



Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается

И. А. ВАСИЛЬЕВА^{1,2}, А. Г. САМОЙЛОВА¹, В. Н. ЗИМИНА³, О. В. ЛОВАЧЕВА¹, А. В. АБРАМЧЕНКО^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

³ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, г. Москва, РФ

Для цитирования: Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зими́на В. Н., Ловачева О. В., Абрамченко А. В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8–12. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>

Chemotherapy for Tuberculosis in Russia – the Story Continues

I. A. VASILYEVA^{1,2}, A. G. SAMOYLOVA¹, V. N. ZIMINA³, O. V. LOVACHEVA¹, A. V. ABRAMCHENKO^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ RUDN University, Moscow, Russia

For citations: Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Zimina V. N., Lovacheva O. V., Abramchenko A. V. Chemotherapy for Tuberculosis in Russia – the Story Continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 8–12 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>

Первые двадцать лет XXI века ознаменовались уверенной тенденцией к снижению заболеваемости туберкулезом как в мире, так и особенно быстрыми темпами – в России. Несомненный успех Российской Федерации в борьбе с туберкулезом подтвержден ВОЗ, исключившей нашу страну из списка 30 стран с высоким бременем туберкулеза. При этом Россия пока сохраняет свое присутствие в перечнях государств с высоким распространением сочетанной патологии туберкулез/ВИЧ-инфекция и значительной долей больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ). Известно, что эффективность лечения МЛУ ТБ не превышает 60%, а у пациентов с сочетанием МЛУ ТБ и ВИЧ-инфекции – еще более скромные результаты. Вышеуказанные трудности на рубеже первой и второй четверти XXI века все еще отдалают человечество от полного контроля за туберкулезом.

В России фтизиатрическая служба на государственном уровне была создана в первые годы после Октябрьской революции 1917 года и сразу начала активную деятельность. Успехи ее проявились снижением показателя смертности: с 400 на 100 тыс. населения в 1910 г. до 80 на 100 тыс. в 1940 г. Тем не менее доля населения СССР, имеющая признаки активного либо перенесенного туберкулеза, тогда оценивалась в 2,5%.

С открытием в 1943 году стрептомицина стало ясно, что туберкулез может быть излечен. Так на-

чалась эра противотуберкулезной химиотерапии. В первые 20 лет после внедрения стрептомицина смертность от туберкулеза в СССР снизилась в 6,5 раз. Однако лекарственная устойчивость возбудителя развивалась слишком быстро, и терапия одним или двумя препаратами стала недостаточной для излечения.

В 1950–1970 годы появилась концепция полихимиотерапии, арсенал противотуберкулезных препаратов пополнился, среди них наибольшую эффективность показал рифампицин. Серия клинических испытаний, проведенных ВОЗ и другими организациями, позволила оценить и оптимизировать режимы, состоящие из различных сочетаний противотуберкулезных препаратов. Наиболее оптимальным для больных легочным туберкулезом по длительности, переносимости и эффективности (излечение более 97% случаев) признан режим, включавший прием изониазида, рифампицина и пиразинамида в течение двух месяцев (интенсивная фаза) с последующим переходом на четырехмесячный прием изониазида и рифампицина.

В конце 80-х годов XX века были синтезированы антибиотики группы фторхинолонов, показавшие высокую активность в отношении МБТ.

При этом способность МБТ вырабатывать устойчивость к противотуберкулезным препаратам, как и у всех инфекционных агентов по отношению к лекарственным препаратам, является очень эффективным противодействием успешной борьбе

с туберкулезом. Так, в 1997 году ВОЗ и Международный союз по борьбе с туберкулезом сообщили о значительном распространении туберкулеза с одновременной лекарственной устойчивостью МБТ к изониазиду и рифампицину, что получило название «множественная лекарственная устойчивость МБТ (МЛУ МБТ)». В начале XXI века ситуация усугубилась расширением спектра лекарственной устойчивости МБТ штаммов, что было обозначено как «широкая лекарственная устойчивость МБТ (ШЛУ МБТ)», в 2019 году ее дефиниция была пересмотрена за счет включения всех основных противотуберкулезных препаратов: устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам, линезолиду или бедаквилину. В 2021 году в Российской Федерации МЛУ МБТ были причиной заболевания 38% новых случаев.

На сегодняшний день хорошо известны все обстоятельства, мешающие эффективному лечебному процессу при МЛУ/ШЛУ туберкулезе: длительные сроки химиотерапии, недостаточный выбор препаратов для формирования схем на основе тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ, ограниченный доступ к полной информации по индивидуальным ТЛЧ МБТ (то есть по всем препаратам с противотуберкулезной активностью), индивидуальная плохая переносимость препаратов, низкая приверженность пациентов к лечению. Сочетание этих обстоятельств, в разных вариантах у каждого пациента, снижает общую эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (до 62% при новых случаях, до 49% – при ранее леченых случаях и до 41% – среди ВИЧ-позитивных случаев).

Разработка наиболее эффективных методов химиотерапии была и остается главной задачей фтизиатрии. Национальная фтизиатрическая школа, используя приемы доказательной медицины и современные технические возможности, обладая огромным опытом и значительным потенциалом, обобщает и анализирует разные подходы к ведению больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом.

Для внедрения в России унифицированных подходов лечения туберкулеза и быстрого их обновления по мере получения новых знаний, в 2014 г. рабочей группой Российского общества фтизиатров (РОФ) был начат выпуск Федеральных клинических рекомендаций (ФКР). В первом выпуске были представлены пять режимов химиотерапии для лечения туберкулеза с различными типами лекарственной устойчивости МБТ. ФКР создаются коллегиально при широком обсуждении фтизиатрами страны, регулярно переиздаются, и сегодня это уже – Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» 2022 г., согласованные научно-практическим советом Минздрава России и размещенные на сайте в рубрикаторе Минздрава России.

Схемы химиотерапии, включаемые в ФКР, предварительно исследовались учеными отечественной

школы фтизиатров на эффективность и безопасность. Было доказано, что препараты (бедаквилин, линезолид, циклосерин, пипразинами, моксифлоксацин, этамбутол), применяемые для лечения МЛУ туберкулеза, положительно влияют на показатель «прекращение бактериовыделения» у пациентов, в отличие от препарата офлоксацина, который не оказал ожидаемого эффекта. [<https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15>]

Революционным моментом во фтизиатрии стало внедрение ускоренных тестов определения молекулярно-генетическими методами лекарственной чувствительности МБТ к рифампицину. В 2016 году было показано, что эффективность лечения пациентов повышается, если сразу назначить схему химиотерапии согласно данным о ЛЧ МБТ к рифампицину, а затем провести коррекцию схемы по данным посева МБТ на жидких средах в автоматизированной системе. [<https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-9-18-23>]

Трудами российских специалистов был расширен спектр диагностикумов для быстрого определения резистентности МБТ к лекарственным препаратам, что позволяет индивидуализировать схему лечения для каждого пациента.

Фармацевтические компании начали активно работать по созданию новых противотуберкулезных препаратов, результатом их усилий явились новые противотуберкулезные препараты: бедаквилин, деламанид, претоманид.

Российские фтизиатры участвовали в международном многоцентровом когортном исследовании эффективности режимов, включающих новые препараты, в том числе бедаквилин. Успех в лечении был достигнут у 72% пациентов при тяжелом течении туберкулеза с лекарственной устойчивостью (доля пре-ШЛУ МБТ среди когорт составляла более 30%). [<https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>]

В стране проведены исследования, которые доказали, что включение в схему бедаквилина и линезолида позволяет ускорить негативацию посева мокроты при стандартных схемах лечения пре-ШЛУ ТБ. Применение 4 и более компонентных схем ХТ, включающих одновременно бедаквилин и линезолид является оптимальным, а вот включение в схему только бедаквилина или только линезолида, а также прием менее 4 эффективных препаратов статистически значимо связано с замедлением негативации посева мокроты. [<https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-13-17>]

Одной из ключевых современных тенденций фтизиатрии является сокращение сроков лечения туберкулеза без потери эффективности. Исследование, проведенное в Архангельске в 2015–2016 гг. оценило результаты лечения больных МЛУ ТБ, получавших лечение 12 или 18–24 месяцев. Эффективность лечения при укороченном режиме достигла 81% и статистически значимо не отлича-

лась от стандартного курса (71,7%). [<http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>]

Исследование продолжено специалистами других регионов России. Так, в отношении изониазид-резистентного туберкулеза были получены похожие данные, демонстрирующие сопоставимость эффективности 6-ти и 9-ти месячных курсов лечения при разных схемах. [<https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-13-17>]

Широкое внедрение краткосрочных режимов необходимо для повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом, так как досрочное прерывание лечения, вызванное слишком длительным процессом лечения является ведущим фактором нарастания лекарственной устойчивости МБТ и их распространения в популяции.

По данным поступившим из разных регионов России о пациентах, которые досрочно прекратили лечение при МЛУ/пре-ШЛУ ТБ, была установлена минимальная продолжительность эффективного курса лечения. Так при использовании в схеме бедаквилина и линезолида эффективность в 57% была достигнута у пациентов, пролеченных 9 месяцев (262 ± 15 дозы), что сопоставимо с эффективностью лечения по России в целом, пациентов, завершивших полный курс стандартного лечения в течение 24 месяцев (58%, $p > 0,05$). [<http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>]

Ряд международных и отечественных исследований показали, что сокращение сроков лечения туберкулеза допустимо. [<https://doi:10.1056/NEJMoa1811867>; [https://doi:10.1016/S0140-6736\(22\)02078-5](https://doi:10.1016/S0140-6736(22)02078-5); <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>]

Среди плановых отечественных разработок – создание оптимальных краткосрочных схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с МЛУ/пре-ШЛУ, с учетом циркулирующих штаммов МБТ в Российской Федерации. В 2022 году в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» стартовало проспективное исследование по определению эффективности и безопасности краткосрочных (9-месячных) схем лечения с включением деламаида, бедаквилина и линезолида у больных туберкулезом легких с субтотальной лекарственной устойчивостью МБТ. Начиная с 3-го месяца лечения, у первых пациентов получена выраженная положительная клинико-рентгено и микробиологическая динамика.

Научно обоснованный индивидуализированный подход к сложным когортам пациентов может требовать и удлинения рекомендованных сроков химиотерапии. Изучение в Томской области пациентов с пре-ШЛУ туберкулезом, получавших длительно бедаквиллин (более рекомендованных 6 месяцев), показало высокую эффективность терапии (82%) и приемлемую частоту нежелательных явлений (23,1%). [<http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>] Исследование, проведенное другими авторами показало, что применение бедаквилина свыше

стандартных сроков позволило увеличить эффективность лечения с 66,2% до 84,3% при частоте нежелательных явлений в 27,6% случаев. [<http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>]

В России традиционно много внимания уделяется здоровью детей. Для повышения эффективности лечения детей раннего, дошкольного и младшего школьного возрастов с МЛУ ТБ было проведено исследование эффективности и безопасности нового безинъекционного режима химиотерапии у 145 пациентов и разработан алгоритм его формирования. Предварительные результаты показали, что режим лечения, основанный на бедаквилине в сочетании с препаратами группы А (классификация ВОЗ): линезолидом, моксифлоксацином, циклосерином – высокоэффективен и хорошо переносится детьми. [<http://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-91-97>; <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0022>; <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-138-146>]

Российскими фтизиопедиатрами проведена оптимизация критериев формирования групп высокого риска заболевания туберкулезом детей, разработаны оптимальные режимы превентивного лечения. Для детей из контактов с МЛУ/преШЛУ ТБ, наиболее безопасной в плане токсического действия, оказалась схема пипразинамид + этамбутол по сравнению со схемой пипразинамид + протионамид и пипразинамид+протионамид+этамбутол. [<http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-36-43>]

Для детей, получающих иммуносупрессивную терапию, приоритетной для превентивной химиотерапии признана схема изониазид + рифапентин за счет сокращения количества доз на курс, безопасности и эффективности. Также комбинацией выбора является схема изониазид + пипразинамид, имеющая сопоставимую эффективность и безопасность. За 2 летний период наблюдения не зафиксировано ни одного случая заболевания ТБ у детей, пролеченных этими схемами, рассчитанное снижение шанса заболеть туберкулезом было значительным (ОШ 42,0; 95% ДИ 5,34-330,40). [<http://doi:10.15690/vsp.v19i5.2210>]

Важной составляющей успеха при применении новых схем химиотерапии, является подбор препаратов сопровождения и купирования нежелательных реакций на лекарственные препараты. Разработанные экспериментальные модели кардио-, нейро- и нефротоксичности позволяют установить неблагоприятные воздействия препаратов с противотуберкулезной активностью и их сочетаний с другими группами лекарств и, соответственно, избегать их в клинической практике, что позволяет снизить прерывание химиотерапии по медицинским показаниям. [<http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21>; <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-28-32>; <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>]

В настоящее время продолжают исследования по патогенетическому сопровождению химиотера-

пии туберкулеза. В Уральском НИИ фтизиопульмонологии – филиале НМИЦ ФПИ завершено экспериментальное исследование, показавшее, что включение интерферона-гамма (IFN- γ) при монотерапии изониазидом лекарственно-чувствительного туберкулеза ускорило сроки прекращения бактериовыделения, а также уменьшило выраженность патологических изменений во внутренних органах животных. Также в НМИЦ ФПИ завершен этап клинического исследования по использованию рекомбинантного IFN- γ , как плейотропного цитокина при химиотерапии МЛУ туберкулеза и доказана перспективность такого подхода.

Успехи химиотерапии туберкулеза всецело зависят от создания новых препаратов с противотуберкулезной активностью и от скорости формирования лекарственной устойчивости МБТ к препаратам уже введенным в клиническую практику. Оказать влияние на эти составляющие можно только совместными усилиями мирового сообщества и каждой страны в отдельности.

В России, благодаря всемерной поддержке Правительства, постоянно внедряются в практику самые современные научно- обоснованные подходы в лечении туберкулеза. Это проявляется снижением заболеваемости туберкулезом с 85,1 (2008 г.)

до 41,2 (2019 г.) и 31,1 (2021 г.) на 100 тыс. населения и снижением смертности с 22,6 (2005 г.) до 5,1 (2019 г.) и 4,3 (2021 г.) на 100 тыс. населения. Число хронических больных туберкулезом за последнее десятилетие снизилось в 4,5 раза.

Приведенные данные указывают, что показатели заболеваемости туберкулезом и смертности от туберкулеза достигли в стране исторического минимума, включая не только постсоветский период, но и показатели по РСФСР (когда минимальный показатель заболеваемости (без учета УИН) составлял 34,0 (1991 г.), а смертности – 7,4 (1989 г.) на 100 тыс. населения, соответственно). На фоне ухудшения общей эпидемической ситуации по туберкулезу в большинстве стран мира в результате пандемии COVID-19, в России продолжилось ее улучшение.

При этом постоянная положительная динамика все еще недостаточна для полного контроля за туберкулезом в стране. Основные сложности сконцентрированы в плоскости лечения лекарственно- резистентного туберкулеза, в том числе при ВИЧ- инфекции.

80-летняя история (1943–2023 гг.) химиотерапии туберкулеза продолжается, и делаем ее сегодня мы – врачи и ученые XXI века.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.: +7 (495) 681-11-66*

Васильева Ирина Анатольевна
*Д. м. н., профессор, директор,
заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955*

Самойлова Анастасия Геннадьевна
*Д. м. н., первый заместитель директора
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777*

Ловачева Ольга Викторовна
*Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник
отдела дифференциальной диагностики и лечения
туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-467*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66*

Irina A. Vasilyeva
*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthiology Department Pirogov Russian National
Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955*

Anastasiya G. Samoylova
*Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777*

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: 0000-0002-3091-467*

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
МЗ РФ
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-14-22

Абрамченко Анна Валентиновна

Доцент кафедры фтизиатрии,
младший научный сотрудник отдела
дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза
и сочетанных инфекций
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России
Тел.: +7 (917) 544-90-18
E-mail: av.abramchenko@mail.ru

Российский университет дружбы народов
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел.: +7 (495) 365-25-33

Зимина Вера Николаевна

Д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней
с курсами эпидемиологии и фтизиатрии
Медицинского института
E-mail: vera-zim@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3726-9022

Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997
Phone: +7 (495) 434-14-22

Anna V. Abramchenko

Associate Professor of Phthiology Department,
Junior Researcher of Department for Differential Diagnostics
and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
National Medical Research Center of Phthiopulmonology
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Phone: +7(917) 544-90-18
Email: av.abramchenko@mail.ru

RUDN University, Moscow
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198
Phone: +7 (495) 365-25-33

Vera N. Zimina

Doctor of Medical Sciences, Professor of Infectious Diseases
Department with Training in Epidemiology and Phthiology
of Medical Institute
Email: vera-zim@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3726-9022

Поступила 01.03.2023

Submitted as of 01.03.2023