



Эффективность и безопасность бедаквилин-содержащих режимов лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией

С.Б. БОРИСОВА, Н.Ю. БОРОДИНА

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Нижний Новгород, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать эффективность и безопасность применения бедаквилина на фоне антиретровирусной терапии в режимах лечения больных с сочетанной патологией – ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности и безопасности режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, при лечении пациентов в 2017-2019 гг. В исследование вошло 40 больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную (АРТ) терапию.

Результаты. Лечение туберкулеза у этой категории пациентов, закончивших основной курс химиотерапии, признано эффективным в 70,6%. Эффективность была достоверно выше у пациентов: при сохраненном иммунном статусе (88,9% и 51,6%, $p=0,04$) – за счет снижения доли летальных исходов с 19,4% до 0; при сохраненной чувствительности к фторхинолонам (81,8% и 51,7%, $p=0,08$) – за счет снижения доли неблагоприятных исходов лечения в 3,4 раза (с 31,0% до 9,1%) и доли неоцененных курсов – в 1,9 раза (с 17,2% до 9,1%). Проведенный анализ показал хорошую переносимость бедаквилина, включенного в схемы лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, в сочетании с антиретровирусной терапией. Частота НЯ, связанных с применением бедаквилин-содержащего режима, составила 7,5%. При назначении бедаквилина следует отдавать предпочтение схемам АРВТ, не содержащим ННИОТ и ИП (частота неблагоприятных исходов лечения при назначении бедаквилина в сочетании с ННИОТ в 1,7 раза выше; частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением бедаквилин-содержащего режима в сочетании с ИП в 2,7 раза выше, чем при назначении схем АРВТ без включения ИП (в том числе, связанных с бедаквилином – в 5,2 раза). Частота рецидивов туберкулеза через 1-3 года после эффективного курса химиотерапии с применением бедаквилина на фоне антиретровирусной терапии составила 9,1%.

Ключевые слова: туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, бедаквилин, химиотерапия.

Для цитирования: Борисова С.Б., Бородина Н.Ю. Эффективность и безопасность бедаквилин-содержащих режимов лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 40–49. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-40-49>

Effectiveness and Safety of the Regimens Containing Bedaquiline in Patients with TB and HIV-infection

S.B. BORISOVA, N.YU. BORODINA

Nizhegorodskiy Regional Clinical TB Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

АБСТРАКТ

The objective: to analyze effectiveness and safety of bedaquiline administered concurrently with antiretroviral therapy in treatment regimens for patients with such comorbidities as HIV infection and multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis.

Subjects and Methods. Effectiveness and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in the treatment of patients in 2017-2019 was analyzed. The study included 40 patients with multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB) and HIV infection receiving antiretroviral (ART) therapy.

Results. Treatment of tuberculosis in this category of patients who completed the main course of chemotherapy was found to be effective in 70.6%. The effectiveness was significantly higher in the following patients: those with intact immune status (88.9% and 51.6%, $p=0.04$) due to a significant reduction in the proportion of fatal outcomes from 19.4% to 0; those with preserved susceptibility to fluoroquinolones (81.8% and 51.7%, $p=0.08$) due to a 3.4-fold reduction in the proportion of unfavourable treatment outcomes (from 31.0% to 9.1%) and a 1.9-fold reduction in the proportion of treatment outcomes that could not be evaluated (from 17.2% to 9.1%). The analysis showed good tolerability of bedaquiline included in MDR/XDR-TB treatment regimens in combination with antiretroviral therapy. The frequency of AEs associated with the bedaquiline-containing regimen made 7.5%. When prescribing bedaquiline, preference should be given to ART regimens that do not contain NNRTIs and PIs (the incidence of adverse treatment outcomes when bedaquiline is prescribed in combination with NNRTIs is 1.7 times higher; the incidence of adverse events (AEs) associated with the use of a bedaquiline-containing regimen in combination with PIs is 2.7 times higher than when prescribing ART regimens without PIs (including those associated with bedaquiline – 5.2 times). In 1-3 years after the effective course of chemotherapy with bedaquiline during antiretroviral therapy, tuberculosis relapse rate made 9.1%.

Key words: TB/HIV co-infection, multiple drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, bedaquiline, chemotherapy.

For citation: Borisova S.B., Borodina N.Yu. Effectiveness and safety of the regimens containing bedaquiline in patients with TB and HIV-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 40–49. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-40-49>

Для корреспонденции:

Борисова Светлана Борисовна
E-mail: nokdpolikl@yandex.ru

Correspondence:

Svetlana B. Borisova
Email: nokdpolikl@yandex.ru

Введение

Во всем мире эпидемическая ситуация по туберкулезу (ТБ) остается достаточно сложной и поддерживается миграционными потоками, ростом числа ВИЧ-положительных больных, а также увеличением доли туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Туберкулез является основной причиной смерти людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в 2022 г. он стал причиной 167000 смертей среди ЛЖВ. Риск заболевания ТБ у ЛЖВ в 18 раз выше [18, 22].

По результатам мета-анализа, проведенного Sultana Z.Z. и соавт. (2021 г.), в 54 исследованиях, включающих 430534 больных ТБ, вероятность МЛУ-ТБ в 1,42 раза выше у ВИЧ-положительных пациентов, чем у ВИЧ-отрицательных (ОШ=1,42; ДИ=1,17-1,71, I² = 75,8%). Выше вероятность развития первичного МЛУ-ТБ (ОШ=2,76; ДИ=1,70-4,46, I²=0,00%) и отмечена тенденция к увеличению вероятности МЛУ-ТБ у ЛЖВ старше 40 лет (ОШ=1,56; ДИ=1,17-2,06) [23]. В России также наблюдается увеличение распространения МЛУ-ТБ среди ЛЖВ, что является взаимоотягчающими факторами неблагоприятного течения заболеваний [15, 5].

Эффективность курсов химиотерапии в группе МЛУ-ТБ/ВИЧ+ по данным разных авторов неоднозначна. Так, Bastard M. и соавт. (2018 г.) ретроспективно оценили результаты лечения лекарственно-устойчивого ТБ у МЛУ-ТБ/ВИЧ+ и МЛУ-ТБ/ВИЧ- пациентов, получавших лечение по индивидуальному режиму на основе рекомендаций ВОЗ в семи странах: Абхазии, Армении, Колумбии, Кении, Кыргызстане, Свазиленде и Узбекистане. Установлено, что у МЛУ-ТБ/ВИЧ+ был более высокий уровень летальности (19,0%) против (9,4%) при МЛУ-ТБ/ВИЧ-, однако у МЛУ-ТБ/ВИЧ+ показатель успеха был на 10% выше, чем у МЛУ-ТБ/ВИЧ- (64,0% против 53,2%, $p = 0,007$). Фактором, связанным с неблагоприятным исходом терапии, явилось отсутствие АРТ [16].

По данным Chem E.D. и соавт. (2019 г.), успех лечения был ниже среди МЛУ-ТБ/ВИЧ+ по сравнению с МЛУ-ТБ/ВИЧ-. Соотношение успешного/безуспешного лечения пациентов составляло примерно 2:1 среди МЛУ-ТБ/ВИЧ+ и 3:1 среди МЛУ-ТБ/ВИЧ-. Необходимо быстрое начало АРТ и улучшение приверженности лечению [17]. Анало-

гичные данные получены и на российской популяции пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ+ [4].

Огромная роль в улучшении эффективности лечения у лиц с МЛУ и ШЛУ-ТБ отводится использованию новых противотуберкулезных препаратов, таких, как бедаквилин [9]. Однако данных по эффективности и безопасности лечения пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ+ на фоне антиретровирусной терапии недостаточно [21, 11, 1, 10]. В большинстве работ отражены аспекты эффективности только по окончании интенсивной фазы химиотерапии [14, 2, 3]. Отдаленные результаты химиотерапии пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ наиболее актуальны. В недавнем систематическом обзоре сообщается о более высоких показателях рецидивов ТБ в районах с высокой распространенностью ВИЧ [24], что согласуется с предыдущим систематическим обзором, в котором сообщалось о более высокой частоте рецидивов ТБ у ВИЧ-положительных лиц по сравнению с ВИЧ-отрицательными: 4,5 (3,2-5,8) против 1,9 (1,2-2,7) на 100 человеко-лет [19]. Посттуберкулезные изменения в легких после завершения лечения ТБ вызывают дополнительную озабоченность. Проспективное когортное исследование в Малави показало, что после успешного лечения ТБ у одной трети когорты были обнаружены отклонения от нормы спирометрии, а у 40% — бронхоэктазы. Хотя у ЛЖВ реже возникали острые респираторные заболевания через 1 год после лечения ТБ (12,9% против 21,9%), частота посттуберкулезных заболеваний в этой популяции также была высокой [20]. По литературным данным за 2019 г. установлено, что более чем в половине случаев (58,8%) рецидивы туберкулеза происходят в течение первого года после завершения основного курса лечения. Следовательно, в течение 12 месяцев после перевода в III группу диспансерного наблюдения («клиническое излечение») требуется особое внимание к состоянию пациента как от фтизиатра, так и от самого пациента [4].

Цель исследования

Анализ эффективности и безопасности применения бедаквилина в режимах лечения больных с сочетанной патологией – ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью на фоне антиретровирусной терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования: исследование ретроспективное, несравнительное, описательное. Выполнено на базе ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер». Для анализа использовались сведения из медицинской документации: медицинские карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (учетная форма № 025/у), медицинские карты больного туберкулезом (учетная форма № 081/у), медицинские карты лечения больного туберкулезом (учетная форма № 01-ТБ/у), объединенная база данных бактериологических исследований на туберкулез (WINBACTER-ТБ). Формирование выборки пациентов: проанализированы данные больных с коинфекцией ВИЧ и МЛУ-ТБ, которым в период 2017–2019 гг. назначался бедаквилин.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; установленный диагноз туберкулеза с МЛУ или ШЛУ возбудителя, согласно Приказу № 951 от 29 декабря 2014 г. (устойчивость к изониазиду, рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам) [13]; установленная клинико-рентгенологическая активность туберкулезного процесса; наличие ВИЧ-инфекции. Критерии невключения не запланированы. Контрольная группа не формировалась.

Всем пациентам проводились первичные и контрольные обследования в соответствии с действующими нормативными документами: стандартное клиническое, лабораторное, микробиологическое и рентгенологическое, включающие сбор анамнеза и жалоб; физикальное исследование; общий клинический анализ крови; общий клинический анализ мочи; биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, мочевины); исследование крови на антитела к ВИЧ; рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения (компьютерная или линейная томография); фибробронхоскопия; спирография; микроскопия и посев мокроты на жидкие (автоматизированная система *ВАСТЕС MGIT 960*) и плотные питательные среды для выявления микобактерий туберкулеза (Финн-2, Левенштейна-Йенсена). Определение ЛУ, выделенных МБТ к ПТП, проводили путем посева на плотные и жидкие питательные среды. Изначально всем больным проводили исследование ЛУ МБТ одним из молекулярно-генетических методов: полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени с определением ЛУ к рифампицину, изониазиду и офлоксацину (ООО «Синтол», Москва); методом Xpert® МТВ/Rif (компания «Цефеид», США) с определением ЛУ к рифампицину; методом биологических микрочипов с использованием набора реагентов «ТБ-биочип MDR» и «ТБ-биочип2» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва) с определением ЛУ к ри-

фампицину, изониазиду и офлоксацину. Решение о назначении лечения с применением бедаквилена принималось Центральной врачебной комиссией ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер». Участники получали 400 мг бедаквилена один раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 3 раза в неделю в течение следующих 22 недель в сочетании с базовым режимом (БР) препаратов, назначенным в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата и действующими нормативными документами Минздрава России, регламентирующими лечение больных с МЛУ ТБ. Пациенты получали таблетки бедаквилена строго подконтрольно, после завтрака, запивая водой [13, 8, 6].

Критерии эффективности терапии для оценки результатов применения схем с бедаквиленом определены в Приказе № 50 от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» [12]:

- «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически, микробиологически и рентгенологически» – это пациент с бактериовыделением до начала лечения, полностью прошедший курс лечения, и у него при положительной клинико-рентгенологической динамике подтверждено отсутствие бактериовыделения при посеве и микроскопии;
- «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически и рентгенологически» – пациент без бактериовыделения, полностью прошедший курс химиотерапии, и у него достигнута положительная клинико-рентгенологическая динамика;
- «неэффективный курс химиотерапии» – у пациента сохраняется или появилось бактериовыделение на фоне химиотерапии, а также имеется отрицательная клинико-рентгенологическая динамика;
- «досрочное прекращение химиотерапии» – пациент прервал лечение на 2 месяца и более;
- «смерть» – больной умер во время курса химиотерапии от любой причины;
- «больной выбыл из-под наблюдения» – больной выбыл из-под наблюдения, проводившего химиотерапию учреждения (в другую административную территорию или ведомство), и результат курса химиотерапии неизвестен.

Все данные внесены в электронную таблицу и обработаны с использованием компьютерной программы Microsoft Excel. Применены методы описательной статистики: для относительных величин (долей) указаны 95% доверительные интервалы (95% ДИ); для количественных признаков в случае нормального распределения – среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Результаты исследования

В исследование включено 40 пациентов. Все пациенты являлись постоянными жителями Нижегородской области. Мужчин было 28 [70,0%; 95% ДИ

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, (n=40)

Table 1. General characteristics of the patients included in the study, (n=40)

Признак	Частота		
	абс.	%	95% ДИ
Пол			
Мужской	28	70,0	55,80% – 84,20%
Женский	12	30,0	15,80% – 44,20%
Возраст			
25–35 лет	11	27,5	13,66% – 41,34%
36–44 лет	21	52,5	37,02% – 67,98%
45–60 лет	8	20,0	7,60% – 32,40%
Категории больных на момент назначения бедаквилина			
Впервые выявленные	16	40,0	24,82% – 55,18%
Рецидивы	7	17,5	5,72% – 29,28%
Хроническое течение туберкулеза	17	42,5	27,18% – 57,82%
Из них давность туберкулеза:			
до 5 лет	13	76,5	63,36% – 89,64%
5–10 лет	2	11,8	1,80% – 21,80%
более 10 лет	2	11,8	1,80% – 21,80%
Исходы предыдущих курсов лечения туберкулеза (n=24)			
1 эффективный исход по 1-3 режиму	4	16,7	5,14% – 28,26%
1 эффективный исход по 4 режиму	3	12,5	2,25% – 22,75%
1 неэффективный исход по 1 режиму	3	12,5	2,25% – 22,75%
1 неэффективный исход по 2 режиму	1	4,2	2,02% – 10,42%
1 неэффективный исход по 4 режиму	9	37,5	22,50% – 52,50%
≥2 неэффективных исхода по 4 режиму	4	16,7	5,14% – 28,26%
Иммунный статус пациентов на момент назначения бедаквилина			
<50 кл/мл	5	12,5	2,25% – 22,75%
50-99 кл/мл	6	15,0	3,93% – 26,07%
100-199 кл/мл	9	22,5	9,56% – 35,44%
200-349 кл/мл	11	27,5	13,66% – 41,34%
350-499 кл/мл	7	17,5	5,72% – 29,28%
500 и > кл/мл	2	5,0	1,75% – 11,75%

55,5-84,2], женщин – 12 [30,0%; 95% ДИ 15,2-44,2]. Возраст пациентов от 26 до 58 лет (средний возраст 39,2±1,0 года) (табл. 1).

Преобладали пациенты с хроническим течением туберкулеза – 17 (42,5%), больных с рецидивом было 7 (17,5%), с впервые выявленным туберкулезом – 16 (40,0%). Характеристика туберкулезного процесса представлена на рис. 1 и в табл. 2. Средний срок заболевания у пациентов с хроническим течением туберкулеза (n=17) составил 4,2±1,2 года. Ранее получали лечение по основному курсу 24 пациента [60,0%; 95% ДИ 44,5-75,5]. Из числа ранее леченных: 10 пациентов (41,7%) имели один

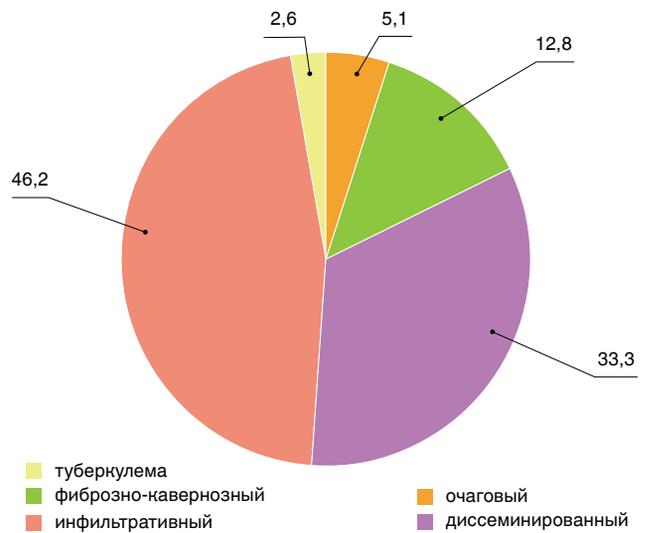


Рис. 1. Клинические формы ТБ легких (%) у пациентов, включенных в исследование (Нижегородская область, 2017–2019 гг.)

Fig. 1. Clinical forms of pulmonary tuberculosis (%) in the patients included in the study (Nizhegorodskaya Oblast, 2017–2019)

Таблица 2. Характеристика туберкулеза у пациентов, получавших бедаквилин, (n=40)

Table 2. Characteristics of tuberculosis in the patients treated with bedaquiline, (n=40)

Признак	Частота		
	абс.	%	95% ДИ
Генерализованный туберкулез			
Только легкие	17	42,5	27,18% – 57,82%
Только внелегочная локализация	1	2,5	2,34% – 7,34%
Легкие + 1 внелегочная локализация	11	27,5	13,66% – 41,34%
Легкие + 2 и более внелегочных локализации	11	27,5	13,66% – 41,34%
Сочетание с плевритом из числа ТБ легких, (n=39)	9	23,1	10,04% – 36,16%
Туберкулез бронхов из числа ТБ легких, (n=39)	5	12,8	2,45% – 23,15%
Клинические формы туберкулеза легких, n=39			
Туберкулема	1	2,6	2,33% – 7,53%
Очаговый	2	5,1	1,72% – 11,92%
Фиброзно-кавернозный	5	12,8	2,45% – 23,15%
Диссеминированный	13	33,3	18,69% – 47,91%
Инfiltrативный	18	46,2	30,75% – 61,65%
Распространенность легочного процесса, n=39			
Двустороннее поражение	23	59,0	43,76% – 74,24%
Одностороннее поражение более доли	2	5,1	1,72% – 11,92%
Одностороннее поражение менее доли	14	35,9	21,03% – 50,77%
Деструкция легочной ткани, n= 23 (59,0%)			
Полости в одном легком	9	39,1	23,98% – 54,22%
Полости в обоих легких	14	60,9	45,78% – 76,02%

неэффективный исход лечения с применением препаратов резервного ряда, 4 (16,7%) – два и более неэффективных исхода лечения с применением препаратов резервного ряда.

Как видно из табл. 2, у 22 (55,0%) пациентов имела место генерализация туберкулезного процесса: 2 локализации туберкулеза были у 11 пациентов (27,5%), 3 и более локализаций – у 11 (27,5%). У 1 пациента (2,5%) имел место туберкулезный спондилит без наличия активных специфических изменений в легочной ткани. Туберкулезные изменения в легких были у 39 (97,5%) пациентов, изолированное поражение легких выявлено у 17 (42,5%) больных. Большинство пациентов имели низкий иммунный статус с уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл – 31 (77,5%), в том числе у 11 пациентов (27,5%) уровень CD4-лимфоцитов был менее 100 кл/мкл. Средний уровень CD4-лимфоцитов на момент начала лечения туберкулеза с применением бедаквилина составил $234,0 \pm 28,1$ кл/мкл [95% ДИ 225,29-242,71] (табл. 1). Всем пациентам на момент включения бедаквилина была назначена антиретровирусная терапия по стандартным схемам. Из них 36 пациентов получали комбинацию 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ): тенофовир/ламивудин (27 чел.), зидовудин/ламивудин (7 чел.), абакавир/ламивудин и фосфазид/ламивудин (по 1 чел.); с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ): эфавиренз (35 чел.), невирапин (1 чел.); 3 пациентам была назначена комбинация 2 НИОТ (абакавир/ламивудин) с ингибиторами протеазы (ИП): лопинавир/ритонавир (2 чел.), саквинавир/ритонавир (1 чел.); 1 пациенту была назначена комбинация 2 НИОТ (тенофовир/ламивудин) с ингибитором интегразы (ИИ) (долутеграви). В последующем 8 пациентам ННИОТ (все получали эфавиренз) был заменен на ИП (лопинавир/ритонавир (5 чел.), атазанавир (2 чел., в том числе в комбинации с ритонавиром – 1), дарунавир/ритонавир (1 чел.).

У 37 пациентов определение лекарственной чувствительности МБТ проводилось на плотных и жидких питательных средах к следующим препаратам: изониазид (H), рифампицин (R), стрептомицин (S), этамбутол (E), канамицин (Km), амикацин (Am), капреомицин (Cm), офлоксацин (Ofx), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), аминосалициловая кислота (PAS), линезолид (Lzd). У 3 пациентов в связи с отсутствием роста культуры множественная лекарственная устойчивость выявлена молекулярно-генетическими методами.

У всех пациентов имела место множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза: у 37 микобактерии туберкулеза были обнаружены в мокроте, у 3 – в операционном материале. Из 37 бактериовыделителей у 17 (45,9%)

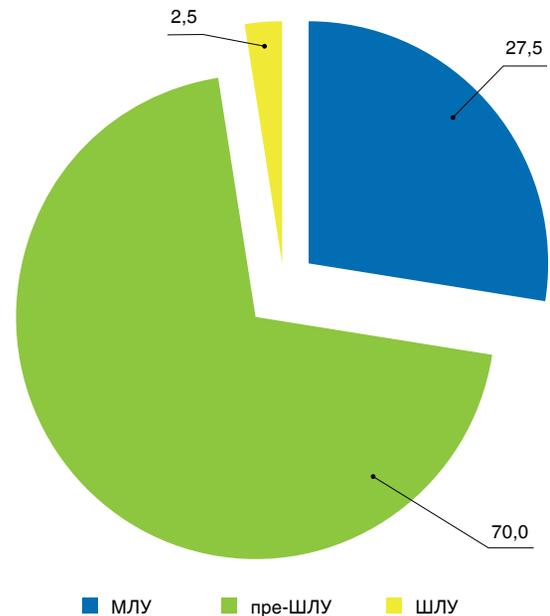


Рис. 2. Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов, включенных в исследование и получавших бедаквилин

Fig. 2. Drug resistance profiles of the patients included in the study and treated with bedaquiline

имело место массивное бактериовыделение: кислотоустойчивые микобактерии были обнаружены в мокроте методом бактериоскопии. Спектр лекарственной устойчивости МБТ представлен на рис. 2. Устойчивость к линезолиду в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам имела место у 1 (2,5%) человека. У большинства пациентов была пре-ШЛУ – 28 (70,0%) (в том числе у 19 – в сочетании с устойчивостью к инъекционным препаратам). У 11 (27,5%) больных чувствительность к фторхинолонам была сохранена (из них у 3 имела место устойчивость к инъекционным препаратам).

Сопутствующие заболевания были у 38/40 (95,0%) пациентов, в том числе 2 и более – у 29 (76,3%). Частота встречаемости сопутствующей патологии представлена на рис. 3. Хронический гепатит С был у 29 (72,5%) пациентов, тугоухость – у 17 (42,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 13 (32,5%), поражение сердечно-сосудистой системы – у 13 (32,5%).

Формирование режимов химиотерапии. Формирование схем лечения осуществляли по результатам теста на лекарственную чувствительность в соответствии с действующими нормативными документами [21]. У всех пациентов схема лечения включала 5-6 химиопрепаратов. Частота использования препаратов представлена на рис. 4. В схемы чаще всего были включены циклосерин/теризидон, линезолид и фторхинолоны (92,5; 70,0; 70,0% соответственно).

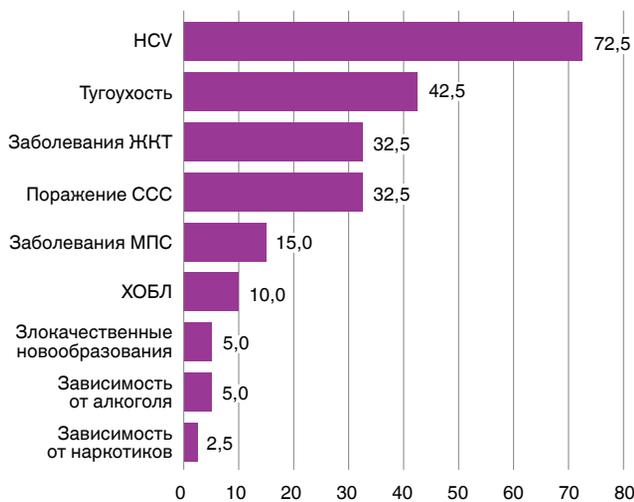


Рис. 3. Спектр сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследование и получавших бедаквилин

Fig. 3. Profile of comorbidities in the patients included in the study and treated with bedaquiline

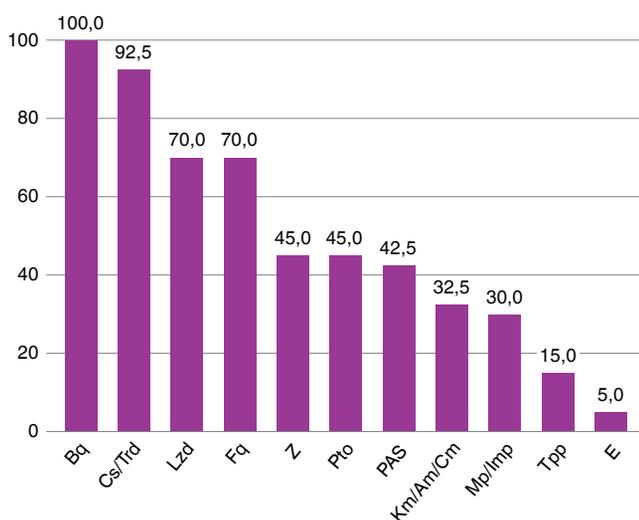


Рис. 4. Частота использования в схемах химиотерапии препаратов у пациентов, включенных в исследование и получавших бедаквилин

Fig. 4. Frequency of use of certain drugs in chemotherapy regimens in the patients included in the study and treated with bedaquiline

Результаты лечения

Исходы курсов химиотерапии представлены в табл. 3. Исход «эффективный курс» химиотерапии был зарегистрирован у 24/40 (60,0%) пациентов. Негативный исход лечения (неэффективный курс + смерть от ВИЧ и/или ТБ) выявлен у 10 (25,0%) больных. Еще у 6 (15,0%) пациентов исход не мог быть оценен из-за досрочного прекращения химиотерапии или смерти от других причин. Таким образом, среди пациентов, закончивших основной курс

Таблица 3. Исходы основного курса лечения у пациентов, включенных в исследование и получавших бедаквилин, (n=40)

Table 3. Outcomes of the main course of treatment in the patients included in the study and treated with bedaquiline, (n=40)

Исход	абс.	%	95% ДИ
Эффективный курс	24	60,0	44,5%–75,4%
Неэффективный курс	7	17,5	5,5%–29,5%
Досрочное прекращение химиотерапии	3	7,5	0–15,8%
Смерть от ВИЧ с проявлениями ТБ	3	7,5	0–15,8%
Смерть от других причин	3	7,5	0–15,8%
Итого	40	100,0	

лечения, эффективным курс был признан у 24/34 (70,6%).

Из 6 пациентов, у которых курс не закончен и потому не оценен, были следующие причины (данные по 3 больным) – смерть у 1 пациента через 10 месяцев лечения в результате желудочно-кишечного кровотечения, у 1 – смерть от прогрессирования сопутствующего рака легкого, 1 пациент умер через 21 месяц после лечения от отравления наркотическими веществами. У этих 3 пациентов на момент смерти имела место положительная клиничко-рентгенологическая динамика по туберкулезному процессу с негативацией мокроты всеми методами.

Кроме этого, были проанализированы результаты лечения в зависимости от степени иммуносупрессии (табл. 4). У пациентов с иммунным статусом (CD4+ ≥350кл/мкл) исходы основного курса лечения оказались лучше по всем показателям. При этом разница частоты в исходе «эффективный курс» составила 88,9% при CD4+ ≥350кл/мкл против 51,6% при CD4+ <350кл/мкл и была статистически значимой (табл. 4).

Таблица 4. Исходы основного курса лечения пациентов, включенных в исследование, в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов, (n=40)

Table 4. Outcomes of the main course of treatment in the patients included in the study depending on CD4+ count, (n=40)

Исход	≥350кл/мкл(n=9)	<350кл/мкл(n=31)	p
Эффективный курс	8 (88,9%)	16 (51,6%)	0,04
Неэффективный курс	1 (11,1%)	6 (19,4%)	0,57
Досрочное прекращение химиотерапии	–	3 (9,7%)	0,33
Смерть	–	6 (19,4%)	0,01

Также была оценена эффективность лечения в зависимости от наличия устойчивости МБТ к фторхинолонам и при совместном применении бедаквиллина с индукторами СУРЗА4 – ННИОТ: эфавиренз

Таблица 5. Эффективность лечения пациентов, включенных в исследование, в зависимости наличия устойчивости в фторхинолонам (Fq+) и при совместном применении бедаквилина с индукторами СУРЗА4 (ННИОТ+), (n=40)

Table 5. Treatment effectiveness of the patients included in the study depending on the presence of resistance to fluoroquinolones (Fq+) and when bedaquiline was used together with СУРЗА4 inducers (NNRTI+), (n=40)

Исход	Fq+ (n=29)	Fq- (n=11)	p	ННИОТ+ (n=28)	ННИОТ- (n=12)	p
Эффективный курс	15 (51,7%)	9 (81,8%)	0,08	16 (57,1%)	8 (66,7%)	0,57
Неэффективный курс+смерть от ВИЧ с проявлениями ТБ	9 (31,0%)	1 (9,1%)	0,15	8 (28,6%)	2 (16,7%)	0,43
Исход не оценен	5 (17,2%)	1 (9,1%)	0,52	4 (14,3%)	2 (16,7%)	0,85

был включен в схему АРВТ у 27 пациентов, и у 1 в схеме был невидан (табл. 5).

Как видно из табл. 5, при сохраненной чувствительности МБТ к фторхинолонам лечение было закончено эффективно у 9 из 11 пациентов (81,8%) против 51,7% (15 из 29) при выявлении устойчивости к фторхинолонам, $p=0,08$. Более низкая эффективность лечения при наличии устойчивости МБТ к фторхинолонам обусловлена увеличением доли как негативного исхода лечения (31,0% против 9,1%, $p=0,15$), так и доли случаев, когда оценить исход не представлялось возможным из-за досрочного прекращения лечения и смерти от причин, не связанных с прогрессированием туберкулеза (17,2% против 9,1%, $p=0,52$). В связи с уменьшением содержания бедаквилина в плазме крови при совместном применении с индукторами СУРЗА4 доля негативных исходов лечения у пациентов в схеме АРТ с использованием ННИОТ оказалась выше (28,6% против 16,7% у пациентов, получавших схему АРТ: 2 НИОТ+ИП или ИИ, $p=0,43$). При этом частота случаев не оцененного исхода различалась незначительно: 14,3% и 16,7%, $p=0,85$.

Мониторинг нежелательных явлений. Нежелательные явления (НЯ) в процессе химиотерапии были выявлены у 22/40 (55,0%) пациентов, из них 16 человек бедаквилин переносили удовлетворительно, и препарат из схем не исключался. Отмена бедаквилина потребовалась 6 пациентам. В 2 случаях из-за неудовлетворительной переносимости отменялась вся схема лечения, и было невозможно выявить какой препарат был «виновником» НЯ: у одного пациента после купирования НЯ лечение с применением бедаквилина было продолжено, у другого – после 2 недель все лечение было отменено по медицинским показаниям (причинно-следственной связи (ПСС) развития НЯ с применением бедаквилина не установлено). У 2 пациентов на 12-ой и 20-ой неделе лечения было отмечено удлинение интервала QT свыше 500 мс, что потребовало отмены бедаквилина. У 1 пациента через 10 недель лечения было отмечено появление головной боли и болей в суставах – бедаквилин был исключен из схемы в связи с отказом пациента продолжать лечение с его применением. У 1 пациента, получавшего в схеме бедаквилин и моксифлоксацин, через 1 ме-

сяц лечения было отмечено появление нарушения сердечного ритма, после кратковременной отмены бедаквилина и моксифлоксацина НЯ были купированы, и лечение было продолжено с применением бедаквилина без фторхинолонов. Таким образом, общая частота НЯ, связанных с применением бедаквилина, составила 7,5% (3 из 40), то есть у этих пациентов препарат не был возобновлен в терапии, возможно, эффект обусловлен результатом взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

Согласно инструкции, при совместном применении бедаквилина и ингибиторов цитохрома Р450 3А4 (СУРЗА4), к которым относятся ИП, экспозиция бедаквилина может повыситься, что может повлечь потенциальный риск возникновения НЯ за счет увеличения его терапевтического действия [6]. Проанализирована переносимость бедаквилина при совместном назначении с ИП: ритонавир был включен в схему АРТ у 10 пациентов, у 1 – в схеме был атазанавир. Общая частота случаев отмены бедаквилина при совместном назначении с ИП была в 2,7 раза выше, чем при сочетании с другими схемами АРТ (27,3% и 10,3% соответственно). Частота возникновения НЯ при применении бедаквилина и ИП была выше в 5,2 раза (18,2% и 3,5% соответственно). Однако, учитывая малый размер выборки, различия были статистически незначимы (табл. 6).

Таблица 6. Частота НЯ при разных режимах АРТ (ИП+/-) и бедаквилина, (n=40)

Table 6. Frequency of AEs with different ART regimens (PI+/-) and bedaquiline, (n=40)

Число случаев отмены бедаквилина	Схема с ИП (n=11)	Схема без ИП (n=29)	p
Общее число случаев отмены бедаквилин-содержащего режима	3 (27,3%)	3 (10,3%)	0,18
НЯ, связанные с применением бедаквилина	2 (18,2%)	1 (3,5%)	0,11

Отдаленные результаты лечения

Отдаленные результаты лечения были оценены у 22 из 24 пациентов, закончивших лечение с эффектом. У 2 пациентов оценить отдаленный исход не представлялось возможным: 1 умер от цирроза

печени через 2 года после окончания лечения, у 1 имел место суицид через 1 год после окончания лечения. Оба пациента к фтизиатру после окончания курса химиотерапии не обращались, но при аутопсии в обоих случаях данных за активный туберкулез выявлено не было. Еще 2 пациента были обследованы через 1 год после окончания основного курса химиотерапии – данных за рецидив туберкулеза не выявлено, и через 1,5-2 месяца после обследования оба умерли от причин, не связанных с туберкулезом. Остальные 20 пациентов были обследованы через 1,5-3 года после окончания лечения. Рецидив туберкулеза выявлен у 2 пациентов, что составило 9,1% (2 из 22), что меньше, чем при применении режимов без бедаквилаина у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза (11,9%) [8].

Заключение

Лечение сложной категории пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза признано эффективным в 70,6% случаев среди пациентов, закончивших основной курс химиотерапии. При применении режимов химиотерапии с включением бедаквилаина при лечении больных ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам, а также при лечении МЛУ/ШЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и сохраненным иммунным статусом был достигнут критерий эффективности лечения 80,0%.

Эффективность курсов химиотерапии с включением бедаквилаина у больных ВИЧ-инфекцией и МЛУ/ШЛУ-ТБ значительно выше при сохраненном иммунном статусе (88,9% и 51,6%) за счет значительного снижения доли летальных исходов с 19,4% до 0. Эффективность курсов химиотерапии с включением бедаквилаина у больных коинфекцией ВИЧ и МЛУ/ШЛУ-ТБ выше при сохраненной чувствительности к фторхинолонам (81,8% и 51,7%) за счет снижения доли неблагоприятных исходов лечения в 3,4 раза (с 31,0% до 9,1%), доли неоцененных курсов – в 1,9 раза (с 17,2% до 9,1%).

Проведенный анализ показал удовлетворительную переносимость и безопасность применения бедаквилаина в режимах лечения больных с ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ. Частота НЯ, связанных с применением бедаквилаина, составила 7,5%. При назначении бедаквилаина следует отдавать предпочтение схемам АРТ без включения ННИОТ (эфаверенз/невирапин) и ИП (ритонавир/лопинави/саквинавир), в связи с тем, что частота НЯ при сочетании с ИП в 2,7 раза выше, чем без него (в том числе, связанных с бедаквилином – в 5,2 раза), а частота неблагоприятных исходов лечения при назначении бедаквилаина в сочетании с ННИОТ в 1,7 раза выше, чем без него. Частота рецидивов туберкулеза через 1-3 года после эффективного завершения курса химиотерапии с применением бедаквилаина на фоне антиретровирусной терапии составила 9,1%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласаниянц Г. С. Опыт использования бедаквилаина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49-54.
2. 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 бедаквилаина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>
3. Данилова Т.И., Корнеев Ю.В., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилаина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56-62.
4. Дегтярева С.Ю., Зимина В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 33-40.
5. Загдын З.М., Чжао И., Соколович Е.Г., Яблонский П.К. МЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 27-32.

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. 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.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>
3. Danilova T.I., Korneev Yu.V., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu. Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 9, pp. 56-62. (In Russ.)
4. Degtyareva S.Yu., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Volchenkov G.V. Safety and efficacy of multiple drug resistant tuberculosis treatment in patients with different HIV statuses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 1, pp. 33-40. (In Russ.)
5. Zagdyn Z.M., Zhao Y., Sokolovich E.G., Yablonskiy P.K. MDR tuberculosis and HIV infection in the North Western Federal District. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 27-32. (In Russ.)

6. Инструкция по медицинскому применению препарата Сиртуро. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=38ba7643-e4bd-40fb-9079-f54cb2ab0046 [Дата доступа 21.05.2024].
7. Казенный Б.Я., Киселева Ю.Ю., Кирьянова Е.В. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез // Туберкулез и социально – значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 68-69.
8. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», Москва, 2022 URL: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv.-minzdravom-rossii.pdf?ysclid=m2ewrqrcg705249243> [Дата доступа 14.06.2024].
9. Морозова Т.И., Докторов Н.П., Отпущенникова О.Н., Николенко Н.Ю. Бедаквлин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 90-96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>
10. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторов Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 235-248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>
11. 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 // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 53-58.
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 50 от 13 февраля 2004 года «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» URL: <https://base.garant.ru/12134728/?ysclid=m2ewysinic91403051> [Дата доступа 10.09.2024].
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 951 от 29 декабря 2014 года «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/?ysclid=m2ex1uesio666937777> [Дата доступа 10.09.2024].
14. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докорова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилена в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>
15. Филинюк О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э., Голубчиков П.Н., Попело Ю.С., Добкина М.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 45-51.
16. Bastard M., Sanchez-Padilla E., du Cros P., Khamraev A.K., Parpieva N., Tillyashaykov M., Hayrapetyan A., Kimenye K., Khurkhumal S., Dlamini T., Perez SF, Telnov A., Hewison C., Varaine F., Bonnet M. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0193491. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0193491>
17. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect Dis. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 723. <http://doi.org/10.1186/s12879-019-4317-4>
18. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> [Accessed 02.09.2024].
19. Korenromp E.L., Scano F., Williams B.G., et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review // Clin Infect Dis. – 2003. – № 37. – P. 101-112.
20. Meghji J., Lesosky M., Joekes E., et al. Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: a prospective cohort study // Thorax. – 2020. – № 75. – P. 269-278.
21. 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.
22. Sullivan A., Nathavitharana R.R. Addressing TB-related mortality in adults living with HIV: a review of the challenges and potential solutions // Ther Adv Infect Dis. – 2022. – Vol. 18, № 9. – P. 20499361221084163. <http://doi.org/10.1177/20499361221084163>
6. Guidelines for medical use of Sirturo. (In Russ.) Available: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=38ba7643-e4bd-40fb-9079-f54cb2ab0046 Accessed May 21, 2024.
7. Kazenny B.Ya., Kiseleva Yu.Yu., Kiryanova E.V. Immediate and long-term results of treatment of patients with TB/HIV co-infection. *Tuberkulez i Sotsialno Znachimyye Zabolevaniya*, 2018, no. 3, pp. 68-69. (In Russ.)
8. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Moscow, 2022. Available: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv.-minzdravom-rossii.pdf?ysclid=m2ewrqrcg705249243> Accessed June 14, 2024
9. Morozova T.I., Doktorova N.P., Otpuschennikova O.N., Nikolenko N.Yu. Bedaquiline in the treatment of extensive drug resistant tuberculosis. *Meditinsky Soviet*, 2022, vol. 16, no. 4, pp. 90-96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>
10. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoeconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika, Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 235-248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>
11. 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.)
12. Edict no. 50 by RF MoH as of February 13, 2004 On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. (In Russ.) Available: <https://base.garant.ru/12134728/?ysclid=m2ewysinic91403051> Accessed September 10, 2024.
13. Edict no. 951 by RF MoH as of December 29, 2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/?ysclid=m2ex1uesio666937777> Accessed September 10, 2024.
14. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>
15. Filinyuk O.V., Alliluyev A.S., Amichba D.E., Golubchikov P.N., Popelo Yu.S., Dobkina M.N. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 45-51. (In Russ.)
16. Bastard M., Sanchez-Padilla E., du Cros P., Khamraev A.K., Parpieva N., Tillyashaykov M., Hayrapetyan A., Kimenye K., Khurkhumal S., Dlamini T., Perez SF, Telnov A., Hewison C., Varaine F., Bonnet M. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 3, pp. e0193491. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0193491>
17. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 723. <http://doi.org/10.1186/s12879-019-4317-4>
18. Global tuberculosis report 2023. Geneva, World Health Organization, 2023. Available: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> Accessed September 02, 2024.
19. Korenromp E.L., Scano F., Williams B.G. et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, no. 37, pp. 101-112.
20. Meghji J., Lesosky M., Joekes E. et al. Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: a prospective cohort study. *Thorax*, 2020, no. 75, pp. 269-278.
21. 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.
22. Sullivan A., Nathavitharana R.R. Addressing TB-related mortality in adults living with HIV: a review of the challenges and potential solutions. *Ther. Adv. Infect. Dis.*, 2022, vol. 18, no. 9, pp. 20499361221084163. <http://doi.org/10.1177/20499361221084163>

23. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J., Akhlak-Ul-Islam M., Khan M.H.R., Ahmed S., Hawlader D.H., Hossain A. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21, P. – P. 51. <http://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2>
24. Vega V., Rodríguez S., Van der Stuyft P., et al. Recurrent TB: a systematic review and meta-analysis of the incidence rates and the proportions of relapses and reinfections // *Thorax.* – 2021. – № 76. – P. 494-502.
23. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J., Akhlak-Ul-Islam M., Khan M.H.R., Ahmed S., Hawlader D.H., Hossain A. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.*, 2021, vol. 21, pp. 51. <http://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2>
24. Vega V., Rodríguez S., Van der Stuyft P. et al. Recurrent TB: a systematic review and meta-analysis of the incidence rates and the proportions of relapses and reinfections. *Thorax*, 2021, no. 76, pp. 494-502.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
603093, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198
Тел.: + 7 (831) 234-05-04*

Борисова Светлана Борисовна
*Заместитель главного врача по медицинской помощи
в амбулаторных условиях
E-mail: nokrpolikl@yandex.ru*

Бородина Наталья Юрьевна
*Главный врач
E-mail: noptd@yandex.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Nizhegorodskiy Regional Clinical
TB Dispensary
198 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603093
Phone: + 7 (831) 234-05-04*

Svetlana B. Borisova
*Deputy Head Physician
for Out-Patient Medical Care
Email: nokrpolikl@yandex.ru*

Natalya Yu. Borodina
*Head Physician
Email: noptd@yandex.ru*

Поступила 03.06.2024

Submitted as of 03.06.2024