



Эффективность и безопасность комбинированной терапии, включающей бедаквилин, у мультиморбидного ВИЧ-положительного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Е. М. ЖУКОВА¹, Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБОУВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение эффективного лечения мультиморбидного ВИЧ-положительного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Показаны современные подходы к лечению, оптимальные режимы химиотерапии, включающие бедаквилин.

При лечении пациентов с сочетанием инфекционных заболеваний, имеющих хроническое течение (туберкулез, ВИЧ-инфекция, парентеральные гепатиты), и онкологической патологией (рак почки) необходимо межведомственное взаимодействие специалистов (фтизиатров, инфекционистов, онкологов), с тем чтобы формировать успешные схемы лечения с учетом высокой коморбидности и риска развития побочных реакций на препараты при их сочетании и правильно выбрать момент для успешного проведения операции.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия, рак почки

Для цитирования: Жукова Е. М., Кульчавеня Е. В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии, включающей бедаквилин, у мультиморбидного ВИЧ-положительного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 53-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-53-58>

Efficacy and Safety of Combination Therapy with Bedaquiline in a Multimorbid HIV Positive Patient with Multiple Drug Resistant Tuberculosis

Е. М. ZHUKOVA¹, Е. В. KULCHAVENYA^{1,2}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical observation of the effective treatment of a multimorbid HIV positive patient with multiple drug resistant tuberculosis. It demonstrates modern approaches to treatment and optimal chemotherapy regimens containing bedaquiline.

In the treatment of patients with a combination of chronic infectious diseases (tuberculosis, HIV infection, parenteral hepatitis) and oncological pathology (kidney cancer), interdepartmental interaction of specialists (phthisiologists, infectious disease specialists, and oncologists) is needed in order to compile successful treatment regimens taking into account multiple comorbidities and the risk of adverse reactions to drug combinations and choose the right time to perform a successful surgery.

Key words: tuberculosis, HIV infection, multiple drug resistance, chemotherapy, kidney cancer

For citations: E. M. Zhukova, E. V. Kulchavenya Efficacy and safety of combination therapy with bedaquiline in a multimorbid HIV positive patient with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 53-58 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-53-58>

Для корреспонденции:
Жукова Елена Михайловна
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Correspondence:
Elena M. Zhukova
Email: zhukovaem@ngs.ru

Сибирский федеральный округ (СФО) остается неблагоприятным по туберкулезу и по распространенности ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) среди всех округов Российской Федерации (РФ). В СФО в 2020 г. среди впервые зарегистрированных больных туберкулезом 36,9% имели ВИЧ-и, среди контингентов увеличилась доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-и. Практически все показатели, отражающие эффективность лечения больных туберкулезом, в СФО ниже, чем в РФ [6, 8].

Одним из путей улучшения результатов лечения туберкулеза является применение современных

противотуберкулезных препаратов (ПТП). Согласно российским и международным рекомендациям, при формировании схемы лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ), в том числе при сочетании с ВИЧ-и, основным препаратом является бедаквилин (Bq) [7, 11, 18]. Опыт применения бедаквилена для лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-и пока невелик, актуальными являются вопросы межлекарственного взаимодействия, поскольку, кроме ПТП, пациенты принимают антиретровирусную терапию (АРТ), препараты для

лечения/профилактики оппортунистических инфекций [1, 3, 9, 16].

Приводим случай эффективного лечения туберкулеза множественных локализаций с МЛУ у ВИЧ-положительного мультиморбидного пациента.

Клиническое наблюдение. Пациент Т., 1987 года рождения, поступил в Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза (ННИИТ) 19.08.2020 г. с жалобами на повышение температуры в вечерние часы до 37,4°C, боль в поясничном отделе позвоночника, боль в области крестцово-подвздошного сочленения, в левом тазобедренном суставе, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, на похудение на 20 кг за последний год.

Анамнез жизни: контакт с больным туберкулезом не установлен, в местах лишения свободы не был. В настоящее время не курит, употребление алкоголя, наркотиков отрицает. Не женат, образование высшее, работает менеджером. Сопутствующие заболевания: в 2007 г. – пластика пупочной грыжи, в 2008 г. диагностированы хронический вирусный гепатит С (ХВГС) и ВИЧ-и, у инфекциониста не наблюдался. В 2018 г. – склеротерапия по поводу варикозной болезни нижней левой конечности. В августе 2019 г. появилась боль в поясничной области, по поводу чего в октябре 2019 г. проведено ультразвуковое исследование (УЗИ), выявлено образование левой почки, была предложена нефрэктомия.

В онкологическое отделение поступил 23.07.2020 г., в ходе подготовки к операции консультирован инфекционистом, который установил диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования» и назначил антиретровирусную терапию (тенофовир, ламивудин, калидовир). В анализах крови CD4 – 411 кл/мкл, вирусная нагрузка – 1 500 кл/мл.

Поскольку у пациента сохранялись субфебрилитет, общая слабость и повышенная потливость, ему 24.07.2020 г. выполнили компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК). В нижней доле левого легкого, в основном в С₆, выявили множественные мелкоочаговые тени, паравертебрально – небольшое количество выпота. Выписан из онкологического отделения 29.07.2020 г. с рекомендацией обследования у фтизиатра. Обратился в противотуберкулезный диспансер 4.08.2020 г. При исследовании мокроты методом люминесцентной микроскопии выявлены микобактерии туберкулеза (МБТ), методом GeneXpert обнаружена устойчивость МБТ к рифампицину. Установлен диагноз «инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого; туберкулезный левосторонний костодиафрагмальный плеврит, МБТ+, устойчивость к R». Для лечения направлен в ННИИТ.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Питание пониженное, индекс массы тела 20,7. Пальпируется левый надключичный лимфоузел размером около 0,5 см, подвижный, не спаянный с

кожей, чувствительный при пальпации, кожные покровы над ним не изменены. Остальные периферические лимфоузлы не увеличены. Мышечная система развита умеренно, паравертебральные мышцы умеренно напряжены, болезненны при пальпации в поясничном отделе позвоночника, больше слева. Пациент передвигается при помощи тросточки.

Форма грудной клетки правильная, деформации нет. При аускультации дыхание над нижними отделами левого легкого ослабленное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений – 18 в 1 мин. Тоны сердца ясные ритмичные. Шумы не выслушиваются. Пульс – 70 уд/мин. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, покрыт беловатым налетом. В околопупочной области – послеоперационные рубцы. Живот правильной формы, не увеличен. При пальпации мягкий безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, плотноватой консистенции, при пальпации безболезненна. Селезенка не увеличена. Стул без особенностей. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Лабораторное обследование от 20.08.2020 г.: в крови повышение СОЭ (80 мм/ч), АЛТ и АСТ (142,3 и 90 ед/л соответственно), мочевого кислоты (791 мкмоль/л). Уровень С-реактивного белка (СРБ) – 19,4 мг/л. Анализ мочи – в норме. На электрокардиограмме (ЭКГ): ритм – синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 76 в 1 мин. Умеренные изменения миокарда, интервал QTc = 410 мс. В мокроте при бактериоскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, методом полимеразной цепной реакции выявлена ДНК МБТ с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину (НР).

При бронхоскопии выявлен туберкулез нескольких бронхов левого легкого [главного бронха (ЛГБ), верхнедолевого (ЛВДБ), нижнедолевого (ЛНДБ) и 6-го сегментарного бронха (В₆)] в форме бронхонодулярных свищей.

При КТ ОГК от 19.08.2020 г.: в нижней доле левого легкого в прикорневом отделе визуализировалась зона консолидированной легочной ткани с неровными нечеткими границами, размером 112 × 68 × 24 мм, распространяющаяся от центра левого корня паравертебрально до наддиафрагмальных отделов. В С₆, С₁₀ левого легкого видны множественные диффузно расположенные мелкие и среднего размера очаги с неровными и нечеткими границами с тенденцией к слиянию. В С₈ левого и правого легких имелись единичные мелкие очаги с признаками умеренно выраженной перифокальной инфильтрации. В С₂ правого легкого обнаружен единичный мелкий кальцинат. Жидкости в плевральных полостях нет.

По данным КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием: почки находятся в типичном месте, размеры их не увеличены, контуры ровные четкие. Паранефральная клетчатка не изменена. Экскреторная функция почек сохранена.

Контрастирование чашечно-лоханочной системы в отсроченную фазу достаточное, симметричное. Лоханки не расширены. Мочеточники не расширены, имеют обычный ход. Слева в верхнем полюсе почки определяется объемное образование размером $42 \times 49 \times 42$ мм с четкими ровными контурами неоднородной плотности от +26 до +38 ед. НУ. Образование отдавливает верхнюю группу чашечек. Заключение по КТ: признаки объемного образования верхнего полюса левой почки, более характерные для ангиомиолипомы почки.

При рентгенографии костей таза и тазобедренных суставов отмечены краевые костные разрастания седалищных бугров и передней нижней ости подвздошной кости слева.

При видеоэзофагогастродуоденоскопии выявлены нефиксированная кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, эритематозная гастропатия с дуоденогастральным рефлюксом.

По совокупности данных обследования был установлен клинический диагноз «инfiltrативный туберкулез нижней доли левого легкого. Туберкулезный плеврит слева в фазе рассасывания. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулез бронхов ЛГБ, ЛВДБ, ЛНДБ, V_6 в форме бронходулярных свищей. МБТ+. МЛУ (НР). Злокачественное новообразование левой почки? Сложная киста левой почки 4-й ст. ХВГС умеренной степени активности. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастрит, вне обострения. Варикозная болезнь нижних конечностей, состояние после оперативного лечения. Гиперметропия обоих глаз. Ангиопатия сетчатки. Энцефалопатия сложного генеза, гипертензионный синдром, компенсированный. Дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника. Межпозвоночный остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Двусторонний сакроилеит. Люмбагия. Оссификаты седалищных бугров и передней нижней ости подвздошной кости слева».

По решению ВК 21.08.2020 г. назначено лечение по IV режиму химиотерапии (РХТ): Vq по схеме 2 нед. 400 мг ежедневно, далее с 3-й по 24-ю нед. – 200 мг 3 раза в неделю, линезолид (Lzd) 0,6 г, ПАСК (PAS) 8,0 г, левофлоксацин (Lfx) 1,0 г, циклосерин (Cs) 0,75 г. Патогенетическая и симптоматическая терапия: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), витамины, гепатопротектор (адemetионин), аллопуринол, ингибитор протонного насоса (омепразол), миорелаксанты (мидокалм, сирдалуд), анальгин, парацетамол. Рекомендовано выполнить нефрэктомия слева через 2 мес. химиотерапии. Полученное из диспансера сообщение об обнаружении лекарственной чувствительности МБТ к стрептомицину, изониазиду, рифампицину в результате теста лекарственной чувствительности, выполненного посевом на жидкие среды, не потребовало коррекции противотуберкулезной терапии. Через 3 нед. лечения отметили нормализацию пече-

ночных проб, уровня СРБ и мочевой кислоты, снижение СОЭ до 45 мм/ч. Переносимость проводимой комбинированной терапии была хорошей.

Через 2 мес. лечения в ННИИТ появились боль в левой подлопаточной области при глубоком вдохе, слабость, сохранялись субфебрильная температура тела, боль в позвоночнике, суставах, 22.10.2020 г. зарегистрировано появление прожилок крови в мокроте, назначена гемостатическая терапия. На КТ ОГК от 16.10.2020 г. (рис. 1) зарегистрирована отрицательная динамика в виде появления жидкости в плевральной полости слева, нарастания перифокальной инфильтрации вокруг очагов в нижней доле левого легкого. По данным УЗИ плевральной полости: в левой плевральной полости определялась свободная жидкость в небольшом количестве. В общем и биохимическом анализах крови отметили повышение уровня СРБ (14,1 мг/л) и СОЭ до 80 мм/ч. На ЭКГ: ритм – синусовый, ЧСС – 75 в 1 мин. Умеренные изменения миокарда, интервал QTc = 408 мс. Плановое хирургическое лечение – нефрэктомия слева – отложено до стабилизации процесса в легком.



Рис. 1. Пациент Т. КТ органов грудной клетки от 16.10.2020 г. Описание в тексте

Fig. 1. Patient T. Chest CT as of 16.10.2020. Described in the text

Через 4 мес. на фоне проводимой комбинированной терапии – противотуберкулезной химиотерапии, включающей бедаквилин, и АРТ – отметили положительную динамику туберкулезного процесса, нормализацию самочувствия, купирование симптомов интоксикации. Прекращение бактериовыделения методом бактериоскопии зарегистрировано через 1 мес. лечения, методом посева – через 2 мес. Учитывая потенциально кардиотоксическое побочное действие бедаквилина, особенно в сочетании с фторхинолонами, проводили тщательное мониторирование ЭКГ и электролитов крови. При контро-

ле от 24.12.2020 г. уровень электролитов в норме, на ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 66 в 1 мин. Умеренные изменения миокарда. Интервал QTc = 428 мс. По КТ ОГК от 16.12.2020 г. (рис. 2): положительная динамика в виде уменьшения площади инфильтрации легочной ткани в нижней доле слева, рассасывания жидкости в плевральной полости левого легкого. В этот же период при иммунологическом исследовании от 14.12.2020 г. отмечен неопределяемый уровень вирусной нагрузки (РНК ВИЧ меньше 100 копий/мл), уровень CD4 – 398 кл/мкл, 23%, иммунорегуляторный индекс – 0,39. Пациент консультирован инфекционистом, рекомендовано продолжить АРТ по прежней схеме.

Учитывая положительную динамику туберкуле-

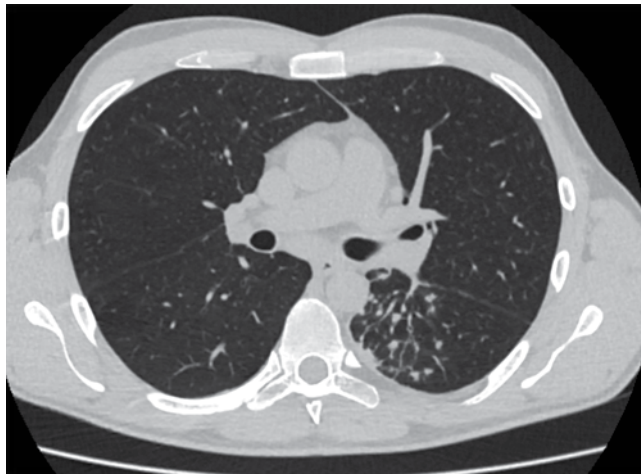


Рис. 2. Пациент Т. КТ органов грудной клетки от 16.12.2020 г. описание в тексте

Fig. 2. Patient T. Chest CT as of 16.12.2020. Described in the text

за и ВИЧ-и, продолжили комплексную терапию в прежнем режиме, продлив с согласия пациента курс бедаквилина свыше 24 нед. Переносимость терапии была хорошей, значимых побочных реакций ни на один препарат не отмечено.

При контрольной КТ органов брюшной полости от 5.02.2021 г.: картина прежняя, отрицательной динамики нет. На ЭКГ: ритм – синусовый, ЧСС – 75 в 1 мин. Умеренные изменения миокарда, интервал QTc = 425 мс.

Лапароскопическая нефрэктомия слева выполнена 9.02.2020 г. Осложнений во время операции и в послеоперационном периоде не зарегистрировано. Макропрепарат – левая почка в капсуле с окружающей жировой клетчаткой. На передней поверхности – взбухающий округлый узел до 4 см в диаметре, без деструкции капсулы. На разрезе в почке поликистозное образование размером 7,5 × 4,5 × 4 см, без сообщения с чашечно-лоханочной системой. Кисты разного размера заполнены густой коричнево-красной жидкостью. Микропрепарат: в ткани почки очаговая воспалительная инфильтрация и фиброз. В кистозном образовании

участки разрастаний светлого эпителия с умеренным полиморфизмом ядер, в части клеток имеются крупные ядра со значительной нуклеолой. Эпителиоциты формируют солидные гнезда, ацинарные и микрокистозные структуры, иногда с сосочковыми разрастаниями. Митозы редкие. Множественные кровоизлияния. Заключение: морфологическая картина соответствует светлоклеточному раку почки (Т3а, N0), ISUP grade 2.

Пациент выписан для продолжения лечения амбулаторно под наблюдением фтизиатра, инфекциониста и онкоуролога. Диагноз при выписке «инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого. Туберкулез ВГЛУ, туберкулез ЛГБ, ЛВДБ, ЛНДБ, V₆, бронходулярная форма, МБТ(-), МЛУ (HRS). Светлоклеточный рак левой почки (Т3а, N0), состояние после нефрэктомии. ХВГС умеренной степени активности. ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза ремиссии на фоне приема АРТ. Варикозная болезнь нижних конечностей, состояние после оперативного лечения. Гиперметропия обоих глаз. Ангиопатия сетчатки. Энцефалопатия сложного генеза, гипертензионный синдром, компенсированный. Дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника. Межпозвоночный остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Двусторонний сакроилеит. Люмбалгия. Оссификаты седалищных бугров и передней нижней ости подвздошной кости слева». Рекомендовано продолжить лечение в диспансере по 4-му РХТ: Vq по схеме, Lzd 0,6 г, PAS 8,0 г, Lfx 1,0 г, Cs 0,75 г, интенсивная фаза в течение 6 мес. со дня операции, продолжить прием АРТ, симптоматическую терапию.

Заключение

Бедаквилин – надежный и эффективный антимикобактериальный препарат, является первым новым ПТП, одобренным для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ, более чем за 40 лет [13]. Схемы ПТТ, включающие бедаквилин, приводят к более быстрой конверсии мокроты у больных МЛУ-ТБ, в том числе у пациентов с ВИЧ [2, 10, 17]. Полностью пероральный короткий режим на основе бедаквилина для лечения туберкулеза с устойчивостью к рифампицину показал хорошие результаты у пациентов с ВИЧ в Южной Африке [19].

Наше клиническое наблюдение показало отсутствие сколько-нибудь значимых побочных реакций, в том числе кардиотоксичности, даже у такого мультиморбидного пациента с вынужденной полипрагмазией.

Рассматриваемый случай эффективного лечения пациента с сочетанием трех социально значимых инфекционных заболеваний, имеющих хроническое течение (туберкулез, ВИЧ-инфекция, гепатит С),

со злокачественным новообразованием наглядно демонстрирует сложность ведения таких больных.

У ВИЧ-положительного пациента с патологическим изменением левой почки в процессе предоперационной подготовки рентгенологически впервые был обнаружен туберкулез легких, протекавший без выраженных клинических проявлений. Выявленный туберкулез органов дыхания мог быть основанием для предположения о туберкулезе почки, поскольку урогенитальный туберкулез, несмотря на снижение его доли в структуре внелегочных форм туберкулеза, своего значения не потерял [5]. Однако дальнейшее обследование туберкулеза почки исключило.

Применение современных микробиологических методов (молекулярно-генетических, Bactec MGIT 960) позволило оперативно определить наличие МЛУ МБТ, а дополнительное обследование (бронхоскопия, УЗИ, КТ) выявило множественную локализацию туберкулеза органов дыхания (легких, плевры, бронхов), также были установлены сопутствующие заболевания.

Клиническое течение коинфекции ВИЧ-и/МЛУ-ТБ/ХВГС в сочетании со злокачественным новообразованием почки характеризовалось в течение первых 2 мес. прогрессированием туберкулезного процесса и ВИЧ-инфекции, сопровождалось повышением уровня трансаминаз. На фоне применения многокомпонентной схемы, основанной на бедаквилине и АРТ, у мультиморбидного пациента через 2 мес. прекратилось бактериовыделение, через

4 мес. отмечены фаза ремиссии ВИЧ-инфекции, положительная рентгенологическая динамика в легочной паренхиме, плевре, что позволило выполнить нефрэктомиию по поводу рака почки.

Сложности ведения пациента были обусловлены необходимостью назначения большого количества препаратов (АРТ, ПТП, НПВС, гепато-, гастропротекторов, анальгетиков, миорелаксантов), высоким риском развития побочных явлений. Согласно данным некоторых исследований, у пациентов с ВИЧ-и/ТБ регистрируется худшая переносимость комбинированной терапии [12, 14, 15]. В данном случае имело место раннее подключение АРТ пациенту с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ/ХВГС; назначение АРТ и ПТП проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [4, 7, 11]. Переносимость комбинированной терапии, включающей длительный курс бедаквиллина, была хорошей, печеночные пробы нормализовались уже через 3 нед. и в последующем не изменялись. Нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушений ритма, проводимости и удлинения интервала QTc > 450 мс не зарегистрировано. Значимые фармакодинамические взаимодействия с АРТ отсутствовали, коррекция режима лечения и/или дозировок препаратов не потребовалась.

Полученные нами данные согласуются с исследованием Т. И. Даниловой и др., свидетельствующем, что РХТ, включающие бедаквилин, у пациентов с ВИЧ-и/МЛУ/ШЛУ-ТБ эффективны и безопасны [3].

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. Баласанянц Г. С. Опыт использования бедаквиллина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 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 бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
3. Данилова Т. И., Корнеев Ю. В., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю. Результаты применения схем терапии на основе бедаквиллина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.
4. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
5. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Хомяков В. Т. Туберкулез экстраплевральных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Пробл. туб. – 2005. – Т. 6, № 82. – С. 23-26.
6. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 15-24. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24>.
7. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. – 2020. –

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, 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.)
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.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.
4. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
5. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T. Extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East. *Probl. Tub.*, 2005, vol. 6, no. 82, pp. 23-26. (In Russ.)
6. Nechaeva O.B. HIV situation in Russia at the beginning of implementation of State Strategy Aimed to Combat the Spread of HIV Infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 15-24. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24>.
7. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*.

- С. 121. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1_3. Российское общество фтизиатров.
8. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск, 2021. – 105 с.
9. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
10. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2014. – 34 с. Доступно по ссылке: <http://roftb.ru/netcat/files/doks2015/rec4.pdf>.
12. Conradie F, Mabiletsa T, Sefoka M., Mabaso S., Louw R., Evans D. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB // South African Med. J. – 2014. – Vol. 104, № 1. – P. 24-26.
13. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // N. Engl. J. Med. – 2014. – № 371. – P. 723-732.
14. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis // AIDS Res. Therap. – 2016. – Vol. 13. – P. 34.
15. Hong H., Budhathoki C., Farley J. E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDRTB patients with HIV coinfection // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2018. – Vol. 6, № 22. – P. 667-674.
16. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – P. 979-985.
17. 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. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30035-9.
18. Schnippel K., Berhanu R. H., Black A., Firnhaber C., Maitisa N., Evans D. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: A retrospective cohort study // BMC Infect. Dis. – 2016. – Vol. 1, № 16. – P. 1-10.
19. Tack I., Dumicho A., Ohler L., Shigayeva A., Bulti A. B., White K., Mbatha M., Furin J., Isaakidis P. Safety and effectiveness of an all-oral, Bedaquiline-based, shorter treatment regimen for Rifampicin-resistant tuberculosis in High Human Immunodeficiency Virus (HIV) burden rural South Africa: A retrospective cohort analysis // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 73, № 9. – P. e3563-e3571. doi: 10.1093/cid/ciaa1894.
- [Tuberculosis in adults. Guidelines]. 2020, pp. 121. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1_3. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ.
8. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy)*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, 2021, 105 p.
9. 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>.
10. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
11. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiyey*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculous in HIV patients]. Moscow, 2014, 34 p. Available: <http://roftb.ru/netcat/files/doks2015/rec4.pdf>.
12. Conradie F, Mabiletsa T, Sefoka M., Mabaso S., Louw R., Evans D. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB. *South African Med. J.*, 2014, vol. 104, no. 1, pp. 24-26.
13. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, no. 371, pp. 723-732.
14. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis. *AIDS Res. Therap.*, 2016, vol. 13, pp. 34.
15. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDRTB patients with HIV coinfection. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 6, no. 22, pp. 667-674.
16. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, pp. 979-985.
17. 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. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30035-9.
18. Schnippel K., Berhanu R.H., Black A., Firnhaber C., Maitisa N., Evans D. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: A retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2016, vol. 1, no. 16, pp. 1-10.
19. Tack I., Dumicho A., Ohler L., Shigayeva A., Bulti A.B., White K., Mbatha M., Furin J., Isaakidis P. Safety and effectiveness of an all-oral, Bedaquiline-based, shorter treatment regimen for Rifampicin-resistant tuberculosis in High Human Immunodeficiency Virus (HIV) burden rural South Africa: A retrospective cohort analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 9, pp. e3563-e3571. doi: 10.1093/cid/ciaa1894.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040 г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Жукова Елена Михайловна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (383) 203-83-57.

Факс: 8 (383) 203-78-25, 203-83-65.

E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Кульчавеня Екатерина Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор,

главный научный сотрудник.

E-mail: urotub@yandex.ru

ORCID iD 0000-0001-8062-7775

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Elena M. Zhukova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.

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

Fax: +7 (383) 203-78-25, 203-83-65.

Email: zhukovaem@ngs.ru

Ekaterina V. Kulchavenya

Doctor of Medical Sciences, P

rofessor, Senior Researcher.

Email: urotub@yandex.ru

ORCID iD 0000-0001-8062-7775