



Результаты применения схем терапии на основе бедаквилаина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области)

Т. И. ДАНИЛОВА¹, Ю. В. КОРНЕЕВ¹, Д. А. КУДЛАЙ^{2,3}, Н. Ю. НИКОЛЕНКО⁴

¹ТКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер» г. Сланцы, Ленинградская область, РФ

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, РФ

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁴ТБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Эффективность противотуберкулезных мероприятий определяется эффективностью лечения больных туберкулезом и прежде всего пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза (МЛУ/ШЛУ МБТ). Значительное влияние на ситуацию оказывает наличие у пациентов сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Цель исследования: оценить результаты применения режимов химиотерапии (ХТ), включающих бедаквилин, у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Оценены эффективность и безопасность режимов, включающих бедаквилин, в интенсивную фазу ХТ у 80 пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ: 1-я группа – 46 пациентов с отрицательным ВИЧ-статусом (код МКБ10 A15-A19); 2-я группа – 34 пациента с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии с проявлениями микобактериальной инфекции (код МКБ10 B20.0).

Результаты. Исходы лечения в группах распределились следующим образом: эффективный курс ХТ статистически значимо чаще зарегистрирован в 1-й группе, чем во 2-й (80,4 и 52,9% соответственно, $p = 0,0088$). Неэффективный курс ХТ был у 3 пациентов в каждой из групп, «отрывы» от лечения статистически значимо чаще фиксировались во 2-й группе, чем в 1-й: у 8/34 против 2/46 ($p = 0,011$). Выбыли по 3 пациента как в 1-й группе, так и во 2-й (3/46 и 3/34, $p = 0,69$). Во время лечения лишь у 1 пациента 2-й группы отмечено нежелательное явление, с большой вероятностью связанное с приемом бедаквилаина, – нарушение сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия) и удлинение QTcF > 450 мс.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная/широкая лекарственная устойчивость возбудителя, бедаквилин, эффективность лечения

Для цитирования: Данилова Т. И., Корнеев Ю. В., Кудлай Д. А., Николenco Н. Ю. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилаина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>

Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region)

T. I. DANILOVA¹, YU. V. KORNEEV¹, D. A. KUDLAY^{2,3}, N. YU. NIKOLENKO⁴

¹Leningrad Regional TB Dispensary, Slantsy, Leningrad Region, Russia

²Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Moscow Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

ABSTRACT

The effectiveness of tuberculosis control is associated with efficacy of treatment of TB patients and above all patients with multiple and extensive drug resistance (MDR/XDR MTB). Patients with TB/HIV co-infection provide the significant impact on the situation.

The objective of the study is to assess outcomes of chemotherapy regimens containing bedaquiline in patients with MDR/XDR TB including those with concurrent HIV infection.

Subjects and methods. The efficacy and safety of the regimes containing bedaquiline were assessed in the intensive phase of chemotherapy in 80 patients with MDR/XDR TB: Group 1 consisted of 46 patients with negative HIV status (ICD10 code A15-A19); Group 2 – 34 HIV positive patients at the advanced stage with manifestations of a mycobacterial infection (ICD10 code B20.0).

Results. Treatment outcomes in the groups were as follows: the effective treatment was statistically significantly more frequent in Group 1 versus Group 2 (80.4 and 52.9%, respectively, $p = 0.0088$). Treatment failure was registered in 3 patients from each group; treatment defaults were statistically significantly more frequent in Group 2 compared to Group 1: in 8/34 versus 2/46 ($p = 0.011$). 3 patients were transferred out in both Group 1 and Group 2 (3/46 and 3/34, $p = 0.69$). During treatment, only 1 patient from Group 2 developed an adverse event, most likely associated with the in-take of bedaquiline, a heart rhythm disorder (ventricular arrhythmia) and prolongation of QTcF > 450 ms.

Key words: tuberculosis, HIV infection, multiple/extensive drug resistance, bedaquiline, effective treatment

For citations: Danilova T. I., Korneev Yu. V., Kudlay 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, P. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>

Для корреспонденции:
Данилова Татьяна Ивановна
E-mail: ftizdti@mail.ru

Correspondence:
Tatiana I. Danilova
Email: ftizdti@mail.ru

В Ленинградской области, несмотря на благоприятные тенденции по снижению основных эпидемиологических показателей по туберкулезу (рис. 1), остается высокой доля пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) среди впервые выявленных больных с бактериовыделением: 2019 г. – 39,7% (2018 г. – 40,7%; 2017 г. – 39,2%; 2016 г. – 30,3%). В то же время в 2019 г. в Ленинградской области отмечается относительная стабилизация доли МЛУ-ТБ среди контингентов пациентов с туберкулезом органов дыхания и бактериовыделением, состоящих на диспансерном учете на окончание года: 2019 г. – 64,0%; 2018 г. – 67,0%; 2017 г. – 63,0%; 2016 г. – 56,0%. Одним из основных показателей, определяющим эффективность противотуберкулезных мероприятий, является смертность. Число умерших от туберкулеза на территории Ленинградской области в 2019 г. составило 69 человек, что на 22 случая меньше, чем в 2018 г. (91 случай). Показатель смертности от туберкулеза в 2019 г. составил 3,7 случая на 100 тыс. населения (рис. 1). (Целевой показатель в 2019 г. по РФ – 6,3 случая на 100 тыс.).

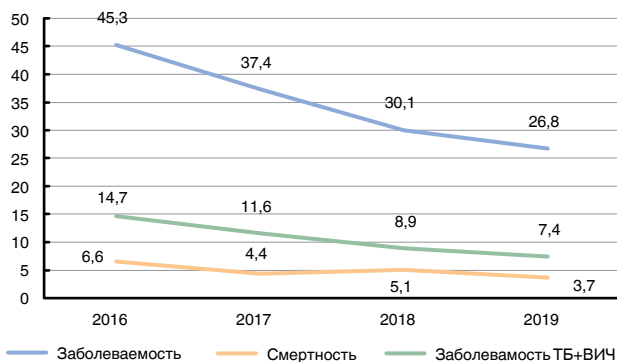


Рис. 1. Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Ленинградской области за 2016-2019 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Changes in tuberculosis rates in Leningrad Region for 2016-2019 (per 100,000 population)

Значительное влияние на ситуацию по туберкулезу, в том числе по МЛУ/ШЛУ-ТБ, оказывает распространенность ВИЧ-инфекции в регионе. Заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в Ленинградской области снижается и составила в 2019 г. 7,4 случая на 100 тыс. населения (рис. 1).

Эффективность лечения больных туберкулезом, в том числе с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) в Ленинградской области ежегодно увеличивается (рис. 2). Это связано с обеспечением быстрой диагностики лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) молекулярно-генетическими методами

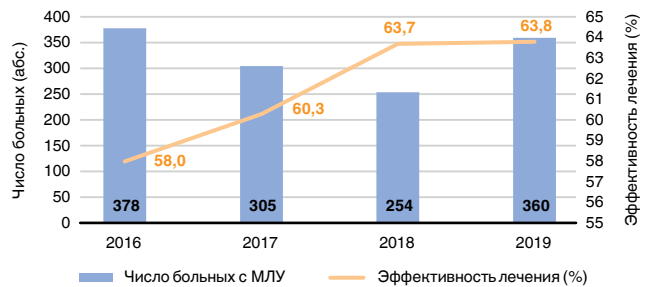


Рис. 2. Динамика эффективности лечения и числа больных МЛУ-ТБ в Ленинградской области в 2016-2019 гг.

Fig. 2. Changes in treatment efficacy and number of MDR TB patients in Leningrad Region in 2016-2019

(GeneXpert, Hain-, Биочип-ТБ – ТБ-Тест), наличием аппаратной бактериологической диагностики (Bactec MGIT 960, Bactec FX), гарантированным обеспечением на весь курс лечения современными противотуберкулезными препаратами, в частности бедаквилином, зарегистрированным в РФ в 2013 г. [4] и уже широко используемым [2, 3, 5, 7, 8].

Бедаквилин в настоящее время, согласно российским и международным рекомендациям, является основным препаратом при формировании схемы лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией [6, 9, 13].

Опыт применения бедаквилина для лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией пока не велик, это зарубежные [10, 11, 12] и отечественные публикации [1, 7]. Учитывая высокую долю больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Ленинградской области, высокие показатели МЛУ/ШЛУ МБТ у больных этой категории, анализ применения бедаквилина актуален.

Цель исследования: оценить результаты применения режимов химиотерапии (ХТ), включающих бедаквилин, у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное нерандомизированное открытое. Период наблюдения пациентов – 2018-2020 гг. Формирование выборки больных для исследования проведено на основе критериев включения и исключения. Критериями включения пациента в исследование являлись: наличие туберкулеза органов дыхания с лабораторно доказанной МЛУ МБТ, лечение в интенсивной фазе (ИФ) по 4-му или 5-му режиму ХТ с использованием в схеме бедаквилина. Критериями исключения служили: невозможность формирования схемы как минимум из пяти противотуберкулезных препа-

ратов (ПТП), считая бедаквилин; тяжелая сопутствующая патология, препятствующая назначению адекватной ХТ; в соответствии с необходимым режимом; беременность; кормление грудью.

Впервые выявленным пациентам перед началом лечения при обнаружении устойчивости к рифампицину (R) методом полимеразной цепной реакции на аппарате GeneXpert назначался 4-й стандартный режим, включая бедаквилин [4]. Коррекция режима проводилась после тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) на аппарате Hain-test, ТВ-тест (для ускоренного тестирования лекарственной устойчивости к ПТП первого и второго ряда), затем после получения результатов лекарственной чувствительности при культуральном исследовании в системе Bactec-960 (ко всему спектру ПТП первого и второго ряда – амикацин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин и линезолид). Пациентам с повторными курсами лечения проводился ТЛЧ с учетом данных об уже известной лекарственной устойчивости МБТ.

ИФ ХТ включала: у больных МЛУ-ТБ – четыре эффективных ПТП второго ряда и бедаквилин; с пред-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ – 4-6 препаратов с использованием в схемах моксифлоксацина/левофлоксацина в дозе 1,0 г, бедаквилина и линезолида.

Решение о назначении пациентам бедаквилина принималось Центральной врачебной комиссией (ЦВК) противотуберкулезного учреждения. Бедаквилин применялся в соответствии с действующими нормативными документами [6, 9] и инструкцией по применению препарата [4]. Прием всех ПТП, в том числе бедаквилина, строго контролировался медицинскими работниками. Все пациенты перед началом ХТ с включением бедаквилина были обследованы, получено информированное добровольное согласие на лечение. Мониторинг их состояния во время лечения проводили по следующим параметрам: наличие интоксикации, индекс массы тела, наличие бактериовыделения, подтвержденного методом бактериоскопии и посева, рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения, лабораторное исследование крови, в том числе биохимическое, и мочи, ЭКГ-мониторинг.

Эффективность ХТ в ИФ оценивалась в двух временных точках: через 3 мес. по результатам клинического наблюдения (исчезновение симптомов интоксикации, респираторных жалоб) и наличию отрицательных результатов бактериоскопии; в конце ИФ – по наступлению абацеллирования мокроты (при ХТ по 4-му режиму – получение отрицательных посевов в течение двух последовательных месяцев, по 5-му режиму – в течение трех последовательных месяцев); по результатам рентгенологического обследования. В оценку эффективности не включены пациенты выбывшие, прервавшие курс ХТ, умершие. Среди пациентов, окончивших курс

ХТ, проанализирована доля неэффективно леченных. По результатам наблюдения оценены такие параметры, как «отрыв от лечения», «выбывшие» и «умершие». В исследовании оценены переносимость и безопасность режимов ХТ, содержащих бедаквилин.

Согласно ВИЧ-статусу сформировано две группы пациентов: 1-я группа – 46 больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ с отрицательным ВИЧ-статусом, получавших лечение в Сланцевском стационарном отделении ГКУЗ «ЛОПТД», 2-я группа – 34 пациента с наличием МЛУ/ШЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции на стадии вторичных заболеваний, лечившиеся в специализированном туберкулезном стационаре на базе ГКУЗЛО «Зеленохолмская туберкулезная больница» по оказанию помощи больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в приложении Microsoft Excel 2017. Проведена описательная статистика, характеризующая субъектов, включенных в исследование. Для сравнения двух абсолютных показателей, характеризующих частоту признака, использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, по половому признаку пациенты 1-й и 2-й групп статистически значимо не различались ($p = 0,0784$) и были преимущественно мужского пола (80,4 и 94,1% соответственно). В 1-й группе были лица более молодого возраста (медиана Ме = 31,7 года), во 2-й группе Ме = 41,6 года).

Таблица 1. Характеристики пациентов 1-й и 2-й групп, абс. (%)

Table 1. Specific features of patients from Groups 1 and 2, abs. (%)

Параметры	1-я группа, n = 46, абс. (%)	2-я группа, n = 34, абс. (%)	p
Женщины	9 (19,6%)	2 (5,9%)	0,0784
Мужчины	37 (80,4%)	32 (94,1%)	0,0784
Новые случаи ТБ	11 (23,9%)	8 (23,5%)	0,4009
Случаи повторного лечения ТБ	35 (76,1%)	26 (76,5%)	0,9681
Инвалидность по ТБ	11 (23,9%)	10 (29,4%)	0,5823

В обеих группах основной пул пациентов составили лица, которым курс терапии был назначен повторно (76,1 и 76,5% соответственно, $p = 0,9681$). Длительность фтизиатрического анамнеза среди лиц, повторно получающих курс ХТ, составила от 1 до 18 лет.

Характеристика ВИЧ-статуса у пациентов 2-й группы представлена в табл. 2. Это были пациенты на поздней стадии ВИЧ-инфекции, полу-

Таблица 2. Характеристика ВИЧ-статуса у пациентов 2-й группы (n = 34)

Table 2. HIV status in patients from Group 2 (n=34)

Параметры	Частота, абс. (%)
ВИЧ-инфекция 4Б ст.	18 (52,9%)
ВИЧ-инфекция 4В-5-й ст.	16 (47,1%)
Вирусная нагрузка более 1 000 000 копий/мл	10 (29,4%)
CD4 ⁺ -клетки менее 350	23 (67,6%)
Получали антиретровирусную терапию	31 (91,2%)

чали курс антиретровирусной терапии в стационаре 91,2% (31). Медиана CD4-клеток составляла 141 кл/мкл (95%-ный ДИ 100-150.)

Спектр сопутствующих заболеваний распределен следующим образом (рис. 3): в 1-й группе самым частым сопутствующим заболеванием были хроническая обструктивная болезнь легких (34,8%) и алкогольная зависимость (32,6%), а также по 2 (4,3%) пациента с сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, токсическим поражением печени, злокачественными новообразованиями

кровенотворной системы. Во 2-й группе сопутствующая патология представлена преимущественно хроническими вирусными гепатитами (94,1%), алкогольной и наркотической зависимостью (50,0 и 44,1%).

Среди пациентов 1-й группы в структуре легочных форм туберкулеза достоверно чаще преобладал инфильтративный туберкулез (67,4% против 23,6% во 2-й группе, $p_{1-2} = 0,01$). У пациентов 2-й группы часто имелся туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТБ ВГЛУ) ($p_{1-2} < 0,01$), в большинстве случаев сочетаясь с туберкулезом легочной ткани. Наличие деструкции в обеих группах выявлено у большинства пациентов, а частота бактериовыделения, установленного различными методами, в группах сопоставима (табл. 3). Спектр лекарственной чувствительности в группах также не различался.

Длительность химиотерапии

Длительность ИФ в 1-й группе составляла $6,4 \pm 0,9$ мес., во 2-й группе – $7,3 \pm 1,1$ мес.

Средняя длительность приема бедаквилина составила в группах $5,2 \pm 0,7$ мес. По решению ЦВК 4 больным 1-й группы и 3 больным 2-й группы был назначен повторный курс препарата.

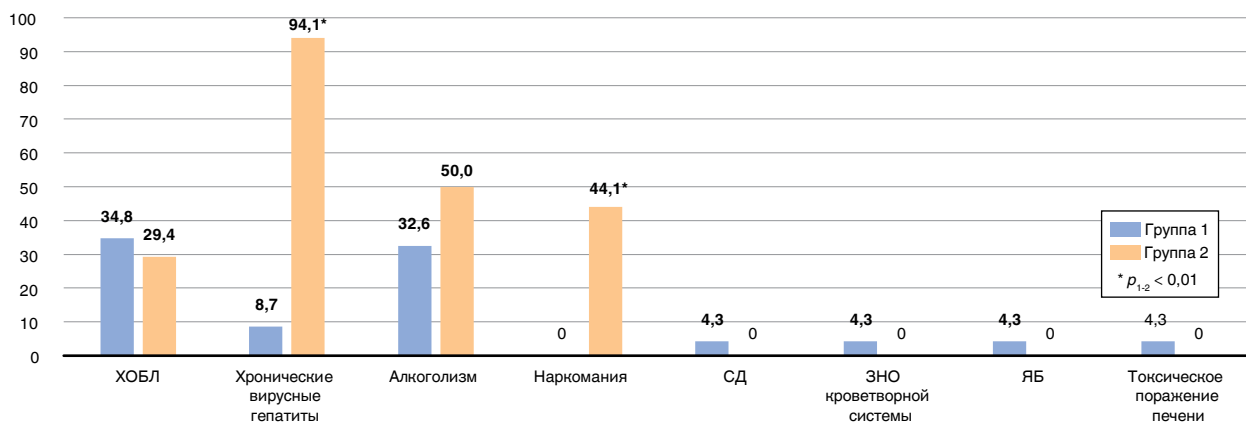


Рис. 3. Сопутствующая патология в 1-й и 2-й группах

Fig. 3. Concurrent conditions in Groups 1 and 2

Таблица 3. Характеристика туберкулеза в группах

Table 3. Tuberculosis characteristics in the groups

Параметры	1-я группа, n = 46, абс. (%)	2-я группа, n = 34, абс. (%)	p
Инфильтративный туберкулез	31 (67,4%)	8 (23,6%)	0,01
Диссеминированный туберкулез легких	10 (21,7%)	10 (29,4%)	0,44
Наличие CV	32 (69,6%)	20 (58,8%)	0,32
ТБ ВГЛУ	0	16 (47,1%)	< 0,01
ФНТ легких	5 (10,9%)	4 (11,8%)	0,89
МБТ+ по бактериоскопии	20 (43,5%)	12 (35,3%)	0,46
Рост на аппарате Bactec MGIT-960	44 (95,7%)	32 (94,1%)	0,76
Устойчивость к R на аппарате Gene-expert	23 (50,0%)	15 (44,1%)	0,60
Резистентность на аппарате Hain-Geno TypeDRplus	15 (32,6%)	10 (29,4%)	0,76
МЛУ-ТБ по результатам посева	16 (34,8%)	10 (29,4%)	0,61
ШЛУ-ТБ по результатам посева	30 (65,2%)	24 (70,6%)	0,61

Примечание: R – рифампицин

Режим дозирования бедаквилина 1 курса: 400 мг один раз в сутки в течение первых 2 нед., с 3-й по 24-ю нед. – по 200 мг 3 раза в неделю (с перерывом не менее 48 ч между дозами) на протяжении последующих 22 нед. (в суммарной дозе 600 мг в неделю) [4]. Дозирование препарата при повторном курсе в суммарной дозе 600 мг в неделю – 24 нед.

Эффективность лечения

Схемы ХТ были сопоставимы в обеих группах. Через 3 мес. терапии по ИФ в обеих группах у

большинства пациентов отмечалось исчезновение симптомов интоксикации и респираторных жалоб у 40/46 (87,0%) и 24/34 (70,6%) соответственно, $p = 0,07$. Негативация мокроты, подтвержденная методом бактериоскопии, статистически значимо чаще достигнута в 1-й группе, чем во 2-й группе (у 16/20 (80,0%) против 7/12 (58,3%), $p = 0,0003$).

Исходы случаев лечения в ИФ в двух группах распределились следующим образом (табл. 4): эффективный курс ХТ статистически значимо чаще

Таблица 4. Результаты интенсивной фазы химиотерапии в 1-й и 2-й группах

Table 4. Results of intensive phase of treatment in Groups 1 and 2

Параметры	1-я группа, n = 46, абс. (%)	2-я группа, n = 34, абс. (%)	p
Эффективный курс ХТ	37 (80,4)	18 (52,9%)	0,01
Негативация МБТ на жидких и плотных питательных средах не менее чем трехкратно	24 (64,8%)	10 (55,6%)	0,50
Динамика рентгеномографических данных, включая компьютерную томографию:			
рассасывание очагово-инфильтративных изменений	23 (62,2%)	10 (55,6%)	0,64
закрытие полостей деструкции	15/32 (46,9%)	5/20 (25,0%)	0,36
Неэффективные курсы ХТ (НКХТ)	3 (6,5%)	3 (9%)	0,69
Умер от туберкулеза от других причин	1 (2,2%)	2 (5,9%)	
Прервал НХТ	2 (4,3%)	8 (22,2%)	0,011
Выбыл	3 (6,5%)	3 (8,2%)	0,69

регистрировался в 1-й группе – 37/46 (80,4%), во 2-й группе – 18/34 (52,9%), $p = 0,0088$. Неэффективный курс ХТ – у 3 пациентов в каждой группе, отрывы от лечения статистически значимо чаще встречались во 2-й группе (8/34), чем в 1-й группе (2/46) ($p = 0,015$). Выбыли из исследования 3/46 пациента 1-й группы и 3/34 пациента 2-й группы, $p = 0,69$.

Если же определить эффективный курс только среди завершивших ИФ лечения (то есть не учитывать умерших по любой причине, прервавших курс лечения и выбывших), то в 1-й группе частота составит 37/40 (92,5%), а во 2-й группе – 18/22 (81,8%), $p = 0,15$. То есть наличие ВИЧ-инфекции статистически значимо влияет на эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ, но происходит это из-за того, что пациенты с сочетанной инфекцией чаще не заканчивают ИФ ХТ по разным причинам, чаще всего прерывают лечение. Среди же закончивших ИФ ХТ в группах статистически значимой разницы в эффективности нет. Полученные результаты сопоставимы с опубликованными данными других авторов [7] и доказывают, что применение бедаквилина в схемах терапии существенно улучшает результаты лечения вне зависимости от иммунного статуса.

Переносимость и безопасность режимов ХТ, включающих бедаквилин

Виды и частота нежелательных явлений на прием лекарственных препаратов представлены в табл. 5. Во 2-й группе у 1 пациента отмечались нарушение

Таблица 5. Спектр нежелательных явлений на прием лекарственных препаратов в 1-й и 2-й группах

Table 5. The ranges of adverse events caused by medications in Groups 1 and 2

Виды нежелательных явлений	1-я группа, n = 46, абс. (%)	2-я группа, n = 34, абс. (%)	p
Всего	2 (4,3%)	4 (11,8%)	0,39307
Токсический гепатит	2 (4,3%)	3 (8,8%)	0,41222
Нарушение ритма и проводимости	0	1 (2,9%)	
Удлинение интервала QTcF > 450 мс	0	1 (2,9%)	

сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия) и удлинение на ЭКГ QTcF > 450 мс.

Заключение

Использование бедаквилина в 4-м и 5-м режимах ХТ позволяет достичь достаточно высоких показателей эффективности лечения у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе при наличии у них ВИЧ-инфекции. Нежелательные явления на прием препаратов встречались в единичных случаях. Нарушение ритма и проводимости и удлинение интервала QTcF > 450 мс имели место у 1 (2,9%) пациента с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, поэтому можно утверждать, что применение бедаквилина достаточно безопасно у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, которые помимо комплекса ПТП получают антиретровирусную терапию.

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. Баласаниянц Г. С. Опыт использования бедаквиллина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 9 – С. 49-54.
2. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквиллина 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>.
3. 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 бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo). – ЛП-002281, 17.07.2015.
5. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквиллин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 29-35.
6. Приказ «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» от 29 декабря 2014 г. № 951.
7. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
8. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.: третье издание, РОФ, стр. 17, 33.
10. Dheda K., Shean K., Zumla A. et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1798-1807.
11. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis // *AIDS Res. Therap.* – 2016. – Vol. 13. – P. 34.
12. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19. – P. 979-985.
13. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер»,
192029, Санкт-Петербург, пер. Ногина, д. 5.

Данилова Татьяна Ивановна
кандидат медицинских наук,
заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: 8 (812) 412-01-63.
E-mail: ftizdti@mail.ru

Корнеев Юрий Валентинович
главный врач, главный внештатный специалист-фтизиатр
Ленинградской области.
Тел.: 8 (812) 412-01-45.
E-mail: tublo@yandex.ru

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, no. 9, pp. 49-54. (In Russ.)
2. 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>.
3. 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.)
4. Use guidelines for Sirturo®. LP-002281, 17.07.2015. (In Russ.)
5. Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 2, pp. 29-35. (In Russ.)
6. On Approval of Clinical Guidelines on Improvement of Diagnostics and Treatment of Respiratory Tuberculosis. Approved by Edict no. 951 by the Russian Ministry of Health as of 29.12.2014. (In Russ.)
7. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
8. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
9. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, 3rd Ed., ROF Publ., pp.17, 33.
10. Dheda K., Shean K., Zumla A. et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2010, vol. 375, pp. 1798-1807.
11. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis. *AIDS Res. Therap.*, 2016, vol. 13, pp. 34.
12. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, pp. 979-985.
13. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Leningrad Regional TB Dispensary,
5, Nogina St.,
St. Petersburg, 192029.

Tatiana I. Danilova
Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Physician for Medical Activities.
Phone: +7 (812) 412-01-63.
Email: ftizdti@mail.ru

Yury V. Korneev
Head Physician,
Chief TB Expert of Leningrad Region.
Тел.: +7 (812) 412-01-45.
Email: tublo@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

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

доктор медицинских наук, профессор кафедры
фармакологии Института фармации.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: 8 (499) 248-05-53.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
ведущий научный сотрудник лаборатории
персонализированной медицины и молекулярной
иммунологии № 71.

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24.

Тел.: 8 (499) 617-10-27.

E-mail: D624254@gmail.com

Николенко Николай Юрьевич

ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы
с туберкулезом Департамента здравоохранения города
Москвы»,

научный сотрудник.

107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10.

E-mail: nynikolenko@icloud.com

Dmitry A. Kudlay

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),

Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology
Department of Pharmaceutical Science Institute.

8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Phone: +7 (499) 248-05-53.

Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical
Biological Agency,
Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine
and Molecular Immunology no. 71.

24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478.

Phone: +7 (499) 617-10-27.

Email: D624254@gmail.com

Nikolay Yu. Nikolenko

Moscow Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,
Moscow Health Department,
Researcher.

10, Stromynka St.,

Moscow, 107014.

Email: nynikolenko@icloud.com

Поступила 11.03.2020

Submitted as of 11.03.2020