 13. - P. 478-485.
 31. Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H., Cox H.S., Ladomirskaja J., Saranchuk P., Da Silva E., Khan S., Paryani R., Udawadia Z., Migliori G.B., Sotgiu G., Reid T. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7, № 7. - P. e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
 32. Jacobs T.Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic // *South African Fam. Pract.* - 2012. - № 54. - P. 531-539.
 33. Katrak S., Lowenthal P., Shen R., True L., Henry L., Barry P. Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis and QTc prolongation in California // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* 2021. - № 23. - P. 100216. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100216.
 - in KwaZulu-Natal, South Africa. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2013, vol. 62, no. 4, pp. 436-440. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828175ed.
 18. Brust J.C.M., Shah N.S., Mlisana K., Moodley P., Allana S., Campbell A., Johnson B.A., Master I., Mthiyane T., Lachman S., Larkan L.M., Ning Y., Malik A., Smith J.P., Gandhi N.R. Improved survival and cure rates with concurrent treatment for multidrug-resistant tuberculosis-human immunodeficiency virus coinfection in South Africa. *Clin. Infect. Dis.*, 2018, vol. 66, no. 8, pp. 1246-1253. doi: 10.1093/cid/cix1125.
 19. Buziashvili M., Davtyan H., Sereda Y., Denisiuk O., Gozalov O., Lomtadze N., Hovhannesian A. Incidence rate and time to serious adverse events among rifampicin resistant tuberculosis patients in Georgia treated with new and repurposed anti-tuberculosis drugs, 2016-2018. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 2021, no. 91, pp. 1649.
 20. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 723.
 21. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
 22. Dalcolmo M., Gayoso R., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Rocha J.L., Borga L., Fandinho F., Braga J.U., Galesi V.M., Barreira D., Sanchez D.A., Dockhorn F., Centis R., Caminero J.A., Migliori G.B. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3, pp. 1602445. doi: 10.1183/13993003.02445-2016.
 23. Daniels J.F., Khogali M., Mohr E., Cox V., Moyo S., Edginton M., Hinderaker S.G., Meintjes G., Hughes J., De Azevedo V., van Cutsem G., Cox H.S. Time to ART initiation among patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa: impact on mortality and treatment success. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 11, pp. e0142873. doi: 10.1371/journal.pone.0142873.
 24. Edessa D., Sisay M., Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 8, pp. e0237534. doi: 10.1371/journal.pone.0237534.
 25. Espinosa-Pereiro J., Sánchez-Montalvá A., Aznar M.L., Espiau M. MDR tuberculosis treatment. *Medicina (Kaunas)*, 2022, vol. 58, no. 2, pp. 188. doi: 10.3390/medicina58020188.
 26. Gao J.T., Du J., Wu G.H., Pei Y., Gao M.Q., Martinez L., Fan L., Chen W., Xie L., Chen Y., Wang H., Jin L., Li G.B., Zong P.L., Xiong Y., Wu Q.H., Li M.W., Yan X.F., Miao Y.F., Cai Q.S., Li X.J., Bai D.P., Geng S.J., Yang G.L., Tang P.J., Zeng Y., Chen X.H., Li T.X., Cai C., Zhou Y., Zhuo M., Wang J.Y., Guan W.L., Xu L., Shi J.C., Shu W., Cheng L.L., Teng F., Ning Y.J., Xie S.H., Sun Y.X., Zhang L.J., Liu Y.H. Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety. *Infect. Dis. Poverty*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 32. doi: 10.1186/s40249-021-00819-2.
 27. Geiger K., Stamper P.D., Farley J.E. The effects of MDR/RR-TB treatment on HIV disease: A systematic review of literature. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 3, pp. e0248174. doi: 10.1371/journal.pone.0248174.
 28. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDR-TB patients with HIV coinfection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 6, pp. 667-674. doi: 10.5588/ijtld.17.0830.
 29. Hughes J., Reuter A., Chabalala B., Isaakidis P., Cox H., Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 9, pp. 1017-1023. doi: 10.5588/ijtld.18.0651.
 30. Hurtado R.M., Meressa D., Goldfeld A.E. Treatment of drug-resistant tuberculosis among people living with HIV. *Curr. Opin HIV AIDS*, 2018, no. 13, pp. 478-485.
 31. Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H., Cox H.S., Ladomirskaja J., Saranchuk P., Da Silva E., Khan S., Paryani R., Udawadia Z., Migliori G.B., Sotgiu G., Reid T. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7, pp. e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
 32. Jacobs T.Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic. *South African Fam. Pract.*, 2012, no. 54, pp. 531-539.
 33. Katrak S., Lowenthal P., Shen R., True L., Henry L., Barry P. Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis and QTc prolongation in California. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.*, 2021, no. 23, pp. 100216. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100216.

34. Kelly A. M., Smith B., Luo Z. et al. Discordance between patient and clinician reports of adverse reactions to MDR-TB treatment // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. - № 20. - P. 442-447.
35. Khan P. Y., Yates T. A., Osman M., Warren R. M., van der Heijden Y., Padayatchi N., Nardell E. A., Moore D., Mathema B., Gandhi N., Eldholm V., Dheda K., Hesselning A. C., Mizrahi V., Rustomjee R., Pym A. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings // *Lancet Infect Dis.* - 2019. - Vol. 19, № 3. - P. e77-e88. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30537-1.
36. Koirala S., Shah N. P., Pyakurel P., Khanal M., Rajbhandari S. K., Pun T., Shrestha B., Maharjan B., Karki S., Koirala S., Tamang K. B., Roggi A., Kumar A. M. V., Ortuño-Gutiérrez N. High success and low recurrence with shorter treatment regimen for multidrug-resistant TB in Nepal // *Public Health Action.* - 2021. - Vol. 11 (Suppl. 1). - P. 38-45. doi: 10.5588/pha.21.0041.
37. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S. K., Brust J. C. M., Campbell J. R., Chang V. W. L., Falzon D., Guglielmetti L., Isaakidis P., Kempker R. R., Kipiani M., Kuksa L., Lange C., Laniado-Laborin R., Nahid P., Rodrigues D., Singla R., Udawadia Z. F., Menzies D. Collaborative group for the meta-analysis of individual patient data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 4. - P. 383-394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3.
38. Lazarus G., Tjoa K., Iskandar A. W. B., Louisa M., Sagwa E. L., Padayatchi N., Soetikno V. The effect of human immunodeficiency virus infection on adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* - 2021. - Vol. 16, № 3. - P. e0248017. doi: 10.1371/journal.pone.0248017.
39. Lee C. M., Lee E., Bang J. H., Park S. W., Park W. B., Oh M. D., Kim N. J. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in HIV/tuberculosis co-infected patients // *Infect. Chemother.* 2021. - Vol. 53, № 4. - P. 792-795. doi: 10.3947/ic.2021.0085.
40. Li J., Yang G., Cai Q., Wang Y., Xu Y., Zhang R., Lang Y., Cai X. Safety, efficacy, and serum concentration monitoring of bedaquiline in Chinese patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Infect. Dis.* - 2021. - № 110. - P. 179-186. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.038.
41. Mason C. Y., Prieto A., Bogati H., Sannino L., Akai N., Marquardt T. Adverse events using shorter MDR-TB regimens: outcomes from Port Moresby, Papua New Guinea // *Public Health Action.* - 2021. - Vol. 11, № 1. - P. 2-4. doi: 10.5588/pha.20.0026.
42. Misra N., Padayatchi N., Naidoo P. Dose-related adverse events in South African patients prescribed clofazimine for drug-resistant tuberculosis // *S. Afr. Med J.* - 2020. - Vol. 110, № 1. - P. 32-37. doi:10.7196/SAMJ.2019.v110i1.13954.
43. Mohr E., Cox V., Wilkinson L., Moyo S., Hughes J., Daniels J., Muller O., Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 2015. - Vol. 109, № 7. - P. 425-432. doi: 10.1093/trstmh/trv037.
44. Mohr E., Cox V., Wilkinson L., Moyo S., Hughes J., Daniels J., Muller O., Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 2015. - Vol. 109, № 7. - P. 425-432. doi: 10.1093/trstmh/trv037.
45. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., De Azevedo V., Kock Y., Steele S. J., Shroufi A., Ade S., Alikhanova N., Benedetti G., Edwards J., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 51, № 6. - P. 1800017. doi: 10.1183/13993003.00017-2018.
46. Monedero-Recuero I., Hernando-Marrupe L., Sánchez-Montalvá A., Cox V., Tommasi M., Furin J., Chiang C. Y., Quelapio M., Koura K. G., Trébuqç A., Padanilam X., Dravniece G., Piubello A. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 12. - P. 1411-1421. doi: 10.5588/ijtld.18.0423.
47. Mukonzo J., Aklillu E., Marconi V., Schinazi R. F. Potential drug-drug interactions between antiretroviral therapy and treatment regimens for multi-drug resistant tuberculosis: Implications for HIV care of MDR-TB co-infected individuals // *Int. J. Infect. Dis.* - 2019. - № 83. - P. 98-101. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.009.
48. Ngoc N. B., Vu Dinh H., Thuy N. T., Quang D. V., Huyen C. T. T., Hoa N. M., Anh N. H., Dat P. T., Hoa N. B., Tiemersma E., Nhung N. V. Active surveillance for adverse events in patients on longer treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis in Vietnam // *PLoS One.* - 2021. - Vol. 16, № 9. - P. e0255357. doi: 10.1371/journal.pone.0255357.
49. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection // *Emerg. Infect. Dis.* - 2013. - № 19. - P. 416-424.
34. Kelly A.M., Smith B., Luo Z. et al. Discordance between patient and clinician reports of adverse reactions to MDR-TB treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, no. 20, pp. 442-447.
35. Khan P.Y., Yates T.A., Osman M., Warren R.M., van der Heijden Y., Padayatchi N., Nardell E.A., Moore D., Mathema B., Gandhi N., Eldholm V., Dheda K., Hesselning A.C., Mizrahi V., Rustomjee R., Pym A. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis.*, 2019, vol. 19, no. 3, pp. e77-e88. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30537-1.
36. Koirala S., Shah N.P., Pyakurel P., Khanal M., Rajbhandari S.K., Pun T., Shrestha B., Maharjan B., Karki S., Koirala S., Tamang K.B., Roggi A., Kumar A.M.V., Ortuño-Gutiérrez N. High success and low recurrence with shorter treatment regimen for multidrug-resistant TB in Nepal. *Public Health Action*, 2021, vol. 11, suppl. 1, pp. 38-45. doi: 10.5588/pha.21.0041.
37. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S.K., Brust J.C.M., Campbell J.R., Chang V.W.L., Falzon D., Guglielmetti L., Isaakidis P., Kempker R.R., Kipiani M., Kuksa L., Lange C., Laniado-Laborin R., Nahid P., Rodrigues D., Singla R., Udawadia Z.F., Menzies D. Collaborative group for the meta-analysis of individual patient data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 383-394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3.
38. Lazarus G., Tjoa K., Iskandar A.W.B., Louisa M., Sagwa E.L., Padayatchi N., Soetikno V. The effect of human immunodeficiency virus infection on adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 3, pp. e0248017. doi: 10.1371/journal.pone.0248017.
39. Lee C.M., Lee E., Bang J.H., Park S.W., Park W.B., Oh M.D., Kim N.J. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in HIV/tuberculosis co-infected patients. *Infect. Chemother.*, 2021, vol. 53, no. 4, pp. 792-795. doi: 10.3947/ic.2021.0085.
40. Li J., Yang G., Cai Q., Wang Y., Xu Y., Zhang R., Lang Y., Cai X. Safety, efficacy, and serum concentration monitoring of bedaquiline in Chinese patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, no. 110, pp. 179-186. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.038.
41. Mason C.Y., Prieto A., Bogati H., Sannino L., Akai N., Marquardt T. Adverse events using shorter MDR-TB regimens: outcomes from Port Moresby, Papua New Guinea. *Public Health Action*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 2-4. doi: 10.5588/pha.20.0026.
42. Misra N., Padayatchi N., Naidoo P. Dose-related adverse events in South African patients prescribed clofazimine for drug-resistant tuberculosis. *S. Afr. Med J.*, 2020, vol. 110, no. 1, pp. 32-37. doi:10.7196/SAMJ.2019.v110i1.13954.
43. Mohr E., Cox V., Wilkinson L., Moyo S., Hughes J., Daniels J., Muller O., Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2015, vol. 109, no. 7, pp. 425-432. doi: 10.1093/trstmh/trv037.
44. Mohr E., Cox V., Wilkinson L., Moyo S., Hughes J., Daniels J., Muller O., Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2015, vol. 109, no. 7, pp. 425-432. doi: 10.1093/trstmh/trv037.
45. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., De Azevedo V., Kock Y., Steele S.J., Shroufi A., Ade S., Alikhanova N., Benedetti G., Edwards J., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 6, pp. 1800017. doi: 10.1183/13993003.00017-2018.
46. Monedero-Recuero I., Hernando-Marrupe L., Sánchez-Montalvá A., Cox V., Tommasi M., Furin J., Chiang C.Y., Quelapio M., Koura K.G., Trébuqç A., Padanilam X., Dravniece G., Piubello A. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 12, pp. 1411-1421. doi: 10.5588/ijtld.18.0423.
47. Mukonzo J., Aklillu E., Marconi V., Schinazi R.F. Potential drug-drug interactions between antiretroviral therapy and treatment regimens for multi-drug resistant tuberculosis: Implications for HIV care of MDR-TB co-infected individuals. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, no. 83, pp. 98-101. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.009.
48. Ngoc N.B., Vu Dinh H., Thuy N.T., Quang D.V., Huyen C.T.T., Hoa N.M., Anh N.H., Dat P.T., Hoa N.B., Tiemersma E., Nhung N.V. Active surveillance for adverse events in patients on longer treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis in Vietnam. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 9, pp. e0255357. doi: 10.1371/journal.pone.0255357.
49. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, no. 19, pp. 416-424.

50. Padayatchi N., Bionghi N., Osman F., Naidu N., Ndjeka N., Master I., Brust J.C.M., Naidoo K., Ramjee A., O'Donnell M. Treatment outcomes in patients with drug-resistant TB-HIV co-infection treated with bedaquiline and linezolid // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2020. - Vol. 24, № 10. - P. 1024-1031. doi: 10.5588/ijtld.20.0048.
51. Sadiq S., Khajuria V., Tandon V.R., Mahajan A., Singh J.B. Adverse Drug Reaction Profile in Patients on Anti-tubercular Treatment Alone and in Combination with Highly Active Antiretroviral Therapy // *J. Clin. Diagn. Res.* - 2015. - Vol. 9, № 10. - FC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/13452.6652.
52. Schnippel K., Berhanu R.H., Black A., Firnhaber C., Maitisa N., Evans D., Sinanovic E. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: a retrospective cohort study // *BMC Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 16, № 1. - P. 593. doi: 10.1186/s12879-016-1933-0.
53. Schnippel K., Firnhaber C., Berhanu R., Page-Shipp L., Sinanovic E. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob Chemother.* - 2017. - Vol. 72, № 7. - P. 1871-1879. doi: 10.1093/jac/dkx107.
54. Schnippel K., Firnhaber C., Berhanu R., Page-Shipp L., Sinanovic E. Direct costs of managing adverse drug reactions during rifampicin-resistant tuberculosis treatment in South Africa // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 4. - P. 393-398. doi: 10.5588/ijtld.17.0661.
55. Shin S.S., Modongo C., Boyd R., Caiphus C., Kuate L., Kgwaadira B., Zetola N.M. High treatment success rates among HIV-infected multidrug-resistant tuberculosis patients after expansion of antiretroviral therapy in Botswana, 2006-2013 // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2017. - Vol. 74, № 1. - P. 65-71. doi: 10.1097/QAI.0000000000001169.
56. Smith J.P., Gandhi N.R., Shah N.S., Mlisana K., Moodley P., Johnson B.A. et al. The impact of concurrent antiretroviral therapy and MDR-TB treatment on adverse events // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2020. - № 83. - P. 47-55. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002190>.
57. Stephens F., Gandhi N.R., Brust J.C.M., Mlisana K., Moodley P., Allana S., Campbell A., Shah S. Treatment adherence among persons receiving concurrent multidrug-resistant tuberculosis and HIV treatment in KwaZulu-Natal, South Africa // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2019. - Vol. 82, № 2. - P. 124-130. doi: 10.1097/QAI.0000000000002120.
58. Tack I., Dumicho A., Ohler L., Shigayeva A., Bulti A.B., White K., Mbatha M., Furin J., Isaakidis P. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high Human Immunodeficiency Virus (HIV) Burden Rural South Africa: A retrospective cohort analysis // *Clin. Infect. Dis.* - 2021. - Vol. 73, № 9. - P. e3563-e3571. doi: 10.1093/cid/ciaa1894.
59. Van den Hof S., Tursynbayeva A., Abildaev T., Adenov M., Pak S., Ismailov S. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping risk factors // *Eur. Resp. J.* - 2013. - Vol. 45, № 2. - P. 567-569.
60. Waters R., Ndengane M., Abrahams M.R., Diedrich C.R., Wilkinson R.J., Coussens A.K. The Mtb-HIV syndemic interaction: why treating *M. tuberculosis* infection may be crucial for HIV-1 eradication // *Future Virol.* - 2020. - Vol. 15, № 2. - P. 101-125. doi: 10.2217/fvl-2019-0069.
61. Wong K., Nguyen J., Blair L., Banjanin M., Grewal B., Bowman S., Boyd H., Gerstner G., Cho H.J., Panfilov D., Tam C.K., Aguilar D., Venketaraman V. Pathogenesis of human immunodeficiency virus-mycobacterium tuberculosis co-infection // *J. Clin. Med.* - 2020. - Vol. 9, № 11. - P. 3575. doi: 10.3390/jcm9113575.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4 к. 2.

Кукурика Анастасия Владимировна

специалист по учебно-методической работе Центра образования.

E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Веселова Елена Игоревна

научный сотрудник научного отдела инфекционной

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473.

Anastasia V. Kukurika

Specialist in Educational and Methodical Activities of Education Center.

Email: nastya_kukurika@mail.ru

Elena I. Veselova

Researcher of Infectious Pathology

патологи.

E-mail: drveselovae@mail.ru

Паролина Любовь Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель Центра образования.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
профессор кафедры фтизиатрии ЛФ.

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7.

E-mail: ParolinaLE@nmrc.ru

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
профессор кафедры фтизиатрии.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

Research Department.

Email: drveselovae@mail.ru

Lyubov E. Parolina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Education Center.

Pirogov Russian National Research Medical University,
Professor of Phthisiology Department,
General Medicine Faculty.

1, Bd. 7, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.

Email: ParolinaLE@nmrc.ru

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher.

Russian Medical Academy
of On-going Professional Education,
Professor of Phthisiology Department.

2/1, Build. 1. Barrikadnaya St., Moscow, 125993.

Email: olga.lovacheva@yandex.ru

Поступила 2.09.2022

Submitted as of 2.09.2022