



Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина

О. В. ФИЛИНЮК¹, Д. Ю. ЩЕГЕРЦОВ², Н. Н. КАБАНЕЦ¹, Д. Э. АМИЧБА¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, РФ

²ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить безопасность и эффективность применения бедаквилина при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинических данных 523 больных старше 18 лет, которые были зарегистрированы для лечения МЛУ-ТБ по четвертому режиму. Были отобраны ВИЧ-негативные пациенты и разделены на две группы в зависимости от применения бедаквилина в схеме химиотерапии.

Результаты. Бедаквилинсодержащие схемы лечения больных МЛУ-ТБ имели частоту неблагоприятных побочных реакций в 95,7% случаев, в основном (65,2%) легкой или умеренной степени тяжести. В 30,4% случаев из них (чаще за счет развития гепатотоксических реакций) бедаквлин временно отменялся. Кардиотоксичности в ответ на прием бедаквилина не выявлено, медиана скорректированного интервала QT составила 413 мс, максимальное значение – 438 мс. При использовании в схемах бедаквилина быстрее (в первые 3 мес. лечения) и чаще (в 94,7%) фиксировалось прекращение бактериовыделения методом посева (в схемах без него в 63,8% случаев, $p = 0,019$). Эффективность лечения схемами с применением бедаквилина достигнута у 82,61% больных, схемами без бедаквилина – в 65,2% случаев, $p = 0,085$.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, бедаквлин, эффективность лечения, неблагоприятные побочные реакции, исход

Для цитирования: Филинчук О. В., Щегерцов Д. Ю., Кабанец Н. Н., Амичба Д. Э. Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 40-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>

Tolerability and Efficacy of Chemotherapy Containing Bedaquiline in Patients with Multiple Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis

O. V. FILINYUK¹, D. YU. SCHEGERTSOV², N. N. KABANETS¹, D. E. AMICHBA¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate safety and efficacy of bedaquiline in the treatment of patients with multiple drug resistant tuberculosis (MDR-TB).

Subjects and Methods. Clinical data of 523 patients above 18 years old registered for MDR TB treatment as per regimen 4 were retrospectively analyzed. HIV-negative patients were selected and divided into two groups by the use of bedaquiline in the chemotherapy regimen.

Results. In MDR TB treatment regimen containing bedaquiline, adverse reactions were observed in 95.7% of cases, the majority of them (65.2%) were of mild or moderate degree of severity. In 30.4% of such cases, bedaquiline was temporarily discontinued (mostly due to hepatotoxic reactions). No cardiotoxicity was observed as a response to bedaquiline, the median corrected QT interval made 413 ms, the maximum value was 438 ms. Adding bedaquiline to the regimen resulted in faster (in the first 3 months of treatment) and more frequent (in 94.7%) sputum conversion by culture (in the regimens with no bedaquiline, it was achieved in 63.8% of cases, $p = 0.019$). Treatment with regimens containing bedaquiline was effective in 82.61% of patients, while regimens with no bedaquiline were effective in 65.2% of cases, $p = 0.085$.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, bedaquiline, treatment efficacy, adverse drug reactions, outcome

For citations: Filinyuk O. V., Schegertsov D. Yu., Kabanets N. N., Amichba D. E. Tolerability and efficacy of chemotherapy containing bedaquiline in patients with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 40-45 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>

Для корреспонденции:
Филинчук Ольга Владимировна
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Correspondence:
Olga V. Filinyuk
Email: filinyuk.olga@yandex.ru

В Российской Федерации среди впервые выявленных больных туберкулезом легких (ТБ) продолжается увеличение доли пациентов с множе-

ственной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя. Среди впервые выявленных больных с бактериовыделением частота

МЛУ-ТБ в 2019 и 2020 г. составила 30,1 и 31,6%, среди контингентов – 56,7 и 61,0% соответственно [5]. При этом доля эффективного лечения больных с МЛУ-ТБ составляет в России только 55%, в мире – 58% [8].

За последнее десятилетие мировое здравоохранение по вопросам борьбы с туберкулезом существенно активизировалось, в частности вырабатываются стратегии по включению в режимы химиотерапии МЛУ/ШЛУ-ТБ новых противотуберкулезных препаратов (ПТП). В 2019 г. бедаквилин признан Всемирной организацией здравоохранения одним из трех основных лекарственных средств при лечении больных МЛУ/ШЛУ-ТБ [6]. Данный ПТП входит и в режимы лечения больных в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [2]. Несмотря на то что препарат бедаквилин в полном объеме прошел все необходимые доклинические и клинические исследования со стороны национальных регуляторов фарминдустрии, пострегистрационные исследования по уровню доказательности в отношении профиля безопасности, анализа эффективности, переносимости его продолжают проводиться и накапливаться [1, 3, 4, 7].

Цель исследования: провести анализ, отражающий спектр, структуру и степень тяжести неблагоприятных побочных реакций (НПР) у больных МЛУ-ТБ в процессе химиотерапии с включением бедаквилина, и оценку эффективности лечения.

Для решения этой цели была сформирована группа больных МЛУ-ТБ, которые полностью завершили лечение в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» до июля 2018 г. (группа 1) схемами, включавшими бедаквилин (группа Вq+, $n = 23$). Критериями невключения являлись: ВИЧ-инфекция, клинические противопоказания к назначению Вq, невозможность формирования комбинации как минимум из пяти ПТП, включая Вq, беременность. Для сравнения эффективности химиотерапии, параметров НПР, были использованы данные пациентов, у которых в схемах химиотерапии бедаквилин не использовался (группа Вq-, $n = 500$). Критериями невключения являлись: ВИЧ-инфекция, невозможность формирования комбинации как минимум из пяти ПТП, беременность. У всех больных МЛУ-ТБ был подтвержден микробиологическими методами, химиотерапия назначалась с учетом лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к ПТП и соответствовала актуальным на то время рекомендациям по лечению больных МЛУ-ТБ. Бедаквилин применялся в соответствии с инструкцией по следующей схеме: 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед. применения, затем по 200 мг 3 раза в неделю на протяжении не менее 24 нед. применения. В связи с распространенностью процесса с выраженными деструктивными изменениями в легких 21 пациенту решением врачебной комиссии было применено пролонгированное введение бедаквили-

на (12 мес.). При лечении пациентов группы Вq+ совместно с бедаквилином во всех случаях применялся циклосерин. Инъекционные ПТП применялись у 12/23 (52,17%) больных, у 11/23 (47,82%) пациентов использовались фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин). Кроме того, пиразинамид и ПАСК применялись у 22/23 (95,7%) и 19/23 (82,6%) пациентов соответственно, у 9/23 (39,1%) – протинамил, у 4/23 (17,4%) – этамбутол.

Была создана обезличенная исследовательская база данных пациентов, куда вносились сведения анамнеза, результаты клинических и параклинических исследований, результаты ЭКГ с определением скорректированного QT-интервала, ПТП, применяемые в лечении больных, информация о НПР с включением данных о характере реакции, клинико-лабораторных проявлениях, степени выраженности. Непереносимость ПТП регистрировалась в базе, если по крайней мере один лабораторный тест не соответствовал общепринятым нормальным значениям. При НПР, не определенных лабораторными тестами, считалось, что побочное явление наступило, если лечащий врач (или другой специалист, например невролог, офтальмолог, психиатр) на основании жалоб пациента и осмотра определил соответствующие симптомы и документировал их в истории болезни. Оценка тяжести НПР проводилась по пятибалльной шкале СТСАЕ, принятой в международной практике [9]. Оценка эффективности лечения осуществлялась по срокам прекращения бактериовыделения методами микроскопии и посева мокроты на плотных средах, исходы лечения – согласно приказу Минздрава России № 50 от 13.02.2004 г. Для описательной статистики использовались медиана Me и квартили Q_1 и Q_3 . Достоверность различий в двух независимых группах количественных данных проверяли при помощи U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения парных количественных признаков использовался ранговый критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 Пирсона. При наличии в сравниваемых данных значений ожидаемых частот меньше 5 значение критерия рассчитывалось с учетом поправки Йетса. Для сравнения качественных признаков для малых выборок был использован точный тест Фишера. Доверительные интервалы рассчитывались по методу Уилсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Мужчин в группе Вq+ было 15 (65,2%), женщин – 8 (34,8%), средний возраст составил $37,39 \pm 10,91$ года. В этой группе преобладали лица молодого и среднего возраста – 18-40 лет (65,21%). Лишь у 8/23 (34,78%) пациентов диагноз «туберкулез» установлен впервые, у остальных был рецидив или хроническое течение. По перечисленным харак-

теристикам группа Вq+ и группа Вq- статистически значимых отличий не имели. Различия между группой Вq+ и группой Вq- были в социальном статусе: безработных было 21,74 и 54,2% ($p < 0,001$) соответственно; фиброзно-кавернозный туберкулез был у 52,17 и 16,4% соответственно ($p = 0,007$); гипертоническая болезнь – у 4,0 и 17,4% соответственно ($p = 0,013$).

Частота появления НПР в группе Вq+ оказалась несколько выше, чем в группе Вq- (в 95,7 и 87,4% соответственно), различия статистически незначимы ($p = 0,238$). На одного пациента в среднем приходилось в Вq+ группе $Me = 7,39$ (95%-ный ДИ 5,24; 9,54) НПР (в виде различных симптомов и отклонений в лабораторных показателях, связанных с НПР), тогда как в Вq- группе – $Me = 5,01$ (95%-ный ДИ 4,67, 5,34; $p = 0,024$).

Гепатотоксические и аллергические реакции наблюдались значимо чаще в группе Вq+, чем в группе Вq- (табл. 1). Значительные статистически значи-

мые отличия были зафиксированы между группами по частоте периферической нейропатии.

Сравнительный анализ тяжести течения НПР в группах наблюдения представлен в табл. 2.

Тяжелые и жизнеугрожающие НПР (3-4-я степень тяжести) наблюдались чаще в группе Вq+ (30,4%; 7/23 пациентов), чем в группе Вq- (19,6%; 98/500 пациентов), однако статистически значимой разницы не получено ($p = 0,306$). Не обнаружено также значимых различий в частоте НПР 1-2-й степени тяжести между группой Вq+ (65,2%) и группой Вq- (67,8%).

Следует отметить, что у больных группы Вq+ гастроинтестинальные НПР проявлялись часто, но только в виде легких и умеренных симптомов (1-2-я степень тяжести) (73,9%; 17/23), тогда как в группе Вq- у 45/500 (9,0%) больных была 3-4-я степень тяжести НПР, из них у 4/45 – жизнеугрожающая, требующая полной отмены химиотерапии. Гепатотоксические НПР 3-4-й степени тяжести

Таблица 1. Частота НПР в группах наблюдения

Table 1. Frequency of adverse drug reactions in the compared groups

Побочные реакции	Группы наблюдения (n = 523)		p
	группа Вq+ (n = 23) абс. (%), [95%-ный ДИ]	группа Вq- (n = 500) абс. (%), [95%-ный ДИ]	
Гастроинтестинальные	17 (73,9) [53,5; 87,4]	293 (58,6) [54,3; 62,9]	0,144
Гепатотоксические	14 (60,9) [40,8; 77,9]	175 (35,0) [30,9; 39,3]	0,012
Нейротоксические (ЦНС)	14 (60,9) [40,8; 77,9]	222 (44,4) [40,1; 48,8]	0,121
Метаболические	16 (69,6) [49,2; 84,4]	226 (45,2) [40,9; 49,6]	0,331
Аллергические	10 (43,5) [25,7; 63,2]	123 (24,6) [21,0; 28,6]	0,042
Ототоксические	7 (30,4) [15,6; 50,8]	114 (22,8) [19,3; 26,7]	0,396
Эндокринопатии (повышение ТТГ)	1 (4,3) [0,8; 20,9]	72 (14,4) [11,6; 17,7]	0,316
Нефротоксичность	1 (4,3) [0,8; 20,9]	56 (11,2) [8,7; 14,3]	0,174
Офтальмологические	0 [0; 14,3]	21 (4,2) [2,8; 6,3]	0,302
Периферические нейропатии	10 (43,5) [25,7; 63,2]	14 (2,8) [1,7; 4,6]	< 0,001

Таблица 2. Частота нежелательных побочных реакций разной степени тяжести в группах наблюдения

Table 2. The frequency of adverse drug reactions of varying severity in the compared groups

Побочные реакции	Тяжесть НПР			
	группа Вq+ (n = 23) n, %		группа Вq- (n = 500), n, %	
	1-2-я степень	3-4-я степень	1-2-я степень	3-4-я степень
Гастроинтестинальные	17 (73,9)	0	248 (49,6)	45 (9,0)
Гепатотоксические	8 (34,8)	6 (26,1)*	157 (31,4)	18 (3,6)*
Нейротоксические (ЦНС)	12 (52,2)	2 (8,7)	201 (40,2)	21 (4,2)
Метаболические	16 (69,6)	0	283 (56,6)	14 (2,8)
Аллергические	10 (43,5)	0	121 (24,2)	2 (0,4)
Ототоксические	7 (30,4)	0	91 (18,2)	23 (4,6)
Поражение органа зрения	0	0	20 (4,0)	1 (0,2)
Эндокринные (повышение ТТГ)	1 (4,3)	0	72 (14,4)	0
Нефротоксические	1 (4,3)	0	55 (11,0)	1 (0,2)
Периферические нейропатии	10 (43,5)*	0	14 (2,8)*	0
Всего	15 (65,2)	7 (30,4)	339 (67,8)	98 (19,6)

Примечание: * – разница между группами по этим показателям статистически значима

статистически значимо чаще встречались в группе Vq+, чем в группе Vq- (6/23 и 18/500 соответственно, $p < 0,001$). Доля пациентов с проявлениями периферической нейропатии 1-2-й степени тяжести значимо выше была в группе Vq+, чем в группе Vq- (у 10/23 (43,5%) и 14/500 (2,8%) пациентов соответственно, $p < 0,001$). Важной отличительной особенностью было то, что в группе Vq+ чаще встречались гепатотоксические НПР 3-й степени тяжести (26,4% против 3,6%, $p < 0,001$), чем в группе Vq-.

У 90% пациентов группы Vq+ подъем уровня трансаминаз в периферической крови не превышал референсные значения более чем в 2,5 раза, только у 4 пациентов явления цитолиза были со значительным увеличением уровня АСТ и АЛТ (1-й пациент: 391,9 и 433,1 Ме/л, 2-й пациент: 157,4 и 66,6 Ме/л, 3-й пациент: 142,3 и 188,4 Ме/л, 4-й пациент 94,8 и 36,2 Ме/л соответственно). Данным пациентам потребовалась медикаментозная коррекция с временной отменой всех ПТП. Общепринятое купирование гепатотоксичности, возникающей при лечении больных МЛУ-ТБ с применением Vq, позволило восстановить нарушенные функции печени и возобновить лечение. ЭКГ-мониторирование для пациентов группы Vq+ обязательно выполнялось до применения Vq, через 2 нед. после начала приема и далее 1 раз в месяц. У всех пациентов клинических признаков аритмии, а также патологических изменений на ЭКГ, требующих коррекции лечения, не выявлено. Медиана скорректированного интервала QT составила 413 мс (Q_1 400,5; Q_3 419). Максимальное значение скорректированного интервала QT (438 мс) было зарегистрировано у мужчины 34 лет, страдающего фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и сахарным диабетом 2-го типа. На фоне химиотерапии с применением Vq, Cm, Cs, Z, E, PAS у паци-

ента развились умеренные гастроинтестинальные (тошнота, боль в эпигастрии, отсутствие аппетита) и гепатотоксические НПР (повышение уровня АСТ с 33,6 до 66,2 Ме/л), которые не вызвали трудности при купировании, а также явления гипокалиемии со снижением уровня калия с 4,9 до 2,9 ммоль/л с судорожными подергиваниями мышц. После применения растворов, содержащих калий и магний, на фоне химиотерапии с использованием Vq при повторных исследованиях зафиксирована нормализация показателя до 4,1 ммоль/л, пациент продолжил лечение, абациллирован на 2-м мес. лечения, продолжительность курса терапии составила 19 мес.

Общий срок лечения больных МЛУ-ТБ с применением Vq составил 18,6 мес. При этом медианы числа дней химиотерапии в группах не отличались (группа Vq+ Ме = 558 дней (Q_1 496; Q_2 645), min = 10, max = 741; группа Vq- Ме = 550 дней (Q_1 370; Q_2 629), min = 8, max = 1 433 дня. Частота и сроки прекращения бактериовыделения (по данным микроскопии и посева мокроты) у больных сравниваемых групп представлены на рис.

В группе Vq- данные по микроскопии и посеву мокроты за весь период химиотерапии были известны только у 149 человек, именно с этими пациентами проводилось сравнение данных 23 пациентов в группе Vq+. После одного месяца лечения бактериовыделение (по результатам микроскопии и посева) прекратилось в группе Vq+ у 73,7 и 63,2% соответственно, в группе Vq- – у 35,6 и 30,2% соответственно ($p = 0,001$); через 2 мес. лечения в группе Vq+ – у 84,2 и 73,7%, в группе Vq- – у 55,1 и 49,7% соответственно ($p = 0,015$). В группе Vq+ после 5 мес. лечения уже не было ни одного пациента с бактериовыделением, в группе Vq- такие пациенты были после 7 мес. лечения и более.

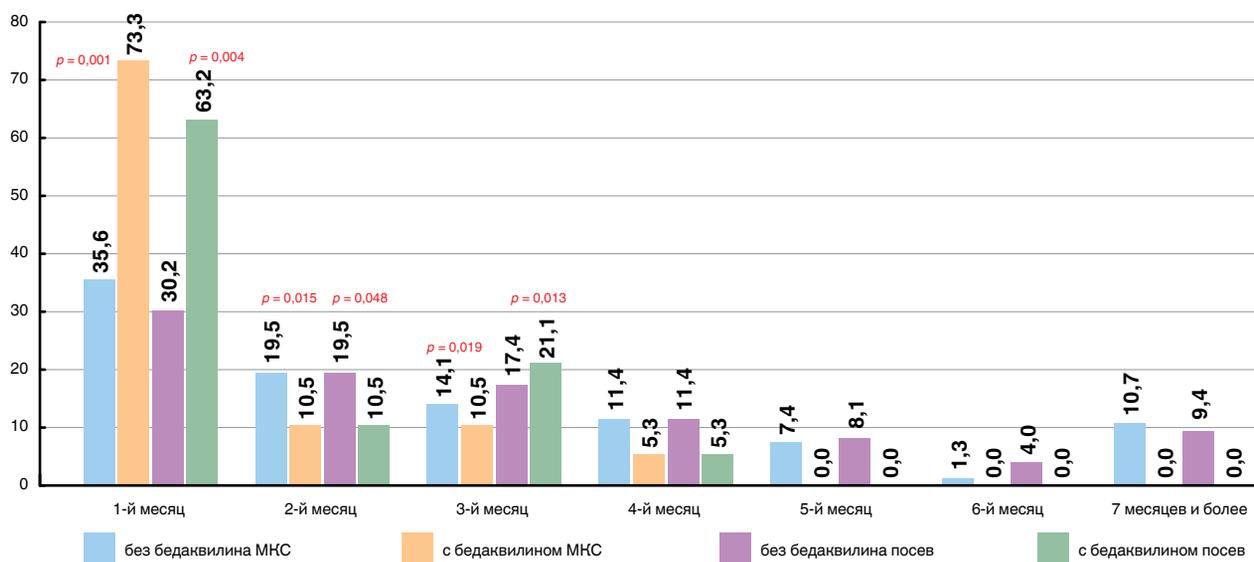


Рис. Частота и сроки прекращения бактериовыделения по микроскопии и посеву мокроты в группах пациентов

Fig. Frequency and timing of sputum conversion by smear and culture in the groups of patients

Благоприятный исход лечения (излечен) в группе Vq+ достигнут у 19 пациентов из 23 (82,6%; 95%-ный ДИ 62,85; 93,02). В группе Vq- такой исход был у 326 из 500 пациентов (65,20%; 95%-ный ДИ 60,92; 69,25), $p = 0,085$ (табл. 3).

Выводы

1. Химиотерапия с включением бедаквилаина у больных МЛУ-ТБ осложняется появлением НПР в 95,7% случаев. В 65,2% развились НПР легкой или умеренной степени тяжести, которые хорошо купировались назначением симптоматической терапии. В 30,4% случаев бедаквилин временно отменялся,

чаще при развитии гепатотоксических неблагоприятных реакций. При химиотерапии таких пациентов без бедаквилаина отмечено увеличение частоты эпизодов непереносимости на одного пациента и частоты развития НПР, таких как гепатотоксические, аллергические и периферическая нейропатия.

2. У больных МЛУ-ТБ использование бедаквилаина обеспечивало прекращение бактериовыделения (по методу посева) в первые 3 мес. лечения (94,7% при 63,8% в группе без бедаквилаина, $p = 0,019$).

3. Эффективность лечения больных МЛУ-ТБ в группе с применением бедаквилаина достигнута в 82,61% случаев, в группе без приема бедаквилаина – в 65,2% случаев, $p = 0,085$.

Таблица 3. Исходы лечения МЛУ-ТБ у пациентов изучаемых групп

Table 3. Treatment outcomes of MDR TB patients in the compared groups

Результаты лечения	Группа Vq+ (n = 23)		Группа Vq- (n = 500)		p
	абс. (%)	95%-ный ДИ	абс. %	95%-ный ДИ	
Эффективный курс	19 (82,61)	62,85; 93,02	326 (65,20)	60,92; 69,25	0,085
Отрыв от лечения	2 (8,70)	2,42; 26,80	61 (12,20)	9,62; 15,36	0,860*
Неэффективный курс	0	0; 14,31	73 (14,60)	11,77; 17,97	0,096*
Умер от ТБ	0	0; 14,31	32 (6,40)	4,57; 8,90	0,420*
Умер не от ТБ	2 (8,70)	2,42; 26,80	3 (0,60)	0,20; 1,75	0,006*
Выбыл	0	0; 14,31	5 (1,0)	0,43; 2,32	0,540*

Примечание: * – с учетом поправки Йетса

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. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилаина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2020. – 121 с. <https://tubercules.org/wp-content/uploads/2020/12/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf>
3. Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквилаина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43.
4. Коновалова Н. М., Одиноц В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49-53. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53.
5. Нечаева О. Б., Сон И. М., Гордина А. В., Стерликов С. А., Кучерявая Д. А., Дергачев А. В., Пономарев С. Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы) М.: ИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с.
6. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (2019). Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329298>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных

REFERENCES

1. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Approved by the Russian MoH, 2020, 121 p. <https://tubercules.org/wp-content/uploads/2020/12/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf>
3. 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.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43.
4. Konovalova N.M., Odinets V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 49-53. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53.
5. Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Dergachev A.V., Ponomarev S.B. *Resursy i deyatel'nost' protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2019-2020 gg. (statisticheskiye materialy)*. [Resources and activities of TB units in the Russian Federation in 2019-2020. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2021, 112 p.
6. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2019). World Health Organisation, Regional Office for Europe. (In Russ.) <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329298>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. 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*

- туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
8. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 9. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2010 [Электронный ресурс]. – URL: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
8. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 9. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2010. (Epub.) Available: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.*

Филинюк Ольга Владимировна
*доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1838.
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru*

Кабанец Надежда Николаевна
*старший преподаватель кафедры фтизиатрии
и пульмонологии.
E-mail: nava-a4@mail2000.ru*

Амичба Дмитрий Эдуардович
*ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: normann333@yandex.ru*

Щегерцов Дмитрий Юрьевич
*ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский
центр»,
врач-фтизиатр, заведующий отделением для больных
туберкулезом с МЛУ возбудителя № 2.
634050, Томская область,
г. Томск, ул. Кузнецова, д. 26, стр. 2.
Тел.: 8 (3822) 91-13-55.
E-mail: dima1977@sibmail.com*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Siberian State Medical University,
2, Moskovsky Tr.,
Tomsk, 634050.*

Olga V. Filinyuk
*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1838.
Email: filinyuk.olga@yandex.ru*

Nadezhda N. Kabanets
*Senior Teacher of Phthiology
and Pulmonology Department.
Email: nava-a4@mail2000.ru*

Dmitry E. Amichba
*Assistant of Phthiology and Pulmonology Department.
Email: normann333@yandex.ru*

Dmitry Yu. Schegertsov
*Tomsk Phthiopulmonology
Medical Center,
Phthiologist,
Head of MDR Tuberculosis Department no. 2.
26, Build. 2, Kuznetsova St.,
Tomsk, 634050.
Phone: +7 (3822) 91-13-55.
Email: dima1977@sibmail.com*

Поступила 29.01.2022

Submitted as of 29.01.2022