

DOI:10.26104/NTIK.2023.49.15.026

Токтогонова А.А., Жаныбеков И.Ж., Аманбеков А.А.

КЕҢИРИ ДАРЫГА ТУРУКТУУ КУРГАК УЧУК ЖӨНҮНДӨ
ЗАМАНБАП ИШЕНИМДЕР (адабиятка сереп)

Токтогонова А.А., Жаныбеков И.Ж., Аманбеков А.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТУБЕРКУЛЕЗЕ С ШИРОКОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ (обзор литературы)

A. Toktogonova, I. Zhanybekov, A. Amanbekov

MODERN CONCEPTS ABOUT TUBERCULOSIS WITH EXTENSIVELY
DRUG RESISTANCE (literature review)

УДК: 616.24-002.5-084

Бул макалада микобактериялардын кургак учука каршы дарыларга сезгичтик жана туруктуулук критерийлерин камтыган кеңири дарыга туруктуу кургак учук жөнүндө учурдагы ишенимдерге сереп берилет. Ал ошондой эле кургак учуктун бул түрүн диагностикалоо жана дарылоо көйгөйлөрүн, ошондой эле бул жааттагы келечектеги изилдөө багыттарын талкуулайт. Мындай тема өзгөчө актуалдуу болуп саналат, анткени дүйнөнүн ар кайсы аймактарында, анын ичинде Кыргызстанда туруктуулук учурларынын саны өсүүдө. Бул сереп фтизиатр-врачтар жана саламаттык сактоо тармагындагы башка адистер үчүн пайдалуу болушу мүмкүн, анткени дарыга туруктуулугу кеңири болгон кургак учукту дарылоо өтө уулуу, узак жана жакшы клиникалык натыйжалары жетишсиз болгондуктан татаал процесс болуп саналат. Стандарттык режимдер эффективдүү эмес жана мурда сунушталган режим микобактериялардын каршылыгынан улам азыраак эффективдүү болуп калды.

Негизги сөздөр: кеңири дарыга туруктуулук, кургак учук, антибиотиктер, инфекция, терапия, дарылоонун натыйжалуулугу, бедаквилл, деламанид.

Эта статья представляет собой обзор текущих представлений о туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью, включая критерии чувствительности и устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам. Она также обсуждает проблемы диагностики и лечения этой формы туберкулеза, а также перспективные направления исследований в этой области. Такая тема является актуальной, особенно в свете растущего числа случаев устойчивости в различных регионах мира, включая Кыргызстан. Данный обзор может оказаться полезным для врачей-фтизиатров и других специалистов в области здравоохранения с учетом того, что лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью является сложным процессом из-за высокой токсичности, длительности и недостаточно хороших клинических результатов. Стандартные схемы лечения не эффективны, а ранее рекомендованная схема стала менее эффективной из-за устойчивости микобактерий.

Ключевые слова: широкая лекарственная устойчивость, туберкулез, антибиотики, инфекция, терапия, эффективность лечения, бедаквиллин, деламанид.

This article provides an overview of the current understanding of tuberculosis with broad drug resistance, including criteria for sensitivity and resistance of mycobacteria to anti-tuberculosis drugs. She also discusses the problems of diagnosis and treatment of this form of tuberculosis, as well as promising areas of research in this area. This topic is relevant, especially in light of the growing

number of cases of sustainability in various regions of the world, including Kyrgyzstan. This review may be useful for phthisiologists and other healthcare professionals, given that the treatment of tuberculosis with widespread drug resistance is a complex process due to its high toxicity, duration and insufficiently good clinical results. Standard treatment regimens are not effective, and the previously recommended regimen has become less effective due to the resistance of mycobacteria.

Key words: broad drug resistance, tuberculosis, antibiotics, infection, therapy, treatment effectiveness, bedaquiline, delamanide.

Актуальность. Тема широкой лекарственной устойчивости туберкулеза остается актуальной в свете увеличивающегося числа случаев устойчивости к антибиотикам в различных регионах мира, в том числе и в Кыргызской Республике. Согласно исследованию, ситуация по лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в 2019-2020 годах в Кыргызстане продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения, что подчеркивает необходимость поиска эффективных методов лечения и профилактики данного заболевания. Поэтому, обзор современных представлений о туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью является актуальным и имеет практическое значение для врачей-фтизиатров и других специалистов в области здравоохранения [27,30,70,71,72,73,74].

Цель исследования. Провести обзор современных представлений о туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью, и основные проблемы диагностики и его лечения.

Задачи исследования. Собрать и проанализировать актуальные данные о туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью, описать методы лечения, эффективность лечения и результаты лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью и выявить перспективные направления исследований в области терапии туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью.

Стратегия поиска. Для проведения литературного обзора были использованы следующие базы данных: PubMed, Google Scholar, e-library и Cyberleninka. Поиск проводился с использованием ключевых слов и их сочетаний на английском и русском языках:

"extensively drug-resistant TB", "totally drug-resistant TB", "pan-resistant TB", "untreatable TB", "туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя", "терапия туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя". Критериями включения публикаций в обзор были: глубина литературного поиска 10 лет (февраль 2013 года-февраль 2023 года), исследования, оригинальные исследования, доступ к полнотекстовым публикациям. Критериями исключения были абстракты и резюме публикаций, информационные письма, письма в редакцию, рецензии на статьи.

Результаты исследования. Актуальные данные о туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью. Почти каждый третий человек в мире заражен бактериями туберкулеза [51]. Люди заболевают туберкулезом только тогда, когда бактерии становятся активными. Бактерии становятся активными в результате чего-либо, что может снизить иммунитет человека, например, ВИЧ, пожилого возраста или некоторых заболеваний. Туберкулез обычно можно лечить курсом из четырех стандартных или противотуберкулезных препаратов первой линии (например, изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид). При неправильном применении или неправильном обращении с этими препаратами может развиваться туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Лечение МЛУ-ТБ препаратами второго ряда (например, амикацином, канамицином или капреомицином), которые стоят дороже и имеют больше побочных эффектов, занимает больше времени. ШЛУ-ТБ может развиваться, когда эти препараты второго ряда также используются неправильно с неправильной дозировкой и становятся неэффективными [52,75,76,77].

Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пандемия COVID-19, может иметь серьезные последствия для здоровья человечества, сопровождающиеся ростом заболеваемости туберкулезом более чем на 1 миллион новых случаев в год, включая случаи лекарственно-устойчивых форм заболевания [78]. Мировая и отечественная статистика свидетельствуют о нарастании проблемы туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [73,74].

Проблема устойчивости туберкулеза к лекарствам, включая ШЛУ МБТ, становится все более серьезной. Считается, что генетические мутации являются основной причиной этой устойчивости [1,2]. В 2006 году появился новый штамм *M. tuberculosis*, известный как XDR-TB, который устойчив не только к изониазиду и рифампицину, но и к фторхинолонам и аминогликозидам второго ряда. Первые случаи ШЛУ были отмечены в Италии в 2003 году, но из-за от-

сутствия методов тестирования лекарственной чувствительности, они были зарегистрированы только в 2007 году [62]. Позже такие случаи были зафиксированы в Иране, Индии и Южной Африке [67]. В 2016 году было выявлено более 30 000 случаев туберкулеза, вызванного штаммами с ШЛУ [45,46,69,72].

Почти половина этих случаев приходится на Индию, Китай и Российскую Федерацию [9,37]. По оценкам экспертов ВОЗ, примерно у 9,6% этих пациентов был туберкулез с ШЛУ МБТ. По мнению специалистов ВОЗ, невозможным является достижение целей стратегии этой организации по ликвидации туберкулеза без борьбы с резистентностью МБТ к антимикробным препаратам [75].

Несмотря на появление сообщений, согласно которым в последние годы удалось значительно повысить эффективность лечения туберкулеза [43], согласно докладу ВОЗ, только 54% пациентов с МЛУ-ТБ и 30% пациентов с ШЛУ-ТБ успешно завершили лечение [73], однако, по мнению некоторых авторов, фактические значения этих показателей несколько ниже. Показатели смертности от МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ составляют соответственно 16% и 28%, но реальный уровень, как предполагают, в два раза выше, если учитывать смертность больных, которые прервали наблюдение у специалистов. При этом с расширением спектра лекарственной устойчивости снижается частота благоприятных исходов лечения заболевания [25,62]. Достаточно высокая длительность жизни некоторых пациентов с ШЛУ-ТБ после неэффективного лечения также представляет постоянную угрозу передачи лекарственно-устойчивой *M. Tuberculosis* [14,47].

Учитывая современный уровень перемещений населения в мире, специалисты прогнозируют существенное изменение карты распространенности ШЛУ-ТБ в ближайшие годы, при этом считают, что ни одна страна не останется не затронутой этой формой заболевания [38].

В 2010 г. разработан и протестирован Международным союзом по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких стандартная 9-месячная схема лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ ТБ (так называемой «Бангладешской схемы лечения») [39]. Эта схема включает 4-6-месячную интенсивную фазу с использованием семи препаратов (канамицин, моксифлоксацин, протинамид, клофазимин, пиразинамид, высокие дозы изониазида и этамбутола) с последующим 5-месячным курсом, включающим применение моксифлоксацина, клофазимина, протинамида и пиразинамида. Этот режим, первоначально использовавшийся в Бангладеш, был апробирован в других странах, при этом продемонстрированы аналогичные благоприятные исходы лечения [60,62]. В результате ВОЗ рекомендовала его использование национальными противотуберкулезными программами в строгих условиях в

2016 г. [58,59]. В последние годы в ряде сообщений было показано, что результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом можно улучшить, используя новые комбинации препаратов, назначаемых на более короткие сроки, а также осуществляя включение в схему лечения «старых» препаратов [53,54,63,64,65,66]. В рамках недавно проведенного мета-анализа была предпринята попытка оценить конкретный «вес» каждого препарата, который использовался в схемах лечения ШЛУ-ТБ [4,5]. Было установлено, что эффект лечения был положительно связан с применением линезолида, левофлоксацина, карбапенемов, моксифлоксацина, бедаквилина и клофазимина [61]. Было продемонстрировано значительное снижение смертности при использовании в схемах лечения больных ШЛУ туберкулезом легких линезолида, левофлоксацина, моксифлоксацина или бедаквилина. Также было показано повышение эффективности лечения в тех случаях, когда бедаквилин использовался в качестве замены инъекционных препаратов второго ряда [29]. На основании данных новых исследований и мета-анализа в середине 2018 г. ВОЗ выпустила оперативную информацию, а в марте 2019 г. - обновленные рекомендации, в которых существенно изменён подход к лечению МЛУ/ШЛУ-ТБ [135, 137]. В этих рекомендациях рассматривается роль как более длительных, так и более коротких схем лечения, а также осуществлён пересмотр классификации ЛС, применяемых в рамках длительного (18-20 месяцев) режима лечения, препараты включены в 3 группы (А, В и С):

– Группа А: фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид сочтены высокоэффективными и настоятельно рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний.

– Группа В: клофазимин и циклосерин или теризидон условно рекомендованы в качестве препаратов второго выбора.

– Группа С: в нее входят все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, если режим не может быть составлен из препаратов групп А и В.

Препараты в группе С отсортированы по стандартно ожидаемому от каждого из них относительно-му балансу пользы и вреда [50,53,54,55,56,57,72].

Современная стратегия лечения больных с ШЛУ возбудителя предусматривает назначение режима химиотерапии с обязательным включением наиболее эффективных химиопрепаратов - бедаквилина, линезолида, фторхинолоновых антибактериальных препаратов последних поколений [8]. Стратегия и тактика комплексного лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза с использованием хирургических методов лечения всегда носит индивидуализированный харак-

тер. Клинические рекомендации «Туберкулёз у взрослых» регламентируют решение вопроса о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства врачебной комиссией с участием врача-торакального хирурга и врача-фтизиатра до начала терапии и в период терапии. Вместе с тем, на практике часто постановка вопроса об операции происходит на этапе, когда исчерпаны все возможности консервативного лечения. Подобная практика является неправильной, приводящей к снижению эффективности лечения, росту инвалидизации и ухудшению эпидемиологической ситуации по туберкулёзу. Возникает потребность в оценке эффективности лечения больных ШЛУ-ТБ при использовании различных методов комплексной химиотерапии, включая коллапсотерапию, клапанную бронхоблокацию и хирургию, у больных с разной историей заболевания, имеющих различный объём и характер поражения лёгочной ткани [34,35, 58,59].

Наряду с использованием новых противотуберкулёзных препаратов сохраняет актуальность рациональное комбинированное применение имеющихся химиопрепаратов [4,5,38,39]. В условиях прогрессирующего увеличения количества лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя, использование новых препаратов должно проводиться с учётом стратегии сдерживания роста лекарственной резистентности. Серьёзной проблемой при лечении ШЛУ-ТБ является высокий риск развития нежелательных реакций, при этом неустраняемые реакции по своим последствиям сравнимы с лекарственной устойчивостью к данному препарату. С 2021 года ВОЗ изменила дефиниции и понятия терминов пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ. Если определение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) осталось неизменным, то пре-ШЛУ-ТБ ВОЗ формулирует как туберкулез, который соответствует определению МЛУ-ТБ, или рифампицин-устойчивый ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину). Туберкулёз с ШЛУ-МБТ, согласно новой дефиниции, также отвечает понятию МЛУ-ТБ, или рифампицин-устойчивого ТБ, и, кроме этого, проявляет устойчивость к фторхинолонам, а также бедаквилину или линезолиду (либо обоим препаратам). [12,18].

Таким образом, на фоне роста доли ШЛУ-ТБ возрастает актуальность изучения эффективности комплексной химиотерапии и её составляющих у этой категории больных. Также сохраняет актуальность оценка эффективности различных комбинаций противотуберкулёзных препаратов у больных ШЛУ-ТБ. [19].

Режимы химиотерапии, содержащие бедаквилин в сочетании с ПТП резерва и, при необходимости, с активными в отношении МБТ антибактериальными

препаратами широкого спектра действия, высокоэффективны при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ МБТ, даже несмотря на длительное неэффективное лечение пациентов в прошлом. Эффективность подобных режимов по критерию прекращения бактериовыделения к концу 24-й недели лечения достигает более чем 85%. В то же время у значительной части пациентов к исходу 24-й недели лечения, хотя и отмечается явная положительная клиничко-рентгенологическая динамика, но все же сохраняются характерные для активного туберкулеза изменения в легочной ткани [3,4,5].

Результаты анализа литературных источников свидетельствуют о том, что в настоящее время возможности химиотерапии для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью ограничены [13]. Необходимо включение в схемы лечения перепрофилированных препаратов из антибиотиков широкого спектра действия, которые проявляют некоторую активность в отношении МБТ. Использование таких препаратов может представлять перспективу для улучшения результатов лечения ТБ с МЛУ и дополнительной резистентностью к ключевым ПТП. Однако, дополнительные исследования необходимы для оценки эффективности и безопасности применения перепрофилированных антибиотиков в лечении ТБ с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью. Будущее лечения ТБ с МЛУ зависит от развития новых препаратов и перспективных технологий в области диагностики и терапии. [6,7,20,28].

Лечение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью является сложным процессом из-за длительности лечения, высокой токсичности, стоимости и недостаточно хороших клинических результатов. Ранее рекомендованная схема включала фторхинолон и инъекции ЛС второй линии, но многие штаммы, особенно в Европе, стали устойчивыми к этим препаратам. Потребность в индивидуальных схемах лечения также важна для достижения высоких показателей излечения у пациентов с ШЛУ МБТ. В то же время, стандартизированные схемы, такие как рекомендованный ВОЗ короткий режим, не подходят для этой ситуации и могут привести к увеличению ШЛУ-ТБ [15,16,17,22].

Эффективность лечения больным туберкулезом легких с ШЛУ *M.tuberculosis* при применении схем химиотерапии из шести лекарственных препаратов с включением линезолида и бедаквилина в сравнении с схемами терапии без этих препаратов по прекращению бактериовыделения культуральным методом через 12 месяцев лечения возрастает в 2,7 раза (с 35,3% до 95,2%, $p < 0,05$), по заживлению деструктивных изменений в 2,6 раза (с 25,0% до 65,0%, $p < 0,05$). Общие финансовые затраты на одного эффективно пролеченного пациента сокращаются на 37,3% [11,13,25].

В исследовании описывается использование препарата бедаквилин (Bdq) в схемах терапии при лечении туберкулеза (МБТ). Было выявлено, что в 13 из 33 случаев (39,4%) в схемах терапии использовали Bdq. Причины включения Bdq в схемы терапии могут быть связаны с невозможностью формирования полноценной схемы с учетом теста лекарственной чувствительности МБТ и/или развитием не купируемых побочных реакций на другие препараты. В 8 из 13 случаев Bdq применялся в укороченных до 12 месяцев режимах терапии, а в 9 из 13 случаев требовалось проведение двух курсов лечения этим препаратом. В целом, хорошая переносимость бедаквилина была отмечена у 11 из 13 пациентов [10].

Из существующей литературы можно выделить наиболее частые виды осложнений, которые в основном связаны с поражением различных органов и систем в организме. Среди наиболее частых видов осложнений отмечаются респираторные, слуховые, почечные, неврологические, печеночные, зрительные и костно-мышечные. [38].

В последние 2 года в ряде сообщений было показано, что результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом можно улучшить, используя новые комбинации препаратов, назначаемых на более короткие сроки, а также осуществляя включение в схему лечения «старых» препаратов [21,23,24,31,33,36].

Было продемонстрировано значительное снижение смертности при использовании в схемах лечения больных ШЛУ туберкулезом легких линезолида, левофлоксацина, моксифлоксацина или бедаквилина. Также было показано повышение эффективности лечения в тех случаях, когда бедаквилин использовался в качестве замены инъекционных препаратов второго ряда [29].

В заключении можно отметить, что туберкулез остается серьезной проблемой из-за устойчивости МБТ к лекарствам. Новые штаммы с ШЛУ вызывают беспокойство, так как успешное лечение становится все более сложным. Цели ликвидации туберкулеза не могут быть достигнуты без борьбы с резистентностью МБТ к антимикробным препаратам. Показатели эффективности лечения и выживаемости больных остаются низкими, а расширение спектра лекарственной устойчивости ухудшает ситуацию. Длительность жизни некоторых пациентов после неэффективного лечения также увеличивает риск передачи лекарственно-устойчивой МБТ. Лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью является сложной задачей. Несмотря на значительные успехи в лечении этой формы туберкулеза, необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности и безопасности применения новых препаратов и технологий.

В настоящее время, лучшие результаты достигаются при использовании схем терапии, включающих реперофилированные препараты из антибиотиков широкого спектра действия в сочетании с бедаквилином и ПТП резерва.

Литература:

1. Аникина О.А., & Коробова С.В. (2021). Лекарственная устойчивость туберкулеза: особенности диагностики и лечения. *Медицинский совет*, 17(6). - 51-56.
2. Барканова О.Н. Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / О.Н. Барканова, С.Г. Гагарина, А.А. Калуженина, Н.Л. Попкова // *Заметки ученого*. - 2015. - № 6-1. - С. 19-21.
3. Борисов С.Е. Новый противотуберкулезный препарат - бедаквилин / Борисов С.Е., Иванова Д.А. // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. - 2014. - № 1-2. - С. 44-51.
4. Борисов С.Е. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А. [и др.] // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. - 2015. - № 3. - С. 30-49.
5. Борисов С.Е. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты / С.Е. Борисов, А.В. Филиппов, Д.А. Иванова [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. - 2019. - Т. 97 (5). - С. 28-42.
6. Васильева И.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И.А. Васильева, Т.Р. Багдасарян, Г.С. Баласаянц [и др.] // - М.: РОФ, 2015. - 86 с.
7. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Рудакова А. В., Ловачева О. В., Глебов К. А., Черноусова Л. Н. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // *Туб. и болезни легких*. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 7-16.
8. Голубчиков П.Н. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты / П.Н. Голубчиков, Е.А. Крук, С.П. Мишустин, Т.И. Петренко, Д.А. Кудлай // *Туб. и болезни легких*. - 2019. - Т. 97, №8. - С. 3845.
9. Дроздова М.С., & Жигалова Т.В. (2019). Стратегии лечения больных с туберкулезом, устойчивым к антитуберкулезным препаратам второй линии. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*, 11(3), 78-83.
10. Крушинская Е.А., Панова Л.В., Овсянкина Е.С. К вопросу об эффективности и безопасности применения бедаквилина в схемах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков // *Вестник ЦНИИТ*. - 2020. - Т. 12. - № 3. - С. 43-49.
11. Кильдошева Е.И. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Е.И. Кильдошева, Е.А. Егоров, С.Н. Скорняков [и др.] // *РМЖ*. - 2017. - Т. 25, № 18. - С. 1288-1295.
12. Колесникова Л.П. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Л.П. Колесникова, Е.С. Ляпина, С.В. Витрив [и др.] // *Научный альманах*. - 2016. - № 9-2 (23). - С. 83-86.
13. Коновалова Н.В., & Кравченко, Н.А. (2020). Механизмы лекарственной устойчивости туберкулезной инфекции. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*, 98(10), 58-65.
14. Комиссарова О.Г. Особенности течения процесса и эффективность лечения у больных лекарственно устойчивым туберкулезом лёгких при различной интенсивности синдрома системного воспаления / О.Г. Комиссарова // *Туберкулез и болезни легких*. - 2016. - № 9. - С. 32.
15. Кузьмина Н.В. Течение и эффективность лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / Н.В. Кузьмина, Н.В. Нелидова, Ю.А. Шкарпеткин [и др.] // *Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции, Сургут, 27 октября 2020 года*. - Сургут: Сургутский государственный университет, 2020. - С. 82-88.
16. Можожкина Г.Н. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом / Г. Н. Можожкина, А.Г. Самойлова, И.А. Васильева // *Туберкулез и болезни легких*. - 2020. - Т. 98. - № 10. - С. 58-63.
17. Можожкина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Перспективы расширения медикаментозной терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):53-60. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-53-60>
18. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Крушинская Е.А., Хитева А.Ю., Пискунова О.А. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(10):35-39. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39>
19. Павлова М.В. Перспективы использования противотуберкулезных препаратов нового поколения в терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя / М.В. Павлова, Т.И. Виноградова, Н.В.
20. Пасечник О.А. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Омской области: Основные тенденции и характеристики / О.А. Пасечник, А.А. Зимогляд, И.В. Ярусова [и др.] // *Тихоокеанский медицинский журнал*. - 2018. - № 4 (74). - С. 95-100.
21. Рейхтман Т.В. Пути повышения эффективности лекарственной помощи при лечении туберкулеза / Т.В. Рейхтман, Л.В. Мошкова, Б.Д. Рейхтман [и др.] // *Биофармацевтический журнал*. - 2017. - Т. 9, № 4. - С. 2126.
22. Самойлова А.Г. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования: специальность 14.01.00 "Клиническая медицина": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Самойлова А.Г. - Москва, 2017. - 245 с.
23. Сороковиков И.В. Фармакоэкономическое исследование применения режимов химиотерапии у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / И.В. Сороковиков, Р.И. Ягудина // *Фармакоэкономика: теория и практика*. - 2015. - Т. 3, № 1. - С. 94.
24. Стерликов С.А. Методология оценки расходов на выявление, диагностику и лечение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / С.А. Стерликов, Л.И. Русакова, О.В. Обухова // *Менеджер здравоохранения*. - 2019. - № 1. - С. 56-63.
25. Стерликов С.А., Русакова Л.И., Пономарев С.Б., Галкин В.Б., Бурыхин В.С. Результаты лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в учреждениях уго-

- ловно-исполнительной системы Российской Федерации. - Туберкулез и болезни легких. 2018;96(10):5-12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-10-5-12>
26. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бекдаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 7. - С. 56-62.
 27. Токтогонова А.А., Жаныбеков И.Ж. Ситуация по лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в 2019-2020 гг. в Кыргызской Республике. Здравоохранение Кыргызстана 2022, №2. - С. 33-40. <https://dx.doi.org/10.51350/zdravkg-202262333>
 28. Федоренко А.А., Морозова Н., & Новикова Н.В. (2018). Туберкулез: актуальные вопросы диагностики и лечения. Казанский медицинский журнал, 99(6), 981-990.
 29. Филиппов, А.В. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью: московский опыт в мировом контексте / А.В. Филиппов, С.Е. Борисов, Д.И. Иванова [и др.] // Московская медицина. - 2019.-№ 6(34).-С. 100-101.
 30. Чункаева Д.Д., Шакинов Е.Р., Адильгожин М.С., Бритенкова Л.П., and Горковенко О.А. "Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: характеристика контингента больных и эффективность лечения" Вестник Казахского Национального медицинского университета, no. 2, 2020, pp. 273-276.
 31. Чункаева, Д.Д. К вопросу о микробиологической диагностике туберкулеза и лекарственной устойчивости (обзор литературы) / Д.Д. Чункаева, А.А. Мансурова // Наука и здравоохранение. - 2017. - № 6. - С. 116-130.
 32. Шелепов В.С., Булкин С.А., & Кирьянова Г.В. (2020). Стратегии лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. Терапевтический архив, 92(7), 105-111.
 33. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России: отчет / Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2021 рук. Нечаева О.Б. - 4-7 с.
 34. Эргешов А.Э. Новые технологии диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза / А.Э. Эргешов, Л.Н. Черноусова, С.Н. Андреевская // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2019. - Т. 74. - № 6. - С. 413-422.
 35. Эргешов, А.Э. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / А.Э. Эргешов, О.Г. Комиссарова // Здравоохранение РФ. - 2017. - № 17. - С. 175.
 36. Abbate, E. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine / E. Abbate, M. Vescovo, M. Natiello [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. - 2012 - Vol. 67, № 2. - P.473-477.
 37. Alexander, Paul Eddy, Pritvish (2017-01-30). "The emergence of extensively drug-resistant tuberculosis (TB): TB/HIV coinfection, multidrug-resistant tuberculosis and the resulting public health threat from extensively drug-resistant tuberculosis worldwide and in Canada". Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 18(5): 289-291. doi:10.1155/2007/986794. ISSN 1712-9532. PMC 2533560. PMID 18923728.
 38. Akalu, Temesgen Yihunie et al. "Prevalence of long-term physical sequelae among patients treated with multi-drug and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis." EclinicalMedicine vol. 57 101900. 10 Mar. 2023, doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101900
 39. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2019 Jul 11;54(1): 1900109
 40. Borisov S.E. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study / S.E. Borisov, K. Dheda, M. Enwerem [et al.] // Eur. Respir. J. - 2017. - Vol.49. - P.1700387.
 41. Bu Qingting et al. "Global trends in the incidence rates of MDR and XDR tuberculosis: Findings from the global burden of disease study 2019." Frontiers in pharmacology vol. 14115624 9.24 Feb. 2023, doi:10.3389/fphar.2023.1156249
 42. Current status and future prospects for the treatment of drug-resistant tuberculosis. Expert Rev Respir Med. 2019 Apr;13(4): 377-388
 43. Conradie F. Sustained high rate of successful treatment outcomes: interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid / F. Conradie, A. Diacon, P. Howell [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. -2018. - Vol. 22, Suppl. 2. - P.69.
 44. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. Eur Respir J. 2019 Jan 31;53(2): 1801615
 45. Dheda, K. Recent controversies about MDR and XDR-TB: global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? / K. Dheda, H. Cox, A. Esmail [et al.] // Respirology. - 2018. - Vol. 23. - P.36-45.
 46. Ethical and human rights considerations in the treatment and control of tuberculosis. Bull World Health Organ. 2007 Oct;85(10): 737-40
 47. "FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs" (Press release). Food and Drug Administration (FDA). August 14, 2019. Retrieved 18 August 2019.
 48. Flor de Lima, Barbara; Tavares, Margarida (July 22, 2013). "Risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis: a review". Clinical respiratory journal. 8(1):11-23. doi:10.1111/crj.12044. ISSN 1752-6981. PMID 23875862. S2CID 205036864.
 49. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. Lancet Respir Med. 2014 Dec; - 2(12): 321-338
 50. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 51. Gunther, G. Treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis / G. Gunther, C. Lange, S. Alexandru [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2016. - Vol.375. -P.1103-1105.
 52. Heyckendorf J. Getting personal perspectives on individualized treatment duration in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J. Heyckendorf, I.D. Oлару, M. Ruhwald, C. Lange // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2014. - Vol.190. - P. 374-383.
 53. Heyckendorf J. What is resistance? Impact of phenotypic versus molecular drug resistance testing on multi- and extensively drug-resistant tuberculosis therapy / J. Heyckendorf, S. Andres, C.U. Koser [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. - 2018. - Vol.62: e01550-17.
 54. Imperiale B.R., Morcillo N.C., Palomino J.C., Vandamme P., Martin A. (April 2014). "The predictive value of the direct nitrate reductase assay and its clinical performance in detecting multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis". J Med Microbiol. 63 (Pt 4): 522-527. doi:10.1099/jmm.0.070219-0. PMID 24445510.
 55. Jason Beaubien (June 4, 2013). "Moldova decides whether to isolate TB patients." Special Series: Tuberculosis returns with a fatality. N.P.R. Retrieved 29 January 2015.
 56. Koh W.J. Daily 300 mg dose of linezolid form multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients / W.J. Koh, Y.R. Kang, K.Jeon [et al.] // J.Antimic-

- rob. Chemother. - 2012. - Vol. 67, № 6. - P.1503-1507.
57. Lange C., Chesov D., Furin J., Udhwadia Z., Dheda K. Revising the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2018 Dec;6(12):893-895. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30428-4. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30420247.
 58. Management of drug-resistant tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Feb;39(1): 3-16
 59. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: challenges facing the new decade. *Global tuberculosis network clinical guide.* 2012
 60. Migliori G.B. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis / G.B. Migliori, G. Sotgiu, N.R. Gandhi [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol.42(1). - P.169179.
 61. Ndjeka N. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen / N. Ndjeka, K. Schnippel, I. Mاستer [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol 52. - P.1801528.
 62. Parida S.K. Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies / S.K. Parida, R. Axelsson-Robertson, M.V. Rao [et al.] // *J Intern Med.* - 2015. -Vol.277(4). - P.388-405.
 63. Pontali E. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management / E. Pontali, D. Visca, R. Centis [et al.] // *Curr Opin Pulm Med.* - 2018. - Vol. 24. - P. 244-252.
 64. Pym A.S. TMC207-C209 Study Group. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis / A.S. Pym, A.H. Diacon, S.J. Tang [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 47. - P.564-574.
 65. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J.* 2018 Jun 21;51(6): 1701983
 66. Sotgiu, G. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings / G.Sotgiu, S.Tiberi, R. Centis [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* - 2017. - Vol.56. - P.190-193.
 67. Sotgiu G. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating M DR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis / G. Sotgiu, R. Centis, L. D'Ambrosio, J. W. Alffenaar, H. A. Anger, J. A. Caminero [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2012. - № 40. - P.1430-1442.
 68. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26): 2397-405
 69. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis/Dheda, Keertan et al. *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 5, Issue 4, 291 – 360
 70. Vjecha M.J. Accelerating the development of therapeutic strategies for drug-resistant tuberculosis / M.J. Vjecha, S. Tiberi, A. Zumla // *Nat Rev Drug Discov.* -2018.-Vol.17(9). - P.607-608.
 71. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report.* - Geneva, World Health Organization, 2017.
 72. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report*, 2018. WHO, 2018.
 73. World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2016 update.* - Geneva, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016.
 74. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.* Geneva, World Health Organization, 2019.
 75. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.* Geneva, World Health Organization, 2020.
 76. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.* Geneva, World Health Organization, 2021.
 77. Zhao Y. Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study / Y. Zhao, T. Fox, K. Manning [et al.] // *Clin Infect Dis* 2018.
 78. Zignol M. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multi-country surveillance project / M. Zignol, A. Dean, N. Alikhanova et al. // *Lancet Infect Dis.* - 2016. - Vol. 16. - P. 1185-1192.
 79. Дуденко Е.В., Токтогонова А.А., Сыдыкова С. Аллергическая реакция на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получавших лечение по индивидуальной и краткосрочной схемам химиотерапии. / *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана.* 2021. №. 4. С. 189-191