



Эффективность и безопасность применения препарата бедаквилин в режимах лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской Республике

О. Е. РУССКИХ¹, Е. В. САВИНЦЕВА¹, Д. А. КУДЛАЙ^{2,3}, Ж. И. КРИВОШЕЕВА⁴

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск, РФ

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ, Москва, РФ

³ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

⁴ УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность препарата бедаквилин в новых режимах химиотерапии больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 60 больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции при использовании в схемах противотуберкулезной терапии препарата бедаквилин.

Результаты. Пациенты с ТБ/ВИЧ-и отличались низкой приверженностью к лечению, поэтому 46/60 (76,6%) пациентов не закончили интенсивную фазу химиотерапии. Применение бедаквилина не вызывало критического удлинения интервала QT на ЭКГ, проявлений аритмии, хорошо сочеталось с АРТ. Прекращение бактериовыделения (метод посева) зарегистрировано: к концу 2-го месяца ХТ у 36/60 (60,0%) пациентов, к концу 6-го месяца ХТ – у 11/14 (78,6%) пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость, бедаквилин

Для цитирования: Русских О. Е., Савинцева Е. В., Кудлай Д. А., Кривошеева Ж. И. Эффективность и безопасность применения препарата бедаквилин в режимах лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской Республике // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 80–86. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>

Efficacy and Safety of bedaquiline in Treatment Regimens in Patients TB/HV Co-Infection in the Udmurt Republic

O. E. RUSSKIKH¹, E. V. SAVINTSEVA¹, D. A. KUDLAY^{2,3}, Zh. I. KRIVOSHEEVA⁴

¹ Izhevsk State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Izhevsk, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

The objective: to evaluate the efficacy and safety of bedaquiline in new chemotherapy regimens in HIV-positive tuberculosis patients.

Subjects and Methods. Treatment results of 60 patients with TB/HIV co-infection using treatment regimens containing bedaquiline were analyzed.

Results. Patients with TB/HIV co-infection demonstrated poor adherence to treatment, so 46/60 (76.6%) patients did not complete the intensive phase of chemotherapy. The use of bedaquiline did not cause a critical prolongation of the QT according to ECG results, manifestations of arrhythmia, and it was well combined with ART. Sputum conversion (by culture) was registered in the following cases: by the end of the 2nd month of chemotherapy in 36/60 (60.0%) patients, by the end of the 6th month of chemotherapy – in 11/14 (78.6%) patients.

Key words: tuberculosis, HIV-infection, multiple drug drug resistance, bedaquiline

For citations: Russkikh O. E., Savintseva E. V., Kudlay D. A., Krivosheeva Zh. I. Efficacy and safety of bedaquiline in treatment regimens in patients TB/HV co-infection in the Udmurt Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 80–86 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>

Для корреспонденции:
Русских Олег Евгеньевич
E-mail: olegr22@mail.ru

Correspondence:
Oleg E. Russkikh
Email: olegr22@mail.ru

Введение

На эффективность терапии больных туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной или широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ и ШЛУ ТБ), влияют: клиническая форма заболевания, обоснованный подбор и режим дозирования противотуберкулезных препаратов (ПТП), а также приверженность больных к лечению [2, 12]. Достаточно сложным является лечение ТБ у больных ВИЧ-инфекцией из-за сочетания негативных эпидемических и медико-социальных факторов, иммуносупрессии, разнообразной коморбидной патологии [1, 11].

Препарат бедаквилин в настоящее время, согласно российским и международным рекомендациям, является основным при формировании схемы лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией [8, 13, 15]. При этом исследований по применению бедаквилина в режимах химиотерапии больных ТБ/ВИЧ-инфекция недостаточно. В ряде исследований отмечена высокая эффективность лечения и хорошая переносимость схем, включающих бедаквилин [4, 5, 10, 16]. По данным российских и зарубежных авторов, результаты 24-недельного курса применения бедаквилина в схеме химиотерапии впервые выявленных больных были сопоставимы по критерию прекращения бактериовыделения и составили 61,5–84,7% [3, 9, 12, 14]. Применение бедаквилина у пациентов с ТБ/ВИЧ-и показало, что при адекватной антиретровирусной терапии (АРТ) эффективность лечения ТБ и частота нежелательных реакций (НР) сопоставимы с общепопуляционными данными [1, 17, 19]. Пролонгированный (свыше 24 недель) прием бедаквилина, приведенный в публикациях, позволял увеличить частоту абацилляции и не сопровождался увеличением НР у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ [4, 18]. В настоящее время доля больных ТБ/ВИЧ-и среди впервые выявленных больных туберкулезом в РФ составляет 30%, в Удмуртской Республике – 27,1%, и тенденция роста сохраняется [6].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность препарата бедаквилин в новых режимах химиотерапии больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Работа проведена на базе БУЗ УР «Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ РФ» в отделении для больных ТБ/ВИЧ-и. Проанализированы результаты лечения в интенсивную фазу (ИФ) у 60 больных ТБ/ВИЧ-и с лекарственной устойчивостью (ЛУ) МБТ, которым в режим химиотерапии был включен бедаквилин. Эффективность

терапии оценивалась по следующим критериям: прекращение бактериовыделения, закрытие полости распада, положительная клиническая и рентгенологическая динамика. Безопасность применения препарата бедаквилин оценивалась по наличию, частоте и степени выраженности нежелательных реакций, описанных в литературе. Впервые выявленный ТБ был у 12/60 (20,0%) пациентов, у 48/60 (80,0%) туберкулезный процесс имел давность от 2 до 30 лет, из них 36/48 (75,0%) человек имели рецидив ТБ. Структура ЛУ МБТ: МЛУ МБТ – у 26/60 (43,3%) пациентов, ШЛУ МБТ – у 34/60 (56,7%) чел. Распределение больных по полу было неравномерное: мужчин было 54/60, женщин – 10,0% (6/60) чел., возраст – от 27 до 62 лет. Туберкулез был выявлен при обращении за медицинской помощью с характерными жалобами: в общую лечебную сеть у 47 (78,4%) пациентов, в РЦ СПИД – у 3 (5,0%), в местах лишения свободы – у 5 (8,3%), у остальных пациентов жалоб не было и туберкулез был обнаружен при обследовании в общесоматическом стационаре по поводу другого заболевания – у 2 (3,3%), при профилактическом осмотре при устройстве на работу – у 3 (5,0%).

При анализе социальной характеристики 60 пациентов выяснилось, что проживали в удовлетворительных условиях 52 (86,7%), не состояли в браке – 49 (81,7%), имели среднее или среднее специальное образование 58 (98,3%), безработными были 46 (76,7%), из них имели инвалидность – 10/46 (21,7%) человек. Все 60 пациентов состояли на учете в Центре СПИДа.

При ретроспективном анализе медицинской документации больных со сроком наблюдения от 2 до 30 лет установлено, что лечение проводилось по I и IV режимам химиотерапии, было малорезультативным, что связано с низкой приверженностью к лечению. Имели сочетание вредных привычек (курение и употребление алкоголя) 57/60 (95,0%) пациентов, 17/60 (29,8%) употребляли наркотики, 3/60 (5,0%) вредные привычки отрицали. В местах лишения свободы определенное время провели 34/60 (56,7%) пациента.

Результаты

ВИЧ-инфекция у 49/60 (81,7%) пациентов была в стадии IVБ и у 11 (18,3%) – IVВ (СПИД). Отмечена высокая частота сопутствующих заболеваний среди 60 пациентов: хронический гепатит С – у 56 (93,3%), хронический бронхит в фазе ремиссии – у 57 (95,0%), язвенная болезнь желудка (обострение) – у 3 (5,3%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (обострение) – у 3 (5,3%), хронический панкреатит – у 2 (3,6%) больных. В большинстве случаев – 43/60 (71,7%) ВИЧ-инфекция предшествовала ТБ, в 10/60 случаях (16,7%) диагноз ТБ поставлен до выявления ВИЧ-инфекции, у остальных 7 (11,6%) пациентов данные неизвестны.

Все больные получали АРТ на момент назначения бедаквилина. Уровень CD4+ в периферической крови у пациентов варьировал от 1100 до 15 кл/мкл, медиана – 192 (95% ДИ 76,7–307,3). Вирусная нагрузка у 20/60 (33,3%) больных к моменту назначения бедаквилина была неопределяемой, у остальных варьировала в широком диапазоне – от 110 до 6 200 000 копий/мл. При поступлении в стационар на лечение 44/60 (73,3%) пациента имели жалобы интоксикационного и/или респираторного характера: слабость, снижение массы тела, повышение температуры тела, кашель с мокротой, одышка при физической нагрузке или в покое.

В клинической структуре туберкулеза легких преобладали клинические формы: инфильтративная – у 34 (56,6%) и диссеминированная – у 14 (23,3%) пациентов. У 7/14 пациентов с диссеминированным ТБ развился менингоэнцефалит. Фиброзно-кавернозный туберкулез был у 4 (6,7%) человек, у 1 пациента был кавернозный и у 1 (3,4%) – цирротический ТБ. У 1 пациента кроме туберкулеза легких установлен ТБ гортани, у 2 – ТБ почек. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов диагностирован у 6 (10,0%) пациентов. Рентгенологически были отмечены изменения в виде: инфильтратов – у 35 (58,3%), полостей распада – у 30 (50,0%), диссеминаций – у 26 (43,3%), фиброзных изменений в легких – у 5 (8,3%), участков с петрификацией – у 3 (5,0%), изменений со стороны внутригрудных лимфатических узлов – у 6 (10,0%), кальцинатов – у 2 (3,3%).

Всем больным выполнены тесты на лекарственную устойчивость МБТ: устойчивость к 3 противотуберкулезным препаратам зарегистрирована у 6 (10,0%) пациентов, у остальных 54 (90,0%) – устойчивость МБТ к 5 ПТП и более. Все больные получали лечение по IV (45 чел.; 75,0%) и V (15 чел.; 25,0%) режимам химиотерапии (ХТ), включавшим бедаквилин в дозах, предусмотренных федеральными клиническими рекомендациями [7]. Для оценки нежелательных явлений на бедаквилин ежемесячно выполняли электрокардиографическое исследование. Ни одного случая удлинения интервала QT не зарегистрировано.

Установлено, что 46/60 (76,6%) пациентов не закончили интенсивную фазу химиотерапии из-за низкой приверженности к лечению. Только 14/60 (23,4%) пациентов закончили шестимесячный курс ХТ. Результаты лечения после начала терапии у 60 больных оценивали через 2 мес., и у 14 – через 2 мес. и 6 мес. Критериями оценки были: исчезновение симптомов интоксикации, рентгенологическая динамика, результаты микробиологических исследований мокроты. Через 2 месяца ХТ с использованием бедаквилина у 40/60 (66,7%) чел. наблюдалась положительная клиническая динамика: исчезли жалобы интоксикационного характера, нормализовалась температура тела, уменьшилась или прекратилась одышка.

Положительная рентгенологическая динамика оценивалась по уменьшению (закрытию) полостей распада в легочной ткани и рассасыванию очагово-инфильтративных теней, что было зарегистрировано у 40/60 (66,7%) чел. Незначительная положительная динамика на рентгенограммах отмечена у 7/60 (11,7%) чел., динамика отсутствовала у 7 (11,7%), отрицательная динамика – у 6 (10,0%) чел. Прекращение бактериовыделения (микроскопия мокроты и посев биологического материала на плотные питательные среды) зафиксировано к концу 2-го месяца ХТ у 36/60 (60,0%) чел. Клинические формы ТБ легких при выявлении у 14 пациентов, завершивших 6 месячный курс ХТ: инфильтративная в фазе распада – у 1 (7,1%) чел., инфильтративная без распада – у 5 (35,7%), диссеминированная – у 5 (35,7%), кавернозная – у 1 (7,1%), фиброзно-кавернозная – у 2 (14,4%). К концу 6 месяца лечения прекращение бактериовыделения зарегистрировано у 11/14 (78,6%) пациентов. Положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия полости распада – у 1 чел. (7,1%), уменьшения размера полости распада – у 3 (21,4%) чел., рассасывания очагово-инфильтративных теней – у всех 14 (100%) чел.

По данным литературы, среди нежелательных реакций применения бедаквилина часто выделяют кардиотоксические. Клинически они проявляются тахикардией, брадиаритмией, кардиалгией и удлинением интервала QT на ЭКГ [21, 23]. В нашем исследовании сочетание схемы ХТ, включающей бедаквилин с АРТ, не сопровождалось взаимным отягощением и развитием нежелательных кардиотоксических и других реакций.

Клинический случай лечения пациента с ТБ/ВИЧ-и.

Пациент Б., 43 года, клинический диагноз: диссеминированный туберкулез обоих легких в фазе инфильтрации, I ГДУ, МБТ (+), ШЛУ (Н, R, E, Z, K, Pt, Lfx). Осложнение: ДН1. Сопутствующая патология: ВИЧ-инфекция, 4Б, прогрессирование на фоне АРТ (вирфотен, амивирен, элпиди). CD4+ от 2.11.2022 151 кл/мкл, РНК ВИЧ – 1 700 000 коп/мл, хронический гепатит С, минимальной степени активности, хронический бронхит смешанного генеза, ремиссия, артериальная гипертензия II ст., 3 ст., риск 2, ХСН I. Считает себя больным с декабря 2020 года, когда находился на лечении в терапевтическом отделении с диагнозом «острый бронхит, обострение». Был выписан за нарушение режима. Ухудшение состояния 07.01.2021, повышение температуры тела до 40°С, был доставлен бригадой СМП в приемное отделение терапевтического стационара, где выполнена компьютерная томография и обнаружены изменения в легких, рекомендована консультация фтизиатра. В диспансерное отделение туберкулезной больницы обратился 13.01.2021. Из анамнеза: с 2011 года ВИЧ-инфекция и гепатит С. На учете в РЦ СПИД не состоял.

От 14.01.2021 микроскопия мокроты – КУМ+; позже будет получен результат ВАСТЕС посева мокроты от 14.01.2021: МБТ (+), лекарственная устойчивость H, R, E, Z, K, Pt, Lfx. Решением врачебной комиссии 15.01.2021г. взят на учет с диагнозом «диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации МБТ (+)», «ВИЧ-инфекция 4Б стадия». 15.01.2021 пришел положительный ПЦР-анализ на коронавирусную инфекцию. Выставлен диагноз «COVID-19 легкой степени тяжести». Направлен на стационарное лечение в инфекционную больницу, где находился с 15.01.2021 по 29.01.2021. 29.01.2021 поступил на стационарное лечение в туберкулезную больницу. Из анамнеза жизни: находился в местах лишения свободы 15 лет, освобожден в апреле 2020 года. Вредные привычки: курение с 6 лет, прием внутривенных наркотических препаратов (со слов – последний прием летом 2020 года). Проживает в реабилитационном центре, работает штурманом. На стационарном лечении находится с 29.01.2021 по 01.09.2021, был назначен IV индивидуализированный режим ХТ (Сар, Мфх, PAS, Cs) в дозировке, соответствующей массе тела. Рентгенография 29.01.2021 по всем легочным полям, преимущественно в верхних долях обоих легких имеются полиморфные очаги с нечеткими контурами, различных размеров, сливающиеся в инфильтраты до 15 мм (рис. 1).



Рис. 1. Пациент Б. 43 года. Обзорная рентгенография 29.01.2021 при выявлении туберкулеза (описание в тексте)

Fig. 1. Patient B., 43 years old. Plain X-ray as of 29.01.2021 when tuberculosis was detected (described in the text)

Консультирован врачом-инфекционистом центра СПИД, назначена АРВТ (ламивудин, ритонавир, абаковир, дарунавир). Лечение переносил удовлетворительно. Рентгенография ОГК от 05.07.2021: с обеих сторон на фоне усиления легочного рисунка в верхне-средних отделах размеры и количество очагов уменьшились. Корни легких не расширены. Заключение: динамика положительная. Посевы мокроты на МБТ от мая-августа – отрицательные. Всего получено 212 доз ПТП. Пациент выписан в связи с семейными обстоятельствами, рекомендовано продолжение интенсивной фазы химиотерапии до 240 доз. После

выписки пациент уклонялся от лечения 2 месяца (сентябрь, октябрь), не закончил интенсивную фазу ХТ, вел асоциальный образ жизни. Обратился в противотуберкулезный диспансер 02.11.2021 с жалобами на повышение температуры тела до 39,5°C, кашель со слизистой мокротой, слабость, одышку при физической нагрузке и был повторно госпитализирован 03.11.2021 в туберкулезную больницу.

Рентгенография ОГК от 02.11.2021: по всем легочным полям обоих легких – полиморфные очаги с нечеткими контурами различных размеров, расположенные преимущественно перибронхиально, часть сливного характера. Определяются расширенные просветы бронхов с утолщенными стенками. Справа в средней доле локальный пневмо-плеврo-фиброз. Динамика отрицательная. В мокроте методом люминисцентной микроскопии обнаружены КУМ (+), при посеве – МБТ (+), ЛУ (H, R, E, Z, K, Pt, Lfx). Назначен IV индивидуализированный режим ХТ (Bq, Mfx, Cs, Lzd) в дозировке, соответствующей массе тела. Консультирован врачом-инфекционистом центра СПИД, изменена АРТ (ралтегравир, зидовудин, ламивудин). Получил 240 доз по указанному режиму, абациллирован (отрицательные результаты посевов мокроты на МБТ с февраля 2022 года). Решением врачебной комиссии переведен на фазу продолжения. На рентгенограмме ОГК от 18.06.2022: по всем легочным полям обоих легких единичные очаги уплотнений, новых очагов низкой плотности нет, справа в средней доле, слева в нижней доле – фиброзно-рубцовые изменения, корни структурны, не расширены (рис. 2).



Рис. 2. Пациент Б. 43 года. Обзорная рентгенография 18.06.2022 при завершении интенсивной фазы ХТ (описание в тексте)

Fig. 2. Patient B., 43 years old. Plain X-ray as of 18.06.2022 upon completion of the intensive phase of chemotherapy (described in the text)

Переносимость ХТ удовлетворительная, нарушения режима приема препаратов не зафиксировано, нежелательных реакций на препараты не зарегистрировано. Отмечено исчезновение одышки при незначительной физической нагрузке, увеличение массы тела на фоне улучшения аппетита. Пациент завершил фазу продолжения ХТ с положительной клинико-рентгенологической динамикой.

Заключение

Пациенты с ТБ/ВИЧ-и отличаются низкой приверженностью к лечению, и по этой причине 46/60 (76,6%) пациентов не закончили интенсивную фазу химиотерапии.

Включение в схему лечения ТБ препарата бедаквилин у пациентов с сочетанием ТБ/ВИЧ-и позво-

ляет получить хорошие результаты лечения уже на ранних сроках химиотерапии. Так, уже через 2 месяца ХТ у 36/60 (60,0%) больных зафиксирована положительная клиническая и рентгенологическая динамика. У 60 больных ТБ/ВИЧ-и, получавших бедаквилин на фоне АРТ, случаев критического удлинения интервала QT, нарушений ритма сердца не выявлено.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С. Опыт использования бедаквилена в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49–54.
2. Борисов С. Е., Филипов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основных на использовании бедаквилена режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28–40.
3. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9–16.
4. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилена, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38–45.
5. Жукова Е. М., Вохмина Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19–22.
6. Информационный бюллетень «Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Удмуртской Республике в 2021 году». – Ижевск: БУЗ УР «РКТБ МЗ УР», 2021. – С. 25.
7. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». МЗ РФ; 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 [Дата доступа: 18.07.2022].
8. Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквилена на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39–43.
9. Николенко Н. Ю., Кудлай Д. А., Докторова Н. П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 235–248.
10. Пирогова Н. Д., Лешок С. Н., Шипунова Л. В., Белобородова Н. Г. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 53–58.
11. Русских О. Е., Стаханов В. А., Полушкина Е. Е. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в пенитенциарном и гражданском секторах Удмуртской республики. – Ижевск, 2007. – 68 с.
12. Скрыгина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсмикеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5–14.
13. Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Романов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилена у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22–26.

REFERENCES

1. Balasanyants G. S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 49–54. (In Russ.)
2. Borisov S. E., Filipov A. V., Ivanova D. A., Ivanushkina T. N., Litvinova N. V., Garmash Yu. Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28–40. (In Russ.)
3. Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Lovacheva O. V., Chernousova L. N., Bagdasaryan T. R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficacy of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 9–16. (In Russ.)
4. Golubchikov P. N., Kruk E. A., Mishustin S. P., Petrenko T. I., Kudlay D. A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38–45. (In Russ.)
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.)
6. *Informatsionnyy byulleten Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Udmurtskoy Respublike v 2021 godu*. [Information bulletin on tuberculosis epidemic situation in the Udmurt Republic in 2021]. Izhevsk, BUZ UR RKTБ MZ UR Publ., p. 25.
7. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. MZ RF Publ., 2022, Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 [Accessed: 18.07.2022].
8. Kondakova M. N., Khabirov V. V., Zhemkov V. F., Shpakovskaya L. R., Daynovets A. V., Elkin A. V. Impact of bedaquiline on the efficacy of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 39–43. (In Russ.)
9. Nikolenko N. Yu., Kudlay D. A., Doktorova N. P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika, Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 235–248. (In Russ.)
10. Pirogova N. D., Leshok S. N., Schipunova L. V., Beloborodova N. G. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 10, pp. 53–58. (In Russ.)
11. Russkikh O. E., Stakhanov V. A., Polushkina E. E. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v penitentsiarnom i grazhdanskom sektorakh Udmurtskoy Respubliki*. [Tuberculosis epidemiological situation in the civilian and penitentiary sectors of the Udmurt Republic]. Izhevsk, 2007, pp. 68.
12. Skryagina E. M., Gurevich G. L., Solodovnikova V. V., Dyusmikeeva M. I., Setkina S. B., Zhurkin D. M. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5–14. (In Russ.)
13. Tikhonov A. M., Burakova M. V., Vaniev E. V., Romanov V. V., Vasilyeva I. A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 22–26. (In Russ.)

14. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – № 8. – P. 723–732.
15. Jones J., Mudaly V., Voget J., Naledi T., Maartens G., Cohen K. Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 544.
16. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K. E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection // *Lancet HIV.* – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 201–204.
17. Pandie M., Wiesner L., McIlleron H., et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV infected patients with drug-resistant TB // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – Vol. 71. – P. 1037–1040.
18. Pym A., Diacon A., Conradie F., et al. Bedaquiline as part of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy regimen: final results of a single-arm, phase II trial (C209). // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17. – Suppl. 2. – P. 236.
19. Schnippel K., Ndjeka N., Maartens G., et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 9. – P. 699–706.
20. Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis. – Geneva: World Health Organisation, – 2016. – P. 96.
14. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723–732.
15. Jones J., Mudaly V., Voget J., Naledi T., Maartens G., Cohen K. Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, p. 544.
16. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K. E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection. *Lancet HIV*, 2019, vol. 6, no. 3, pp. 201–204.
17. Pandie M., Wiesner L., McIlleron H., et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV infected patients with drug-resistant TB. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016, vol. 71, pp. 1037–1040.
18. Pym A., Diacon A., Conradie F. et al. Bedaquiline as part of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy regimen: final results of a single-arm, phase II trial (C209). *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, vol. 17, suppl. 2, p. 236.
19. Schnippel K., Ndjeka N., Maartens G., et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, no. 9, pp. 699–706.
20. Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2016, p. 96.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
426039, Удмуртская республика, г. Ижевск,
Славянское шоссе, д. 0/1*

Русских Олег Евгеньевич

*Доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой фтизиатрии
Тел.: +7 (912) 872-71-06
E-mail: olegr22@mail.ru*

Савицкая Елена Валерьевна

*Ассистент кафедры фтизиатрии
Тел.: +7 (950) 167-38-77
E-mail: dzuseov@gmail.com*

*ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России, (Сеченовский университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России, Москва, Российская Федерация
115552, г. Москва, Каширское шоссе, 24*

Кудлай Дмитрий Анатольевич

*Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор кафедры фармакологии Института фармации
ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский университет).
Ведущий научный сотрудник лаборатории
персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
Тел.: +7 (985) 761-02-37*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Izhevsk State
Medical Academy
0/1, Slavyanskoye Highway, Izhevsk,
the Udmurt Republic, 426039*

Oleg E. Russkikh

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology Department
Phone: +7 (912) 872-71-06
Email: olegr22@mail.ru*

Elena V. Savintseva

*Assistant of Phthisiology Department
Phone: +7 (950) 167-38-77
Email: dzuseov@gmail.com*

*I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 119991
Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical
Biological Agency, Moscow, Russia
24 Kashirskoye Highway, Moscow, 115552*

Dmitry A. Kudlay

*Correspondent Member of RAS,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology
Department, Pharmacy Institute, I. M. Sechenov First Moscow
State Medical University (Sechenov University).
Russian Ministry of Health, Leading Researcher of Laboratory
of Personalized Medicine and Molecular
Immunology no. 71
Immunology Research Institute
Phone: +7 (985) 761-02-37*

E-mail: D624254@gmail.com
http://orcid.org/0000-0003-1878-4467
Scopus AuthorID: 5717034

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь
220116, Республика Беларусь,
г. Минск, проспект Дзержинского, 83*

Кривошеева Жанна Ивановна
*Кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
Тел: +375-29-7784506
E-mail: krzhanna@mail.ru*

Email: D624254@gmail.com
http://orcid.org/0000-0003-1878-4467
Scopus AuthorID: 5717034

*Belorussian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus
83 Dzerzhinskogo Ave., Minsk,
Belarus Republic, 220116*

Zhanna I. Krivosheeva
*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthiopulmonology Department
Phone: +375-29-7784506
Email: krzhanna@mail.ru*

Поступила 11.01.2023

Submitted as of 11.01.2023