

Отдалённые результаты химиотерапии туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием бедаквилина

*А. Ю. ЧЕРНИКОВ, Д. Д. ПОЛЯНСКИЙ, А. В. ДЬЯКОВ,
К. Д. РОТЕНКО, Д. В. ПАНФИЛОВА

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия

Long-Term Results of Chemotherapy of Tuberculosis With a Widespread Drug-Resistant Pathogen Using Bedaquiline

*ALEKSANDR YU. CHERNIKOV, DMITRY D. POLYANSKY,
ALEKSANDR V. DYAKOV, KIRILL D. ROTENKO, DARYA V. PANFILOVA

Kursk State Medical University MOH Russia, Kursk, Russia

Резюме

Актуальность. Отдалённые результаты лечения больных туберкулёзом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя не представлены в медицинской литературе. **Цель.** Изучить эффективность и отдалённые результаты лечения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью туберкулёза с использованием бедаквилина. **Материал и методы.** Сформированы две группы пациентов с туберкулёзом с широкой лекарственной устойчивостью, которые в качестве базового курса химиотерапии получали бедаквилин в основной группе (49 человек) и моксифлоксацин в контрольной группе (76 человек). Изучены результаты лечения по окончании курса химиотерапии и по истечению трёх лет диспансерного наблюдения. **Результаты.** 87,8±9,2% пациентов из основной группы завершили эффективный курс лечения с контролем по посеву мокроты. У 67,3±13,1% достигнуто прекращение бацилловыделения на 1–2 мес. лечения. Нежелательные эффекты химиотерапии отмечены в 10,2–32,7% случаев, причём удлинение интервала QT только у 8,2±7,7% пациентов. После трёхлетнего диспансерного наблюдения в основной группе не отмечалось рецидива туберкулёза, реже встречалась впервые выявленная хроническая обструктивная болезнь лёгких, не установлено случаев лечения у кардиолога и гинеколога, чаще наблюдался перевод пациентов со второй группы инвалидности на третью. **Заключение.** Применение бедаквилина для лечения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью туберкулёза позволяет достигнуть раннего прекращения бацилловыделения с переводом на амбулаторное лечение, снизить частоту нежелательных реакций химиотерапии. Отдалённые результаты диспансерного наблюдения свидетельствуют о низком риске реактивации туберкулёза, значительном снижении потребности в диспансерном наблюдении у других специалистов, в том числе у кардиолога, улучшении результатов комплексной реабилитации.

Ключевые слова: туберкулёз; широкая лекарственная устойчивость; бедаквилин; отдалённые результаты лечения.

Для цитирования: Черников А. Ю., Полянский Д. Д., Дьяков А. В., Ротенко К. Д., Панфилова Д. В. Отдалённые результаты химиотерапии туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием бедаквилина. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68: 1–2: 27–32. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-27-32>.

Abstract

Relevance. Long-term results of treatment of patients with widespread drug-resistant tuberculosis are not presented in the medical literature. **Objective.** Study the efficacy and long-term results of treatment of patients with widespread drug-resistant tuberculosis using bedaquiline. **Material and methods.** Two groups of patients with widespread drug-resistant tuberculosis were formed, who received bedaquiline as the base drug of the chemotherapy course: bedaquiline in the main group (49 people) and moxifloxacin in the control group (76 people). The results of treatment at the end of the course of chemotherapy and after three years of follow-up were studied. **Results.** 87.8±9.2% of patients from the main group completed an effective course of treatment with sputum culture control. In 67.3±13.1%, the cessation of bacillus excretion was achieved at 1–2 months of treatment. Undesirable effects of chemotherapy were noted in 10.2–32.7% of cases, with prolongation of the QT interval only in 8.2±7.7% of patients. After a three-year dispensary follow-up, there was no recurrence of tuberculosis in the main group, chronic obstructive pulmonary disease was less common for the first time, no cases of treatment by a cardiologist and gynecologist were found, the transfer of patients from the second disability group to the third was more often observed. **Conclusion.** The use of bedaquiline for the treatment of patients with widespread drug-resistant tuberculosis makes it possible to achieve early cessation of bacillus excretion with transfer to outpatient treatment, reduce the frequency of adverse reactions of chemotherapy. The long-term results of dispensary observation indicate a low

risk of reactivation of tuberculosis, a significant reduction in the need for dispensary observation by other specialists, including a cardiologist, and improvement in the results of complex rehabilitation.

Key words: tuberculosis; broad drug resistance; bedaquiline; long-term treatment results.

For citation: Chernikov A. Yu., Polyansky D. D., Dyakov A. V., Rotenko K. D., Panfilova D. V. Long-term results of chemotherapy of tuberculosis with a widespread drug-resistant pathogen using bedaquiline. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 1–2: 27–32. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-27-32>.

Введение

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества фтизиатров 2022 г., широкая лекарственная устойчивость микобактерии туберкулёза (МБТ) — это устойчивость к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без неё, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду или к бедаквилину [1]. Хотя ранее в практической деятельности использовалась иная формулировка, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) — это устойчивость к рифампицину, изониазиду, фторхинолону и инъекционному противотуберкулёзному препарату [2]. Для терапии туберкулёза с ШЛУ в более ранней трактовке первоначально рекомендовали пациентам моксифлоксацин, как базовое лекарство режима химиотерапии, а позднее новый препарат бедаквилин [3].

Бедаквилин — это первый препарат в классе диарилхинолинов, оказывающий мощный бактерицидный эффект на микобактерию туберкулёза, при этом в отличие от фторхинолонов он воздействует на активность F-АТФ синтазы, блокируя вращение с-кольца фермента [4]. Несмотря на высокую стоимость, этот препарат было рекомендовано использовать в практической деятельности Российских противотуберкулёзных диспансеров с 2016 г. [5]. В медицинской литературе была обоснована экономическая эффективность включения бедаквилина в стандартные режимы химиотерапии. Так, в Гонконге установлено, что назначение бедаквилина в сочетании с другими химиопрепаратами, к которым сохранена чувствительность, приносит коэффициент добавочной экономической эффективности 12 долларов США/QALY в сравнении с режимами терапии без этого препарата [6].

В настоящий момент накоплены данные о 77% клинической эффективности данного препарата с использованием посева мокроты, как критерия контроля результативности лечения, при этом среднее время конверсии результата посева мокроты составило 60 дней [7]. В Китае 24-недельное лечение 177 пациентов с ШЛУ бедаквилином на фоне персонализированных схем приёма туберкулостатиков зарекомендовало себя, как безопасный режим химиотерапии [8]. Устойчивость к бедаквилину в настоящее время составляет 2,4% и определяется в 40% случаев му-

тациями в гене Rv0678 [9]. Нежелательные эффекты терапии бедаквилином могут наблюдаться в 11,2% случаев [10]. У 5,8% пациентов эти реакции были настолько серьёзными, что препарат пришлось отменить [7].

Кардиотоксичность, часто выражающаяся в удлинении интервала QT и развитии связанных с этим нарушений сердечного ритма, вероятно связана с ингибированием гена *hERG* и нарушением реполяризации калиевых каналов, а также с высокой липофильностью действующего вещества, приводящего к длительному периоду полувыведения препарата из организма — около 5–6 мес. [11]. Среднее удлинение интервала QT при приёме бедаквилина составляет 15,4 мс, только у 3,9% из 233 пациентов установлено удлинение QT более 60 мс по сравнению с исходным уровнем, что требует безотлагательного прекращения приёма препарата [12]. Однако тяжёлых эпизодов со смертельным исходом, описанных при приёме фторхинолонов, в частности, спарфлоксацина, не установлено [13].

Среди других нежелательных реакций на приём бедаквилина выделяют желудочно-кишечные реакции, составляющие 14% от всех подобных реакций [14]. Нефротоксические реакции, встречающиеся при приёме фторхинолонов, при приёме бедаквилина практически не отмечены [15]. В целом бедаквилин продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности, что наряду с удовлетворительным уровнем эффективности лечения, позволяет использовать его в лечении пациентов с ШЛУ [16]. У пациентов с ШЛУ достаточно часто формируются большие остаточные изменения в лёгких в виде фиброза, бронхоэктазов, кист, интенсивных очагов [17].

Совокупность функциональных и анатомических посттуберкулёзных изменений может приводить к сужению мелких дыхательных путей и развитию обструктивной болезни, в связи с чем в литературе появился термин «туберкулёз-ассоциированная хроническая обструктивная болезнь лёгких» [18]. У лиц, прошедших полный курс антимикобактериальной химиотерапии в 16,3% случаев регистрировалась бронхиальная обструкция, причём у большинства необратимая [19]. Раннее использование бедаквилина в схеме химиотерапии может уменьшить частоту формирования выраженных остаточных изменений в лёгких [20]. Но многие исследователи счи-

тают, что для достижения этого эффекта необходимо не рекомендованное в инструкции 24-недельное применение препарата, а более длительный срок, как минимум 13–15 мес. [21, 22]. Удлинение срока лечения не ухудшает профиль безопасности препарата [23].

Встречаются мнения исследователей, что при удлинении срока можно использовать не только стандартный режим дозирования препарата (400 мг в сутки ежедневно первые 2 нед., затем 200 мг в сутки 3 раза в неделю 22 нед.), но применять уменьшенные дозировки 100 мг ежедневно при продлении срока лечения [24, 25]. Отдалённые результаты лечения бедаквилином (через 3–5 лет) у пациентов с ШЛУ туберкулёза в литературе не встречались, в связи с чем мы решили сделать эту проблематику целью нашего исследования.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность и отдалённые результаты лечения пациентов с туберкулёзом с ШЛУ возбудителя при использовании бедаквилина в качестве базового препарата в режиме химиотерапии.

Материал и методы

Среди 5269 пациентов, состоявших на диспансерном учёте с активной формой туберкулёза в Курском областном противотуберкулёзном диспансере в 2013–2019 гг., множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) было установлено в 608 (11,5%) случаях. Из них ШЛУ составила 125 (2,4%) случаев. Помимо устойчивости к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам, установлена устойчивость к следующим противотуберкулёзным препаратам: стрептомицин — 374 (7,1%); этамбутол — 294 (5,6%); канамицин — 99 (1,9%); этионамид (протионамид) — 82 (1,6%); капреомицин — 37 (0,7%); парааминосалициловая кислота — 26 (0,5%); цикloserин — 17 (0,3%); амикацин — 8 (0,2%); пипразинамид — 7 (0,1%). Среднегодовая распространённость МЛУ на 100000 населения составила 7,9; ШЛУ — 1,6. При этом среднегодовая распространённость туберкулёза за этот период времени составила 68,5 на 100000 населения. Число пациентов с впервые выявленным туберкулёзом с ШЛУ в 2013 г. составило 5 человек, в 2019 г. — таких пациентов не было.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 №951, утверждающим методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза органов дыхания,

пациентам после подтверждения ШЛУ культуры на жидких и плотных питательных средах с определением спектра чувствительности МБТ к химиопрепаратам назначался режим химиотерапии 5. Основу данного режима составлял антибиотик из группы фторхинолонов. Первоначально это был моксифлоксацин, но с 2017 г. основным препаратом данного режима становится бедаквилин. С 2013 г. в перечень закупаемых за счёт иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета антибактериальных препаратов и противотуберкулёзных препаратов (второго ряда) входил моксифлоксацин, и региональные противотуберкулёзные службы именно этот препарат использовали в качестве базисного при назначении режима химиотерапии 5. С 2017 г. появилась возможность приобретать бедаквилин, что изменило массовый подход к лечению туберкулёза с ШЛУ.

Были сформированы две группы исследования: основная группа 1 — 49 человек, получавших бедаквилин; контрольная группа 2 — 76 человек, получавших моксифлоксацин. Средний возраст пациентов составил в группе 1 — 42,6±6,6 лет, в группе 2 — 47,3±6,9 лет. В обеих группах преобладали мужчины и запущенные клинко-рентгенологические формы туберкулёза, что отображено в табл. 1.

Всем назначался режим химиотерапии 5, при этом в группе 1 базовым препаратом был бедаквилин (это пациенты, зарегистрированные для лечения в 2017–2019 гг.), а в группе 2 — моксифлоксацин (это пациенты 2013–2016 гг.). Для повышения результативности химиотерапии всем пациентам были предложены методики психологического сопровождения длительного терапевтического лечения, ранний перевод на амбулаторный контролируемый режим химиотерапии при достижении прекращения бацилловыделения в стационаре, использование для контроля приверженности химиотерапии на амбулаторном этапе видеосвязи с помощью установленных на смартфонах мессенджерах.

Изучались результаты субъективного и объективного обследований, данные лучевой диагностики, результаты лабораторных и инструментальных исследований, представленные в медицинских картах больных туберкулёзом через три года после окончания основного курса лечения. Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы SPSS 23.0. Вычислялись вероятность события P , 95% доверительный интервал для вероятности события $I\beta$, коэффициент сопряжённости Пирсона χ^2 , t -критерий Стьюдента, вероятность ошибки p (статистически значимая при $p < 0,05$). Исследование было одобрено региональным этическим комитетом 14.12.2020. Дизайн исследования: сравнительное, когортное, проспективное.

Результаты и обсуждение

Результаты проведённых курсов химиотерапии представлены в табл. 2.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и клинко-рентгенологическим формам в группах исследования
Table 1. Distribution of patients by gender and clinical and radiological forms in the study groups

Показатель	Число пациентов в абсолютных цифрах		
	Группа 1, n=49	Группа 2, n=76	Всего, n=125
Очаговый	1	4	5
Инфильтративный	5	2	7
Диссеминированный	15	16	31
Туберкулома	3	9	12
Кавернозный	1	2	3
Фиброзно-кавернозный	21	37	58
Цирротический	3	6	9
Мужчины	39	64	103
Женщины	10	12	22

Таблица 2. Результаты химиотерапии в группах исследования
Table 2. Results of chemotherapy in the study groups

Показатель	Группа 1, n=49	Группа 2, n=76	χ^2	p
Прекращение бацилловыделения на 1–2 мес. лечения	67,3±13,1%	44,7±11,2%	6,124	0,014
Прекращение бацилловыделения на 3–4 мес. лечения	20,4±11,3%	22,4±9,4%	0,068	0,795
Рубцевание полости	61,2±13,6%	51,3±11,2%	1,183	0,277
Рассасывание инфильтрации и очагов	22,4±11,6%	19,7±8,9%	0,133	0,716
Перевод на амбулаторное лечение после 3 мес. лечения в стационаре	67,3±13,1%	44,7±11,2%	6,124	0,014

В первой и второй группах в период проведения курса химиотерапии отмечались нежелательные эффекты: удлинение интервала QT — 8,2±7,7%, 22,4±9,4% ($\chi^2=4,301$, $p=0,039$), соответственно; аритмия — 0, 2,6±3,6%; обострения гастрита и псевдомембранозный колит — 32,7±13,1%, 36,8±10,8% ($\chi^2=0,229$, $p=0,633$); гепатотоксические реакции — 16,3±10,3%, 22,4±9,4% ($\chi^2=0,680$, $p=0,410$); стойкое повышение артериального давления — 2,0±3,9%, 19,7±5,0% ($\chi^2=8,358$, $p=0,004$); нарушения менструального цикла — 2,0±3,9%, 5,3±5,0% ($\chi^2=0,806$, $p=0,370$); нефротоксические реакции — 6,1±6,7%, 10,5±6,9% ($\chi^2=0,720$, $p=0,397$); повышение уровня мочевины — 32,7±13,1%, 31,6±10,5% ($\chi^2=0,016$, $p=0,900$); энцефалопатия и астения центральной нервной системы — 10,2±8,4%, 10,5±6,9% ($\chi^2=0,003$, $p=0,955$). Развитие этих реакций не потребовало полной отмены препарата.

Полностью неэффективный курс лечения отмечен у 6 пациентов из группы 1 и у 25 пациентов из группы 2. Среди них в группе 1 проведено оперативное лечение 4 (8,2±7,7%) пациентов, 2 (4,1±5,6%) пациента категорически отказались от операции. В группе 2 проведено 15 (19,7±8,9%) операций (8 резекций и 7 экстраплевральный пневмолиз) и 7 (9,2±6,5%) пациентам назначен новый курс лечения с использованием бедаквилина и клапанной бронхоблокации, 3 (3,9±4,4%) человека отказались от дальнейшего лечения. Отказавшимся от лечения назначалась паллиативная помощь.

У 43 (87,8±9,2%) пациентов из группы 1 и 51 (67,1±10,6%) пациента из группы 2 установлен эффективный курс лечения, подтверждённый культуральным исследованием ($\chi^2=6,812$, $p=0,010$). В обеих группах дополнительно проведено оперативное лечение для резекции туберкулом и оставшихся полостных изменений: 1-я — 20 (40,8±13,8%), 2-я — 21 (27,6±11,4%) ($\chi^2=2,350$, $p=0,126$). В дальнейшем все пациенты с положительным эффектом химиотерапии находились на диспансерном наблюдении в течение трёх лет. По окончании трёх лет наблюдения выявлены случаи рецидива туберкулёза — 2,0±3,9%, 3,9±4,4% ($\chi^2=0,350$, $p=0,555$), соответственно.

Установлены стойкие изменения на электрокардиограмме и кардиологические нарушения, требующие наблюдения врача-кардиолога, — 0,

5,3±5,0%. Впервые диагностирована хроническая обструктивная болезнь лёгких — 8,2±7,7%, 27,6±11,4% ($\chi^2=7,057$, $p=0,008$). Наблюдались у врача-гастроэнтеролога по поводу хронического гепатита, хронического панкреатита и хронического гастрита — 6,1±6,7%, 9,2±6,5% ($\chi^2=0,386$, $p=0,535$); у врача-эндокринолога по поводу сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы — 2,0±3,9%, 10,5±6,9% ($\chi^2=3,211$, $p=0,074$); у врача-гинеколога — 0, 5,3±5,0%. Развитие периферического рака лёгкого установлено у 0, 1,3±2,5%.

Скончались за данный период диспансерного наблюдения: — 0, 2,6±3,6%, из них все от выраженных посттуберкулёзных остаточных изменений в лёгких. Была установлена вторая группа инвалидности в группе 1 — 59,2±13,8%, в группе 2 — 63,2±10,8% ($\chi^2=0,199$, $p=0,656$). Перевод пациентов со второй группы инвалидности на третью — 20 из 29 (69,0±16,8%), 21 из 48 (43,8±19,0%) ($\chi^2=4,617$, $p=0,032$), соответственно.

Обсуждение

Курс химиотерапии пациентов с ШЛУ с включением бедаквилина статистически значимо был эффективен в сравнении с аналогичным курсом с включением моксифлоксацина. Эффективность по посеву мокроты достигла 87,8%, что немного превышает данные литературы. При этом ранее прекращение бацилловыделения на 1–2 мес. лечения зафиксировано в 67,3% случаев, что статистически значимо превышает такой же показатель в контрольной группе. Это способствовало раннему переводу большинства пациентов на амбулаторное лечение, снижая общую стоимость затрат на химиотерапию. Среди нежелательных эффектов химиотерапии встречались реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, мочевыделительной и центральной нервной систем. Частота этих реакций 10,2–32,7% в основной группе была сопоставима с частотой в контрольной группе, но при проведении химиотерапии с базовым препаратом моксифлоксацином также отмечались стойкое повышение артериального давления и нарушение менструального цикла. Удлинение интервала QT установлено в 8,2% случаев, что соответствует данным литературы и

статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. После трёхлетнего диспансерного наблюдения установлено, что после приёма химиотерапии с включением бедаквилина не отмечалось рецидива туберкулёза, статистически значимо реже встречалась впервые выявленная хроническая обструктивная болезнь лёгких. Пациентам основной группы не было необходимости наблюдаться у кардиолога и гинеколога в отличие от пациентов контрольной группы, хотя частота диспансерного наблюдения у эндокринолога и гастроэнтеролога достоверно не отличалась в обеих группах. Перевод пациентов со второй группы инвалидности на третью (реабилитация больных) статистически достоверно чаще наблюдалась в основной группе.

Ограничения исследования. В связи с ограниченностью выборки пациентов с данной патологией в одном субъекте Российской Федерации желательно провести многоцентровое рандомизированное исследование с аналогичной целью.

Заключение

Применение бедаквилина для лечения пациентов с туберкулёзом с ШЛУ возбудителя позволяет достигнуть раннего прекращения бацилловыделения с переводом на амбулаторное лечение, снизить частоту нежелательных реакций химиотерапии. Отдалённые трёхлетние результаты диспансерного наблюдения за пациентами, принимавшими бедаквилин, свидетельствуют о низком риске реактивации туберкулёза, значительном

снижении потребности в диспансерном наблюдении у других специалистов, в том числе у кардиолога, а также об улучшении результатов комплексной реабилитации пациентов.

Дополнительная информация

Авторы подтверждают, что эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале. Все таблицы, представленные в рукописи, являются авторскими и не заимствованы из других источников.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. При подготовке рукописи у авторов не возникло отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Источники финансирования работы — собственные средства авторов.

Вклад авторов. А. Ю. Черников — разработка концепции и дизайна, обоснование и написание рукописи; Д. Д. Полянский — сбор, анализ и интерпретация данных; А. В. Дьяков — сбор, анализ и интерпретация данных; К. Д. Ротенко — проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение статьи для публикации рукописи; Д. В. Панфилова — проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение статьи для публикации рукописи.

Все авторы согласны быть ответственными за все аспекты своей работы.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российское общество фтизиатров, Ассоциация фтизиатров. Клинические рекомендации Туберкулёз у взрослых. М.: 2022; 151. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2 [Ministerstvo zdorovoohraneniya Rossijskoj Federacii, Rossijskoe obshchestvo ftiziatrov, Associaciya ftiziatrov. Klinicheskie rekomendacii Tuberkulyoz u vzroslykh. Moscow: 2022; 151. Dostupno po ssylke: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2. (in Russian)]
2. Global tuberculosis report 2017. Geneva, World Health Organization; 2017; 262.
3. Schnippel K., Firnhaber C., Page-Shipp L., Sinanovic E. Impact of adverse drug reactions on the incremental cost-effectiveness of bedaquiline for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22 (8): 918–925. doi:10.5588/ijtld.17.0869.
4. Sarathy J.P., Gruber G., Dick T. Re-Understanding the Mechanisms of Action of the Anti-Mycobacterial Drug Bedaquiline. *Antibiotics (Basel).* 2019; 8 (4): 261. doi:10.3390/antibiotics8040261.
5. Коновалова М.Н., Одинаев В.С., Василенко Т.И., Задремайлова Т.А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулёзом лёгких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2017; 95 (12): 49–53. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53>. [Konovalova M.N., Odinaev V.S., Vasilenko T.I., Zadremajlova T.A. Opyt primeneniya preparata bedakvilin v lechenii bol'nyh tuberkulyozom lyogkih s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудitelya. *Tuberkulyoz i Bolezni Lyogkih.* 2017; 95 (12): 49–53. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53>.
6. Fan Q., Ming W.K., Yip W.Y., You J.H.S. Cost-effectiveness of bedaquiline or delamanid plus background regimen for multidrug-resistant tuberculosis in a high-income intermediate burden city of China. *Int J Infect Dis.* 2019; 78: 44–49. doi: 10.1016/j.ijid.2018.10.007.
7. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M., Leyer R.R., D'Ambrosio L., Centis R. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017; 49 (5): 1700387. doi: 10.1183/13993003.00387-2017.
8. Gao M., Gao J., Xie L., Wu G., Chen W., Chen Y. et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (4): 597–602. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.004.
9. Yao C., Guo H., Li Q., Zhang X., Shang Y., Li T. et al. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in a Chinese multidrug-resistant TB cohort after redefinition. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021; 10 (1): 126. doi: 10.1186/s13756-021-00995-8.
10. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C., Bakare N., Bastard M., Caumes E. et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2019; 25 (5): 936–943. doi: 10.3201/eid2505.181823.
11. Rahul H.P., Pawara R., Pawara K., Ahmed E., Shirkhedkar A., Suraha S. A structural insight of bedaquiline for the cardiotoxicity and hepatotoxicity. *Tuberculosis.* 2019; 117: 79–84. doi:10.1016/j.tube.2019.06.005.
12. Fox G.J., Menzies D. A review of the evidence for using bedaquiline (TMC207) to treat multi-drug resistant tuberculosis. *Infect. Dis. Ther.* 2013; 2 (2): 123–144. doi: 10.1007/s40121-013-0009-3.
13. Можжикова Г.Н., Самойлова А.Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2019; 97 (4): 56–62. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>. [Mozhikova G.N., Samojlova A.G. Kardiotoksicheskie svojstva ftorhinolonov i bedakvilina. *Tuberkulez i Bolezni Legkih.* 2019; 97 (4): 56–62. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>. (in Russian)]
14. Парпиева Н.Н., Абулкасимов С.П., Пулатов Ж.А., Мухторов Ш.Н., Айтжанова А.У. Побочные нежелательные явления при применении бедаквилина в режиме лечения больных с ШЛУ ТБ. Молодой учёный. 2018; 10 (1): 31–33. [Parpieva N.N., Abulkasimov S.P., Pulatov

- Zh.A., Muhtorov Sh.N., Ajtzhanova A.U. Pobochnye nezhelatel'nye yavleniya pri primeneniі bedakvilina v rezhime lecheniya bol'nyh s SHLU TB. *Molodoj uchenyj*. 2018; 10 (1): 31–33. (in Russian)]
15. Можожкина Г.Н., Самойлова А.Г., Зангиева З.А. Нефротоксические свойства противотуберкулёзных препаратов. Туберкулёз и болезни лёгких. 2019; 97 (10) 9–65. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-59-65>. [Mozhokina G.N., Samojlova A.G., Zangieva Z.A. Nefrotoksicheskie svojstva protivotuberkuleznyh preparatov. *Tuberkulez i Bolezni Legkih*. 2019; 97 (10): 59–65. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-59-65>. (in Russian)]
 16. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М. Опыт применения препарата бекдаквилин у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. Туберкулёз и болезни лёгких. 2018; 96 (6): 45–50. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>. [Tihonova L.YU., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M. Opyt primeneniya preparata bedakvilin u bol'nyh tuberkulezom s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozbuditelya v Amurskoj oblasti. *Tuberkulez i Bolezni Legkih*. 2018; 96 (6): 45–50. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>. (in Russian)].
 17. Rhee C.K., Yoo K.H., Lee J.H. et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17 (1): 67–75. doi: [10.5588/ijtld.12.0351](https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0351).
 18. Allwood B.W., Byrne A., Meghji J., Rachow A., van der Zalm M.M., Schoch O.D. Post-tuberculosis lung disease: clinical review of an under-recognised global. *Respiration*. 2021; 100 (8): 751–763. doi: [10.1159/000512531](https://doi.org/10.1159/000512531).
 19. Sarkar M., Srinivasa A., Madabhavi I., Kumar L.K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Resp J*. 2017; 11 (3): 285–295. doi: [10.1111/crj.12621](https://doi.org/10.1111/crj.12621).
 20. Khoshnood S., Goudarzi M., Taki E., Darbandi A., Kouhsari E., Heidary M. Bedaquiline: Current status and future perspectives. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 June; 25: 48–59. doi: [10.1016/j.jgar.2021.02.017](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.017).
 21. Lewis J.M., Hine P., Walker J. et al. First experience of effectiveness and safety of bedaquiline for 18 months within an optimised regimen for XDR-TB. *Eur Respir J*. 2016; 47: 1581–1584. doi: [10.1183/13993003.01980-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01980-2015).
 22. Caminero J.A., Piubello A., Scardigli A. et al. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J*. 2017; 50: 1700648. doi: [10.1183/13993003.00648-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017).
 23. Furin J., Lessem E., Cox V. Recommending prolonged bedaquiline use for the treatment of highly resistant strains of tuberculosis. *Eur Respir J*. 2017; 50 (5): 1701552. doi: [10.1183/13993003.01552-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01552-2017).
 24. Svensson E.M., Karlsson M.O. Modelling of mycobacterial load reveals bedaquiline's exposure-response relationship in patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72 (12): 3398–3405. doi: [10.1093/jac/dkx317](https://doi.org/10.1093/jac/dkx317).
 25. Salinger D.H., Nedelman J.R., Mendel C., Spigelman M., Hermann D.J. Daily dosing for bedaquiline in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (11): 463–419. doi: [10.1128/AAC.00463-19](https://doi.org/10.1128/AAC.00463-19).

Информация об авторах

Черников Александр Юрьевич — д. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Курск, Россия. ORCID: 0000-0002-2045-9607. SPIN-код: 7810-3535. Researcher ID: K-9041-2017

Полянский Дмитрий Дмитриевич — студент 6 курса, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Курск, Россия

Дьяков Александр Васильевич — ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Курск, Россия

Ротенко Кирилл Денисович — ординатор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Курск, Россия

Панфилова Дарья Вячеславовна — студентка 5 курса, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Курск, Россия

About the authors

Aleksandr Yu. Chernikov — D. Sc. in Medicine, Assistant, Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2045-9607. SPIN-код: 7810-3535. Researcher ID: K-9041-2017

Dmitry D. Polyansky — 6th year student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Aleksandr V. Dyakov — Assistant, Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Kirill D. Rotenko — Resident physician, Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Darya V. Panfilova — 5th year student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia