

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕДАКВИЛИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Г. С. БАЛАСАНИЯНЦ

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность противотуберкулезного препарата бедаквилина в комплексном лечении пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя.

Материалы и методы. С применением бедаквилина в схеме терапии туберкулеза пролечено 14 больных. Большинство пациентов (12; 85,7%) получали антиретровирусную терапию. В 11 (78,6%) случаях пациентам был выставлен диагноз генерализованного туберкулеза с поражением двух органов и более. Все 14 пациентов выделяли микобактерии туберкулеза (МБТ): у 2 – МЛУ МБТ, у 12 – ШЛУ МБТ, из них у 11 – ШЛУ МБТ с устойчивостью к 8-10 противотуберкулезным препаратам.

Результаты. Шестимесячный курс интенсивной фазы с назначением бедаквилина закончили 12 из 14 пациентов. К концу 1-го мес. лечения симптомы интоксикации исчезли у 50,0% пациентов, в конце 2-го – не определялись у 83,5%. Положительная рентгенологическая динамика, зафиксированная у 50% пациентов, характеризовалась частичным рассасыванием очагово-инфильтративных изменений в легких. Прекращение бактериовыделения зафиксировано к концу 2-го мес. лечения у 6, в конце 3-го – у 1, к концу 6-го мес. – у 3 пациентов, всего у 10 из 12 пациентов (83,3%). В ходе лечения всем пациентам один раз в 2 нед. выполняли электрокардиографическое обследование, ни у одного пациента не выявлено удлинения интервала QT.

Ключевые слова: туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, бедаквилин, прекращение бактериовыделения, эффективность лечения

Для цитирования: Баласаниянц Г. С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54

EXPERIENCE OF USING BEDAQUILINE IN THE MULTIMODALITY THERAPY OF TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT HIV INFECTION

G. S. BALASANYANTS

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The goal of the study: to evaluate efficiency and safety of the anti-tuberculosis drug of bedaquiline in the multimodality therapy of patients with HIV-associated tuberculosis with multiple/extensive drug resistance (MDR/XDR).

Materials and methods. 14 patients were treated with the regimens containing bedaquiline. The majority of patients (12; 85.7%) received antiretroviral therapy. 11 (78.6%) patients were diagnosed with the generalized form of tuberculosis affecting two organs and more. All 14 patients were infectious: 2 had MDR TB and 12 had XDR TB, and of them, 11 had XDR TB with resistance to 8-10 anti-tuberculosis drugs.

Results. 12 out of 14 patients completed the intensive phase with administration of bedaquiline. By the end of the first month of treatment intoxication symptoms disappeared in 50.0% of patients, and by the end of the second month, they remitted in 83.5%. The positive X-ray changes were observed in 50% of patients, and they manifested through the partial resolution of focal infiltrate changes in the lungs. Cessation of bacillary excretion was documented by the end of the second month in 6 patients, by the end of the 3rd month in 1 patient, by the end of the 6th month in 3 patients, totally in 10 out of 12 patients (83.3%). During treatment, all patients had an electrocardiogram, and none of them had prolongation of QT interval.

Key words: tuberculosis with concurrent HIV infection, multiple drug resistant tuberculosis, bedaquiline, cessation of bacillary excretion, treatment efficiency

For citations: 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, P. 49-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54

Лечение туберкулеза с множественной и, особенно, широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ МБТ) остается сложной задачей [12, 14]. Трудности обусловлены как особенностями социального статуса таких пациентов, так и тяжестью клинического течения самого туберкулезного процесса, широким спектром резистентности МБТ и ограниченностью набора противотуберкулезных препаратов, что не позволяет полноценно выполнить принцип комплексности химиотерапии. Особенно сложно лечить пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и), так как в этой группе скон-

центрированы все негативные эпидемические и социальные риски туберкулеза, помноженные на очень сложную иммунную и метаболическую перестройку организма и высокий уровень МЛУ/ШЛУ МБТ. Появление новых противотуберкулезных препаратов, в частности бедаквилина, стало важным этапом в лечении туберкулеза [4, 13], однако в инструкции по применению препарата упомянуто «данные о применении препарата... у ВИЧ-позитивных пациентов ограничены» [1]. Это создает двойственную ситуацию: оснований для включения бедаквилина в схему лечения нет, однако и запретов тоже нет.

Результаты

За последние годы стали появляться зарубежные описания случаев лечения пациентов с ТБ/ВИЧ-и с применением бедаквилина [5, 6, 8, 10]. Это и, главное, настоятельная необходимость оказания качественной помощи пациентам с ТБ/ВИЧ-и стали основанием для включения препарата в схему лечения при определении у таких пациентов МЛУ/ШЛУ МБТ.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность противотуберкулезного препарата бедаквилин в комплексном лечении пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя.

Материалы и методы

Проанализированы результаты интенсивной фазы химиотерапии у 14 пациентов с ТБ/ВИЧ-и, выделявших лекарственно-устойчивые МБТ, которым в схему лечения был включен бедаквилин.

Данное исследование является квазиэкспериментальным и может быть отнесено только к разряду «описание случаев», так как все пациенты, получавшие бедаквилин, были отобраны решением врачебной комиссии. Основным критерием отбора, помимо клинических данных (МЛУ и ШЛУ МБТ и тяжесть течения туберкулезного процесса), было сохранение приверженности к лечению.

Распределение по полу было равномерным: 50% – мужчин, 50% – женщин. Возраст – от 19 до 47 лет, медиана – 36 лет (95%-ный ДИ 29,8-42,5). Впервые выявленных пациентов было 6 (42,9%), у остальных 8 (57,1%) пациентов туберкулезный анамнез имел сроки давности от 3 до 20 лет.

Из 6 впервые выявленных пациентов 4 не проходили флюорографическое обследование два года и более. Выявлены в общесоматических стационарах 5 пациентов. Среди 8 пациентов с рецидивами сроки наблюдения по туберкулезу составляли от 3 до 20 лет, на протяжении которых 4 пациента получали лечение по I режиму химиотерапии, 2 – по IV режиму; у 3 пациентов на различных сроках наблюдения были выполнены операции на легких по поводу туберкулеза.

Контакт с больными туберкулезом признавали 78,9% пациентов, причем у 64,3% контакт был в местах лишения свободы. Все пациенты были курильщиками, систематически употребляли алкоголь – 21,4%, наркотики – 57,1% пациентов.

Прожили в удовлетворительных условиях 71,4% пациентов, 57,1% – были в браке, 85,7% – имели среднее или среднее специальное образование. При этом 35,5% из них не работали, а 28,6% – имели инвалидность по туберкулезу. Большинство пациентов (10; 71,4%) состояли на учете в Центре СПИДа.

В ходе исследования применены методы описательной статистики, вычисляли частоту показателей, медиану и доверительные интервалы.

У всех пациентов ВИЧ-инфекция была в далеко зашедших стадиях: В23 4Б (28,6%) и В23 4В (71,4%). Сопутствующие заболевания – чаще всего вирусные гепатиты В и С – отмечены в 12 (85,7%) случаях, в 35,7% – были зафиксированы оппортунистические инфекции. В подавляющем большинстве ВИЧ-инфекция предшествовала туберкулезу (85,7%), у 1 пациентки туберкулез и ВИЧ-инфекция выявлены одновременно, однако очень низкий иммунный статус и высокая вирусная нагрузка указывали на длительный анамнез по ВИЧ-инфекции. В 1 случае ВИЧ-инфекция была выявлена через 7 лет после развития туберкулезного заболевания.

Большинство пациентов (12; 85,7%) получали антиретровирусную терапию (АРВТ) на момент назначения бедаквилина: лишь 1 пациент отказался от АРВТ, еще в 1 случае терапию не назначали вследствие высоких иммунных показателей. Уровень CD4⁺-клеток до начала лечения бедаквилином варьировал в широком диапазоне: от 1 869 до 71 клетки, медиана – 186 (95%-ный ДИ 70,7-301,3). Вирусная нагрузка у 42,8% пациентов к моменту назначения бедаквилина была менее 150 копий/мл, в остальных случаях также варьировала в широком диапазоне – от 676 до 52 7111 копий/мл.

Анализ данных показал, что при поступлении в стационар на лечение все пациенты предъявляли интоксикационные и респираторные жалобы. Среди интоксикационных симптомов чаще всего отмечали слабость (85,7%), похудение (57,1%), снижение массы тела (57,1%), медиана – 58 кг (95%-ный ДИ 48,75-67,24), повышение температуры (71,4%), часто до гектических значений.

Кроме того, пациенты предъявляли респираторные жалобы на кашель с мокротой слизисто-гнойного характера (50%) и одышку при физической нагрузке и в покое (42,9%).

В 11 (78,6%) случаях был выставлен диагноз генерализованного туберкулеза с поражением двух органов и более, чаще всего печени, селезенки, развитием менингоэнцефалита (4; 28,6%). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов диагностирован в 1 случае; у 2 пациентов имел место фиброзно-кавернозный туберкулез легких.

Рентгеносемиотика изменений в органах грудной клетки была весьма разнообразна. Только увеличение внутригрудных лимфатических узлов при рентгенологическом обследовании зафиксировано у 3 (21,4%) пациентов. Поражение в пределах одной доли легких отмечено у 1 пациента, в пределах одного легкого – у 3 (21,4%). Половина пациентов имела двустороннее поражение легочной ткани. Деструкции документированы у 8 (57,1%) пациентов, осложнение в виде экссудативного плеврита – у 6 (42,9%). Подавляющее большинство пациентов с ТБ/ВИЧ-и (12; 85,7%) имели неспецифические изменения в бронхах, выявленные при бронхоскопии.

Все пациенты выделяли МБТ, идентифицированные микроскопическими (85,7%) и культуральными (100%) методами. Следует отметить, что, помимо выделения МБТ в мокроте, у ряда пациентов МБТ определяли одновременно в моче, выделениях из свища, результаты лекарственной чувствительности МБТ в этих случаях совпадали. Молекулярно-генетические исследования выполняли не всем пациентам: идентификация ДНК МБТ методом Gene-Xpert проведена только в 21,4% случаев, во всех случаях результат был положительным, выявлена устойчивость к рифампицину, методом Hain – в 21,4% (результат положительный, выявлена устойчивость к изониазиду, рифампицину, офлоксацину).

Всем пациентам выполнены тесты на лекарственную чувствительность МБТ: в 2 (14,3%) случаях идентифицирована МЛУ, в 1 – ШЛУ только к 4 противотуберкулезным препаратам, в 11 (78,6%) случаях идентифицировали ШЛУ МБТ с устойчивостью к 8-10 противотуберкулезным препаратам.

Все пациенты получали лечение по IV-V режиму химиотерапии, включавшее как обязательную составную часть бедаквилин, линезолид в дозах, предусмотренных федеральными клиническими рекомендациями [2]. В качестве третьего препарата назначали левофлоксацин (2 пациента) или моксифлоксацин. Следует сразу отметить, что усиление кардиотоксического эффекта при сочетании бедаквилина и моксифлоксацина, описанное в международных публикациях [3, 9], не зафиксировано. Обязательным препаратом в схеме лечения был пиразинамид, однако при получении результатов о лекарственной устойчивости МБТ к данному химиопрепарату его отменяли. Далее схему лечения дополняли противотуберкулезными препаратами, к которым была сохранена чувствительность до положенных по режиму 6 лекарственных средств. Справедливости ради следует отметить, что высокая частота субтотальной и тотальной лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам не всегда позволяла составить полную схему, тогда выполнялся принцип режима химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ – минимум 4 противотуберкулезных препарата (бедаквилин, линезолид, левофлоксацин/моксифлоксацин и пиразинамид) [11, 12].

Шестимесячный курс интенсивной фазы с назначением бедаквилина закончили 12 из 14 пациентов; 2 – прервали лечение по разным причинам.

Динамику процесса оценивали по исчезновению признаков интоксикации, рентгенологической картине, а, главное, по результатам микробиологического обследования пациентов. Следует также отметить, что сочетание бедаквилина и АРВТ в данном исследовании не сопровождалось взаимным отягощением и развитием нежелательных реакций, описанных в литературе [8, 10].

Из 12 пациентов к концу 1-го мес. лечения симптомы интоксикации исчезли в половине случа-

ев. В конце 2-го мес. интоксикационные признаки перестали определять еще у 4 пациентов, всего у 83,5% пациентов отмечена положительная динамика по данному показателю. В двух случаях сохранялась субфебрильная температура.

У пациентов практически не изменилась масса тела, медиана 60,5 кг (95%-ный ДИ 51,89-69,11). При этом течение самой ВИЧ-инфекции можно считать благоприятным, так как у всех вирусная нагрузка либо не определялась вовсе, либо была минимальной – менее 40 копий/мл. В то же время следует отметить, что иммунный статус пациентов на протяжении 6 мес. АРВТ улучшился незначительно, варьировал в диапазоне 97-972 клеток, медиана – 299 клеток.

Положительная рентгенологическая динамика, зафиксированная у 50% пациентов, характеризовалась в основном частичным рассасыванием очагово-инфильтративных изменений в легких. Деструкции закрылись только у 2 (16,7%) пациентов, у 4 была выполнена резекция легких с удалением полости(ей). Одна пациентка умерла.

Прекращение бактериовыделения по данным микробиологических исследований (микроскопия мокроты и посев на плотные питательные среды) зафиксировано к концу 2-го мес. лечения у 6 пациентов, концу 3-го мес. – у 1, к концу 6-го мес. – у 3 пациентов, всего у 10 из 12 пациентов (83,3%), что совпадало с данными других исследователей [3, 5]. У 1 пациента бактериовыделение сохранялось на всем протяжении наблюдения, у 1 – бактериовыделение возобновилось после проведения хирургического вмешательства.

В ходе лечения всем пациентам 1 раз в 2 нед. выполняли электрокардиографическое обследование, ни у одного из них не выявлено удлинения интервала QT, что позволяло продолжать совместное назначение бедаквилина и моксифлоксацина.

Для иллюстрации полученных данных приводим два случая лечения пациентов: удачный с эффективным окончанием интенсивной фазы лечения и неудачный, закончившийся смертью пациентки.

Клинический пример 1

Пациент Т. (43 года) находился в туберкулезном стационаре с 01.03.2016 г. по 09.01.2017 г.

Клинический диагноз: В23 4Б, начало высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) с развитием воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. Генерализованный туберкулез: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации и обсеменения МБТ(+). Туберкулез периферических лимфатических узлов в фазе инфильтрации и распада КУМ(+). Манифестная ЦМВ-инфекция. Сопутствующий хронический вирусный гепатит В + С вне обострения. Анемия.

Пациент ранее туберкулезом не болел, возможный контакт с инфекцией был в местах лишения свободы (освободился в 2015 г.). Ухудшение самочувствия с октября 2015 г.: появление лихорадки,

потливости, похудение. При рентгенологическом обследовании выявлена внутригрудная лимфоаденопатия, госпитализирован в инфекционную больницу, где находился 11.12.2015 – 01.03.2016. Там же был выявлен туберкулез, начато лечение по I режиму, на фоне которого развился токсический гепатит. Одновременно начата ВААРТ, на фоне которой отмечены ухудшение состояния, нарастание внутригрудной лимфоаденопатии, появление увеличенных периферических лимфатических узлов, развилась анемия, появились изменения в моче. В связи с подозрением на сочетание туберкулеза с лимфопролиферативным процессом 01.03.2016 г. пациент был переведен в хирургическое отделение туберкулезного стационара для гистологической верификации диагноза. Выполнена биопсия лимфатического узла, подтвердившая туберкулезную природу заболевания, при микроскопии биоптата обнаружены КУМ(+). CD4 – 130 клеток/мл, вирусная нагрузка – 100 копий/мл.

Одновременно в мокроте методом микроскопии, а затем посева выявлены МБТ, определена устойчивость к S, H, R, Z, Pt, Pas. При посеве содержимого лимфоузла также обнаружены МБТ с аналогичным спектром лекарственной устойчивости, при ПЦР-диагностике выявлена ДНК МБТ, характерная для устойчивости к H.

При рентгенологическом обследовании выявлена следующая картина: расширена тень центрального и верхнего средостения за счет резко увеличенных паратрахеальных лимфоузлов. Легочный рисунок усилен с обеих сторон в прикорневых зонах. На томограммах – с обеих сторон мелкоочаговая диссеминация (рис. 1а).

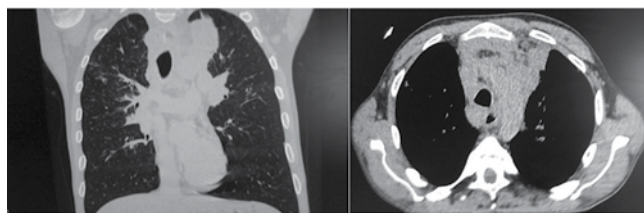


Рис. 1а. Рентгенологическая картина органов грудной клетки пациента Т. до лечения бедаквилином
Fig. 1a. Chest X-ray of Patient T. prior to treatment with bedaquiline

Лечение в туберкулезном стационаре (01.03-19.04) начато по индивидуализированному режиму H, K, E, Z. При получении устойчивости к изониазиду методом ПЦР лечение изменено на IV режим – Z, E, R, A, Lfx. И только после получения результатов культуральных исследований с 20.06.2016 г. – V режим – Bq, Lzd, Lfx, Cam, E.

За время лечения по V режиму у пациента отмечены регрессия симптомов интоксикации и прекращение бактериовыделения: в 10 анализах микроскопии мокроты КУМ(-), в 6 последовательных посевах – МБТ(-).

К окончанию курса бедаквилина (18.11.2016 г.) зафиксированы уменьшение внутригрудных лимфатических узлов и рассасывание диссеминации в легких (рис. 1б).

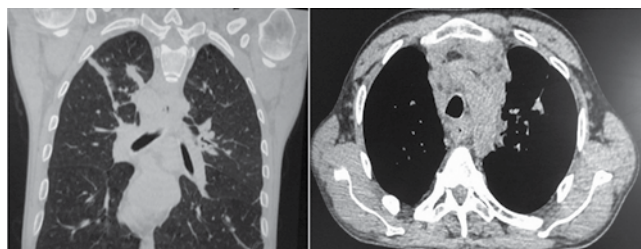


Рис. 1б. Рентгенологическая картина органов грудной клетки пациента Т. после лечения бедаквилином
Fig. 1b. Chest X-ray of Patient T. after treatment with bedaquiline

Fig. 1b. Chest X-ray of Patient T. after treatment with bedaquiline

Клинический пример 2

Пациентка Г. (37 лет) находилась на лечении в туберкулезном стационаре с 27.06.2016 г. по 22.12.2016 г.

Клинический диагноз: B23 4Б ст., ремиссия на ВААРТ. Генерализованный туберкулез: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+), ШЛУ (S, H, R, E, K, OfI, Pt, Pas). Туберкулез внутрибрюшных лимфатических узлов, туберкулез кишечника, язвенная форма МБТ(-), туберкулезный папиллит МБТ(-). Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит В, сенсорная тугоухость.

Туберкулезом болела с 2006 г., исходная форма – инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого. Прошла курс лечения, который был нерегулярным из-за запоев. В 2013 г. выявлена ВИЧ-инфекция. Последняя госпитализация в туберкулезный стационар в 2015 г., диагноз был изменен на фиброзно-кавернозный туберкулез легких, осложненный двусторонним экссудативным плевритом, химиотерапия проводилась по IV режиму, неэффективно, сохранялось бактериовыделение.

При госпитализации в туберкулезный стационар в июне 2016 г. изначально получала лечение по IV режиму. При получении результатов посевов мокроты на жидкие питательные среды была идентифицирована ШЛУ МБТ, с 26.08.2016 г. начата терапия по V режиму – Bq, Lzd, Mfx, Cs, Cam.

На СКТ от 01.09.2016 г. – в верхней доле левого легкого определяется деструкция размером 66 × 30 × 50 мм с неравномерно утолщенной стенкой с множественными включениями, дренирующими ее бронхами на фоне массивных плевроапикальных напластований. Вокруг множественные очаги и фокусы. Увеличены внутригрудные лимфоузлы: бифуркационные – 17 мм, парааортальные – 13 мм (рис. 2). СКТ от 14.11.2016 г. – без динамики.

Микроскопия мокроты 28.06., 04.06, 27.07, 18.08 – КУМ(+), далее КУМ(-) № 5. Культуральные иссле-



Рис. 2. Рентгенограмма пациентки Г. при поступлении в стационар в 2016 г.

Fig. 2. Chest X-ray of Patient G. by the admission to hospital

дования: 28.06, 04.07, 26.07 МБТ(+), ШЛУ (S, H, R, E, K, OfI, Pt, Pas), посевы от 28.09, 21.10, 24.10, 03.11, 08.11 отрицательны. Микроскопия кала на КУМ № 3 – результаты отрицательные.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

Неоднократные исследования мочи (микроскопия и посевы) – результат отрицательный.

19.12.2016 г. появились спастические боли в животе, 20.12.2016 г. в связи с предполагаемым развитием острой спаечной кишечной непроходимости выполнены лапаротомия, ревизия, адгезиолизис. Одновременно проведены биопсия внутрибрюшных лимфоузлов, брюшины, сальника, санация, дренирование брюшной полости. После операции состояние пациентки стало крайне тяжелым, 22.12.2016 г. наступила смерть. Причина смерти: прогрессирующее основное заболевание. Интоксикация, полиорганная недостаточность.

Закключение

Полученные данные показали, что новый противотуберкулезный препарат бедаквилин позволяет получить хорошие результаты в интенсивной фазе лечения у пациентов с ТБ/ВИЧ-и. Несмотря на ограниченное число случаев наблюдения, можно утверждать, что препарат достаточно безопасен: ни у одного пациента он не вызвал критического удлинения интервала QT и проявлений аритмии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo). – ЛП-002281, 17.07.2015.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.: Триада, 2014. – 72 с.
3. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49: 1700387
4. Dheda K., Esmail A., Limberis J., Maartens G. Selected questions and controversies about bedaquiline: a view from the field // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – Vol. 20, № 12. – P. S24-S32.
5. 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.
6. 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.
7. Migliori G. B., Sotgiu G., Gandhi N. R. et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – P. 169-179.
8. 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.
9. Orenstein E. W., Basu S., Shah N. S., Andrews J. R., Friedland G. H., Moll A. P. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Lancet Infect Dis. – 2009. – Vol. 9. – P. 153-161.
10. 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.

REFERENCES

1. Use guidelines for Sirturo. LP-002281, 17.07.2015. (In Russ.)
2. Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance. Moscow, Triada Publ., 2014. 72 p.
3. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. Eur. Respir. J., 2017, vol. 49: 1700387
4. Dheda K., Esmail A., Limberis J., Maartens† G. Selected questions and controversies about bedaquiline: a view from the field. Int. J. Tuberc. Lung Dis., vol. 20, no. 12, pp. S24-S32.
5. 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.
6. 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.
7. Migliori G.B., Sotgiu G., Gandhi N. R. et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. Eur. Respir. J., 2013, vol. 42, pp. 169-179.
8. 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.
9. Orenstein E.W., Basu S., Shah N.S., Andrews J.R., Friedland G.H., Moll A.P. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis., 2009, vol. 9, pp. 153-161.
10. 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.

11. Pietersen E., Ignatius E., Streicher E. M. et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 1230-1239.
12. Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016, Geneva, World Health Organisation, 2016.
13. Veziris N., Bernard Ch., Guglielmetti L. et al. Rapid emergence of *Mycobacterium tuberculosis* bedaquiline resistance: lessons to avoid repeating past errors // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49: 1601719; DOI: 10.1183/13993003.01719-2016.
14. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011.
11. Pietersen E., Ignatius E., Streicher E.M. et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2014, vol. 383, pp. 1230-1239.
12. Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016, Geneva, World Health Organisation, 2016.
13. Veziris N., Bernard Ch., Guglielmetti L. et al. Rapid emergence of *Mycobacterium tuberculosis* bedaquiline resistance: lessons to avoid repeating past errors. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49: 1601719; DOI: 10.1183/13993003.01719-2016.
14. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva, World Health Organization; 2011.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Баласанянц Гюар Сисаковна

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
доктор медицинских наук, профессор,
доцент кафедры физиотерапии.
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.
E-mail: balasanjanz@mail.ru

Поступила 05.04.2017

FOR CORRESPONDENCE:

Goar S. Balasanyants

S.M. Kirov Military Medical Academy,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Associate Professor of Phthysiology Department.
9, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044.
E-mail: balasanjanz@mail.ru

Submitted as of 05.04.2017