

УДК 614-46

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА СО МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

Зеллвегер Ж.-П.

*Швейцарская ассоциация по пульмонологии*

### MODERN OPPORTUNITIES OF TREATMENT OF TUBERCULOSIS WITH MULTI-DRUG RESISTANT MYCOBACTERIA

Zellweger J.-P.

*Swiss Lung Association*

#### Аннотация

Туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ-ТБ) представляет собой серьезную угрозу для обеспечения контроля над данным заболеванием во многих частях мира. Современными возможностями контроля этой формы заболевания является оптимальное использование существующих препаратов, новых лекарственных средств, а также средств, уже применявшихся ранее, но по иным показаниям, равно как и некоторых иных терапевтических мер, не связанных с назначением антибиотиков. Профилактика формирования и распространения штаммов, устойчивых к лекарствам, будет иметь решающее значение для глобального контроля за туберкулезом в будущем.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью

#### Abstract

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is a major threat to tuberculosis control in many parts of the world. The current options for managing this form of the disease are an optimal use of existing drugs, use of re-purposed or new drugs and some non-antibiotic therapeutic options. The prevention of the creation and transmission of drug-resistant strains will be crucial for the global management of tuberculosis in the future.

**Keywords:** tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, MDR-TB.

Туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью определяется как лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину (МЛУ-ТБ). В настоящее время представляет одну из основных проблем, влияющих на возможность контроля над туберкулезом, являясь серьезным препятствием на пути к его искоренению во многих странах мира [1, 2].

Если микобактерия имеет дополнительную резистентность, например, к двум лучшим резервным инъекционным препаратам второго ряда (амикацину, канамицину и капреомицину) и к фторхинолонам

(форме, которую называют туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, или ШЛУ-ТБ), в этом случае проблема представляется намного более серьезной. Лекарственно-устойчивые штаммы микобактерии туберкулеза были выявлены в течение короткого времени после введения первых противотуберкулезных препаратов [3]. Закономерности изменения микобактерий, как и всех бактерий, очень похожи — мутационная изменчивость и развитие устойчивости к антибиотикам. Это послужило причиной для рекомендаций комбинированного приема препаратов, по крайней мере трех препаратов одновременно,

для того чтобы снизить риск развития резистентности сразу к нескольким из них.

К сожалению, по ряду причин, как только микобактерия становится резистентной к одному или нескольким препаратам, она имеет тенденцию развивать резистентность к последующим препаратам, особенно когда факт данной резистентности не выявляется своевременно и применяется неэффективное лечение. Неадекватное лечение туберкулеза, особенно в случаях, когда оно было инициировано без тестирования чувствительности к лекарственному препарату, является главной причиной развития лекарственной устойчивости [4].

Лечение недостаточными дозами препаратов первого ряда, к примеру, рифампицином, может также быть одной из причин появления резистентных штаммов [5, 6]. Представляет интерес, что некоторые противотуберкулезные препараты не проникают в достаточном количестве в очаг, где находятся микобактерии, чему способствует применение низких доз препаратов и что приводит к постепенному развитию лекарственной устойчивости [7].

Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий был относительно редок во второй половине 20 века, и предполагалось, что большинство случаев туберкулеза может быть вылечено с помощью стандартного лечения. Поэтому не считалось приоритетным перед назначением терапии определять чувствительность всех штаммов микобактерий. За последнее десятилетие ситуация изменилась, и число лекарственно устойчивых штаммов, особенно МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, резко выросло и достигает полмиллиона случаев в год [8]. Последствием этого являются очень высокие затраты, которые ложатся тяжким грузом на программы местного здравоохранения, так как лечение лекарственно устойчивой формы ТБ, как правило, значительно дороже, длительно и трудоемко по сравнению с лечением туберкулеза, чувствительного к стандартным препаратам. Более того результаты лечения в подобных случаях менее благоприятны ожидаемых, а также с высокой частотой неудач, смертей и рецидивов. Одним из наиболее тревожных моментов является тот факт, что в противоречии с давним мнением, согласно которому боль-

шинство пациентов с лекарственной устойчивостью имели рецидив ранее неадекватно леченного туберкулеза (предположительно из анамнеза их заболевания), значительная часть случаев, регистрируемых в наши дни среди новых пациентов, представляет первичное инфицирование резистентными штаммами [9].

В таких случаях развитие туберкулеза и возможная лекарственная устойчивость не являются ожидаемой для специалистов и потому остаются не-диагностированными, если только в начале лечения не проводится тестирование на лекарственную устойчивость микобактерий [10]. Можно ожидать, что в некоторых регионах мира в ближайшем будущем число случаев МЛУ-ТБ может превысить число лекарственно чувствительных случаев, что приведет к серьезным последствиям при выборе первоначального лечения и стоимости используемых программ [11]. Появление туберкулеза с лекарственной устойчивостью - одна из главных причин рекомендовать определение чувствительности к препаратам уже в момент установки диагноза ТБ, если возможно - экспресс-методом, что в случае резистентности к одному из основных противотуберкулезных препаратов позволит сразу начать адекватное лечение [12]. Значительным шагом в правильном направлении является недавнее введение экспресс-генетических методов для обнаружения ДНК микобактерий и мутаций, связанных с резистентностью к рифампицину [13].

Из-за масштаба проблемы распространения лекарственной устойчивости и неудовлетворительных результатов, отмечаемых во многих случаях, были изданы специальные указания и рекомендации по лечению и контролю за МЛУ/ШЛУ МБТ [12, 14]. Было предложено несколько возможностей решения проблемы улучшения результатов лечения туберкулеза с ШЛУ/МЛУ МБТ, которые и будут обсуждаться в данном коротком обзоре:

1. Оптимальное использование существующего медикаментозного лечения МЛУ/ШЛУ МБТ -ТБ.
2. Использование препаратов, применявшихся ранее по иным показаниям.
3. Использование новых лекарств.
4. Нефармакологическое лечение.

<b>A. Fluoroquinolones<sup>1</sup></b>	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx
<b>B. Second-line injectable agents</b>	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin) <sup>2</sup>	Am Cm Km (S)
<b>C. Other core second-line agents<sup>1</sup></b>	Ethionamide / Prothionamide Cycloserine / Terizidone Linezolid Clofazimine	Eto / Pto Cs / Trd Lzd Cfz
<b>D. Add-on agents</b> (not part of the core MDR-TB regimen)	<b>D1</b> Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	Z E H <sup>h</sup>
	<b>D2</b> Bedaquiline Delamanid	Bdq Dim
	<b>D3</b> p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin <sup>3</sup> Meropenem <sup>3</sup> Amoxicillin-clavulanate <sup>3</sup> (Thioacetazone) <sup>4</sup>	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

<sup>1</sup> Medicines in Groups A and C are shown by decreasing order of usual preference for use (subject to other considerations; see text)

<sup>2</sup> Refer to the text for the conditions under which streptomycin may substitute other injectable agents. Resistance to streptomycin alone does not qualify for the definition of extensively drug-resistant TB (XDR-TB)(26)

<sup>3</sup> Carbapenems and clavulanate are meant to be used together; clavulanate is only available in formulations combined with amoxicillin

<sup>4</sup> HIV-status must be tested and confirmed to be negative before thioacetazone is started

Рис. 1: Препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза, устойчивого к рифампицину или имеющего множественную лекарственную устойчивость

Так как противотуберкулезных препаратов немного, то если изониазид и рифампицин не могут быть использованы при лечении из-за резистентности к ним, остается не так уж много вариантов выбора лекарственных препаратов. Если резистентность ограничена только изониазидом и рифампицином, то еще возможно добиться удовлетворительного результата лечения при использовании оставшихся доступных препаратов (рис. 1). В случае сопутствующей резистентности также и к другим препаратам выбор ограничен, и тогда в обязательном порядке нужно прибегать к препаратам второй линии. Очень важно помнить, что степень резистентности к некоторым главным препаратам, к примеру изониазиду, изменчива и зависит от того, какая конкретно генетическая мутация присутствует [5, 15]. Например, при мутации, вовлекающей участок *inhA*, микобактерия может быть частично чувствительной к изониазиду, и этот препарат может быть использован, особенно если будет назначен в дозах выше обычных. Это подтверждает необходимость проведения тестов на чувствительность к препарату как при подозрении на лекарственную

устойчивость, так и при доказанной лекарственной устойчивости, при этом проведение генного типирования штамма с определением точной мутации может иметь большое значение для выбора подходящего медикаментозного лечения [16].

Несколько препаратов, применяемых сейчас для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью, были разработаны для борьбы с другими заболеваниями, такими как проказа или тяжелыми жизнеугрожающими бактериальными инфекциями. Среди препаратов, которые изначально разрабатывались для иных, нежели лечение туберкулеза, целей, но которые проявляют активность против микобактерии туберкулеза, наиболее практически важными являются фторхинолоны, клоfazимин, карбапенемы и линезолид.

Недавно ВОЗ предложила, чтобы все лекарственные препараты, направленные против штаммов МБТ с лекарственной устойчивостью, были реклассифицированы согласно их потенциальной эффективности [12]. В списке подобных лекарств отсутствует рифампицин, но изониазид в высоких дозах (как было сказано ранее) включен. Фторхинолоны (моксифлоксацин,

левофлоксацин) сейчас классифицируются как первая группа противотуберкулезных препаратов второго ряда из-за их эффективности, хорошего проникновения в ткани организма и из-за удовлетворительной переносимости, хотя имеются некоторые побочные эффекты, требующие внимания [17]. При этом следует отметить, что некоторые фторхинолоны уже больше не рекомендуются (офлоксацин, ципрофлоксацин) из-за их низкой эффективности.

Фторхинолоны доступны и недороги. В некоторых регионах мира из-за широкого применения фторхинолонов для лечения различных инфекционных заболеваний, не относящихся к туберкулезу, уровень резистентности микобактерии к ним высок и может препятствовать их использованию в качестве противотуберкулезных препаратов [18].

Среди инъекционных препаратов второго ряда стрептомицин упомянут условно, а именно в зависимости от местного уровня резистентности микобактерий, которая может быть высокой. Линезолид теперь классифицирован как один из основных препаратов второго ряда и имеет выраженный бактерицидный эффект, но ассоциируется с частыми и тяжелыми гематологическими и неврологическими побочными эффектами [19]. Сьютезолид, препарат той же группы, может иметь сопоставимую эффективность при наличии меньшего количества побочных эффектов.

Клофазимин, изначально разработанный как противотуберкулезное лекарство, но затем применявшийся для лечения лепры, который был основным компонентом короткого курса «режим Бангладеш», может внести существенный вклад в ликвидацию персистенции микобактерии туберкулеза. Данный препарат недорогой, но провоцирует частые кожные побочные эффекты [20].

Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем) - сильнодействующие бактерицидные препараты, которые также продемонстрировали очень хорошую активность против туберкулеза [21]. Их эффективность повышена за счет сочетания с клавулатами (амоксцилин/клавуланат). Они используются инъекционно, но тебипенем имеет лекарственную форму в виде таблетки, что делает его более простым в применении.

Одной из главных проблем, связанных с назначением препаратов второй линии,

является их высокая цена, ограниченная доступность и частая непереносимость [22]. Если же препараты второй линии имеются в наличии, доступны по цене и удовлетворительно переносятся, то некоторые из них демонстрируют высокую эффективность. Все современные руководства рекомендуют использование одного фторхинолона (cat A) в комбинации с одним инъекционным препаратом второй линии (cat B), двумя другими основными препаратами второй линии (cat C) и с добавлением препаратов (cat D) в зависимости от лекарственной чувствительности штаммов. Рекомендация использовать по крайней мере пять препаратов показывает свою высоковероятную или документально подтвержденную эффективность в течение интенсивной фазы при включении в схему лечения пиразинамида (за исключением, если резистентность к нему достоверно известна).

Рекомендуемая длительность лечения данной комбинацией препаратов составляет 8 месяцев. После этой интенсивной фазы инъекционный препарат обычно исключается из дальнейшего лечения, которое продолжается в общей продолжительности в среднем до 20 месяцев. Общая продолжительность лечения зависит от изменений бактериологических показателей, поэтому в качестве средства мониторинга в периоде последующего наблюдения и для оценки результата лечения рекомендовано выполнение ежемесячных исследований культуры.

Несколько недавно опубликованных исследований показали высокий уровень успешных результатов у пациентов с МЛУ-ТБ, которые получали короткий режим лечения [23-25] с использованием 7 препаратов в течение интенсивной фазы (от 4 до 6 месяцев) и 5 препаратов - в течение фазы последующего лечения. Этот, так называемый «режим Бангладеш» привлек внимание и сейчас включен в последнее руководство ВОЗ из-за его сокращенной продолжительности и стоимости по сравнению со стандартным рекомендованным режимом — от 18 до 24 месяцев, который поддерживает ВОЗ и большинство национальных руководств [12]. Следует отметить, что этот режим лечения не может быть использован у пациентов с резистентностью к нескольким дополнительным препаратам, особенно фторхинолонам. В случае резистентности к фторхинолонам частота низкой эффективности терапии в данной схе-

ме составила от 87,4% до 51,0%[24]. Поэтому последнее руководство ВОЗ и некоторые последние публикации настаивают на том, что короткосрочный режим может быть применён только в конкретных условиях[26]. Если короткосрочный режим используется произвольно, без тщательного мониторинга лекарственной резистентности перед началом лечения, он может создать дальнейшую резистентность и стимулировать рецидив или развитие ШЛУ-ТБ [27].

По прошествии почти 60 лет после выпуска последнего активного противотуберкулезного препарата (рифампицина) недавно были выпущены два новых препарата - бедаквилин и деламаид, которые были одобрены некоторыми (но не всеми) регулирующими органами и в скором времени станут доступны в большинстве стран, где есть МБУ-ТБ. Оба препарата кажутся очень активными против микобактерии туберкулеза и имеют удовлетворительный профиль безопасности, хотя при их применении рекомендован тщательный мониторинг ЭКГ, из-за того, что возможно удлинение интервала QT, особенно если данные препараты используются в комбинации с другими, демонстрирующими схожие побочные эффекты (моксифлоксацин, клофазимин) [28, 29]. По недавно выпущенным рекомендациям ВОЗ по применению бедаквилина и деламаида в настоящее время их следует использовать только у пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ, у которых эффективный режим лечения с применением пяти активных препаратов не может быть использован из-за наличия добавочной резистентности или из-за непереносимости существующих препаратов. В настоящее время будут проводиться клинические исследования, и вполне возможно, что рекомендации по использованию новых препаратов в будущем могут измениться. В настоящий же момент нет доказательства, что один препарат более предпочтителен, чем другой, хотя их механизмы действия сильно различаются.

Существенное ограничение применения бедаквилина и деламаида - это очень высокая цена данных препаратов и их ограниченная доступность во многих частях мира. Оба этих фактора могут измениться в будущем при адаптации рыночной цены, из-за внедрения дженериков и их широкого распространения после одобрения регулирующими органами. Однако одна потенциальная проблема в будущем все-таки ожидается - появление рези-

стентности к одному или обоим новым препаратам, что, к сожалению, уже наблюдалось[30].

Одновременное применение бедаквилина и деламаида не рекомендовано в основном из-за недостаточности доказательства их клинической эффективности и из-за существования опасения по поводу риска удлинения интервала QT, хотя есть отдельные случаи применения обоих препаратов без побочных эффектов и с удовлетворительным исходом [31, 32].

Согласно недавним оценкам, если применение бедаквилина и деламаида предусматривалось для пациентов с риском неблагоприятного исхода при лечении современными доступными препаратами, как-то у пациентов с устойчивостью к фторхинолонам, с ШЛУ-ТБ, с историей предыдущего лечения препаратами второго ряда, с высокой бактериальной нагрузкой, низким индексом массы тела или прошлым тюремным заключением, то применение одного или обоих новых препаратов может быть показано примерно у двух третей пациентов с МЛУ МБТ [33]. Однако финансовые и логистические последствия подобного решения могут быть значительными.

Перхлорон, препарат группы тиацетазона, недавно был представлен на российском рынке [34, 35]. По данным предварительных исследований препарат улучшает частоту и время наступления прекращения бактериального выделения у пациентов как с лекарственно чувствительным, так и лекарственно резистентным туберкулезом, однако до сих пор нет результатов контролируемого исследования с большим числом пациентов, подтверждающего предварительные результаты, а также данный препарат недоступен за пределами России, поэтому перхлорон не был включен в современные рекомендации ВОЗ.

Еще задолго до появления антибиотиков было сделано множество попыток для улучшения исхода лечения у пациентов с туберкулезом. В общем, все используемые подходы могут быть классифицированы по следующим категориям:

- 1) Мероприятия по восстановлению иммунодефицита или повышению механизмов естественной защиты.
- 2) Мероприятия по влиянию на инфекционный агент с помощью противотуберкулезных препаратов;
- 3) Мероприятия, снижающие бактериальную нагрузку.

Было предложено множество мероприятий по улучшению нарушенных защитных механизмов или по повышению естественной защитной способности иммунной системы. Самым известным из таковых является использование антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией для восстановления способности иммунной системы контролировать бактериальную инфекцию. Раннее начало антиретровирусной терапии у пациентов с ТБ/ВИЧ-коинфекцией улучшает выживаемость пациентов и снижает распространение туберкулеза среди групп риска [36].

Другие мероприятия, такие как иммуностимуляция или дополнительное введение с ИФН гамма,-убрать или разнообразных цитокинов, нацелены на пациентов без исходного иммунодефицита, однако продемонстрированные ими результаты противоречивы и кажутся низкоэффективными [37, 38].

Вакцинация БЦЖ имеет некоторую эффективность в защите маленьких детей от тяжелых и распространенных форм болезни при контакте с туберкулезом, но ее защитная роль у взрослых значительно менее убедительна. К сожалению, исследования новых вакцин до настоящего времени не были успешными [39].

Так как образование гранулем может защищать микобактерию от иммунной системы и от действия антибиотиков, некоторые исследования попытались разрушить гранулемы или воспрепятствовать их формированию с помощью иммуносупрессивных препаратов (анти-ФНО и стероидов), чтобы продемонстрировать ускорение бактериологического ответа или снижение риска рецидива [40]. Однако ни одна из

этих попыток не достигла общего признания и не была закреплена в практике.

Другой подход - это назначение препаратов путем ингаляции, для того чтобы достичь высокой концентрации вблизи нахождения гранулем. Этот метод был использован экспериментально для назначения изониазида, рифампицина, амикацина, пипразинамида и левофлаксина и представляется перспективным, но лекарства (кроме амикацина) недоступны на сегодняшний день для общего применения в лечении туберкулеза [41, 42].

Мероприятия по снижению бактериальной нагрузки использовались задолго до появления антибиотиков и основывались на предположении, что иммунная система пациента более легко может справиться с ограниченным количеством бактерий, чем с их очень большим числом. Коллапсотерапия, в форме торакопластики или лечебного пневмоторакса, и хирургическое удаление зараженных тканей легкого использовались широко, но со спорными результатами. Недавно были предприняты попытки возобновить коллапсотерапию путем расположения эндобронхиальных клапанов в дыхательных путях пациентов с трудноизлечимым МЛУ/ШЛУ ТБ [43]. Недавно опубликованные обзоры по хирургическим вмешательствам [44] в случаях, когда фармакологическое лечение неэффективно. Рекомендации были напечатаны Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения (ЕВРО/ВОЗ) [45], и общее мнение заключается в том, что роль хирургии значима при туберкулезе с МЛУ/ШЛУ МБТ, где возможность фармакологического лечения невелика, а хирургическое лечение необходимо.

### Список литературы

1. World Health Organization. The global plan to stop TB 2011-2015. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. World Health Organization. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries: WHO; 2014. Report No.: WHO/HTM/TB/2014.13.
3. Wolinsky E RA, Steenken W Jr. Drug-resistant tubercle bacilli in patients under treatment with streptomycin. *Am Rev Tuberc* 1948;58:335-43.
4. van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, Manissero D. Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2012;39:1511-9.

5. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:1276-89.
6. Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, Wash PA, Smith P, Gumbo T. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis* 2013;208:1464-73.
7. Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, et al. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med* 2015;21:1223-7.
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. Report No.: WHO/HTM/TB/2016.13.
9. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treat-

ment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Medicine* 2012;9:e1001300.

10. Royce S, Falzon D, van Weezenbeek C, et al. Multidrug resistance in new tuberculosis patients: burden and implications. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:511-3.

11. Yablonskii PK, Vize AA, Galkin VB, Shulgina MV. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:372-6.

12. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. Geneva: world health organization; 2016. Report No.: WHO/HTM/TB/2016.04.

13. Albert H, Nathavitharana RR, Isaacs C, Pai M, Denkinger CM, Boehme CC. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? *Eur Respir J* 2016;48:516-25.

14. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2014;44:23-63.

15. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2009;13:1320-30.

16. Dominguez J, Boettger EC, Cirillo D, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:24-42.

17. Ziganshina LE, Titarenko AF, Davies GR. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD004795.

18. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis* 2016.

19. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:447-54.

20. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis [Review article]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1001-7.

21. Jaganath D, Lamichhane G, Shah M. Carbapenems against *Mycobacterium tuberculosis*: a review of the evidence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:1436-47.

22. Gunther G, Gomez GB, Lange C, Rupert S, van Leth F, on behalf of the T. Availability, price and affordability of anti-tuberculosis drugs in Europe: A TBNET survey. *Eur Respir J* 2014.

23. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standard-

ized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:684-92.

24. Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1180-7.

25. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1188-94.

26. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, et al. Faster for less: the new "shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2016.

27. van Altena R, Akkerman OW, Alffenaar JC, et al. Shorter treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the good, the bad and the ugly. *Eur Respir J* 2016;48:1800-2.

28. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva, 2013.

29. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva, 2014.

30. Bloemberg GV, Keller PM, Stucki D, et al. Acquired Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Therapy for Tuberculosis. *N Engl J Med* 2015;373:1986-8.

31. Tadolini M, Lingsang RD, Tiberi S, et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Eur Respir J* 2016;48:935-8.

32. Lachatre M, Rioux C, Le Du D, et al. Bedaquiline plus delamanid for XDR tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:294.

33. Bonnet M, Bastard M, du Cros P, et al. Identification of patients who could benefit from bedaquiline or delamanid: a multisite MDR-TB cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:177-86.

34. Gopal P, Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone(R) shows cross-resistance with thiacetazone. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:430-3.

35. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н. и [др.] *Терапевтический архив*. 2016; Т.8 (33); 111-115.

36. Middelkoop K, Bekker LG, Myer L, et al. Antiretroviral program associated with reduction in untreated prevalent tuberculosis in a South African township. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1080-5.

37. Abate G, Hoft DF. Immunotherapy for tuberculosis: future prospects. *Immunotargets Ther* 2016;5:37-45.

38. Hofman S, Segers MM, Ghimire S, et al. Emerging drugs and alternative possibilities in the treatment of tuberculosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2016;21:103-16.

39. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG:

a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2013;381:1021-8.

40. Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:201-8.

41. Pham DD, Fattal E, Tsapis N. Pulmonary drug delivery systems for tuberculosis treatment. *Int J Pharm* 2015;478:517-29.

42. Das S, Tucker I, Stewart P. Inhaled dry powder formulations for treating tuberculosis. *Curr Drug Deliv* 2015;12:26-39.

43. Levin A, Sklyuev S, Felker I, Tceymach E, Krasnov D. Endobronchial valve treatment of de-

structive multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:1539-45.

44. Dara M, Sotgiu G, Zaleskis R, Migliori GB. Untreatable tuberculosis: is surgery the answer? *Eur Respir J* 2015;45:577-82.

45. World Health Organization regional office for Europe. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB: WHO regional office for Europe; 2014.

Поступила в редакцию 01.11.2017

---

**Сведения об авторах:**

*Jean-Pierre Zellweger* – MD, TB competence center, Swiss Lung Association, Berne, Switzerland. e-mail : zellwegerjp@swissonline.ch

**Перевод:**

*Анна Андреевна Старшинова* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии. e-mail : starshinova\_777@mail.ru