



Использование коротких пероральных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентки с ВИЧ-инфекцией

С. Ю. ДЕГТЯРЕВА¹, Т. А. КУЗНЕЦОВА², В. Н. ЗИМИНА^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

²ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи», г. Владимир, РФ

³Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай излечения туберкулеза множественных локализаций с предширокой лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентки с ВИЧ-инфекцией, осложненной оппортунистическими инфекциями, при применении короткой пероральной схемы противотуберкулезной химиотерапии. Случай демонстрирует эффективность современных схем лечения туберкулеза, возможность сочетания их с антиретровирусными и другими препаратами, возможность коррекции нежелательных явлений (НЯ) без отмены препаратов при их адекватном мониторинге и своевременном выявлении.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, ВИЧ-инфекция, деламанид, бедаквилин

Для цитирования: Дегтярева С. Ю., Кузнецова Т. А., Зими́на В. Н. Использование коротких пероральных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентки с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 68-73. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-68-73>

Use of Short Oral Regimens for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis in a Patient with HIV Infection

S. Yu. DEGTYAREVA¹, T. A. KUZNETSOVA², V. N. ZIMINA^{1,3}

¹RUDN University, Moscow, Russia

²Vladimir Regional Center for Specialized Phthisiopulmonary Care, Vladimir, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

We present the clinical case of effective treatment of tuberculosis in a patient with disseminated pulmonary and extrapulmonary pre-extensive drug resistant tuberculosis, HIV-infection and other severe opportunistic and concomitant infections. Short all-oral regimen has been used for the treatment. This clinical case demonstrates the clinical efficacy of modern treatment regimens, good compatibility with other drugs and management of adverse events without treatment interruption.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistant tuberculosis, extensive drug resistant tuberculosis, HIV infection, delamanid, bedaquiline

For citations: Degtyareva S. Yu., Kuznetsova T. A., Zimina V. N. Use of Short Oral Regimens for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis in a Patient with HIV Infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 1, pp. 68-73 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-68-73>

Для корреспонденции:

Дегтярева Светлана Юрьевна
E-mail: degtyareva_svet@mail.ru

Correspondence:

Svetlana Yu. Degtyareva
Email: degtyareva_svet@mail.ru

Данные о заболеваемости и смертности от туберкулеза в годы, предшествовавшие пандемии новой коронавирусной инфекции, демонстрировали их снижение, однако недостаточное для достижения целей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в рамках Стратегии по ликвидации туберкулеза в мире [5]. Пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на прогресс в этой области за счет перераспределения ресурсов, уменьшения

числа выявленных и эффективно пролеченных пациентов. Так, число зарегистрированных случаев туберкулеза снизилось с 7,1 млн в 2019 г. до 5,8 млн в 2020 г., смертность за те же годы возросла с 1,2 млн до 1,3 млн пациентов [6].

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) представляет собой одну из угроз общественному здоровью и здравоохранению. Бремя МЛУ-ТБ, по данным ВОЗ, остается

на стабильном уровне, долгое время не удавалось добиться значимого улучшения терапии у данной группы пациентов. Это связано с невозможностью использовать для лечения рифампицин и изониазид, заменяя их дорогими, менее эффективными, с худшей переносимостью схемами [8, 13]. За последнее десятилетие спектр противотуберкулезных препаратов расширился. Доказали свою эффективность в лечении МЛУ-ТБ такие перепрофилированные препараты, как линезолид (антибиотик) и клоfazимин, противолепрозный препарат. Во многих странах официально зарегистрированы новые противотуберкулезные препараты – бедаквилин и деламанид. Препараты бедаквилин и линезолид наряду с фторхинолонами отнесены к группе А по современной классификации ВОЗ, то есть являются приоритетными при лечении МЛУ-ТБ. В порядке приоритетности использования клоfazимин отнесен к группе В, а деламанид – к группе С.

Бедаквилин был зарегистрирован в России в 2013 г. и почти сразу включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [2, 3]. По данным исследователей, в некоторых регионах устойчивость к препарату наблюдается у 3,8% пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом [7]. Деламанид был зарегистрирован в Российской Федерации в 2020 г., и пока опыт применения его не так широк. Однако, по данным имеющихся исследований, препарат демонстрирует хорошую эффективность в составе комбинированных схем терапии и приемлемый профиль безопасности [11]. Согласно метаанализу, деламанид имеет сопоставимую с бедаквилином эффективность и меньшую токсичность при включении его в комбинированную терапию МЛУ-ТБ [10]. В Российской Федерации этот препарат является важным компонентом современных пероральных схем терапии туберкулеза с предширокой и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), особенно с учетом недоступности клоfazимина (препарат не зарегистрирован в РФ).

В 2020 г. ВОЗ включило в рекомендации по лечению МЛУ- и рифампицин-резистентного туберкулеза возможность использования коротких (9-12 мес.) полностью пероральных режимов лечения [12].

С 2021 г. в г. Владимире и Владимирской области по инициативе международной организации «Врачи без границ» проводится исследование, посвященное изучению этого подхода в реальной клинической практике. Проект одобрен Минздравом Российской Федерации и Центральным этическим комитетом РФ. В рамках данного исследования взрослым больным туберкулезом с подтвержденной или предполагаемой МЛУ МБТ проводится терапия пероральными препаратами в течение 9 мес. Схема химиотерапии, согласно протоколу исследования, может варьировать в зависимости от наличия/от-

сутствия устойчивости МБТ к фторхинолонам и наличия противопоказаний, но включает в себя четыре из следующих препаратов: бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm), линезолид (Lzd), клоfazимин (Cfz), левофлоксацин (Lfx). В стандартном случае при отсутствии устойчивости к фторхинолонам назначается комбинация препаратов: Bdq, Lzd, Lfx, Cfz. При наличии устойчивости к фторхинолонам используется схема: Bdq, Lzd, Dlm, Cfz. Представляем клинический случай, который наблюдали в рамках проекта.

Клинический случай. Пациентка Н. (33 года) поступила в Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи (ЦСФП) г. Владимира 15.02.2021 г. с жалобами на сухой кашель, повышение температуры тела.

В ноябре 2020 г. отметила увеличение надключичного лимфоузла слева, повышение температуры тела до 39°C. Обратилась к хирургу, лимфоузел был вскрыт, проведена антибактериальная терапия. В конце декабря вновь увеличился этот же лимфоузел. В январе 2021 г. вновь обратилась к хирургу, проведена лимфаденэктомия, при гистологическом исследовании выявлены признаки туберкулезного воспаления, пациентка направлена в ЦСФП.

Ранее туберкулезом не болела, в семье был контакт с больным туберкулезом с подтвержденной МЛУ МБТ. При флюорографии легких в январе 2021 г. патологических изменений не обнаружено.

В анамнезе – ВИЧ-инфекция (впервые выявлена в 2016 г., путь инфицирования – гетеросексуальный), регулярно в центре СПИДа не наблюдалась. При осмотре инфекциониста в январе 2021 г. – выраженное снижение уровня CD4-лимфоцитов (45 кл/мкл), РНК ВИЧ – 320 000 коп/мл. С 15.01.2021, до установления окончательного диагноза и начала противотуберкулезной терапии (ПТТ), была назначена антиретровирусная терапия (АРТ) по схеме: лопинавир/ритонавир, ламивудин, тенофовир. В анализе крови выявлены антитела к гепатиту С, исследование РНК вируса гепатита С методом ПЦР не выполнялось.

Пациентка была госпитализирована в ЦСФП 15.02.2021 в легочно-туберкулезное отделение. При осмотре в надключичной области слева имеется послеоперационный свищ диаметром 2 см. При компьютерной томографии органов грудной клетки 20.02.2021 во всех сегментах легких выявлены мелкие очаги диссеминации, малой интенсивности с нечеткими контурами. В мокроте при микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не выявлены, молекулярно-генетическое исследование (тест-система GeneXpert, Cepheid USA) ДНК МБТ не обнаружено. В лаборатории ФГБУ НМИЦ ФПИ 17.02.2021 г. были направлены мокрота и отделяемое из свища в области удаленного надключичного лимфоузла слева, заключение по отделяемому из свища: КУМ 3+, ДНК МБТ обнаружена, устойчивость к рифампицину (R).

С 20.02.2021 была начата противотуберкулезная терапия согласно протоколу исследования: левофлоксацин 750 мг, бедаквилин по схеме: 400 мг, затем 200 мг через день, клофазимин 100 мг, линезолид 600 мг (масса тела пациентки 55 кг). Также пациентка получала назначенную ранее АРТ и триметоприм/сульфаметоксазол для профилактики токсоплазмоза и пневмоцистоза. Решением региональной центральной врачебной контрольной комиссии установлен диагноз: «ВИЧ-инфекция ст. 4В, фаза прогрессирования на фоне АРТ: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ; туберкулез периферических лимфатических узлов (надключичные слева), свищевая форма МБТ+ (R). Сопутствующий: хронический гепатит С».

При лабораторном исследовании крови от 20.02.2021 отмечалась положительная динамика по ВИЧ-инфекции по сравнению с данными обследования в январе 2021: CD4-лимфоциты – 100 кл/мкл, РНК ВИЧ – 1 600 коп/мл. Учитывая подобную динамику лабораторных показателей, генерализованный характер процесса, заболевание, вероятно, протекало в рамках парадоксального синдрома восстановления иммунной системы на фоне начала АРТ.

05.03.2021 был получен результат исследования мокроты из НМИЦ ФПИ: выявлены ДНК МБТ, с наличием мутаций резистентности к аминогликозидам и фторхинолонам. Согласно новым дефинициям ВОЗ и Национальных клинических рекомендаций [1, 9], выявленный спектр лекарственной устойчивости МБТ соответствует предширокой лекарственной устойчивости. 22.03.2021 проведена коррекция схемы химиотерапии – отменен левофлоксацин и назначен деламаид, 200 мг/сут.

При бактериологическом исследовании мочи был получен рост МБТ (5 колониеобразующих единиц) на плотных питательных средах, определена устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, канамицину, капреомицину, офлоксацину. Определение резистентности к бедаквилину и линезолиду не проводилось ввиду отсутствия роста культуры на жидких питательных средах.

Через несколько дней после изменения схемы лечения (22.03.2021) отмечено появление тошноты, рвоты; лабораторно выявлено повышение уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы до 330 и 243 Ед/л соответственно, уровень общего билирубина составил 8,6 мкмоль/л. На фоне симптоматической терапии и временной отмены противотуберкулезных препаратов показатели печеночных ферментов нормализовались, лечение было продолжено, сохранялись периодические неярко выраженные диспептические явления.

С конца марта 2021 г. пациентка стала отмечать нарастающую мышечную слабость в правой руке. 02.04.2021 появились признаки очагового неврологического дефицита в виде сходящегося косоглазия, менингеальные знаки – отрицательные, лихо-

радки нет. Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга – картина мультифокальных очагов и участков изменения вещества головного и спинного мозга, более характерных для нейроинфекции; смещение срединных структур вправо. С учетом очаговой неврологической симптоматики, МРТ головного мозга, значительного снижения уровня CD4-лимфоцитов был заподозрен токсоплазмоз как наиболее вероятная причина поражения центральной нервной системы. По решению врачебной комиссии была начата *ex juvantibus* терапия триметопримом/сульфаметоксазолом в дозе 1 920 мг 2 раза в сутки, получена положительная клиническая динамика.

По данным рентгенологического исследования легких от 20.04.2021 (2 мес. ПТТ), имеется положительная динамика в виде частичного рассасывания очагов диссеминации. Поражение мочевыводящей системы было подтверждено лучевыми методами: расширение чашечки верхнего полюса правой почки (по данным ультразвукового исследования), признаки деформации мочевого пузыря с наличием в нем дефекта наполнения (экскреторная урография), деформация стенки мочевого пузыря (ультразвуковое исследование).

26.04.2021 при лабораторном исследовании зафиксировано снижение уровня тромбоцитов до $46 \times 109/\text{л}$ без клинических проявлений, что расценено как лекарственное воздействие – НЯ 3-й степени тяжести согласно классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 [4]. Учитывая потенциальное миелосупрессивное действие линезолида, препарат был временно отменен. С 11.05.2021 при восстановлении количества тромбоцитов более $50 \times 109/\text{л}$ прием линезолида возобновлен в сниженной дозировке 300 мг/сут.

В дальнейшем состояние пациентки на фоне проводимой терапии было стабильным. При контрольном обследовании 17.06.2021 – положительная динамика (по данным МРТ головного мозга), при проведении лабораторно-инструментального мониторинга заболевания в дальнейшем отсутствовали значимые отклонения в общеклинических анализах и ЭКГ. Неврологическая симптоматика практически полностью регрессировала. 01.07.2021, через 4,5 мес., пациентка была выписана из стационара на амбулаторное лечение. Диагноз на момент выписки: «ВИЧ-инфекция ст. 4В, фаза ремиссии на фоне АРТ: диссеминированный туберкулез легких в фазе рассасывания и уплотнения, МБТ+; туберкулез периферических лимфатических узлов (надключичные слева), свищевая форма МБТ+ (R); туберкулез мочеполовой системы, МБТ+ (H, R, E, Km, Cm, OfI); токсоплазмоз головного мозга. Сопутствующий: хронический гепатит С с низкой биохимической активностью».

После выписки инфекционистом проведена коррекция схемы АРТ с учетом долгосрочной безопасности на: долутегравир, тенофовир, ламивудин.

Анализ крови от 22.09.2021 продемонстрировал дальнейший рост количества CD4-лимфоцитов – 209 кл/мкл, подавление вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ – не обнаружена). Отмечалась дальнейшая положительная клинико-рентгенологическая динамика в легких.

На амбулаторном этапе лечения 22.10.2021 (8 мес. ПТТ) в рамках ежемесячного лабораторного мониторинга была зафиксирована скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин (56,2 мл/мин), позже присоединились жалобы на слабость, усиление тошноты, однократную рвоту после приема противотуберкулезных препаратов, заложенность носа. Данная симптоматика была расценена как НЯ на фоне проводимой терапии. Тенофовир с учетом возможной нефротоксичности заменен абакавиром. 28.10.2021 пациентка вновь была госпитализирована в ЦСФП для возможной коррекции противотуберкулезного лечения. При обследовании, согласно протоколу, была выявлена новая коронавирусная инфекция, на фоне проводимой терапии – выздоровление, была выписана 15.11.2021. АРТ и ПТТ продолжены по прежней схеме.

Однако 23.11.2021 в материале свищевого отделяемого из надключичной области слева вновь обнаружены КУМ 5/100, в посевах на жидкие и плотные питательные среды впоследствии роста не получено. Несмотря на то, что длительность терапии, согласно протоколу, должна была составить 9 мес., врачебной комиссией принято решение о продлении лечения до 11 мес., также начато местное лечение свищевого хода раствором линезолида (рис. 1). 24.02.2022 курс ПТТ был завершен. Результат лечения оценен как эффективный. Самочувствие пациентки удовлетворительное, увеличение массы тела на 9 кг, свищевой ход эпителизировался, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки – рассасывание и уплотнение очагов в легочной ткани (рис. 2), в крови – CD4-лимфоциты 234 кл/мкл. Динамика показателей CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ за время лечения отражена в таблице.

Комментарий

Данный клинический случай демонстрирует успешное излечение генерализованного туберкулеза с предширокой лекарственной устойчивостью возбудителя (согласно [1, 9]) с использованием короткого полностью перорального курса противотуберкулезной терапии. Несмотря на распространенность туберкулезного процесса с поражением множественных локализаций, наличия



Рис. 1. Внешний вид свищевого хода в области надключичного лимфоузла слева на фоне 9 мес. ПТТ
Fig. 1. The appearance of the fistula in the region of left supraclavicular lymph node after 9 months of anti-tuberculosis treatment

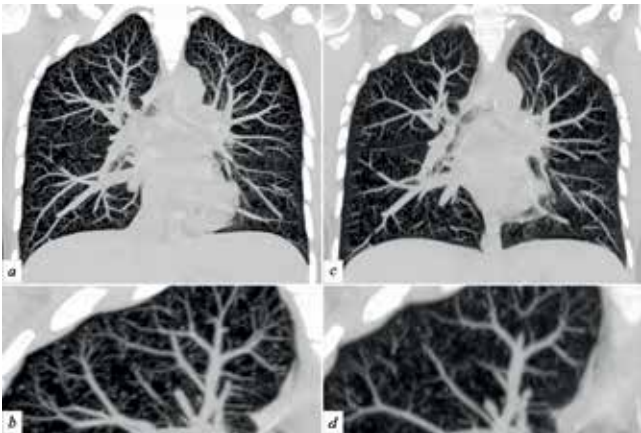


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки в коронарной плоскости с увеличенными фрагментами (b, d) от 10.01.2021 (a, b) и 01.03.2022 (c, d) в режиме МIP-реформации. В динамике наблюдается значительное уменьшение количества милиарных диссеминированных гематогенных очагов, которые имелись при первичном исследовании
Fig. 2. Chest CT-scans in the coronary plane with enlarged fragments (b,d) as of 10.01.2021 (a,b) and 01.03.2022 (c,d) in MIP-reformation mode. There is a significant decrease in the number of miliary disseminated hematogenous nodules that were present during the initial examination in follow-up observation

Таблица. Динамика показателей CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в процессе лечения

Table. Changes in the count of CD4 and HIV RNA during treatment

Показатели	15.01.2021	20.02.2021	22.09.2021	13.01.2022
CD4-лимфоциты	45 кл/мкл	100 кл/мкл	209 кл/мкл	234 кл/мкл
РНК ВИЧ	320 000 коп/мл	1 600 коп/мл	не обнаружено	не обнаружено

ВИЧ-инфекции и гепатита С, развитие серьезных оппортунистических и сопутствующих заболеваний во время лечения (токсоплазмоз головного мозга, COVID-19), удалось добиться излечения пациентки от туберкулеза. На фоне лечения были зафиксированы следующие НЯ на прием препаратов: гепатотоксическая реакция, диспепсия, тромбоцитопения, снижение скорости клубочковой фильтрации, в их числе НЯ 3 степени тяжести. Однако качественно проводимый мониторинг, своевременная коррекция схемы терапии и симптоматическое лечение позволили не прерывать противотуберкулезное лечение

на длительное время. Потребовалась лишь коррекция дозировки линезолида на постоянной основе (снижение дозы до 300 мг/сут) в связи с потенциальной миелотоксичностью. Другие же зарегистрированные НЯ могли быть связаны с фоновыми и сопутствующими заболеваниями.

Использованная схема противотуберкулезной терапии была, по-видимому, оптимальным выбором при предширокой лекарственной устойчивости возбудителя, так как включала два препарата группы А, один препарат группы В и наиболее современный препарат группы С.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. МКБ 10: A15-A19. Год утверждения (частота пересмотра): 2022. М., 2022. – С. 151. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2
2. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – Тверь, 2014. – С. 72.
3. 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 беквакина // Туб. и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 40-45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0; 2017. – P. 155. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
5. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. – P. 262. URL: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf>.
6. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. – P. 43. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
7. Ismail N. A., Omar S. V., Moultrie H. et al. Assessment of epidemiological and genetic characteristics and clinical outcomes of resistance to bedaquiline in patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis: a cross-sectional and longitudinal study // Lancet Infect. Dis. – 2022. – Vol. 22 № 4. – P. 496-506. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00470-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00470-9).
8. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 383-394.
9. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2020. – P. 40. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662>.
10. Nasiri M. J., Zangiabadian M., Arabpour E. et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // Int. J. Infect. Dis. – 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.043>.
11. von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E. et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial // Lancet Respir. Med. – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 249-259.
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. – P. 146. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
13. 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. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 521-530.

REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkuлез u vzroslykh. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults.] ICD 10: A15-A19. Revised in 2022. Moscow, 2022, pp. 151. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2
2. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuлеza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vzbuditelya.* [Federal guidelines for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., 72 p.
3. 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, pp. 40-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0; 2017. pp. 155. Available: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
5. Global tuberculosis report 2017. Geneva, World Health Organization; 2017. pp. 262. Available: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf>
6. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization; 2021. pp. 43. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
7. Ismail N.A., Omar S.V., Moultrie H. et al. Assessment of epidemiological and genetic characteristics and clinical outcomes of resistance to bedaquiline in patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis: a cross-sectional and longitudinal study. Lancet Infect. Dis., 2022, vol. 22 no. 4, pp. 496-506. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00470-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00470-9)
8. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir. Med., 2020, vol. 8, no. 4, P. 383-394.
9. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2020. pp. 40. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662>
10. Nasiri M.J., Zangiabadian M., Arabpour E. et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Infect. Dis., 2022. Available: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.043>
11. von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir. Med., 2019, Vol. 7 no. 3, pp. 249-259.
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. P. 146. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
13. Wu S., Zhang Y., Sun F., Chen M., Zhou L., Wang N., et al. Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Am. J. Ther., 2016, vol. 23, no. 2, pp. 521-530.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Российский университет дружбы народов,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел./факс: +7 (495) 365-25-33.*

Дегтярева Светлана Юрьевна

*ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института.
E-mail: degtyareva_svet@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-4447>*

Зими́на Вера Николаевна

*доктор медицинских наук, профессор кафедры
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии
и фтизиатрии Медицинского института.
E-mail: vera-zim@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>*

*ГБУЗ Владимирской области
«Центр специализированной
фтизиопульмонологической помощи»,
600023, г. Владимир, Судогодское шоссе, д. 63.
Тел.: +7 (492) 242-50-58.*

Кузнецова Татьяна Анатольевна

*заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: kuznezova@tubdisp.elcom.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*RUDN University,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.*

Svetlana Yu. Degtyareva

*Assistant of Infectious Diseases Department with Training
Courses in Epidemiology and Phthisiology, Medical Institute
Email: degtyareva_svet@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-4447>*

Vera N. Zimina

*Doctor of Medical Sciences, Professor of Infectious
Diseases Department with Training Courses in Epidemiology
and Phthisiology, Medical Institute.
Email: vera-zim@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>*

*Vladimir
Regional Center for Specialized
Phthisiopulmonary Care
63, Sudogodskoye Rd, Vladimir, 600023.
Phone: +7 (492) 242-50-58.*

Tatiana A. Kuznetsova

*Deputy Chief Physician for Medical Activities.
Email: kuznezova@tubdisp.elcom.ru*

Поступила 02.11.2022

Submitted as of 02.11.2022