



## Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы

А. Е. РУССКИХ, Д. М. КУТУЗОВА, О. В. ЛОВАЧЕВА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре проанализировано 70 источников литературы. Представлены актуальные данные о препаратах, сроках, показаниях к применению, эффективности и безопасности краткосрочных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

**Ключевые слова:** краткосрочные схемы, лечение туберкулеза, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, бедаквилин, моксифлоксацин, клоfazимин, дельаманид, претоманид, линезолид, BPaL-схема

**Для цитирования:** Русских А. Е., Кутузова Д. М., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 57-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>

## Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives

E. RUSSKIKH, D. M. KUTUZOVA, O. V. LOVACHEVA, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthiisopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a review of 70 publications. It describes relevant data on drugs, timing, indications, efficacy, and safety of short-term treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis.

**Key words:** short course treatment regimens, treatment of tuberculosis, multiple drug resistant tuberculosis, bedaquiline, moxifloxacin, clofazimine, delamanid, pretomanid, linezolid, BPaL regimen

**For citations:** Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 12, P. 57-66. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>

### Для корреспонденции:

Русских Анастасия Евгеньевна  
E-mail: ana-lobach@yandex.ru

### Correspondence:

Anastasia E. Russkikh  
Email: ana-lobach@yandex.ru

Распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) во всем мире является серьезным препятствием для осуществления контроля за туберкулезом и достижения целевых показателей, установленных Всемирной ассамблеей здравоохранения и входящих в одну из Целей в области устойчивого развития Организации Объединенных Наций [45, 64]. В Российской Федерации заболеваемость МЛУ-ТБ в 2019 г. составила 5,4 на 100 тыс. населения, это 15,8% от всех больных туберкулезом, взятых на учет в этом году [3]. В таких условиях необходимы инновационные подходы к профилактике, диагностике и лечению МЛУ-ТБ [65], а также наличие научно обоснованных рекомендаций по ведению таких больных [64].

Лечение больных МЛУ-ТБ является длительным с многокомпонентными схемами химиотерапии, часто сопровождается нежелательными реакциями (НР) на используемые лекарственные

препараты и их сочетания. Это, особенно при отсутствии должной мотивации и психологической поддержки, увеличивает среди пациентов риск отрыва от лечения, тем самым повышая вероятность его неблагоприятного исхода [19, 30, 70]. Даже улучшение состояния пациента и уменьшение/исчезновение симптомов болезни могут быть причиной преждевременного прекращения пациентом курса химиотерапии из-за неправильной оценки своего состояния [5]. Исследование G. M. Kassa et al. показало, что «потери для последующего наблюдения»\* среди зарегистрированных больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) были чаще в первые 6 мес. лечения [31]. Другие исследования определили этот период в 7 (3-11) мес. [5, 63]. Авторы из Эквадора наблюдали 43% всех случаев «потерь для последующего наблюдения» в сроки после 9 мес. лечения у пациентов с рифампицин-резистентным туберкулезом (РР-ТБ) и МЛУ-ТБ при применении длительных (18-24 мес.) схем хи-

\* Потеря для последующего наблюдения – это случай прерывания лечения больным туберкулезом на два и более месяцев подряд по любой причине [67]

миотерапии. А всего доля «потерь для последующего наблюдения» составила 39,6% от всех начавших лечение [51]. В исследовании А. О. Марьяндышева и др. зарегистрировано снижение частоты случаев «прерванного лечения» с 13,3 до 9,5% при использовании 12-месячных краткосрочных схем лечения (КСЛ) вместо рекомендованных 24 мес. [40]. Исследование S. Abidi и et al. по данным 5 342 больных МЛУ/РР-ТБ продемонстрировало существенное снижение (4,2% против 14,6%) частоты «потерь для последующего наблюдения» при применении КСЛ против длительных схем [9].

В случае применения КСЛ для МЛУ-ТБ анализ затрат указывает на значительное сокращение расходов системы здравоохранения и возможность уменьшения финансового бремени для пациентов [39, 41]. Исследование в США продемонстрировало сокращение расходов на лечение в 37-46% при возможности назначения КСЛ [56]. Помимо экономической эффективности, использование КСЛ может благоприятно повлиять на эпидемическую ситуацию по МЛУ-ТБ в глобальном масштабе [33, 50]. При оптимистичном сценарии, в котором применение КСЛ удвоит доступ к лечению для заболевших и при сочетании с долгосрочной эффективностью, заболеваемость МЛУ-ТБ в 2024 г. может стать на 23% ниже прогнозируемой в случае продолжения использования длительных схем [50].

С 2016 г. рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению ЛУ-ТБ допускают использование КСЛ (9-12 мес.) для больных РР/МЛУ-ТБ при условии строгого соответствия пациента установленным критериям [9]. В 2018 г. ВОЗ были предоставлены результаты 1-го этапа клинического исследования STREAM. Этот этап представлял собой многоцентровое международное параллельное открытое рандомизированное клиническое исследование фазы III, где стандартизированный режим лечения МЛУ-ТБ продолжительностью 9-11 мес. сравнивался с длительным режимом, сформированным в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2011 [44, 67]. В исследовании в две группы было рандомизировано 424 пациента, из которых 369 оказались бактериовыделителями (124 – из группы длительные схемы и 245 – из группы КСЛ). При первичном анализе эффективности по критерию «негативация посева мокроты на 132-й нед. лечения» благоприятный результат зарегистрирован у 99/124 (79,8%) и у 193/245 (78,8%) участников групп. На основании полученных данных сделан вывод, что КСЛ не уступает длительной схеме по эффективности и аналогична по безопасности [44]. Метаанализ [9] данных лечения РР/МЛУ-ТБ у 2 625 пациентов из 9 исследований с КСЛ (9-12 мес.) и у 2 717 пациентов из 53 исследований с длительными схемами (18-20 мес.), ранее рекомендованных ВОЗ [66], показал, что успех лечения был выше при КСЛ, объединенные пропорции «pooled proportions» 80,0% против 75,3%.

Это было связано с уменьшением случаев «потери для дальнейшего наблюдения» (скорректированная разность рисков (aRD) составила -0,15; 95%-ный ДИ -0,17...-0,12) [9].

По данным обзора литературы, объединившего сведения о когортах, получавших КСЛ, известную как «бангладешский» режим лечения МЛУ-ТБ [11] с минимальными модификациями, процент успешного лечения варьировал от 80,2 до 95,5%, при 0-3,3% рецидивов [53]. В обзор включены 6 опубликованных оригинальных исследований, проведенных с 2005 по 2015 г. в Азии и Африке. Период наблюдения после окончания лечения составлял от года до двух лет [53].

В исследовании «Укороченные режимы химиотерапии МЛУ-ТБ в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях», выполненном в рамках проекта Российского общества фтизиатров, показатель эффективности лечения 179 больных МЛУ-ТБ при использовании КСЛ длительностью 12 мес. составил 81%. Исследование также включало 180 случаев МЛУ-ТБ с длительностью лечения 18-24 мес. В КСЛ были включены пиразинамид, канамицин/капреомицин, левофлоксацин/моксифлоксацин, протионамид, циклосерин, отмена инъекционных препаратов проводилась не ранее чем через 4 мес. Этамбутол применялся при подтвержденной чувствительности к нему возбудителя. Эффективность лечения при применении КСЛ статистически значимо не отличалась от результатов 18-24-месячного лечения. Рецидивов заболевания в когорте больных 2016 г., получавших КСЛ, за период наблюдения по июнь 2019 г. не зарегистрировано [40]. По данным Е. А. Литвиненко и др., при применении краткосрочной 12-месячной и длительной 20-месячной схемы лечения результат «эффективное лечение» был достигнут у 90,6 и 46,9% пациентов соответственно, при отсутствии статистически значимой разницы в частоте НР [6]. В ретроспективном когортном исследовании с включением 120 пациентов с МЛУ-ТБ, проведенном в Республике Нигер, продемонстрирована высокая эффективность лечения больных, не получавших ранее противотуберкулезных препаратов второго ряда, при программном использовании 9- и 12-месячных КСЛ [28]. В интенсивную фазу длительностью 4-6 мес. использовали канамицин, изониазид, протионамид, гатифлоксацин, клофазимин, этамбутол и пиразинамид. Длительность фазы продолжения варьировала от 5 до 8 мес. в зависимости от рекомендаций национальной программы по туберкулезу в период лечения пациента, 65 пациентов получали лечение 12-14 мес., а 55 пациентов – 9-11 мес. Доля успешного лечения у взрослых и детей/подростков составила 88 и 83% при 9-месячной КСЛ и 90 и 75% при 12-месячной.

Интерес представляет анализ факторов, влияющих на эффективность КСЛ. Согласно данным [28], изначальная устойчивость микобактерий туберку-

леза (МБТ) к этамбутолу и протионамиду не влияла на успешность лечения, в отличие от таковой к фторхинолонам, хотя различия и не достигали статистической значимости. Другие исследования также подтверждают влияние изначального спектра резистентности МБТ на результат КСЛ. В исследовании STREAM неблагоприятный исход по критерию «бактериовыделение» был более вероятен при наличии устойчивости к пиразинамиду у пациентов, прошедших лечение в соответствии с протоколом [44].

В проспективном обсервационном исследовании 1 006 пациентов с МЛУ-ТБ [54], получавших 9-месячную КСЛ, включающую моксифлоксацин, клоfazимин, этамбутол и пиразинамид в течение всего периода лечения, с добавлением канамицина, протионамида, изониазида в интенсивной фазе (4-6 мес.), доля по критерию «успешное лечение» составила 81,6% и не отличалась от таковой у лиц, живущих с ВИЧ. Резистентность МБТ к фторхинолонам отрицательно влияла на результат по критерию «прекращение бактериовыделения», в то время как резистентность МБТ к пиразинамиду, этионамиду или этамбутолу не влияла.

Многие исследователи уделяют отдельное внимание нежелательным явлениям (НЯ) при применении КСЛ. В исследовании A. Trébusq et al. при КСЛ желудочно-кишечные расстройства были наиболее часто встречающимся НЯ (57,1%) и возникали в 75% из них в течение первых 2 мес. [54]. Самым распространенным серьезным НЯ было нарушение слуха (7,1% в общей когорте), которое наиболее часто встречалось у возрастных пациентов. Из 491 пациента с изначально нормальными результатами аудиометрии (или минимальными изменениями) у 56 (11,4%) имелось тяжелое ухудшение слуха при контроле на 4-м мес. лечения [54]. В исследовании S. H. Harouna et al. самым распространенным НЯ была рвота (40% у взрослых и 30% у детей), затем следовали ототоксичность (18% у взрослых и 10% у детей) и гепатотоксичность (5% у взрослых и 10% у детей). У большинства пациентов наблюдаемые НЯ были легкой или средней степени тяжести и не приводили к прерыванию лечения [28]. По данным других авторов, доля пациентов с нарушениями слуха какой-либо степени тяжести может достигать 40% [53]. Применение инъекционных препаратов требует тщательного мониторинга и регулярного проведения аудиометрии [60], особенно у больных МЛУ-ТБ с положительным ВИЧ-статусом. Применение КСЛ для лечения МЛУ-ТБ, содержащих инъекционные препараты, не противопоказано лицам, живущим с ВИЧ, но нарушения слуха при применении аминогликозидов у пациентов этой категории встречались чаще [29, 53, 67].

Использование КСЛ должно сопровождаться расширением доступа к тестированию на чувствительность МБТ к препаратам второго ряда [18, 19, 43, 36]. Высокий уровень резистентности МБТ к

лекарственным препаратам, рекомендованным ВОЗ для краткосрочных схем, может быть препятствием для широкого применения стандартизированного краткосрочного режима в рамках национальных программ по борьбе с туберкулезом [36, 56, 58]. Существует мнение, что применение КСЛ при МЛУ-ТБ может привести к амплификации лекарственной устойчивости возбудителя. Данная точка зрения основана на том, что существует значительный риск неполного выявления спектра ЛУ МБТ на этапе назначения лечения, чему причиной являются характеристики самих тест-систем и/или отсутствие повсеместного доступа к тестированию на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к препаратам второго ряда. Это может привести к назначению заведомо неэффективных схем и дальнейшей амплификации ЛУ МБТ [19, 22]. Некоторыми авторами сообщается о высоком уровне резистентности МБТ к препаратам, включенным ВОЗ в стандартизированный краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ [14, 15, 56]. В исследовании на Гаити, основанном на тестировании лекарственной чувствительности изолятов МБТ, полученных от 239 пациентов с МЛУ-ТБ, выявлена резистентность возбудителя: у 95% – к высоким дозам изониазида, у 57% – к пиразинамиду, у 77% – к этамбутолу и у 16% – к этионамиду. Основываясь на данных о спектре резистентности МБТ, авторы спрогнозировали, что только 118 (49,2%) больных получили бы по меньшей мере четыре эффективных препарата в интенсивной фазе терапии и по меньшей мере три эффективных препарата в фазе продолжения, а эмпирическое использование краткосрочных схем повлечет за собой высокий риск неудачи в лечении [14]. Среди больных МЛУ-ТБ в Китае часто встречалась резистентность возбудителя к пиразинамиду, которая выявлена в 47,5% полученных изолятов МБТ [69], а пиразинамид является крайне важным компонентом схемы лечения для достижения безрецидивного излечения туберкулеза [22].

В анализе, выполненном A. Trébusq et al., представлены данные оригинальных исследований пациентов с задокументированной чувствительностью МБТ к фторхинолонам. Частота приобретения резистентности МБТ у них составила: при использовании в схеме лечения высоких доз левофлоксацина – 9,9/1 000, моксифлоксацина – 17,5/1 000, гатифлоксацина – не более чем 1/859 [53]. Близкие к этим результаты по моксифлоксацину 14,0/1 000 и 20,3/1 000 были получены в исследованиях «9 стран» и STREAM соответственно [53]. В идеале все пациенты с МЛУ-ТБ должны проходить тестирование на чувствительность МБТ к фторхинолонам, бедаквилину и линезолиду до начала лечения, однако это в необходимом объеме пока невозможно, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Следует учитывать риск приобретенной резистентности к бедаквилину, особенно у пациентов с резистентностью к фторхинолонам, которая не была

своевременно выявлена [60]. Для улучшения КСЛ при МЛУ-ТБ, по мнению некоторых авторов [59], крайне важно вернуть высокие дозы гатифлоксацина в качестве препарата выбора [60], чтобы обеспечить подавление МБТ с низким уровнем резистентности или гетерорезистентностью к фторхинолонам, что часто не выявляется. Применение бедаквилина в качестве замены гатифлоксацина в КСЛ, основанной на результатах молекулярно-генетических ТЛЧ в начале лечения, обеспечит успешные исходы для пациентов с фторхинолонрезистентным туберкулезом и будет поддерживать возможность использования как гатифлоксацина, так и бедаквилина в качестве основных препаратов для лечения туберкулеза [60]. Гатифлоксацин не зарегистрирован в РФ.

В последние годы все больше внимания при составлении схем лечения МЛУ-ТБ уделяется приоритетному использованию пероральных форм лекарственных препаратов с включением новых противотуберкулезных препаратов и антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью [32, 35, 64]. По результатам мета-анализа 50 исследований из 25 стран, включающих 12 030 пациентов, применение канамицина и капреомицина (не менее 1 мес.) ассоциировалось с худшими исходами лечения по сравнению с режимами, их не включавшими. При этом использование амикацина (сроком не менее 1 мес.) давало небольшие преимущества [10].

В 2018 г. ВОЗ была пересмотрена классификация лекарственных средств, используемых в длительных схемах лечения МЛУ-ТБ. Новая классификация облегчила составление полностью пероральных схем, которые рекомендованы в качестве предпочтительного варианта. Канамицин и капреомицин больше не рекомендовались для лечения МЛУ-ТБ [46].

В 2019 г. было выпущено пересмотренное «Сводное руководство ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ», в котором есть рекомендация по использованию стандартизированной КСЛ для больных МЛУ-ТБ. В соответствии с данной рекомендацией может использоваться лечение продолжительностью 9-12 мес., если пациенты не принимали используемые в рекомендуемой схеме препараты второго ряда более 1 мес. или у них исключена устойчивость МБТ к фторхинолонам и инъекционным препаратам. Статус данной рекомендации был определен как «условная рекомендация» с низкой степенью уверенности в предполагаемом эффекте. Рекомендованная КСЛ состояла из четырех препаратов (моксифлоксацин, клофазимин, этамбутол и пирразинамид) в течение 9-12 мес., дополненных тремя препаратами (канамицин (с возможностью замены амикацином), изониазид (высокие дозы) и протионамид) в первые 4-6 мес. [67]. Хотя рекомендованная КСЛ для РР/МЛУ-ТБ являлась несомненным прогрессом и, наиболее вероятно, менее обременительна для пациентов, она по-прежнему содержала инъекционный препарат. На момент публикации

руководства достаточная доказательная база для замены инъекционных препаратов какими-либо лекарственными средствами из других групп отсутствовала.

При разработке группой исследователей математической модели для регистрации иммунного ответа на ТБ в организме человека и при объединении ее с фармакокинетико-динамической моделью для исследования различных краткосрочных бедаквилин-содержащих схем лечения МЛУ-ТБ были получены многообещающие результаты. Чтобы исследовать потенциал бедаквилина для сокращения сроков лечения от 9 мес. и менее, смоделированы различные по продолжительности схемы лечения, состоящие из бедаквилина, моксифлоксацина, клофазимина, пирразинамида, изониазида и канамицина в интенсивной фазе с отменой изониазида и канамицина в фазе продолжения. Расчетное медианное время до бактериального клиренса в этих схемах составляло от 27 до 44 дней. Результаты моделирования позволили предположить, что бедаквилин может сократить продолжительность лечения МЛУ-ТБ до 18 нед., сохраняя уровень успешного лечения в 95-100%. Наибольшая доля бактерицидного воздействия на МБТ принадлежала бедаквилину и пирразинамиду, в то время как вклад клофазимина в общий эффект был незначительным. Данная модель также предполагает, что без ущерба для эффективности лечения режим приема моксифлоксацина в фазе продолжения может быть изменен со стандартного ежедневного до однократного еженедельного [21]. Потенциальная возможность бедаквилина сокращать длительность лечения больных МЛУ-ТБ была также выявлена в экспериментальной модели (высокая скорость абацилляции у мышей [6]), в клинических и наблюдательных исследованиях, при применении бедаквилина в рамках национальных программ [4, 19, 37, 61]. Ряд исследований показывают, что ранняя негативация посева мокроты и статус конверсии через 6 мес. могут служить прогностическим маркером успешного лечения у пациентов с МЛУ-ТБ [12, 34, 38]. По объединенным данным ВОЗ, доля больных МЛУ-ТБ, в том числе туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), у которых использовали схемы, содержащие бедаквилин, конверсия посева мокроты через 6 мес. лечения достигает 79,7% (95%-ный ДИ 75,2-83,5) [27]. В клиническом исследовании фазы 2b добавление бедаквилина к базовой схеме лечения МЛУ-ТБ уменьшило медиану времени негативации посева мокроты до 83 дней по сравнению со 125 днями при плацебо [20]. В многоцентровом ретроспективном обсервационном исследовании с включением данных пациентов из 25 исследовательских центров 15 стран показатели конверсии результатов бактериоскопии и посева мокроты зафиксированы у 85,5 и 80,5% пациентов соответственно через 90 дней лечения; медиана времени конверсии составила 34 (интерквартиль-

ный интервал 30-60) дня и 60 (33-90) дней соответственно [13]. В другом рандомизированном клиническом исследовании фазы 2b (NC-005) [7] схема лечения, состоящая из бедаквилина, претоманида, моксифлоксацина и пипразинамида, обладала к 56-му дню лечения большей бактерицидной активностью в отношении ЛУ-ТБ, чем общепринятая схема из препаратов первого ряда в отношении ЛЧ-ТБ, при сопоставимом профиле безопасности [57]. Эти результаты легли в основу дальнейшего изучения данной схемы лечения у больных как ЛЧ-ТБ, так и МЛУ-ТБ [55]. Исследование содержащих бедаквилин КСЛ в Южной Африке продемонстрировало экономическую эффективность замены инъекционного препарата бедаквилином в схеме лечения МЛУ-ТБ [42]. В скором времени ожидаются результаты 2-го этапа клинического исследования по оценке стандартизированных КСЛ для МЛУ-ТБ с включением таких перспективных препаратов, как бедаквилин и клофазимин (STREAM) [52]. Клофазимин входил в состав КСЛ и в рамках 1-го этапа STREAM [17, 44]. До этого его эффективность продемонстрирована на экспериментальных моделях и в рандомизированных клинических исследованиях [17]. Клофазимин уже включен в рекомендованную ВОЗ КСМ для МЛУ-ТБ [64], но пока не зарегистрирован на территории РФ.

Эффективность деламанида также оценена в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях фазы 2b. Обнаружено, что его использование, как и бедаквилина, связано с уменьшением срока негативации посева мокроты, увеличением частоты такого результата и повышением показателя успешного лечения [17]. В рандомизированном клиническом исследовании 3-й фазы с включением 327 больных МЛУ-ТБ не обнаружено статистически значимой разницы между сроком конверсии посева мокроты при использовании деламанида и плацебо. Стоит отметить, что около 10% участников составляли больные с устойчивостью возбудителя к фторхинолонам и ШЛУ, и большинство из них оказалось рандомизированными в группу деламанида. Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы при первичном анализе эффективности, при анализе чувствительности (sensitivity analysis) скорость конверсии культуры была выше в группе деламанида (51 день и 64 дня соответственно) [62]. В обсервационном исследовании в рамках проекта END-ТБ по расширению применения новых противотуберкулезных препаратов [2] схемы лечения МЛУ-ТБ с включением деламанида получал 631 больной. Анализ данных 325/631 пациентов с положительной культурой МБТ, из которых 20% участников имели устойчивость МБТ к фторхинолонам и 31% – МБТ с ШЛУ, показал, что у 261/325 (80%) была достигнута конверсия (метод посева) мокроты через 6 мес. лечения (95%-ный ДИ 66-88%) [49]. Дальнейшая оценка эффективности и безопасности краткосрочных ре-

жимов лечения МЛУ-ТБ, как с резистентностью, так и с чувствительностью МБТ к фторхинолонам, ведется в рамках рандомизированных клинических исследований 3-й фазы. Экспериментальные схемы лечения в этих исследованиях составлены на базе новых препаратов для лечения туберкулеза, резистентность МБТ к которым в общей популяции пока еще широко не распространена [23, 24]. Деламанид хорошо переносится пациентами, профиль безопасности его известен, а с 2020 г. имеются данные об отсутствии дополнительных проблем с безопасностью при совместном применении деламанида и бедаквилина [25, 62, 64]. В настоящее время деламанид рекомендован ВОЗ только для включения в схемы при длительных режимах лечения МЛУ-ТБ [64], но проводится большое количество клинических исследований по КСЛ с включением деламанида [48]. В мае 2020 г. деламанид зарегистрирован на территории Российской Федерации и имеет показанием к применению туберкулез [1].

Недавно опубликованы результаты исследования по оценке безопасности и эффективности 6-месячной (с возможностью продления до 9 мес.) схемы лечения ШЛУ-ТБ и МЛУ-ТБ (Nix-ТБ) [8, 16]. В этом открытом многоцентровом исследовании оценивалась пероральная схема лечения, состоящая из бедаквилина, линезолида и новейшего препарата для лечения туберкулеза – претоманида. Претоманид (nitroimidazooxazine) ингибирует биосинтез миколовых кислот МБТ, а также действует на неделящиеся бактерии путем высвобождения оксида азота в анаэробных условиях [16]. В исследовании Nix-ТБ принимали участие 109 пациентов с ШЛУ-ТБ и больные МЛУ-ТБ с непереносимостью рекомендованного в стране режима лечения или с отсутствием эффекта от его применения. Через 6 мес. после завершения экспериментального курса химиотерапии у 98/109 (90%) пациентов зарегистрирован «благоприятный исход», заключавшийся в абациллировании, отсутствии клинических признаков туберкулеза и рецидива заболевания. Доля пациентов с «благоприятным исходом» лечения составляла 89% (63/71) у больных с ШЛУ-ТБ и 92% (35/38) с МЛУ-ТБ [16]. В августе 2019 г. претоманид одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для применения в комбинации с бедаквилином и линезолидом для лечения больных ШЛУ-ТБ с трудностями подбора схемы лечения [26]. При многообещающих показателях эффективности опасения вызывает безопасность схемы лечения бедаквилин – претоманид – линезолид (ВРАL), предложенной в исследовании Nix-ТБ. Это связано с применением высокой дозы линезолида – 1 200 мг в сутки. В данном исследовании НР в виде периферической невропатии (у 81% пациентов) и миелосупрессии (48%), описанные и ранее для линезолида, часто приводили к снижению дозы или отмене препарата [16]. В настоящее время ведется рандомизи-

рованное частично слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-й фазы, направленное на оптимизацию дозы линезолида по параметрам эффективность/безопасность/переносимость вышеописанной схемы (ВРАL) [47]. Результаты данного исследования можно ожидать к 2022 г.

В июне 2020 г. опубликованы обновленные Руководящие принципы ВОЗ, 4-м модулем которых является руководство по лечению МЛУ-ТБ. Использование инъекционных лекарственных препаратов рекомендовано лишь в ситуации, когда полностью пероральная схема не может быть составлена, и только у больных МЛУ-ТБ, получающих длительные режимы лечения и имеющих крайне ограниченные варианты лечения. Все пероральные схемы лечения, как краткосрочные, так и длительные, могут быть предложены пациентам с РР/МЛУ-ТБ в большинстве случаев. На сегодняшний день ВОЗ рекомендует к применению полностью пероральный режим лечения на основе бедаквилина продолжительностью 9-12 мес. вместо ранее рекомендованного на основе инъекционных препаратов. Данный режим, кроме бедаквилина, включает левофлоксацин, клоfazимин, пиразинамид, этамбутол, изониа-

зид и этионамид в течение 4-6 мес., с последующим приемом левофлоксацина, клоfazимина, пиразинамида, этамбутола еще в течение 5 мес. Критериями, определяющими возможность применения рекомендованного режима, является чувствительность возбудителя к фторхинолонам и неиспользование ранее более 1 мес. препаратов, входящих в схему. При замене какого-либо препарата схема не может быть рекомендована для программного применения из-за отсутствия достаточной доказательной базы и может использоваться только в рамках операционных исследований. Кроме того, в руководящих принципах ВОЗ 2020 г. для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам рекомендуется использование схемы ВРАL в течение 6-9 мес., но только в условиях операционных исследований [64].

В заключение следует отметить, что, несмотря на огромные успехи, достигнутые в разработке и внедрении в практику КСЛ для МЛУ-ТБ, пока ни одна из них не является идеальной, поэтому необходимо продолжать поиск. Удобные, эффективные и доступные КСЛ будут залогом успешной борьбы с эпидемией МЛУ-ТБ.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

#### REFERENCES

1. Государственный реестр лекарственных средств [Electronic resource]. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=034e2068-66a1-45e9-9334-453be9bfb8ac&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=034e2068-66a1-45e9-9334-453be9bfb8ac&t=) (accessed: 03.11.2020).
2. О проекте endTB | endTB [Electronic resource]. URL: <http://www.endtb.org/ru/node/4> (accessed: 03.11.2020).
3. Основные показатели по туберкулезу (ТБ) по России в 2015-2019 гг. [Electronic resource]. URL: [https://mednet.ru/images/materials/CMT/tb\\_rf\\_osnovnye\\_pokazateli\\_2019.pdf](https://mednet.ru/images/materials/CMT/tb_rf_osnovnye_pokazateli_2019.pdf) (accessed: 12.08.2020).
4. Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 45-50.
5. Трубников А. Б. и др. Обоснование рациональности внедрения краткосрочных курсов лечения МЛУ ТБ больных // Молодой ученый. - 2018. - № 196, Т. 1. - П. 52-55.
6. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с пре-широчайшей лекарственной устойчивостью при сокращенном 12-месячном режиме химиотерапии с максимальным бактерицидным действием [Electronic resource]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30058347> (accessed: 02.11.2020).
7. A phase 2 to evaluate the efficacy, safety and tolerability of combinations of bedaquiline, moxifloxacin, pa-824 and pyrazinamide in adult subjects with drug-sensitive or multi drug-resistant pulmonary tuberculosis. - Study Results - ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02193776?term=NC-005&draw=2&rank=1> (accessed: 03.11.2020).
8. A phase 3 study assessing the safety and efficacy of bedaquiline plus PA-824 plus linezolid in subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799?term=NiX+TB&draw=2&rank=1> (accessed: 03.11.2020).
9. Abidi S. et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. European Respiratory Society. - 2020. - Vol. 55, № 3.
1. State Register of Medications. (In Russ.) Available: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=034e2068-66a1-45e9-9334-453be9bfb8ac&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=034e2068-66a1-45e9-9334-453be9bfb8ac&t=) (Accessed: 03.11.2020).
2. *O proekte endTB*. [endTB]. (Epub.) Available: <http://www.endtb.org/ru/node/4> (Accessed: 03.11.2020).
3. *Osnovnye pokazateli po tuberkulezu (TB) po Rossii v 2015-2019 gg.* [Main tuberculosis rates in Russia in 2015-2019]. (Epub.) Available: [https://mednet.ru/images/materials/CMT/tb\\_rf\\_osnovnye\\_pokazateli\\_2019.pdf](https://mednet.ru/images/materials/CMT/tb_rf_osnovnye_pokazateli_2019.pdf) (Accessed: 12.08.2020).
4. arasyuk 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.)
5. Trubnikov A.B. et al. Rationale for the introduction of short courses of treatment for MDR-TB patients. *Molodoy Ucheny*, 2018, no. 196, vol. 1, pp. 52-55. (In Russ.)
6. *Effektivnost lecheniya bolnykh tuberkulezom legkikh s pre-shirochayshey lekarstvennoy ustojchivostyu pri sokraschennom 12-mesyachnom rezhime khimioterapii s maksimalnym bakteritsidnym deystviem.* [The effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis patients with pre-XDR by short course 12-month chemotherapy regimen with the maximum bactericidal effect]. (Epub.) Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30058347> (Accessed: 02.11.2020).
7. A phase 2 to evaluate the efficacy, safety and tolerability of combinations of bedaquiline, moxifloxacin, pa-824 and pyrazinamide in adult subjects with drug-sensitive or multi drug-resistant pulmonary tuberculosis. Study Results. ClinicalTrials.gov (Epub.) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02193776?term=NC-005&draw=2&rank=1> (Accessed: 03.11.2020).
8. A phase 3 study assessing the safety and efficacy of bedaquiline plus PA-824 plus linezolid in subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis. Full Text View. ClinicalTrials.gov. (Epub.) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799?term=NiX+TB&draw=2&rank=1> (Accessed: 03.11.2020).

10. Ahmad N. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2018. - Vol. 392, № 10150. - P. 821-834.
11. Aung K. J. M. et al. Successful “9-month Bangladesh regimen” for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* International Union against Tubercul. and Lung Dis. - 2014. - Vol. 18, № 10. - P. 1180-1187.
12. Bastard M. et al. What is the best culture conversion prognostic marker for patients treated for multidrug-resistant tuberculosis? // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* NLM (Medline). - 2019. - Vol. 23, № 10. P. 1060-1067.
13. Borisov S. E. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: A multicentre study // *Eur. Respir. J.* European Respiratory Society. - 2017. - Vol. 49, № 5.
14. Campbell J. R., Menzies D. What's next for the standard short-course regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Trop. Med. Hygiene.* American Society of Tropical Medicine and Hygiene. - 2019. - Vol. 100, № 2. - P. 229-230.
15. Chee C. B. E. et al. The shorter multidrug-resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore: Are patients from South-East Asia eligible? // *Eur. Respir. J.* European Respiratory Society. - 2017. - Vol. 50, № 2.
16. Conradie F. et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society. - 2020. - Vol. 382, № 10. - P. 893-902.
17. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: Should different standards be applied? // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* International Union against Tubercul. and Lung Dis. - 2017. Vol. 21, № 12. - P. 1211-1213.
18. Dalcolmo M. et al. Resistance profile of drugs composing the “shorter” regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Brazil, 2000-2015 // *Eur. Respir. J.* European Respiratory Society. - 2017. - Vol. 49, № 4.
19. Dheda K. et al. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? // *Respirology.* Blackwell Publishing. - 2018. - Vol. 23, № 1. - P. 36-45.
20. Diacon A. H. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). - 2014. - Vol. 371, № 8. - P. 723-732.
21. Doan T. N. et al. Predicting the outcomes of new short-course regimens for multidrug-resistant tuberculosis using intrahost and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling // *Antimicrob. Agents Chemother.* American Society for Microbiology. - 2018. - Vol. 62, № 12.
22. Dowdy D. W. et al. Of Testing and treatment: implications of implementing new regimens for multidrug-resistant tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* Oxford University Press. - 2017. - Vol. 65, № 7. - P. 1206-1211.
23. Evaluating newly approved drugs for multidrug-resistant TB - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765> (accessed: 03.11.2020).
24. Evaluating newly approved drugs in combination regimens for multidrug-resistant tb with fluoroquinolone resistance (endTB-Q) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896685?term=endTB&draw=2&rank=1> (accessed: 03.11.2020).
25. Evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bedaquiline and delamanid, alone and in combination, for drug-resistant pulmonary tuberculosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02583048?term=delamanid&draw=2&rank=6> (accessed: 03.11.2020).
26. FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs | FDA [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-resistant-forms-tuberculosis-affects-lungs> (accessed: 03.11.2020).
27. Geneva. Report of the guideline development group meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.
28. Harouna S. H. et al. Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* International Union against Tubercul. and Lung Dis. - 2019. - Vol. 23, № 5. - P. 625-630.
29. Hong H., Budhathoki C., Farley J. E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDRTB patients with HIV coinfection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* International Union against Tubercul. and Lung Dis. - 2018. - Vol. 22, № 6. - P. 667-674.
30. Horter S. et al. Person-centred care in practice: Perspectives from a short course regimen for multi-drug resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan // *BMC Infect. Dis.* BioMed. Central Ltd. - 2020. - Vol. 20, № 1.
9. Abidi S. et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 3.
10. Ahmad N. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, vol. 392, no. 10150, pp. 821-834.
11. Aung K.J.M. et al. Successful “9-month Bangladesh regimen” for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 10, pp. 1180-1187.
12. Mendoza M.T. et al. What is the best culture conversion prognostic marker for patients treated for multidrug-resistant tuberculosis?. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 10, P. 1060-1067.
13. Borisov S.E. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: A multicentre study. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 5.
14. Campbell J.R., Menzies D. What's next for the standard short-course regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Trop. Med. Hygiene*, 2019, vol. 100, no. 2, pp. 229-230.
15. Chee C.B.E. et al. The shorter multidrug-resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore: Are patients from South-East Asia eligible? *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, no. 2.
16. Conradie F. et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 893-902.
17. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: Should different standards be applied? *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 12, pp. 1211-1213.
18. Dalcolmo M. et al. Resistance profile of drugs composing the “shorter” regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Brazil, 2000-2015. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 4.
19. Dheda K. et al. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? *Respirology*, 2018, vol. 23, no. 1, pp. 36-45.
20. Diacon A.H. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732.
21. Doan T.N. et al. Predicting the outcomes of new short-course regimens for multidrug-resistant tuberculosis using intrahost and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 12.
22. Dowdy D.W. et al. Of Testing and treatment: implications of implementing new regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, no. 7, pp. 1206-1211.
23. Evaluating newly approved drugs for multidrug-resistant TB. Full Text View. ClinicalTrials.gov (Epub.) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765> (Accessed: 03.11.2020).
24. Evaluating newly approved drugs in combination regimens for multidrug-resistant tb with fluoroquinolone resistance (endTB-Q). Full Text View. ClinicalTrials.gov (Epub.) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896685?term=endTB&draw=2&rank=1> (Accessed: 03.11.2020).
25. Evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bedaquiline and delamanid, alone and in combination, for drug-resistant pulmonary tuberculosis. Full Text View. ClinicalTrials.gov (Epub.) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02583048?term=delamanid&draw=2&rank=6> (Accessed: 03.11.2020).
26. FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs. FDA. (Epub.) Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-resistant-forms-tuberculosis-affects-lungs> (Accessed: 03.11.2020).
27. Geneva. Report of the guideline development group meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.
28. Harouna S.H. et al. Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 5, pp. 625-630.
29. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDRTB patients with HIV coinfection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 6, pp. 667-674.
30. Horter S. et al. Person-centred care in practice: Perspectives from a short course regimen for multi-drug resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC Infect. Dis. BioMed.*, 2020, vol. 20, no. 1.

31. Kassa G. M. et al. Incidence and predictors of lost to follow-up among drug-resistant tuberculosis patients at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia: A retrospective follow-up study // *BMC Infect. Dis.* BioMed Central Ltd. - 2019. - Vol. 19, № 1.
32. Kendall E. A. et al. What will it take to eliminate drug-resistant tuberculosis? // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* International Union against Tubercul. and Lung Dis., 2019. Vol. 23, № 5. P. 535-546.
33. Kendall E. A., Fojo A. T., Dowdy D. W. Expected effects of adopting a 9 month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis // *Lancet Respir. Med.* Lancet Publishing Group. - 2017. - Vol. 5, № 3. - P. 191-199.
34. Kurbatova E. V. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A secondary analysis of data from two observational cohort studies // *Lancet Respir. Med.* Lancet Publishing Group. - 2015. Vol. 3, № 3. - P. 201-209.
35. Lienhardt C. et al. Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: A WHO document // *Eur. Respir. J.* European Respiratory Society. - 2017. - Vol. 49, № 1.
36. Liu Q. et al. Practical considerations to implement the shorter regimen to MDR-TB patients in China // *Clin. Microbiol. Infect.* Elsevier B.V. - 2018. - Vol. 24, № 10. - P. 1035-1036.
37. Lounis N. et al. Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration // *Antimicrob. Agents Chemother.* American Society for Microbiology (ASM). - 2006. - Vol. 50, № 11. - P. 3543-3547.
38. Lu P. et al. Time to sputum culture conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis: A prospective cohort study from urban China // *Eur. Respir. J.* European Respiratory Society. - 2017. - Vol. 49, № 3.
39. Madan J. J. et al. Economic evaluation of short treatment for multidrug-resistant tuberculosis, Ethiopia and South Africa: The stream trial // *Bull. World Health Organ.* World Health Organization. - 2020. - Vol. 98, № 5. - P. 306-314.
40. Maryandyshev A. O. et al. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod regions // *Tuberc. Lung Dis.* New Terra Publishing House. - 2019. - Vol. 97, № 7. - P. 5-10.
41. Masuku S. D. et al. Managing multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: a budget impact analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* NLM (Medline). - 2020. - Vol. 24, № 4. - P. 376-382.
42. Mpobela Agnarson A. et al. The cost-effectiveness of a bedaquiline-containing short-course regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* Taylor and Francis Ltd. - 2020. - Vol. 18, № 5. - P. 475-483.
43. Munoz-Torrico M. et al. Eligibility for the shorter regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Mexico // *Eur. Respir. J.* European Respiratory Society. - 2018. - Vol. 51, № 3.
44. Nunn A. J. et al. A Trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society. - 2019. - Vol. 380, № 13. - P. 1201-1213.
45. Pranger A. D. et al. The role of fluoroquinolones in the treatment of tuberculosis in 2019 // *Drugs.* Springer International Publishing. - 2019. - Vol. 79, № 2. - P. 161-171.
46. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). 2018.
47. Safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix) - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486?term=ZeNix&draw=2&rank=1> (accessed: 03.11.2020).
48. Search of: delamanid - List Results - *ClinicalTrials.gov* [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=delamanid&cntry=&state=&city=&dist=> (accessed: 03.11.2020).
49. Seung K. J. et al. Culture conversion at 6 months in patients receiving delamanid-containing regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* Oxford University Press. - 2020. - Vol. 71, № 2. - P. 415-418.
50. Sotgiu G., Migliori G. B. Effect of the short-course regimen on the global epidemic of multidrug-resistant tuberculosis // *Lancet Respir. Med.* Lancet Publishing Group. - 2017. - Vol. 5, № 3. - P. 159-161.
51. Tatés-Ortega N. et al. Loss to follow-up in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Ecuador // *Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am. J. Public Heal.* Pan American Health Organization, 2019. - Vol. 43.
52. The evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with MDR-TB - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290?term=STREAM&draw=2&rank=2> (accessed: 03.11.2020).
31. Kassa G.M. et al. Incidence and predictors of lost to follow-up among drug-resistant tuberculosis patients at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia: A retrospective follow-up study. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1.
32. Kendall E.A. et al. What will it take to eliminate drug-resistant tuberculosis? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 5, P. 535-546.
33. Kendall E.A., Fojo A.T., Dowdy D.W. Expected effects of adopting a 9 month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. 191-199.
34. Kurbatova E.V. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir. Med.*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 201-209.
35. Lienhardt C. et al. Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: A WHO document. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 1.
36. Liu Q. et al. Practical considerations to implement the shorter regimen to MDR-TB patients in China. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2018, vol. 24, no. 10, pp. 1035-1036.
37. Lounis N. et al. Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 11, pp. 3543-3547.
38. Lu P. et al. Time to sputum culture conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis: A prospective cohort study from urban China. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3.
39. Madan J.J. et al. Economic evaluation of short treatment for multidrug-resistant tuberculosis, Ethiopia and South Africa: The stream trial. *Bull. World Health Organ.*, *World Health Organization*. 2020, vol. 98, no. 5, pp. 306-314.
40. Maryandyshev A.O. et al. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod regions. *Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 97, no. 7, pp. 5-10.
41. Masuku S.D. et al. Managing multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: a budget impact analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, vol. 24, no. 4, pp. 376-382.
42. Mpobela Agnarson A. et al. The cost-effectiveness of a bedaquiline-containing short-course regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2020, vol. 18, no. 5, pp. 475-483.
43. Munoz-Torrico M. et al. Eligibility for the shorter regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Mexico. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 3.
44. Nunn A.J. et al. A Trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 380, no. 13, pp. 1201-1213.
45. Pranger A.D. et al. The role of fluoroquinolones in the treatment of tuberculosis in 2019. *Drugs*, 2019, vol. 79, no. 2, pp. 161-171.
46. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). 2018.
47. Safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix). Full Text View. *ClinicalTrials.gov* (Epub.) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486?term=ZeNix&draw=2&rank=1> (Accessed: 03.11.2020).
48. Search of: delamanid. List Results. *ClinicalTrials.gov* (Epub.) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=delamanid&cntry=&state=&city=&dist=> (Accessed: 03.11.2020).
49. Seung K.J. et al. Culture conversion at 6 months in patients receiving delamanid-containing regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 2, pp. 415-418.
50. Sotgiu G., Migliori G.B. Effect of the short-course regimen on the global epidemic of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir. Med.*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. 159-161.
51. Tatés-Ortega N. et al. Loss to follow-up in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Ecuador. *Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am. J. Public Heal.*, 2019, vol. 43.
52. The evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with MDR-TB. Full Text View. *ClinicalTrials.gov* (Epub.) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290?term=STREAM&draw=2&rank=2> (Accessed: 03.11.2020).
53. Trébuq A. et al. Short-course regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a decade of evidence. *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 55.

53. Trébuq A. et al. Short-course regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a decade of evidence // *J. Clin. Med.* MDPI AG. - 2019. - Vol. 9, № 1. - P. 55.
54. Trebuq A. et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* International Union against Tubercul. and Lung Dis. - 2018. - Vol. 22, № 1. - P. 17-25.
55. Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC03338621?term=NC-008&draw=2&rank=1> (accessed: 03.11.2020).
56. Tsang C.A. et al. Eligibility for a shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in the United States, 2011-2016 // *Clin. Infect. Dis.* Oxford University Press. - 2020. - Vol. 70, № 5. - P. 907-916.
57. Tweed C. D. et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial // *Lancet Respir. Med.* Lancet Publishing Group. - 2019. - Vol. 7, № 12. - P. 1048-1058.
58. Van Der Werf M.J. et al. Eligibility for shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the European Union // *Eur. Respir. J.* European Respiratory Society. - 2017. - Vol. 49, № 3.
59. Van Deun A. et al. Gatifloxacin is superior to levofloxacin and moxifloxacin in shorter treatment regimens for multidrug-resistant TB // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* International Union against Tubercul. and Lung Dis. - 2019. - Vol. 23, № 9. - P. 965-971.
60. Van Deun A. et al. World Health Organization 2018 treatment guidelines for rifampicin-resistant tuberculosis: uncertainty, potential risks and the way forward // *Intern. J. Antimicrob. Agents.* Elsevier B.V. - 2020. - Vol. 55, № 1. - P. 105822.
61. Veziris N. et al. Sterilizing activity of second-line regimens containing tmc207 in a murine model of tuberculosis // *PLoS One* / ed. Doherty T. M. Public Library of Science. - 2011. - Vol. 6, № 3. - P. e17556.
62. Von Groote-Bidlingmaier F. et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial // *Lancet Respir. Med.* Lancet Publishing Group. - 2019. Vol. 7, № 3. - P. 249-259.
63. Walker I. F. et al. Analysis of loss to follow-up in 4099 multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients // *Eur. Respir. J.* European Respiratory Society. - 2019. - Vol. 54, № 1.
64. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> (accessed: 05.08.2020).
65. WHO | Moscow Declaration to End TB // WHO. World Health Organization, 2017.
66. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis OCTOBER 2016 REVISION.
67. WHO | WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment // WHO. World Health Organization, 2019.
68. World Health Organization et al. Definitions and reporting framework for tuberculosis. - 2013 revision. - World Health Organization, 2013. - № WHO/HTM/TB/2013.2.
69. Xia H. et al. Value of pyrazinamide for composition of new treatment regimens for multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in China // *BMC Infect. Dis.* BioMed Central Ltd. - 2020. - Vol. 20, № 1. - P. 19.
70. Zelnick J.R. et al. Electronic dose monitoring identifies a high-risk subpopulation in the treatment of drug-resistant tuberculosis and HIV // *Clin. Infect. Dis.* Oxford University Press (OUP), 2020.
54. Trebuq A. et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 17-25.
55. Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients. Full Text View. ClinicalTrials.gov (Epub.) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC03338621?term=NC-008&draw=2&rank=1> (Accessed: 03.11.2020).
56. Tsang C.A. et al. Eligibility for a shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in the United States, 2011-2016. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 70, no. 5, pp. 907-916.
57. Tweed C.D. et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.*, 2019, vol. 7, no. 12, pp. 1048-1058.
58. Van Der Werf M.J. et al. Eligibility for shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the European Union. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3.
59. Van Deun A. et al. Gatifloxacin is superior to levofloxacin and moxifloxacin in shorter treatment regimens for multidrug-resistant TB. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 9, pp. 965-971.
60. Van Deun A. et al. World Health Organization 2018 treatment guidelines for rifampicin-resistant tuberculosis: uncertainty, potential risks and the way forward. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 2020, vol. 55, no. 1, pp. 105822.
61. Veziris N. et al. Sterilizing Activity of Second-Line Regimens Containing TMC207 in a Murine Model of Tuberculosis. *PLoS One*, Doherty T.M., eds., 2011, vol. 6, no. 3, pp. e17556.
62. Von Groote-Bidlingmaier F. et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 249-259.
63. Walker I.F. et al. Analysis of loss to follow-up in 4099 multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 1.
64. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. (Epub.) Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> (accessed: 05.08.2020).
65. WHO. Moscow Declaration to End TB. WHO, World Health Organization, 2017.
66. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis OCTOBER 2016 REVISION.
67. WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, World Health Organization, 2019.
68. World Health Organization et al. Definitions and reporting framework for tuberculosis. 2013 revision. World Health Organization, 2013, no. WHO/HTM/TB/2013.2.
69. Xia H. et al. Value of pyrazinamide for composition of new treatment regimens for multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in China. *BMC Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 19.
70. Zelnick J.R. et al. Electronic dose monitoring identifies a high-risk subpopulation in the treatment of drug-resistant tuberculosis and HIV. *Clin. Infect. Dis.*, 2020.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

**Русских Анастасия Евгеньевна**

научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.

E-mail: ana-lobach@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-4617-890X

**Кутузова Дарья Михайловна**

лаборант-исследователь отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.

E-mail: daria.kutuzova.94@mail.ru

ORCID: 0000-0002-4924-9590

**Ловачева Ольга Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.

E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-3091-4677

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе.

Тел.: +7 (495) 681-07-46.

E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

ORCID: 0000-0001-6596-9777

**Васильева Ирина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, директор.

Тел.: +7 (495) 681-11-66.

E-mail: glav\_ftiziatr@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0637-7955

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
4, Dostoevsky St.,  
Moscow, 127473.

**Anastasia E. Russkikh**

Researcher of Department for Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections.

Email: ana-lobach@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-4617-890X

**Darya M. Kutuzova**

Clinical Research Assistant of Department for Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections.

Email: daria.kutuzova.94@mail.ru

ORCID: 0000-0002-4924-9590

**Olga V. Lovacheva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Department for Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections.

Email: olga.lovacheva@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-3091-4677

**Anastasia G. Samoylova**

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research.

Phone: +7 (495) 681-07-46.

Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

ORCID: 0000-0001-6596-9777

**Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Phone: +7 (495) 681-11-66.

Email: glav\_ftiziatr@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0637-7955

Поступила 05.05.2020

Submitted as of 05.05.2020