



## Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких

Н. В. СТАВИЦКАЯ<sup>1</sup>, И. Г. ФЕЛЬКЕР<sup>1</sup>, Е. М. ЖУКОВА<sup>1</sup>, А. И. ТЛИФ<sup>2</sup>, Н. П. ДОКТОРОВА<sup>3</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

<sup>2</sup>ТБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

<sup>5</sup>ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** провести многофакторный анализ результатов лечения пациентов с туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ), в том числе при ВИЧ-инфекции, режимы химиотерапии которых включали бедаквлин.

**Материалы и методы:** в ретроспективном двухцентровом исследовании у 70 пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ проведен многофакторный анализ результатов лечения с использованием бедаквлинсодержащего режима химиотерапии.

**Результаты:** проведенный многофакторный анализ продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость бедаквлинсодержащих режимов химиотерапии при МЛУ/ШЛУ-ТБ, даже несмотря на длительное неэффективное лечение пациентов в прошлом. Пролонгированный прием бедаквилина более 24 нед. не был ассоциирован с высоким уровнем нежелательных побочных реакций. Установлено, что значительный вклад в положительный исход химиотерапии вносило применение циклосерина/тиризидона. Факторами, ассоциированными с худшими исходами лечения, являлись: возраст более 60 лет, наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, алкогольной и/или наркотической зависимости, курение.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, многофакторный анализ, лечение, бедаквлин, химиотерапия

**Для цитирования:** 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 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>

## The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis

N. V. STAVITSKAYA<sup>1</sup>, I. G. FELKER<sup>1</sup>, E. M. ZHUKOVA<sup>1</sup>, A. I. TLIF<sup>2</sup>, N. P. DOKTOROVA<sup>3</sup>, D. A. KUDLAY<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>4</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>5</sup>Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective of the study:** to perform the multivariate analysis of treatment outcomes in patients with multiple/extensive drug resistant tuberculosis (MDR/XDR TB), including those with HIV infection, whose chemotherapy regimens included bedaquiline.

**Subjects and methods:** 70 patients with MDR/XDR TB were enrolled in the retrospective two-center study, the multivariate analysis of treatment outcomes with bedaquiline-containing regimen was carried out.

**Results:** the performed multivariate analysis demonstrated high efficacy and good tolerability of bedaquiline-containing regimens for MDR/XDR TB treatment even despite the continuous ineffective treatment of patients in the past. The prolonged intake of bedaquiline for more than 24 weeks was not associated with a high level of adverse reactions. It was found that the use of cycloserine/terizidone made a significant contribution to the favorable outcome of chemotherapy. The factors associated with the most unfavorable treatment outcomes were the following: age above 60 years, concurrent chronic obstructive pulmonary disease, alcohol and/or drug addiction, and smoking.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance, multivariate analysis, treatment, bedaquiline, chemotherapy

**For citations:** 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, Vol. 98, no. 7, P. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>

Для корреспонденции:

Фелькер Ирина Геннадьевна  
E-mail: felkeririna.nniit@gmail.com

Correspondence:

Irina G. Felker  
Email: felkeririna.nniit@gmail.com

В 2018 г. в мире туберкулезом заболело 10 млн человек, в том числе 500 тыс. человек – туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, из которых 78% – с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Наибольшая доля глобального бремени пришлось на Индию (27%), Китай (14%) и Российскую Федерацию (9%). Показатель успешного лечения МЛУ-ТБ в мире составил лишь 56% [14]. Одним из путей улучшения результатов лечения является применение новых препаратов, одним из которых является бедаквалин, успешно применяемый при лечении МЛУ/ШЛУ-ТБ в мире и Российской Федерации. С 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила бедаквалин в список первоочередных противотуберкулезных препаратов (ПТП) для лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ [22]. По данным российских и зарубежных авторов, результаты 24-недельного курса бедаквалина в схеме химиотерапии по критерию прекращения бактериовыделения были сопоставимы и составили 61,5-84,7%, самой высокой эффективности лечения удалось добиться у впервые выявленных пациентов [3, 7, 11, 17, 18, 23]. Пролонгированный прием бедаквалина свыше 24 нед. позволял достичь большей частоты абациллирования и не сопровождался увеличением числа нежелательных реакций (НР) у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ [2, 4, 10, 18]. Особенно подчеркивалась значимость влияния пролонгирования приема бедаквалина у пациентов с ШЛУ-ТБ [2, 10]. Исследователи отмечают хорошую переносимость бедаквалинсодержащих схем химиотерапии [5, 7, 11, 16, 21, 24]. Применение бедаквалина у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции показало, что при адекватной антиретровирусной терапии эффективность лечения туберкулеза и частота НР сопоставимы с общепопуляционными данными [1, 9, 19].

Цель исследования: провести многофакторный анализ результатов лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом, в том числе при ВИЧ-инфекции, режимы химиотерапии (РХТ) которых включали бедаквалин.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное двуцентровое обсервационное исследование случай-контроль. В исследование включено 70 пациентов из двух учреждений: ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» и ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; туберкулез легких; доказанная МЛУ к фторхинолонам либо ШЛУ МБТ; 4-й или 5-й РХТ туберкулеза с обязательным включением бедаквалина. Критерии исключения: беременность или кормление грудью, наличие абсолютных противопоказаний

для назначения бедаквалина (согласно инструкции). Обследование пациента перед назначением 4-го или 5-го РХТ с бедаквалином обязательно включало ЭКГ с определением скорректированного QTc-интервала. Микробиологическое исследование включало люминесцентную микроскопию мокроты, посевы с выполнением теста на лекарственную чувствительность МБТ на плотных и жидких (ВАСТЕС™ MGIT™ 960) питательных средах, молекулярно-генетические методы выявления МБТ и определения лекарственной устойчивости (Hain Lifescience GenoType MTBDRplus VER 2.0, Hain Lifescience GenoType MTBDRsl VER 2.0). Прекращение бактериовыделения являлось основным критерием оценки эффективности проводимой химиотерапии. Кроме этого, учитывали динамику клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза.

Исход лечения оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [22], при этом исходы «излечен» («cured») и «лечение полностью завершено» («treatment completed») (при условии документированного приема всех положенных доз в течение не более 28 нед. либо приема 85% доз в течение 24 нед.) объединены в исход «эффективное лечение». Исходы лечения «неэффективно» и «умер от туберкулеза» были сгруппированы и проанализированы как «неэффективные».

### Статистическая обработка результатов исследования

Использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для анализа данных применен многофакторный анализ (метод бинарной логит-регрессии). Все статистические тесты выполнены при двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

### Результаты исследования

Среди включенных в исследование пациентов мужчин было 42/70 (60%), женщин – 28/70 (40%). Поскольку набор пациентов проводился на базе двух лечебных учреждений, то пациенты являлись жителями разных регионов: 40 (57,1%) пациентов – Московской области, 16 (22,9%) – Новосибирской области, по 2 пациента из Красноярского края, Республики Алтай, Тыва и Сахалинской области, по 1 пациенту из Республики Хакасия, Приморского края, Кемеровской, Томской, Амурской и Свердловской областей. Преобладали лица в возрасте до 40 лет – 40 (57,1%) пациентов, средний возраст составил  $38,7 \pm 12,5$  года. Подобная половая и возрастная структура сопоставима со структурой больных МЛУ-ТБ по данным литературы [8]. Впервые выявленных пациентов было 22 (31,4%) человека, пациентов, ранее получавших противотуберкулезное лечение, – 48 (68,6%). Первичная

МЛУ возбудителя зарегистрирована у 22 (31,4%) пациентов, приобретенная на предыдущих этапах лечения – у 48 (68,8%) больных.

Наиболее частой формой туберкулеза была инфильтративная – 30/70 (42,8%), фиброзно-кавернозная – у 23 (32,8%) больных, диссеминированная – у 10 (14,4%), туберкулемы – у 5 (7,2%), казеозная пневмония – у 2 (2,8%) пациентов. Преобладали распространенные деструктивные процессы. У 32 (45,7%) пациентов было двустороннее поражение легких. Деструкция легочной ткани была у 64 (91,4%) пациентов.

Сопутствующие заболевания, значимо влияющие на переносимость и эффективность противотуберкулезной химиотерапии, были у 48/70 (68,6%) пациентов, у некоторых пациентов имелось несколько заболеваний. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) была у 23 (32,8%) пациентов, хронические вирусные гепатиты – у 17 (24,3%), ВИЧ-инфекция – у 11 (15,7%), патология сердечно-сосудистой системы – у 9 (12,8%), сахарный диабет 2-го типа – у 4 (5,7%). Синдром алкогольной зависимости был у 22 (31,4%), наркотическая зависимость – у 7 (10%) больных. У всех 7 пациентов, страдающих наркотической зависимостью, были диагностированы ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С.

Бактериовыделение, подтвержденное методами посева на плотных или жидких питательных средах, на момент включения в исследование регистрировалось у всех пациентов. Имели ШЛУ МБТ 36 (51,4%) пациентов.

*Формирование режимов химиотерапии*

РХТ формировался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [12]: бедаквилин назначался всем пациентам, линезолид (Lzd) (внутрь или внутривенно), циклосерин/теризидон и один из фторхинолонов, к которому сохранена чувствительность МБТ – при отсутствии непереносимости или абсолютных противопоказаний, при прочих равных условиях предпочтение отдавали моксифлоксацину. Эта четырехкомпонентная комбинация была основой РХТ 34 (48,6%) пациентов. Для развертывания 5-6-компонентного РХТ добавляли ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ, при отсутствии таковых назначали азитромицин/klarитромицин, карбапенемы в сочетании с клавулановой кислотой.

Во время лечения НР зарегистрирована у 41 (58,6%; 95%-ный ДИ 46,2-70,2%) пациента, у некоторых из них в разные периоды отмечалось до 3 разновидностей НР. Большинство НР определены как легкие и устранимые; НР III-IV степени тяжести по критериям DMID и NCI CTCAE [15] отмечены только у 6 (8,6%) пациентов. Спектр наблюдаемых НР был сопоставим с данными литературы [23] и не менялся при пролонгировании приема бедаквилина более 24 нед. Ассоциируемые с бедаквилином НР имели место у 16 (22,9%; 95%-ный ДИ 13,7-34,4%)

пациентов, их связь с бедаквилином у 13/16 (81,2%) пациентов оценивалась как «возможная» и только у 3/16 (18,8%) пациентов – как «определенная». Только у этих 3/70 (4,3%) пациентов потребовалась отмена бедаквилина в связи с развитием кардиотоксических НР, средняя продолжительность приема препарата у них составила  $15,9 \pm 0,4$  нед. Временная или постоянная отмена других ПТП в связи с развитием НР требовалась достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) и зарегистрирована у 17 (24,3%; 95%-ный ДИ 14,8-36,0%) пациентов.

*Многофакторный анализ эффективности режимов лечения, включающих бедаквилин*

Результат лечения больных туберкулезом, как правило, оценивают по завершении курса, реже – этапа лечения. Длительность приема бедаквилина, согласно инструкции [6] и общей мировой практике, ограничивается 24 нед. Поскольку 36 (51,4%) пациентов, включенных в исследование, имели ШЛУ-ТБ, у 11/36 (30,6%) из них прием бедаквилина был продолжен более 24 нед., то есть 11/70 (15,7%) пациентов получили удлиненный срок приема бедаквилина. Такой подход применялся некоторыми авторами [15] и одобрен в последних рекомендациях ВОЗ [22]. У 4/70 (5,7%) пациентов прием бедаквилина был пролонгирован до 48 нед. в связи с невозможностью формирования адекватного режима, а у 1 – до окончания курса химиотерапии.

Стоит отметить, что у 5/70 (7,1%) пациентов продолжительность приема бедаквилина была менее 24 нед., однако, несмотря на это, 3 из них эффективно завершили курс химиотерапии. Исходы курса химиотерапии в этом исследовании представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Исходы курса химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ ТБ, получавших бедаквилинсодержащий РХТ (n = 70)**

*Table 1. Treatment outcomes of MDR/XDR TB patients treated with bedaquiline containing regimen (n = 70)*

| Исход                  | абс. | %    | 95%-ный ДИ |
|------------------------|------|------|------------|
| Лечение эффективно     | 43   | 61,4 | 49,0-72,8  |
| Лечение не эффективно  | 6    | 8,6  | 3,2-17,7   |
| Отрыв от лечения       | 2    | 2,8  | 0,3-9,9    |
| Умер от туберкулеза    | 8    | 11,4 | 5,1-21,3   |
| Умер не от туберкулеза | 2    | 2,8  | 0,3-9,9    |
| Выбыл                  | 9    | 12,9 | 6,1-23,0   |
| Итого                  | 70   | 100  |            |

Как видно из табл. 1, эффективность курса химиотерапии в целом составила 61,4% (43/70 пациентов). При этом негативный исход химиотерапии (неэффективное лечение + смерть от туберкулеза) был зарегистрирован у 20% (14/70) больных. Обращает на себя внимание достаточно большая доля пациентов (18,5%; 14/70), эффективность лечения которых не может быть оценена, так как они выбыли

из-под наблюдения фтизиатров (переезд в другие регионы – 12,9%; «отрыв» от лечения – 2,8%; смерть не от туберкулеза – 2,8%). Среди 57 пациентов, завершивших полный курс лечения, исход «эффективное лечение» составил 43/57 (75,4%; 95%-ный ДИ 62,2-85,9%), что сопоставимо с данными других авторов [13, 17, 18, 20].

При анализе эффективности лечения туберкулеза у 11 пациентов с ВИЧ-инфекцией получены следующие данные: у 6 (54,5%) пациентов курс химиотерапии завершен эффективно, 3 (27,3%) – выбыли, у 1 – лечение было неэффективным, 1 пациент умер от туберкулеза. Среди 9 пациентов, завершивших полный курс химиотерапии, у 6 (66,7%) лечение было эффективным.

Анализируя данные о прекращении бактериовыделения как основного критерия эффективности противотуберкулезной терапии, установлено, что абациллирование было достигнуто у 51/70 (72,8%; 95%-ный ДИ 62,4-84,0%) пациента. При этом срок прекращения бактериовыделения (по методу посева) в среднем составил  $17,2 \pm 14,7$  нед. Из 51 пациента, прекратившего бактериовыделение, у 2 – в дальнейшем зарегистрирован «отрыв от лечения», а 6 – выбыли из-под наблюдения.

Для определения факторов, ассоциированных с эффективностью химиотерапии, в исследовании использован метод построения бинарной логистической регрессии. Одним из факторов, ассоциированным с благоприятным исходом лечения, было использование циклосерина/теризидона (Cs/Tzd) в схемах химиотерапии, который получали 52/70 (74,3%) пациента. Присутствие его в схеме увеличивало шансы на эффективное лечение пациентов с ШЛУ МБТ (ОШ = 10,0; 95%-ный ДИ 1,39-71,86;  $p = 0,022$ ).

В сравнении с мужчинами вероятность излечения у женщин была значительно выше. Возраст более 60 лет, длительные сроки заболевания, предшеству-

ющее лечение резервными препаратами снижали вероятность эффективного лечения. Алкоголизм и/или наркомания, а также курение оказали неблагоприятное влияние на результаты терапии. Из всех сопутствующих заболеваний, имевшихся у пациентов, лишь наличие ХОБЛ было ассоциировано с неблагоприятным исходом лечения. Проведенный многофакторный анализ выявил предикторную значимость для эффективного лечения сочетания таких факторов, как применение бедаквилина в комбинации с циклосерином/теризидоном, а также пол и возраст пациента (табл. 2).

НР на химиотерапию зарегистрированы у 10/57 (17,5%) пациентов и не влияли на исход лечения ( $p = 0,48$ , Pearson Chi-Square).

Использованные схемы химиотерапии были эффективны как среди пациентов с МЛУ и преШЛУ, так и среди пациентов с ШЛУ возбудителя (15/16 (93,8%), 10/14 (71,4%) и 18/27 (66,7%) соответственно,  $p = 0,22$ ; Pearson Chi-Square).

Заключение

Проведенный многофакторный анализ данных продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость бедаквилинсодержащих РХТ при МЛУ/ШЛУ-ТБ, даже несмотря на предшествующее длительное неэффективное лечение. В ходе исследования продемонстрировано, что пролонгированный прием бедаквилина более 24 нед. не был ассоциирован с высоким уровнем НР и показал высокую эффективность химиотерапии в целом среди пациентов с МЛУ-ТБ. Эффективность терапии имеет прямую зависимость как от ряда биосоциальных факторов, так и от включения в схему лечения других ПТП. Значительный вклад в положительный исход бедаквилинсодержащего курса химиотерапии вносило применение циклосерина/тиризида. Факторами, ассоциированными с неэффективными

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с эффективностью бедаквилинсодержащих режимов химиотерапии при МЛУ/ШЛУ-ТБ легких

Table 2. Factors associated with efficacy of bedaquiline-containing regimens for MDR/XDR pulmonary tuberculosis

| Фактор                                      | Число пациентов, абс. (%)    |                                | Однофакторный анализ |       | Многофакторный анализ |       |
|---------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------|-----------------------|-------|
|                                             | эффективное лечение (n = 43) | неэффективное лечение (n = 14) | ОШ (95%-ный ДИ)      | p     | сОШ (95%-ный ДИ)      | p     |
| Женский пол                                 | 22 (51,2)                    | 2 (14,3)                       | 6,29 (1,25-31,51)    | 0,025 | 3,54 (1,27-9,86)      | 0,016 |
| Возраст > 60 лет                            | 1 (2,3)                      | 3 (21,4)                       | 0,09 (0,01-0,92)     | 0,043 | 0,19 (0,39-0,88)      | 0,034 |
| Длительность ТБ > 3 лет                     | 12 (27,9)                    | 8 (57,1)                       | 0,29 (0,08-1,00)     | 0,05  | -                     | -     |
| Предшествовавшее лечение ПТП 2-го ряда      | 20 (55,6)                    | 10 (90,9)                      | 0,13 (0,02-1,00)     | 0,05  | -                     | -     |
| Включение Cs/Tzd в схему ХТ                 | 37 (86,0)                    | 6 (42,9)                       | 8,22 (2,1-32,21)     | 0,003 | 4,50 (1,75-11,54)     | 0,002 |
| Наличие ХОБЛ                                | 1 (2,3)                      | 3 (21,4)                       | 0,09 (0,01-0,92)     | 0,043 | -                     | -     |
| Алкогольная и/или наркотическая зависимость | 10 (23,3)                    | 8 (57,1)                       | 0,23 (0,06-0,81)     | 0,02  | -                     | -     |
| Курение                                     | 21 (48,8)                    | 11 (84,6)                      | 0,17 (0,03-0,88)     | 0,03  | -                     | -     |

Примечание: сОШ – скорректированное отношение шансов, ХТ – химиотерапия

исходами лечения, являлись: возраст более 60 лет, наличие сопутствующей ХОБЛ, алкогольной и/или наркотической зависимости, курение. Исходы лече-

ния туберкулеза были хуже у мужчин, пациентов с длительным туберкулезным анамнезом и применением ПТП 2-го ряда на предыдущих этапах лечения.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность за помощь при наборе материала и подготовке статьи заместителю главного врача по медицинской части ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава РФ Лапыревой Ирине Алексеевне и кандидату медицинских наук, врачу-бактериологу ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Батыршиной Яне Рэмовне

**Gratitude.** The authors express their deepest gratitude for the help in the collection of materials and compilation of the manuscript to Irina A. Lapyreva, the Deputy Chief Physician for Medical Activities of Moscow Regional Clinical TB Dispensary, the Russian Ministry of Health, and Yana R. Batyrshina, Bacteriologist of the Novosibirsk Tuberculosis Research Institute

**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 бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 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 бедаквилина режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40.
3. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9-16. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15.
4. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
5. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>. (Дата обращения 20.05.2020 г.).
7. Кондакова М. Н., Хабилов В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновцев А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43.
8. Паролина Л. Е., Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Разина А. Ю., Докторова Н. П. Клиническая эффективность лечения туберкулеза легких при множественной лекарственной устойчивости возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 138-139.
9. Пирогова Н. Д., Лешок С. Н., Шипунова Л. В., Белобородова Н. Г. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 53-58.
10. Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Романов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26.
11. 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 // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.

## REFERENCES

1. Balasanyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 49-54. (In Russ.)
2. Borisov S.E., Fillipov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.)
3. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Chernousova L.N., Bagdasaryan T.R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficacy of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 9-16. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15.
4. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
5. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
6. Use guidelines for Sirturo®. Registration number: ЛП-002281. (In Russ.) Epub., Available: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>. (Accessed 20.05.2020).
7. Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficacy of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 39-43. (In Russ.)
8. Parolina L.E., Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Razina A.Yu., Doktorova N.P. Clinical efficacy of pulmonary tuberculosis treatment with multiple drug resistance of mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 138-139. (In Russ.)
9. Pirogova N.D., Leshok S.N., Schipunova L.V., Beloborodova N.G. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 10, pp. 53-58. (In Russ.)
10. Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 22-26. (In Russ.)
11. 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.)

12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М., 2015.
13. 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, № 5. – P.1700387.
14. Global tuberculosis report 2019 WHO/CDS/TB/2019.15– Geneva, World Health Organization, 2018. – 283 p.
15. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Du D., Lachatre M., Marigot-Outtandy D., Bernard C., Veziris N., Robert J., Yazdanpanah Y., Caumes E., Frechet-Jachym M. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – P. 1601799.
16. Jones J., Mudaly V., Voget J., Naledi T., Maartens G., Cohen K. Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 544.
17. Kim J. H., Kwon O. J., Kim Y. S., Park M. S., Hwang S., Shim T. S. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation // *Respir. Investig.* – 2020. – Vol. 58, № 1. – P. 45-51.
18. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of Bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Emerg. Infect. Dis.* – 2019. – Vol 25, № 5. – P. 936-943.
19. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K. E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection // *Lancet HIV.* – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. e201-e204.
20. Pym A. S., Diacon A. H., Tang S. J. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 564-574.
21. Schnippel K., Ndjeka N., Maartens G. et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 9. – P. 699-706.
22. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.05.2020).
23. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2013. (Epub.), Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Accessed 29.05.2020).
24. Zhao Y., Fox T., Manning K. et al. Improved treatment outcomes with Bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68, № 9. – P. 1522-1529.
12. *Federalnye 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, 2015.
13. 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, no. 5, pp. 1700387.
14. Global tuberculosis report 2019 WHO/CDS/TB/2019.15, Geneva, World Health Organization, 2018. 283 p.
15. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Du D., Lachatre M., Marigot-Outtandy D., Bernard C., Veziris N., Robert J., Yazdanpanah Y., Caumes E., Frechet-Jachym M. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, pp. 1601799.
16. Jones J., Mudaly V., Voget J., Naledi T., Maartens G., Cohen K. Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 544.
17. Kim J.H., Kwon O.J., Kim Y.S., Park M.S., Hwang S., Shim T.S. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation. *Respir. Investig.*, 2020, vol. 58, no. 1, pp. 45-51.
18. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of Bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019, vol. 25, no. 5, pp. 936-943.
19. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K.E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection. *Lancet HIV*, 2019, vol. 6, no. 3, pp. e201-e204.
20. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.J. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 564-574.
21. Schnippel K., Ndjeka N., Maartens G. et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, no. 9, pp. 699-706.
22. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.05.2020).
23. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Ther.*, 2013, (Epub.), Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Accessed 29.05.2020).
24. Zhao Y., Fox T., Manning K. et al. Improved treatment outcomes with Bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2019, vol. 68, no. 9, pp. 1522-1529.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А.

#### **Ставицкая Наталья Васильевна**

доктор медицинских наук,  
исполняющая обязанности директора.  
Тел.: 8 (383) 203-78-25.  
E-mail: [director@nsk-niit.ru](mailto:director@nsk-niit.ru)

#### **Фелькер Ирина Геннадьевна**

заведующая научно-организационным отделом.  
Тел.: 8 (383) 203-76-91.  
E-mail: [felkeririna.nniit@gmail.com](mailto:felkeririna.nniit@gmail.com)

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,  
81a, Okhotskaya St.,  
Novosibirsk, 630040.

#### **Natalia V. Stavitskaya**

Doctor of Medical Sciences,  
Acting Director.  
Phone: +7 (383) 203-78-25.  
Email: [director@nsk-niit.ru](mailto:director@nsk-niit.ru)

#### **Irina G. Felker**

Head of Scientific Organizational Department.  
Phone: +7 (383) 203-76-91.  
Email: [felkeririna.nniit@gmail.com](mailto:felkeririna.nniit@gmail.com)

**Жукова Елена Михайловна**

ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (383) 203-83-57.

E-mail: zhukovaem@ngs.ru

**Elena M. Zhukova**

Leading Researcher.

Phone: +7 (383) 203-83-57.

Email: zhukovaem@ngs.ru

**Глиф Асиет Исмаиловна**

ГБУЗ МО «Московский областной клинический

противотуберкулезный диспансер» МЗ РФ,

врач-эндокринолог.

141132, Московская область, Щелковский район,

д. Сукманиха, влад. 1Б.

Тел.: 8 (496) 255-80-28.

E-mail: asena-86@mail.ru

**Asiet I. Tlif**

Moscow Regional Clinical TB Dispensary,

Endocrinologist.

1b, Village of Sukmanikha,

Schelkovsky Raion,

Moscow Region, 141132.

Phone: +7 (496) 255-80-28.

Email: asena-86@mail.ru

**Докторова Наталья Петровна**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр фтизиопульмонологии и инфекционных

заболеваний» МЗ РФ,

кандидат медицинских наук, научный сотрудник.

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

E-mail: drndok@mail.ru

**Natalia P. Doktorova**

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology

and Infectious Diseases,

Candidate of Medical Sciences, Researcher.

Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,

Moscow, 127473

Email: drndok@mail.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.: +7 (499) 248-05-53.

E-mail: D624254@gmail.com

**Dmitry A. Kudlay**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

(Sechenov University),

Doctor of Medical Sciences,

Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute.

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

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

Email: D624254@gmail.com

Поступила 26.06.2020

Submitted as of 26.06.2020