BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-75-80

Оригинальная статья / Original article

Бедаквилин в комплексном лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания

А.В. Мордык[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-6196-7256, amordik@mail.ru
О.Г. Иванова[1], https://orcid.org/0000-0003-0208-3017, olga-ivanova1969@mail.ru
С.В. Ситникова[2], https://orcid.org/0000-0001-9568-9610, sveta-kptd@mail.ru
В.И. Гусина[1,2], https://orcid.org/0000-0003-4425-4806, valentina.gusina@mail.ru
А.О. Птухин[1,2], https://orcid.org/0000-0002-2830-161X, ptuhin.alexandr@gmail.ru
[1] Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12
[2] Клинический противотуберкулезный диспансер №4; 644050, Россия, Омск, ул. Химиков, д. 8а

Резюме
Введение. Сохраняющееся с 2018 г. снижение числа больных, выделяющих микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ), определяет приоритет мероприятий по повышению эффективности лечения впервые выявленных больных, в т. ч. ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, с обязательным включением в схемы лечения пациентов новых противотуберкулезных препаратов.
Цель. Оценить эффективность и безопасность применения бедаквилина в комплексном лечении больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания.
Материалы и методы. В проспективное исследование включены 60 больных с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания, рандомизированные в 2 группы: 1-я группа – 30 больных, которым в комбинацию противотуберкулезных препаратов добавлен бедаквилин; 2-я группа – 30 пациентов, получавших терапию без добавления бедаквилина. Бактериовыделение выявлено у всех пациентов 1-й и 2-й групп, тестом на лекарственную чувствительность МБТ подтверждено наличие пре-ШЛУ МБТ. Пациенты обеих исследовательских групп получали антиретровирусную терапию. Длительность наблюдения за пациентами составила 12 мес.
Результаты. В группе пациентов, получавших бедаквилин, отмечены более высокие результаты лечения как по критерию «закрытие полостей распада» (на 14,7%) ($p > 0,05$), так и по критерию «прекращение бактериовыделения» (на 23,3%) ($p < 0,05$).
Выводы. Продемонстрирована высокая клиническая эффективность и безопасность применения бедаквилина в комплексном лечении больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания. Полученные данные позволяют рекомендовать применение бедаквилина в лечении больных с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, выделяющих МБТ с пре-ШЛУ, для повышения эффективности основного курса химиотерапии, профилактики амплификации лекарственной устойчивости МБТ и формирования широкой лекарственной устойчивости МБТ.

Ключевые слова: ВИЧ-ассоциированный туберкулез органов дыхания, пред-широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, коморбидность, бедаквилин, эффективность лечения

Для цитирования: Мордык А.В., Иванова О.Г., Ситникова С.В., Гусина В.И., Птухин А.О. Бедаквилин в комплексном лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания. *Медицинский совет*. 2022;16(18):75–80. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-75-80.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bedaquiline in the complex treatment of HIV-associated respiratory tuberculosis

Anna V. Mordyk[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-6196-7256, amordik@mail.ru
Olga G. Ivanova[1], https://orcid.org/0000-0003-0208-3017, olga-ivanova1969@mail.ru
Svetlana V. Sitnikova[2], https://orcid.org/0000-0001-9568-9610, sveta-kptd@mail.ru
Valentina I. Gusina[1,2], https://orcid.org/0000-0003-4425-4806, valentina.gusina@mail.ru
Alexander O. Ptukhin[1,2], https://orcid.org/0000-0002-2830-161X, ptuhin.alexandr@gmail.ru
[1] Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia
[2] Clinical Antitubercular Dispensary No. 4; 8a, Khimikov St., Omsk, 644050, Russia

Abstract
Introduction. The continued decline in the number of patients shedding multidrug-resistant mycobacteria (MDR MDR), which has continued since 2018, determines the priority of measures to improve the effectiveness of treatment of newly diagnosed patients, including HIV-associated tuberculosis, with the mandatory inclusion of new anti-tuberculosis drugs in the treatment regimens of patients. drugs.
Aim. To evaluate the efficacy and safety of bedaquiline in the complex treatment of patients with HIV-associated respiratory tuberculosis.

© Мордык А.В., Иванова О.Г., Ситникова С.В., Гусина В.И., Птухин А.О., 2022

Materials and methods. In the prospective study was included 60 patients with newly diagnosed HIV-associated respiratory tuberculosis, randomized into 2 groups: group 1 – 30 patients who received bedaquiline in the combination of anti-tuberculosis drugs; group 2 – 30 patients who received therapy without the addition of bedaquiline. Bacterial excretion was detected in all patients of the 1st and 2nd groups, the MBT drug sensitivity test confirmed the presence of pre-XDR MBT. Patients in both study groups received antiretroviral therapy. The follow-up period for patients was 12 months.
Results. In the group of patients treated with bedaquiline, higher treatment results were noted both in terms of the criterion "closing of decay cavities" (by 14.7%) ($p > 0.05$) and by the criterion "cessation of bacterial excretion" (by 23.3%) ($p < 0.05$).
Conclusions. The high clinical efficacy and safety of the use of bedaquiline in the complex treatment of patients with HIV-associated respiratory tuberculosis has been demonstrated. The data obtained make it possible to recommend the use of bedaquiline in the treatment of patients with newly diagnosed HIV-associated tuberculosis, isolating MBT with pre-XDR, to increase the effectiveness of the main course of chemotherapy, prevent the amplification of MBT drug resistance and develop extensive MBT drug resistance.

Keywords: HIV-associated respiratory tuberculosis, pre-XDR MBT, comorbidity, bedaquiline, effectiveness of treatment

For citation: Mordyk A.V., Ivanova O.G., Sitnikova S.V., Gusina V.I., Ptukhin A.O. Bedaquiline in the complex treatment of HIV-associated respiratory tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):75–80. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-75-80.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Период ограничений, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, сопровождавшийся повсеместным уменьшением охвата населения профилактическими осмотрами, оказал неблагоприятное влияние на клиническую структуру впервые выявленного туберкулеза – увеличилась доля случаев с деструкцией легочной ткани, массивным бактериовыделением и фиброзно-кавернозным туберкулезом. При общем снижении показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в структуре контингента умерших отмечен рост удельного веса посмертного выявления заболевания и доли лиц, умерших в течение первого года наблюдения [1]. В 2019–2020 гг. отмечено значительное (на 20,5%) снижение показателя заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, в 2021 г. эта тенденция продолжилась, но была менее выраженной (3,3%) [1]. Сохраняющееся с 2018 г. равномерное снижение числа больных – бактериовыделителей с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ) со среднегеометрическим ежегодным темпом 9,1%, с учетом преимущественного влияния на динамику показателя распространенности туберкулеза с МЛУ возбудителя доли бактериовыделителей с МЛУ МБТ среди контингентов больных туберкулезом (вторичной лекарственной устойчивости), определяет приоритет мероприятий по повышению эффективности лечения больных с впервые выявленным туберкулезом, в т. ч. ВИЧ-ассоциированным [2–5].

Назначение новых противотуберкулезных препаратов, таких как бедаквилин, пациентам, выделяющим МБТ с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ), на наш взгляд, будет также способствовать предупреждению амплификации лекарственной устойчивости МБТ и профилактике формирования широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ. Поскольку для большинства противотуберкулезных препаратов, используемых для лечения МЛУ-туберкулеза (за исключением бедаквилина), не продемонстрировано значимых фармакодинамических взаимодействий с антиретровирусными препаратами [2], мы считаем актуальным исследование эффективности и безопасности использования бедаквилина у пациентов с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ с пре-ШЛУ.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения бедаквилина в комплексном лечении больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проводилось на базе БУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер №4» г. Омска в 2020–2021 гг. В исследование были включены 60 больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Критерии включения: наличие впервые выявленного туберкулеза органов дыхания, ВИЧ-инфекции, бактериовыделения с пре-ШЛУ МБТ, возраст пациента – 18–50 лет, лечение в стационаре, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 50 лет, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании, участие пациента в другом исследовании, отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование проводилось в рамках инициативных тем научно-исследовательской работы «Коморбидные заболевания при туберкулезе и ВИЧ-инфекции» № ГР АААА-А19-119012190018-7 от 21.01.2019 г. и «Проблема коморбидности при туберкулезе и инфекционной патологии», № ГР 122020900226-2 от 09.02.2022 г., не ограничивало права пациентов, проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Пациентов распределяли в группы методом «копия – пара», при рандомизации учитывали возраст, пол пациента, характер туберкулезного процесса (форма, распро-

страненность процесса, наличие распада легочной ткани). Основную группу (1-я группа) составили 30 больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которым в комбинацию противотуберкулезных препаратов был включен бедаквилин; группу сравнения составили (2-я группа) 30 пациентов, получавших терапию без добавления бедаквилина. В 1-й группе 22 (73,3%) пациента были лицами мужского пола, 8 (26,7%) – женского, средний возраст больных составил 38 ± 2,5 года. Во 2-ю группу также включены: мужчин – 22 (73,3%), женщин – 8 (26,7%), средний возраст пациентов – 39 ± 1,9 года ($p > 0,005$). У 20 (66,7%) больных 1-й группы и у 22 (73,3%) – во 2-й группе наблюдали инфильтративный туберкулез легких ($\chi^2 = 0,201$; $p = 0,655$), диссеминированный туберкулез – у 15 (50%) и 13 (43,3%) ($\chi^2 = 0,220$; $p = 0,640$), очаговый туберкулез легких – у 2 (6,7%) и 3 (10%) (ТТФ = 0,679; $p = 0,644$), туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 3 (10%) и 2 (6,7%) соответственно (ТТФ = 0,679; $p = 0,644$). Распад легочной ткани установлен у 22 (73,3%) пациентов в 1-й группе и у 21 (70%) – во 2-й ($\chi^2 = 0,082$; $p = 0,755$). Бактериовыделение выявлено у всех пациентов 1-й и 2-й групп, тестом на лекарственную чувствительность МБТ у всех больных, включенных в исследование, подтверждено наличие пре-ШЛУ МБТ.

Сопутствующую патологию (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, артериальная гипертензия) имели 22 (73,3%) больных в 1-й группе, 21 (70%) – во 2-й, ($\chi^2 = 0,082$; $p = 0,755$). Всем пациентам в исследовательских группах была подтверждена 4Б-стадия ВИЧ-инфекции. Количество CD4+-клеток у больных в 1-й группе составляло (Me, Q25:Q75) 186 (124:196) кл/мл, во 2-й группе – 190 (134:198) кл/мл ($U = 1,076$; $p = 0,243$); вирусная нагрузка соответственно – 116 456 (103 520:182 354) РНК-копий ВИЧ/мл в 1-й группе и 121 546 (101 231:176 723) РНК-копий ВИЧ/мл – во 2-й ($U = 0,829$; $p = 0,356$).

Всем пациентам 1-й группы проводили клиническое, лабораторное (общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий билирубин, конъюгированный билирубин, АлАТ, АсАТ, тимоловая проба, лактатдегидрогеназа), микробиологическое исследование мокроты (люминесцентная микроскопия, посев) ежемесячно, рентгенологическое обследование (МСКТ органов грудной полости) до начала курса химиотерапии и далее – каждые 2 мес., ЭКГ – в первый месяц приема препарата – еженедельно, во второй месяц – 2 раза в месяц, с 3-го по 6-й мес. – 1 раз в месяц; пациенты из 2-й группы обследовались по аналогичной схеме. Микробиологическое исследование до начала лечения включало методы люминесцентной микроскопии, BACTEC MGIT, культуральный метод; всем пациентам до начала терапии проводили исследование мокроты с использованием молекулярно-генетических методов (ПЦР в режиме реального времени, GeneXpert). Лекарственную устойчивость МБТ определяли с помощью непрямого метода абсолютных концентраций [6]. Пре-ШЛУ считали случаи с выделением пациентом МБТ, устойчивых к рифампицину и изониазиду (или без таковой), в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону [7, 8].

Все больные в группах сравнения получали лечение согласно основным положениям Клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» 2020–2022 гг. [7, 8].

Бедаквилин (Сиртуро®)[1] (рег. № ЛП-002281 от 22.10.2013 г., переоформлен 11.03.2019 г.) – новое противотуберкулезное средство из группы диарилхинолинов. Бактерицидное действие бедаквилина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки.

Больным в 1-й группе в комбинацию противотуберкулезных препаратов были включены бедаквилин и линезолид, которые пациенты получали в течение 6 мес., пациенты 2-й группы бедаквилин и линезолид не получали. Длительность наблюдения за пациентами составила 12 мес., по истечении которых оценивали эффективность лечения по критериям «закрытие полостей распада», «прекращение бактериовыделения», принимая во внимание улучшение общего состояния больного и положительную динамику изменений при рентгенологическом исследовании. Всем пациентам исследовательских групп после консультации врача-инфекциониста была назначена антиретровирусная терапия, схема которой включала ламивудин, тенофовир и долутегравир [9].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов прикладных статистических программ Biostat и STATISTICA 12.0. Началу расчетов предшествовало определение характера распределения. При нормальном распределении рассчитывали показатели описательной статистики (среднее (M), ошибка среднего (m), стандартное отклонение (σ); при распределении, отличном от нормального, – Me (медиана), Q_{25}, Q_{75} (25% и 75% квартили), сравнение величин показателей в группах проводили с использованием критерия χ^2, критерия χ^2 с поправкой Йейтса (при количестве наблюдаемых случаев ⩽), точного теста Фишера (ТТФ) (при количестве наблюдаемых случаев < 5), непарного критерия Стьюдента, критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения пациентов исследовательских групп представлены в *табл. 1*.

Согласно данным, представленным в *табл. 1*, прекращение бактериовыделения отмечали чаще у больных 1-й группы: к окончанию 3-го мес. (по результатам люминесцентной микроскопии мазка и посева мокроты) на 16,7% ($p = 0,197$), на 6-м мес. химиотерапии – на 16,7% ($p = 0,191$), на 9-м мес. – на 13,4% ($p = 0,260$), на 12-м мес. – на 23,3% чаще ($p = 0,02$), чем во 2-й группе.

[1] Инструкция по применению лекарственного препарата бедаквилин для медицинского применения. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cf23bb91-d6b4-4891-b695-c7a2b0638650.

● ***Таблица 1.*** Результаты лечения пациентов, включенных в исследование
● ***Table 1.*** Outcomes of treatment of patients included in the study

Показатель	Группы больных		χ^2	p[1]
	1-я группа n = 30 абс. (%)	2-я группа n = 30 абс. (%)		
Прекращение бактериовыделения				
3 месяца[2]	17 (56,7)	12 (40)	1,669	0,197
6 месяцев	20 (66,7)	15 (50)	1,714	0,191
9 месяцев	23 (76,7)	19 (63,3)	1,270	0,260
12 месяцев	28 (93,3)	21 (70,0)	5,455	0,02
Закрытие полости распада[3]				
3 месяца[2]	0	0	–	–
6 месяцев	12 (54,5)	8 (38,1)	0,601[4]	0,439
9 месяцев	18 (81,8)	12 (57,1)	3,101	0,079
12 месяцев	20 (90,9)	16 (76,2)	1,708	0,192

[1] Статистически значимые различия в величинах показателей, p < 0,05; [2] Количество месяцев от начала основного курса лечения, информация представлена с нарастанием; [3] От числа случаев с распадом легочной ткани; [4] χ^2 с поправкой Йейтса.

● ***Таблица 2.*** Эффективность лечения пациентов, включенных в исследование
● ***Table 2.*** Efficacy of treatment of patients included in the study

Показатель	Группы больных		χ^2	p[1]
	1-я группа n = 30 абс. (%)	2-я группа n = 30 абс. (%)		
Эффективный курс химиотерапии	28 (93,3)	21 (70)	5,455	0,02
Неэффективный курс химиотерапии	2 (6,7)	9 (30)	5,455	0,02
Самовольное прекращение курса лечения	0	3 (10%)	–	–
Летальный исход	0	2 (6,7%)	–	–

[1]Статистически значимые различия в величинах показателей, p < 0,05; нулевые частоты исключены из анализа.

Закрытие полостей распада также чаще наблюдали у пациентов 1-й группы: по завершении 3-го мес. химиотерапии рубцевания полости распада не отмечено ни в 1-й, ни во 2-й группах; на 6-м мес. лечения закрытие полости распада регистрировали чаще на 16,4% (p = 0,439), на 9-м мес. – на 24,7% (p = 0,079), на 12-м мес. – на 14,7% чаще (p = 0,192) в 1-й группе, чем во 2-й. Полученные результаты согласуются с данными, опубликованными другими авторами [9–14].

Эффективность основного курса химиотерапии представлена в *табл. 2*.

Как следует из данных, представленных в *табл. 2*, эффективность лечения (по критерию «прекращение бактериовыделения») группы больных, получавших бедаквилин, была выше на 23,3%, 2 пациента 1-й группы, у которых сохранялось бактериовыделение, были осмотрены торакальным хирургом и определены сроки проведения хирургического вмешательства. Более низкие результаты лечения у пациентов 2-й группы, возможно, были обусловлены меньшей приверженностью пациентов лечению (у 3 пациентов отмечено самовольное прекращение курса химиотерапии). Летальный исход отмечен у 2 пациентов 2-й группы. Полученные результаты согласуются с мнением других авторов [15–20].

Безопасность применения бедаквилина и линезолида обеспечивали круглосуточным мониторингом нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов. В течение всего периода наблюдения серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом бедаквилина и линезолида, требующих отмены препаратов, зафиксировано не было, что согласуется с результатами, полученными другими авторами [21–23].

ВЫВОДЫ

Таким образом, данные, полученные нами в ходе исследования, позволяют утверждать, что применение бедаквилина в комбинации противотуберкулезных препаратов в течение первых 6 мес. основного курса лечения больных с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания, выделяющих микобактерии с пре-ШЛУ, способствует достижению лучших результатов лечения как по критерию «закрытие полостей распада» (на 14,7%), так и по критерию «прекращение бактериовыделения» (на 23,3%). Полученные данные позволяют рекомендовать применение бедаквилина в комплексном лечении больных с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с выделением микобактерий с пре-ШЛУ как для повышения эффективности основного курса химиотерапии больных данной категории, так и для профилактики амплификации лекарственной устойчивости МБТ и формирования широкой лекарственной устойчивости МБТ.

Поступила / Received 28.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2022
Принята в печать / Accepted 25.07.2022

Список литературы / References

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;(3):6–12. Режим доступа: https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1618.
Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis Situation in the Years of the COVID-19 Pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;(3):6–12. (In Russ.) Available at: https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1618.
2. Дегтярева С.Ю., Зимина В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;(1):33–40. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40.
Degtyareva S.Yu., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Volchenkov G.V. Safety and Efficacy of Multiple Drug Resistant Tuberculosis Treatment in Patients

with Different HIV Statuses. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2022;(1):33–40. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40.
3. Кандрычын С.В. Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;(4):66–68. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68.
Kandrychyn S.V. Detection of tuberculosis and other infections during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021;(4):66–68. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68.
4. Кучерявая Д.А., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Сон И.М., Пономарев С.Б. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи населению по состоянию на май 2020 г.: данные оперативного мониторинга. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(3):312–327. Режим доступа: https://healthproblem.ru/ru/magazines?magazine=73.
Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M., Ponomarev S.B. Impact of pandemic COVID-19 anti-tuberculosis for in may of 2020: follow-up observations. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2020;(3):312–327. (In Russ.) Available at: https://healthproblem.ru/ru/magazines?magazine=73.
5. Gupta A., Singla R., Caminero J.A., Singla N., Mrigpuri P., Mohan A. Impact of COVID-19 on tuberculosis services in India. *Intern J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(6):637–639. https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0212.
6. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Попов С.А. и др. *Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза*. М.; 2014. 36 с. Режим доступа: https://roftb.ru/netcat_files/doks/rm.pdf.
Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Popov S.A. et al. *Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis*. Moscow; 2014. 36 p. (In Russ.) Available at: https://roftb.ru/netcat_files/doks/rm.pdf.
7. Васильева И.А., Андронов С.А., Баласанянц Г.С., Батыров Ф.А., Борисов С.Е., Бурмистрова И.А. и др. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2022. 151 с. Режим доступа: https://diseases.medelement.com/disease/%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2022/17109.
Vasilyeva I.A., Andronov S.A., Balasanyants G.S., Batyrov F.A., Borisov S.E., Burmistrova I.A. et al. *Tuberculosis in adults: clinical recommendations*. Moscow; 2022. 151 p. (In Russ.) Available at: https://diseases.medelement.com/disease/%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2022/17109.
8. Васильева И.А., Баласанянц Г.С., Борисов С.Е., Бурмистрова И.А., Валиев Р.Ш., Ваниев Э.В. и др. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2020. 121 с.
Vasilyeva I.A., Balasanyants G.S., Borisov S.E., Burmistrova I.A., Valiev R.Sh., Vaniev E.V. et al. *Tuberculosis in adults: clinical recommendations*. Moscow; 2020. 121 p. (In Russ.)
9. Макаров В.К., Макаров П.В. Антиретровирусная терапия и эффективность лечения коинфекции ВИЧ/туберкулез. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;(2):54–58. Режим доступа: https://infect-dis-journal.ru/ru/jarticles_infection/611.html?SSr=4701348b3616ffffffff27c__07e6071a102f12-519c.
Makarov V.K., Makarov P.V. Antiretroviral therapy and efficiency of treatment of co-infection HIV/tuberculosis. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2019;(2):54–58. (In Russ.) Available at: https://infect-dis-journal.ru/ru/jarticles_infection/611.html?SSr=4701348b3616ffffffff27c__07e6071a102f12-519c.
10. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Пахлавонова А.Д., Казаков А.В., Сокольская Е.А. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2020;(17):91–97. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-91-97.
Aksenova V.A., Klevno N.I., Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V., Sokolskaya E.A. Bedaquiline in the treatment regimen of multidrugresistant tuberculosis (clinical observation). *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(17):91–97. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-91-97.
11. Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;(2):29–35. Режим доступа: https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848.
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;(2):29–35. (In Russ.) Available at: https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848.
12. Пирогова Н.Д., Лешок С.Н., Щипунова Л.В., Белобородова Н.Г. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(10):53–58. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58.
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;(10):53–58. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58.
13. Синицын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М., Галстян А.С., Решетников М.Н., Плоткин Д.В. Лечение туберкулеза в современных условиях. *Терапевтический архив*. 2020;(8):86–94. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000762.
Sinitsyn M.V., Kalinina M.V., Belilovsky E.M., Galstyan A.S., Reshetnikov M.N., Plotkin D.V. The treatment of tuberculosis under current conditions. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;(8):86–94. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000762.
14. Старшинова А.А., Назаренко М.М., Беляева Е.Н., Кудлай Д.А., Павлова М.В., Яблонский П.К. Эффективность применения бедаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;(5):56–63. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63.
Starshinova A.A., Nazarenko M.M., Belyaeva E.N., Kudlay D.A., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. Efficacy of using bedaquiline in treatment of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2022;(5):56–63. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63.
15. 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 бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(8):38–45. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45.
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;(8):38–45. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45.
16. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тлиф А.И., Докторова Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;(7):56–62. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62.
Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;(7):56–62. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62.
17. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(6):45–50. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.
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;(6):45–50. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.
18. 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;(2):235–248. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089.
Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021;(2):235–248. (In Russ.) https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089.
19. Павлова М.В., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Ершова Е.С., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В. и др. Перспективы использования противотуберкулезных препаратов нового поколения в терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (экспериментально-клиническое исследование). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018;(4):33–40. Режим доступа: https://journals.eco-vector.com/RCF/article/view/11085.
Pavlova M.V., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V., Ershova E.S., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V. et al. Prospects for the use of new generation of anti-tuberculosis drugs in treatment of drug-resistant tuberculosis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2018;(4):33–40. (In Russ.) Available at: https://journals.eco-vector.com/RCF/article/view/11085.
20. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(5):28–42. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.

Borisov S.E., Filippov 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;(5):28–42. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.
21. Hafkin J., Hittel N., Martin A., Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801154. https://doi.org/10.1183/13993003.01154-2018.
22. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. et al. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1711–1713. https://doi.org/10.3201/eid2310.170303.
23. Баласанянц Г.С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;(9):49–54. Режим доступа: https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1045.
Balasanyants G.S. Experience of using Bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2017;(9):49–54. (In Russ.) Available at: https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1045.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Мордык А.В.**
Концепция и дизайн исследования – **Иванова О.Г.**
Написание текста – **Иванова О.Г.**
Сбор и обработка материала – **Гусина В.И., Птухин А.О.**
Обзор литературы – **Ситникова С.В.**
Перевод на английский язык – **Мордык А.В.**
Анализ материала – **Мордык А.В.**
Статистическая обработка – **Иванова О.Г.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna V. Mordyk**
Study concept and design – **Olga G. Ivanova**
Text development – **Olga G. Ivanova**
Collection and processing of material – **Valentina I. Gusina, Alexander O. Ptukhin**
Literature review – **Svetlana V. Sitnikova**
Translation into English – **Anna V. Mordyk**
Material analysis – **Anna V. Mordyk**
Statistical processing – **Olga G. Ivanova**

Информация об авторах:

Мордык Анна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; amordik@mail.ru
Иванова Ольга Георгиевна, д.м.н., доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12, тел; olga-ivanova1969@mail.ru
Ситникова Светлана Владимировна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, Клинический противотуберкулезный диспансер №4; 644050, Россия, Омск, ул. Химиков, д. 8а; sveta-kptd@mail.ru
Гусина Валентина Ивановна, ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; врач-фтизиатр, Клинический противотуберкулезный диспансер №4; 644050, Россия, Омск, ул. Химиков, д. 8а; valentina.gusina@mail.ru
Птухин Александр Олегович, аспирант кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; врач-фтизиатр, Клинический противотуберкулезный диспансер №4; 644050, Россия, Омск, ул. Химиков, д. 8а; ptuhin.alexandr@gmail.ru

Information about the authors:

Anna V. Mordyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; amordik@mail.ru
Olga G. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; olga-ivanova1969@mail.ru
Svetlana V. Sitnikova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Part, Clinical Antitubercular Dispensary No. 4; 8a, Khimikov St., Omsk, 644050, Russia; sveta-kptd@mail.ru
Valentina I. Gusina, Assistant of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; Phthisiologist, Clinical Antitubercular Dispensary No. 4; 8a, Khimikov St., Omsk, 644050, Russia; valentina.gusina@mail.ru
Alexander O. Ptukhin, Postgraduate Student of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; Phthisiologist, Clinical Antitubercular Dispensary No. 4; 8a, Khimikov St., Omsk, 644050, Russia; ptuhin.alexandr@gmail.com