



## Эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза легких: систематический обзор и метаанализ

В.А. ГУСЕВА<sup>1</sup>, И.А. ВАСИЛЬЕВА<sup>1,2</sup>, В.В. ТЕСТОВ<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сравнительный анализ по публикациям эффективности и безопасности лечения туберкулеза органов дыхания с подтвержденной лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis* при коротких схемах и шестимесячном режиме терапии.

**Материалы и методы.** С 01 января 2010 г. по 21 января 2025 г. в базах данных был проведен систематический поиск рандомизированных и квази-рандомизированных контролируемых клинических исследований по ключевым словам «туберкулез легких», «чувствительность к лекарственным средствам» и «короткие схемы лечения». Восемь исследований соответствовали критериям отбора и были включены в последующий систематический обзор и метаанализ. Первичные результаты были сосредоточены на риске рецидива туберкулеза и неэффективности лечения, а также на развитии серьезных нежелательных явлений при использовании коротких режимов химиотерапии. Вторичные результаты включали конверсию мокроты к 8-й неделе лечения, появление приобретенной лекарственной устойчивости и летальный исход во время курса лечения короткими схемами.

**Результаты.** Метаанализ показал, что при использовании коротких режимов лечения риск развития рецидива в три раза выше, чем при лечении шестимесячным режимом химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза (RR 2,97, 95% ДИ (2,29-3,85)). Короткие схемы терапии незначительно повышают риск неэффективности лечения (RR 1,47, 95% ДИ (1,27-1,71)) и не оказывают значительного влияния на летальный исход во время лечения (RR 0,57, 95% ДИ (0,33-0,99)), частоту серьезных нежелательных явлений (RR 0,90, 95% ДИ (0,81-1,01)) или конверсию мокроты к 8 неделе лечения (RR 1,12, 95% ДИ (1,08-1,16)). На основании результатов метаанализа невозможно сделать однозначный вывод о том, может ли применение коротких режимов лечения привести к развитию лекарственной устойчивости (RR 0,45, 95% ДИ (0,12-1,73)).

**Ключевые слова:** лекарственно-чувствительный туберкулез, короткие режимы химиотерапии, эффективность, безопасность, метаанализ.

**Для цитирования:** Гусева В.А., Васильева И.А., Тестов В.В. Эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза легких: систематический обзор метаанализ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 8–23. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-8-23>

## Effectiveness and Safety of Short-Course Chemotherapy for Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis: a Systematic Review and Meta-Analysis

V.A. GUSEVA<sup>1</sup>, I.A. VASILYEVA<sup>1,2</sup>, V.V. TESTOV<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** A comparative analysis of effectiveness and safety of treatment for respiratory tuberculosis with confirmed drug susceptibility of *M. tuberculosis* using short-course regimens and a six-month regimen, based on the published data.

**Subjects and Methods.** A systematic search for randomized and quasi-randomized controlled clinical trials was conducted in databases from January 1, 2010 to January 21, 2025 using the keywords "pulmonary tuberculosis", "drug susceptibility" and "short-course regimens". Eight trials met the selection criteria and were included in the subsequent systematic review and meta-analysis. The primary outcomes focused on the risk of tuberculosis relapse and treatment failure, as well as development of serious adverse events during treatment with short-course regimens. Secondary outcomes included sputum conversion by week 8 of treatment, emergence of acquired drug resistance, and death during treatment with short-course regimens.

**Results.** According to the meta-analysis results, the risk of relapse was three times higher with short-course regimens versus a six-month regimen for drug-susceptible tuberculosis (RR 2.97, 95% CI (2.29-3.85)). Short-course regimens slightly increase the risk of treatment failure (RR 1.47, 95% CI (1.27-1.71)) and provide no significant impact on death during treatment (RR 0.57, 95%

CI (0.33-0.99)), incidence of serious adverse events (RR 0.90, 95% CI (0.81-1.01)), and sputum conversion by week 8 of treatment (RR 1.12, 95% CI (1.08-1.16)). Based on the meta-analysis results, it is impossible to draw a clear conclusion whether short-course regimens can lead to development of drug resistance (RR 0.45, 95% CI (0.12-1.73)).

**Key words:** drug-susceptible tuberculosis, short-course chemotherapy regimens, effectiveness, safety, meta-analysis.

**For citation:** Guseva V.A., Vasilyeva I.A., Testov V.V. Effectiveness and safety of short-course chemotherapy for drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 8–23. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-8-23>

*Для корреспонденции:*

Гусева Валерия Александровна  
E-mail: [gusevava@nmrc.ru](mailto:gusevava@nmrc.ru)

*Correspondence:*

Valeriya A. Guseva  
Email: [gusevava@nmrc.ru](mailto:gusevava@nmrc.ru)

## Введение

В поисках решения проблем в борьбе с лекарственно-чувствительным туберкулезом возникает необходимость в новых терапевтических подходах. Длительное время признанным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) стандартом лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза являлся шестимесячный режим химиотерапии, состоящий из двух месяцев интенсивной фазы с включением изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола (HRZE), с последующей фазой продолжения в течение четырех месяцев, с включением изониазида, рифампицина и этамбутола (HRE) в регионах с высоким уровнем устойчивости, или изониазида и рифампицина (HR) в остальных случаях [23]. Однако длительность такого лечения может негативно сказаться на приверженности пациентов [2, 22], что в свою очередь приводит к неэффективности терапии, развитию лекарственной устойчивости и повышенному риску развития рецидива туберкулеза [13, 25].

Согласно Глобальному отчету ВОЗ за 2024 г. [9], эффективность лечения пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью в Российской Федерации в 2022 г. составила 67%, в то время как доля пациентов с ранее зарегистрированным случаем туберкулеза (без рецидива), начавших лечение в 2022 г., составила 49% [9]. Это свидетельствует о необходимости поиска новых решений, направленных на повышение эффективности терапии. Одним из таких решений может стать сокращение продолжительности лечения. Таким образом, требуется разработка новых комбинаций противотуберкулезных препаратов, которые сохраняли бы высокую эффективность и безопасность, а также способствовали бы снижению частоты рецидивов. Для успешного лечения туберкулеза необходимы комбинации препаратов, обладающих как бактерицидной, так и бактериостатической активностью [6]. Препараты с хорошей стерилизующей активностью потенциально могут сократить продолжительность лечения туберкулеза [14]. В последние годы проводились исследования различных препаратов

в различных комбинациях с целью сокращения шестимесячного курса терапии лекарственно-чувствительного туберкулеза [21]. В 2022 г. ВОЗ опубликовала обновленные рекомендации, включив новые схемы лечения для лекарственно-чувствительного туберкулеза, в частности, короткий режим химиотерапии продолжительностью четыре месяца, в рамках которого рифапентин в фиксированной дозе 1,2 г/сут заменяет рифампицин, а моксифлоксацин – этамбутол [3]. Практический опыт стран показывает [4], что данный режим химиотерапии имеет ограничения в применении, что связано с неудовлетворительной переносимостью высоких доз рифапентина, а также с недостаточной доказательной базой применения у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, детей и беременных женщин. Кроме того, существуют потенциальные ограничения для коморбидных пациентов и лиц с распространенным туберкулезом. Эти факторы подчеркивают необходимость дальнейшего поиска оптимальных комбинаций препаратов для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза, направленного на сокращение продолжительности лечения, уменьшения токсичности и повышения приверженности пациентов к лечению.

## Цель исследования

Сравнительный анализ по публикациям эффективности и безопасности лечения туберкулеза органов дыхания с подтвержденной лекарственной чувствительностью *M.tuberculosis* при коротких схемах и шестимесячном режиме терапии.

## Методы поиска исследований

Был проведен систематический поиск на русском и английском языках публикаций с 01 января 2010 г. по 21 января 2025 г. в базах данных: PubMed, IndMed, the UK Medical Research Council, LILACS, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials, Google Scholar, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка. На русском языке публикаций найдено не было. Выгруженные данные из баз поиска были

загружены в программу Rayyan [17], где проводился просмотр и отбор исследований. Процесс выбора исследований представлен в виде диаграммы потока PRISMA 2020 [18] (рис.1). Критерием включения в данный систематический обзор были рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и квази-РКИ. Дизайн исследования создавался в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) [18]. Исследовательский вопрос и стратегия поиска проведена по модели PICO, где P (population – популяция) – лица с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, подтвержденной молекулярно-генетическим или культуральным методом, независимо от ВИЧ-статуса и другого коморбидного фона; I (intervention – вмешательство, новый метод лечения) – любые комбинации противотуберкулезных препаратов с продолжительностью основного курса лечения менее 6 месяцев (применение новых противотуберкулезных препаратов или противотуберкулезные препараты первого ряда в дозах, превышающих рекомендуемые); C (comparator – группа сравнения, контроль) – шестимесячные режимы химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза препаратами первого ряда, включающие два месяца ежедневного приема по схеме: изониазид (H) рифампицин (R), пиразинамид (Z) и этамбутол (E) и четыре месяца HR или HRE; O (Outcome – результат лечения): основным оцениваемым результатом в данном обзоре являлась регистрация рецидива туберкулеза, подтвержденная клинически и/или бактериологически. Также оценивались дополнительные результаты лечения: смерть во время лечения, неэффективный исход химиотерапии – неудача лечения (положительные результаты посева мокроты на МБТ на момент завершения основного курса лечения, отсутствие рентгенологического улучшения), конверсия культуры мокроты на восьмой неделе лечения (доля пациентов, у которых стали отрицательными результаты посева мокроты после восьми недель лечения), приобретенная лекарственная устойчивость (развитие вторичной лекарственной устойчивости к препаратам в процессе лечения), серьезные нежелательные явления 3 и 4 степени.

Все результаты в отобранных исследованиях были дихотомическими, они проанализированы с использованием коэффициентов риска (RR-risk ratio) и представлены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Метаанализ проведен фиксированным методом, данные были синтезированы и оценены на риск систематической ошибки по семи критериям и уровню достоверности доказательств с помощью программы RevMan 5.4 [20] при использовании подхода GRADE как для первичного результата (рецидива), так и для вторичных результатов, которые важны для при-

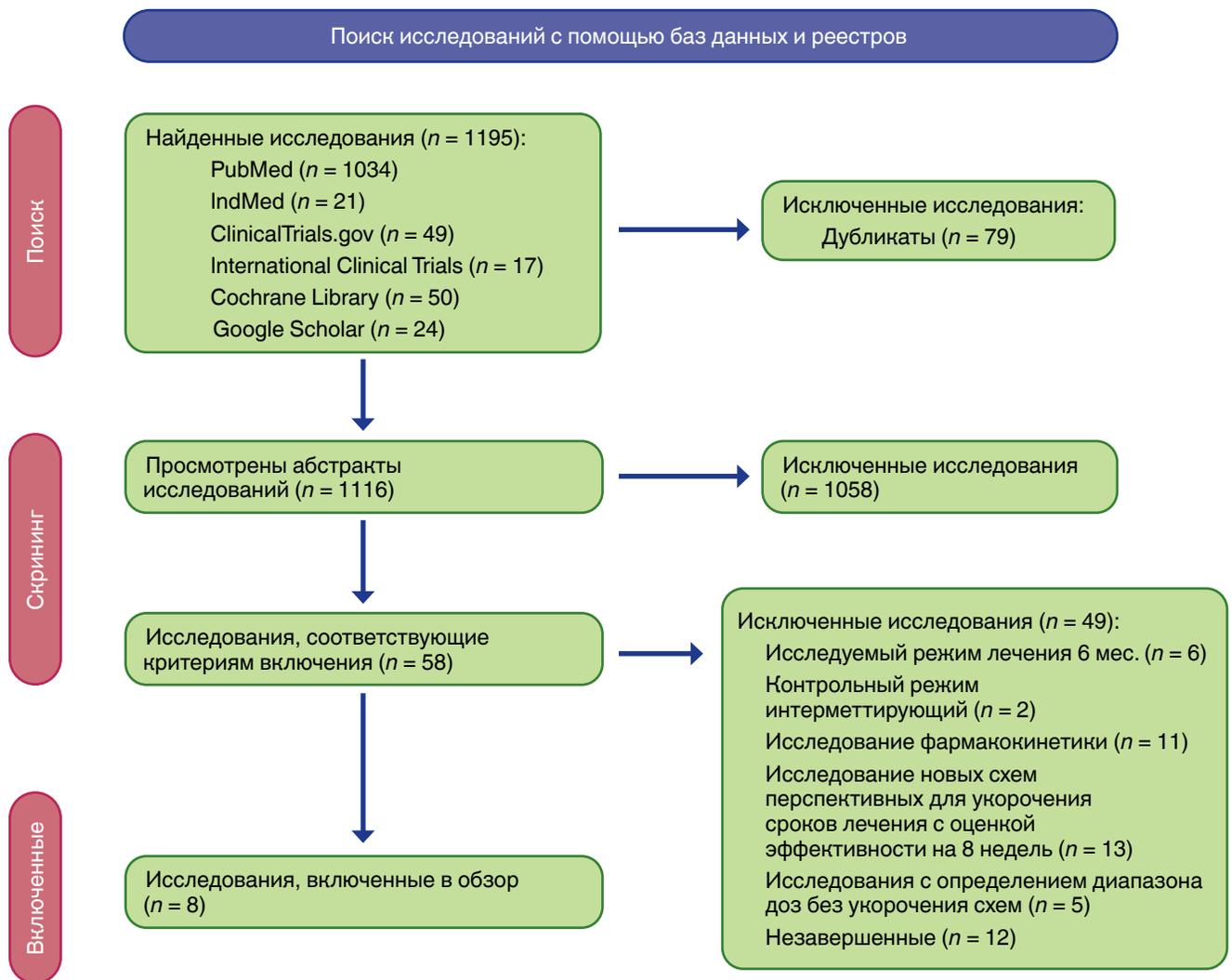
нятия клинических решений при использовании программы GRADEpro software [1]. Включенные исследования представляли собой параллельные групповые РКИ. Для испытаний с несколькими группами вмешательств были проведены парные сравнения, результаты групп испытаний объединялись с похожим сочетанием противотуберкулезных препаратов. Была оценена статистическая гетерогенность включенных исследований с учетом гетерогенности среди участников, схем лечения, полученных результатов, включая риск смещения, с помощью метаанализа с использованием  $\chi^2$ , индекса гетерогенности  $I^2$  [1].

### Результаты поиска исследований

В результате систематического поиска в базах данных было найдено 1195 публикаций. С помощью программы Rayyan [17] удалено 79 дубликатов. После скрининга 1116 заголовков и аннотаций исключено 1058 исследований, которые не подходили по критериям включения. Было отобрано 58 полнотекстовых статей потенциально подходящих исследований (рис. 1), после их анализа исключены 49 РКИ, которые не соответствовали критериям включения в обзор, также выявлено 12 еще незавершенных исследований. Таким образом, в обзор было включено 8 РКИ соответствующих критериям включения.

**Общая характеристика включенных исследований.** В отобранных 8 РКИ было рандомизировано 8854 участников. В табл. 1 представлены данные о включенных исследованиях и их результатах.

Среди включенных исследований 7 РКИ были мультистрановыми и проводились в странах Африки, Азии и Латинской Америки, 1 исследование Zheng, et al. 2023 [26] проводилось только в Китае. В 7 исследованиях были включены лица старше 18 лет и только в одном исследовании Dorman, et al. 2021 [7] были включены лица 12 лет и старше. Во всех РКИ было большинство мужчин от 66% до 90%. В 5 РКИ включали и лиц с ВИЧ-инфекцией (Dorman, et al. 2021 [7], Gillespie, et al. 2014 [8], Jindani, et al. 2014 [12], Merle, et al. 2014 [15], Tweed, et al. 2021 [24]), что составило 799 участников (11,1%) от общего числа участников, у которых было более 100 кл/мкл и не было 3 и 4 стадии ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ [5]). В исследовании STAND (Tweed, et al. 2021 [24]) не упоминалось о назначении антиретровирусной терапии (АРТ), в 3 исследованиях критерием включения было отсутствие приема АРТ (Gillespie, et al. 2014 [8], Jindani, et al. 2014 [12], Merle, et al. 2014 [15]), и в исследование Study 31/5349 (Dorman, et al. 2021) [7] было включено 194 участника с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, для оценки межлекарственного взаимодействия рифапентина в дозе 1,2 г/сут ежедневно с эфавирензом. Только в 1 исследовании (Zheng, et al. 2023 [26]) были включены лица с ко-



**Рис. 1.** Блок-схема процесса поиска и отбора исследований в соответствии с критериями PRISMA

**Fig. 1.** The chart illustrating the search and selection of trials according to PRISMA criteria

морбидностью: по одному участнику с сахарным диабетом второго типа, хронической обструктивной болезнью легких и ревматоидным артритом, 4 пациента с бронхоэктатической болезнью, что составило 7,9% от рандомизированных лиц в данном исследовании. Все 8 РКИ включали участников с полостями деструкции легких, что составило в среднем от 60% до 80%. Tweed, et al. 2021 [24] исключили из исследования лиц, у которых была масса тела менее 30 кг, средний показатель варьировал от 37 до 80 кг, в исследованиях Gillespie, et al. 2014 [8] исключали лиц с массой менее 35 кг, у 11% участников масса тела была менее 40 кг, Zheng, et al. 2023 [26], Merle, et al. 2014 [15], Dorman, et al. 2021 [7] исключали лиц с массой менее 40 кг.

Во всех включенных исследованиях диагноз туберкулез был установлен на основании выявления МБТ методами микроскопии мазка мокроты, посева на плотные (Merle, et al. 2014 [15]) и жидкие (Jindani, et al. 2014 [12]) питательные среды

и проведением экспресс-теста на лекарственную чувствительность к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (HRFq) (Tweed, et al. 2021 [24], Paton, et al. 2023 [19], Dorman, et al. 2021 [7]). В исследовании Zheng, et al. 2023 [26] не уточняется проведение экспресс-тестов на выявление МБТ. В исследовании, проведенном Tweed, et al. в 2021 [24] г., рассматривались пациенты с множественно-лекарственно устойчивым туберкулезом (МЛУ ТБ) при шестимесячной схеме химиотерапии. В то же время остальные 7 РКИ не включали лиц с лекарственной устойчивостью МБТ. Все 8 РКИ сравнивали короткие режимы химиотерапии (длительностью от двух до четырех месяцев) для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза легких с использованием рифапентина (P), моксифлоксацина (Mfx), гатифлоксацина (Gfx), претоманида (Pa), линезолида (Lzd), бедаквилина (Bq), клофазимина (Cfz), протионамида (Pt) и высоких доз рифампицина (R). В исследовании

Таблица 1. Краткие сведения о включенных исследованиях и их результатах

Table 1. Summary of included trials and their results

ID исследования/ Аббревиатура	Dorman, et al., 2021 // Study 31/5349и [7]		Gillespie, et al., 2014 // REMохТВи [8]		Jindani, et al., 2014 // RIFAQUIN [12]		Merle, et al., 2014 // OFLOTUB [15]	
Страна	34 города в Бразилии, Китае (Гонконге), Гаити, Индии, Кении, Малави, Перу, Южной Африке, Таиланде, Уганде, Соединенных Штатах, Вьетнаме и Зимбабве		Страны в Африке (Нения, Южная Африка, Танзания, Замбия), в Азии (Китай, Индия, Малайзия, Таиланд), в Латинской Америке (Мексика)		6 городов в 4 странах Африки (Ботсвана, Южная Африка, Замбия, Зимбабве)		5 стран Африки (Бенин, Гвинея, Кения, Сенегал, Южная Африка)	
Характеристика участников								
Число рандомизированных	2516		1931		827		1836	
Возраст	12 лет и старше		Взрослые (старше 18 лет)		Взрослые (старше 18 лет)		Взрослые (от 18 до 65 лет)	
ВИЧ-инфекция абс. (%)	Включены <b>194 (8%)</b> (CD4 >100 кл./мл, для оценки межлекарственного взаимодействия (рифапентин в дозе 1200 мг один раз в день и эфавиренз))		Включены <b>110 (7%)</b> (CD4 > 250 кл/мкл, отсутствие АРТ)		Включены <b>158 (27%)</b> (CD4 > 150кл/мкл, отсутствие АРТ)		Включены <b>304 (17%)</b> , нет 3 и 4 стадий заболевания, отсутствие АРТ	
Исследуемая группа и группа сравнения								
Длительность лечения (мес.)	4	6	4	6	4	6	4	6
Режим лечения (число участников)	2HP(1,2g) ZE/2PH <b>(838)</b> + 2HPMfxZ/2HPMfx <b>(849)</b>	2HRZE/4HR <b>(829)</b>	2HRZMfx/2HRMfx <b>(655)</b> + 2MfxRZE/2MfxR <b>(636)</b>	2HRZE/4HR <b>(640)</b>	2MfxRZE/ 2P <sub>2</sub> Mfx <sub>2</sub> <b>(275)</b>	2HRZE/4HR <b>(275)</b>	2HRZGfx/2HRGfx <b>(917)</b>	2HRZE/4HR <b>(919)</b>

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, P – рифапентин, Mfx – моксифлоксацин. Gfx – гатифлоксацин, Lzd – линезолид, Cfz – клофазимин, Pt – протионамид, Pa – претоманид.

a – Исследование по двум группам, включающим клофазимин и рифапентин, были приостановлены, данные в анализ не включены; b – Данные по двум коротким режимам лечения объединены для анализа.

приняли участие 4 620 человек, которые получали новые схемы лечения, в то время как 2 717 участников получали шестимесячный режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза. Dorman, et al. 2021 [7] (исследование 31/5349) включило 2516 участников, рандомизированных в три группы. Первая экспериментальная группа ( $n = 838$ ) принимала лечение в течение четырех месяцев, которое включало ежедневный прием изониазида (H), рифапентина (P) в дозировке 1,2 г/сут, пиразинамида и этамбутола на протяжении первых двух месяцев (8 недель). Затем следовала фаза продолжения на протяжении следующих 8 недель, включавшая PH. Во второй группе ( $n = 849$ ) лечение также длилось 4 месяца, но в первые 8 недель применялся рифапентин (1,2 г/сут) (P) вместо рифампицина (R) и моксифлоксацин (Mfx) вместо этамбутола (E). В фазе продолжения (также 8 недель) использовались рифапентин (P), изониазид (H) и моксифлоксацин (Mfx). Результаты двух экспериментальных групп не выявили каких-либо значимых различий и поэтому были объединены для дальнейшего сравнения с шестимесячным режимом химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза ( $n = 829$ ).

В исследовании, проведенном Gillespie и соавт. в 2014 г. (REMохТВ) Gillespie, et al. 2014 [8], 1931 участник был рандомизирован на три группы для сравнительного анализа эффективности различных режимов противотуберкулезной терапии. Две экспериментальные группы были назначены для оценки ежедневного приема противотуберкулезных препаратов (ПТП), включающих Mfx, в течение 4 месяцев (17 недель), по сравнению с контрольным лечением, продолжительность которого составляла 6 месяцев (26 недель). Участники первой экспериментальной группы (группа изониазида) принимали Mfx в дозе 400 мг вместо этамбутола (E) ( $n = 655$ ) на протяжении первых восьми недель в комбинации с изониазидом, рифампицином и пиразинамидом (HRZ), после чего следовали девять недель терапии MfxHR.

Во второй экспериментальной группе (группа этамбутола) Mfx (400 мг) заменял изониазид ( $n = 636$ ) в течение первых 8 недель лечения MfxRZE, за которым также следовали 9 недель терапии MfxR. Участники контрольной группы ( $n = 640$ ) проходили шестимесячный режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза на протяжении восьми недель HRZE с ежедневным приемом

Paton, et al., 2023 // TRUNCATE-TB [19]		Tweed, et al., 2021 // STANDI [24]		Zheng, et al., 2023 [26]		Jindani, et al., 2023 // RIFASHORT [11]	
18 городов в 5 странах (Индонезия, Филиппины, Таиланд, Уганда и Индия)		27 объектов в Южной Африке, Танзании, Кении, Малайзии, Уганде, Таиланде, Украине, на Филиппинах		4 госпиталя в Китае		6 стран: 3 города в Африке: Ботсвана, Мбарара, Уганда; Гвинея; 2 города в Южной Азии: 2 города в Непале, Катманду, Пакистан; 1 город в Южной Америке (Перу)	
Характеристика участников							
675		284		113		672	
Взрослые (от 18 до 65 лет)		Взрослые (старше 18 лет)		Взрослые (18-65 лет)		Взрослые (старше 18 лет)	
Исключены		Включены <b>43 (24,7%)</b> (CD4 >100 кл/мкл, нет 3 и 4 стадии)		Исключены		Исключены	
Исследуемая группа и группа сравнения							
2		6		4		6	
2R35LzdHZE (184) + 2R35Cfz0a,2HZE (78) + 2P1,2LzdLfxHza (42) + 2BqLzdHZE (189)		2HRZE/4HR (181)		4Pa200MZ (71) + 4Pa100MZ (65)		2HRZE/4HR (68)	
				4Cfz(0.15)Pt(0.6) Z(1,5)E(0,75-1.0) (56)		2H(0.3) R(0,45-0.6)Z(1,5) E(0,75-1.0)/4HR (57)	
						2HR1200ZE/2HR1200 (223) + 2HR1800ZE/2HR1800 (225)	
						2HRZE/4HR (224)	

Note: H – isoniazid, R – rifampicin, Z – pyrazinamide, E – ethambutol, P – rifapentine, Mfx – moxifloxacin. Gfx – gatifloxacin, Lzd – linezolid, Cfz – clofazimine, Pt – prothionamide, Pa – pretomanid.

a – The trial consisting of two groups including clofazimine and rifapentine was suspended, data were not included in the analysis;  
b – Data from two short-course regimens were pooled for analysis.

препаратов, далее 9 недель проводилось лечение HR. Результаты обеих экспериментальных групп существенно не различались, поэтому данные этих групп были объединены для дальнейшего анализа в сравнении с шестимесячным режимом химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза.

В исследовании, проведенном Jindani, et al. в 2014 г. (исследование RIFAQUIN) Jindani, et al. 2014 [12], участники были случайным образом распределены на три группы (общее количество составило 827 человек из запланированной выборки в 1095 участников). В двух экспериментальных группах изониазид был заменен моксифлоксацином, а рифампицин – рифапентином в дозе 900 мг два раза в неделю, но только в фазе продолжения лечения. В первой экспериментальной группе ( $n = 275$ ) лечение включало восьминедельный ежедневный прием моксифлоксацина, рифампицина, пиразинамида и этамбутола, после чего следовал прием рифапентина и моксифлоксацина в течение 9 недель дважды в неделю. Вторая экспериментальная группа не была включена в данный обзор, так как общая продолжительность лечения в ней составляла 6 месяцев. Контрольная группа включала 275 участников, которые получали 8 недель лечения

по схеме HRZE, а затем ежедневно HR в течение последующих 18 недель в фазе продолжения.

В исследовании Merle, et al. 2014 [15] (OFLOTUB) было рандомизировано 1836 участников. Из них 917 человек получали гатифлоксацин (Gfx) в дозе 400 мг/сут в течение 8 недель вместо этамбутола совместно с HRZ ежедневно, а затем 2 месяца ежедневно по схеме HRGfx. В контрольной группе, состоявшей из 919 участников, был назначен режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза в течение шести месяцев (2HRZE/4HR).

В исследовании Paton, et al. 2023 [19] (TRUNCATE-TB) рандомизации подверглись 675 участников. Были четыре экспериментальные группы, однако набор в две из них был прекращен для обеспечения достаточного размера выборки в оставшихся двух группах. Изучаемый курс лечения составил два месяца. В первой группе участвовали 184 человека, которым была назначена схема лечения: рифампицин (35 мг/кг), линезолид (Lzd) и HZE. Вторая группа (189 участников) получала лечение по следующей схеме: бедаквилин (Bq) (400 мг/сут в течение двух недель с последующим приемом 200 мг/сут три раза в неделю), Lzd и HZE. Группа сравнения включала 181 участника,

которые получали лечение по схеме химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза в течение 6 месяцев (2HRZE/4HR). Данные этих двух экспериментальных групп были объединены для анализа. В двух других группах, где набор был приостановлен, применялись схемы: R (35 мг/кг), клофазимин (Cfz) (200 мг/сут) и HZE; а также рифапентин (P) (1,2 г/сут), линезолид (Lzd), левофлоксацин (Lfx) и HZ. В эти подгруппы было рандомизировано 78 и 42 участника соответственно, однако результаты по ним в исследовании не представлены.

В исследовании Tweed, et al. 2021 [24] (STAND) было случайным образом распределено 284 участника на пять групп. Однако две из экспериментальных групп не были включены в обзор. Первая из них представляла курс лечения продолжительностью шесть месяцев, а во второй участвовали пациенты с множественной лекарственной устойчивостью, что стало причиной их исключения из данного анализа. Для итогового анализа были объединены данные двух других экспериментальных групп, которые вошли в обзор. Участники первой группы ( $n = 65$ ) проходили курс лечения продолжительностью 4 месяца по схеме без разделения на фазы: претоманид (Pa) в дозировке 100 мг/сут в комбинации с MfxZ. Вторая группа ( $n = 71$ ) получала лечение аналогичной продолжительности, но с увеличенной дозой Pa – 200 мг/сут вместе с MfxZ. Для сравнения использовалась контрольная группа ( $n = 68$ ), которой назначали режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза в течение шести месяцев (2HRZE/4HR).

В исследовании Zheng, et al. 2023 [26] было рандомизировано 113 участников, разделенных на две группы. Экспериментальная группа ( $n = 56$ ) получала лечение в течение 4 месяцев, включавшее ежедневный прием клофазимида в дозе 150 мг/сут, протионамида 600 мг/сут, а также пипразинамида и этамбутола. Контрольная группа, состоявшая из 57 участников, проходила стандартную химиотерапию на протяжении шести месяцев. Небольшой размер выборки объясняется большим числом отказов от участия в исследовании. Это было обусловлено отсутствием сокрытия при распределении, недостаточной конфиденциальностью схем лечения и их результатов, а также высокой частотой возникновения токсических лекарственных гепатитов.

Исследование Jindani и соавторов (RIFASHORT), проведенное в 2023 году Jindani, et al. 2023 [11], включило в рандомизацию 672 участника, поделив их на три группы. Первая экспериментальная группа ( $n = 223$ ) получала ежедневную дозу рифампицина 1200 мг в сочетании с HZE на протяжении двух месяцев, после чего в течение следующих 2 месяцев принимала изониазид и рифампицин в той же дозировке. Во второй экспериментальной группе ( $n = 225$ ) схема лечения включала ежедневный прием рифампицина

в дозе 1800 мг совместно с HZE на протяжении 2 месяцев, а затем – рифампицин (1800 мг/сут) и изониазид в течение следующих 2 месяцев. Эти две группы сравнивались с контрольной группой ( $n = 224$ ), которая проходила лечение по шестимесячному режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза у (2HRZE/4HR). Для дальнейшего анализа данные обеих экспериментальных групп были объединены.

### Оцениваемые результаты

Участники исследований Dorman, et al. 2021 [7], Gillespie, et al. 2014 [8], Jindani, et al. 2014 [12] и Jindani, et al. 2023 [11] находились под наблюдением в течение 18 месяцев после рандомизации. В рамках исследований Merle, et al. 2014 [15], Paton, et al. 2023 [19] и Tweed, et al. 2021 [24] период наблюдения составил 24 месяца после рандомизации, а в исследовании Zheng, et al. 2023 [26] – 12 месяцев после завершения лечения. При этом 14% участников исследования Jindani, et al. 2014 [12], которые были рандомизированы в последние шесть месяцев его проведения, наблюдались в течение 12 или 15 месяцев после рандомизации. Все исследования предоставляли данные о регулярных запланированных оценках эффективности и безопасности лечения.

### Рецидив туберкулеза

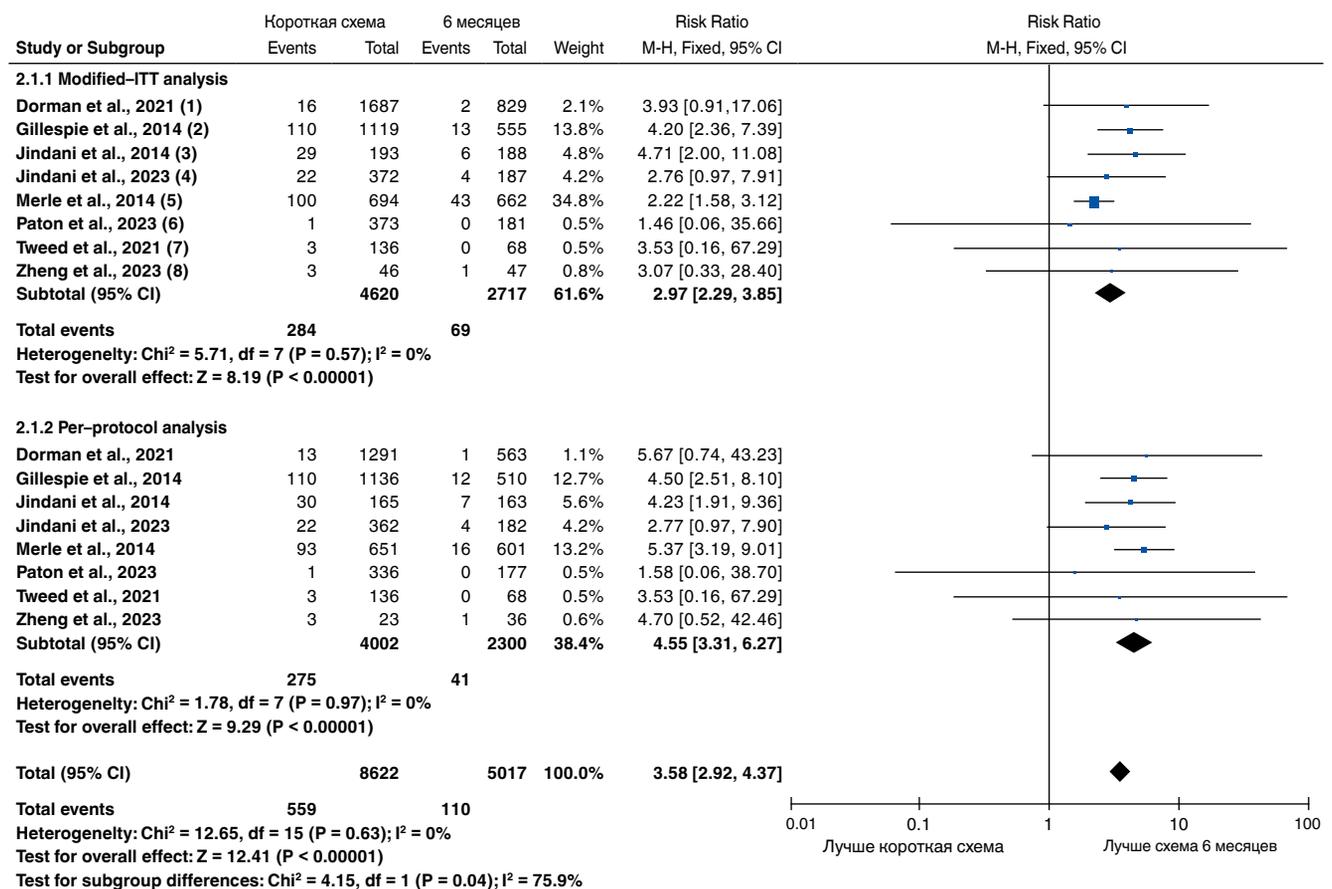
Все исследования имели данные о регистрации рецидива, который является основным оцениваемым результатом в нашем обзоре. Критерием рецидива во всех исследованиях считалось выявлением МБТ, клинические и/или рентгенологические признаки туберкулеза, зарегистрированные после завершения курса лечения. В работах Gillespie 2014 [8] и Jindani 2014 [12] рецидив был дифференцирован от повторного заражения посредством генотипирования МБТ, полученных из мокроты методом посева. В исследовании Merle 2014 [15] результаты генотипирования были доступны только для 77 из 140 (55%) пациентов с рецидивом, подтвержденным культурально. Однако только 79% из 77 рецидивов были подтверждены как рецидивы по результатам генотипирования. В исследовании Tweed, et al. 2021 [24] предполагалось полногеномное секвенирование для дифференциации рецидива и повторного заражения, однако результаты не были представлены. Во всех исследованиях подтверждение рецидива было основано на результатах посева мокроты на МБТ на плотных питательных средах и в исследовании Paton, et al. 2023 [19], на жидких питательных средах. В целом в группах включенных в метаанализ по данным модифицированного анализа «намерения лечить» (mITT), у 284 (6,1%) участников был зарегистрирован рецидив. Рецидивы в группе контроля составили 2,6%. Проведенный

метаанализ (рис. 2) показал, что при использовании коротких режимов лечения риск рецидива в 3 раза выше, чем при лечении стандартным режимом химиотерапии (RR 2,97, 95% ДИ (2,29-3,85),  $p$ -value < 0,00001,  $I^2 = 0\%$ ).

**Неудача лечения (неэффективное лечение).** Все 8 РКИ предоставили информацию о неудаче лечения туберкулеза. Критерии, по которым регистрировался исход, имели различия, в метаанализ включены только те случаи, которые имели непосредственное отношение к эффективности лечения, а именно отсутствие конверсии мокроты (микроскопическим методом и результатами посева) и/или рентгенологические критерии на момент завершения курса терапии и прерывания лечения. Серьезные нежелательные явления на препараты и смерть оценивались отдельно. По результату проведенного

нами метаанализа (рис. 3) при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза короткие режимы незначительно повышают риск неудачи лечения по сравнению с шестимесячным курсом (RR 1,47, 95% ДИ (1,27-1,71),  $p$ -value < 0,00001,  $I^2 = 55\%$ ).

**Смерть во время лечения и последующего наблюдения.** Все РКИ предоставили данные о случаях смерти по любой причине, включая туберкулез, которые произошли как в период лечения, так и последующего наблюдения. В анализ были включены только случаи смерти, непосредственно вызванной туберкулезом, зафиксированные в ходе проведения РКИ. Согласно результатам нашего метаанализа (рис. 4), короткий режим лечения в сравнении с шестимесячным курсом не оказывает существенного влияния на риск смерти в период лечения (RR 0.57, 95% ДИ (0.33–0.99),  $p$ -value = 0,05,  $I^2 = 0\%$ ).

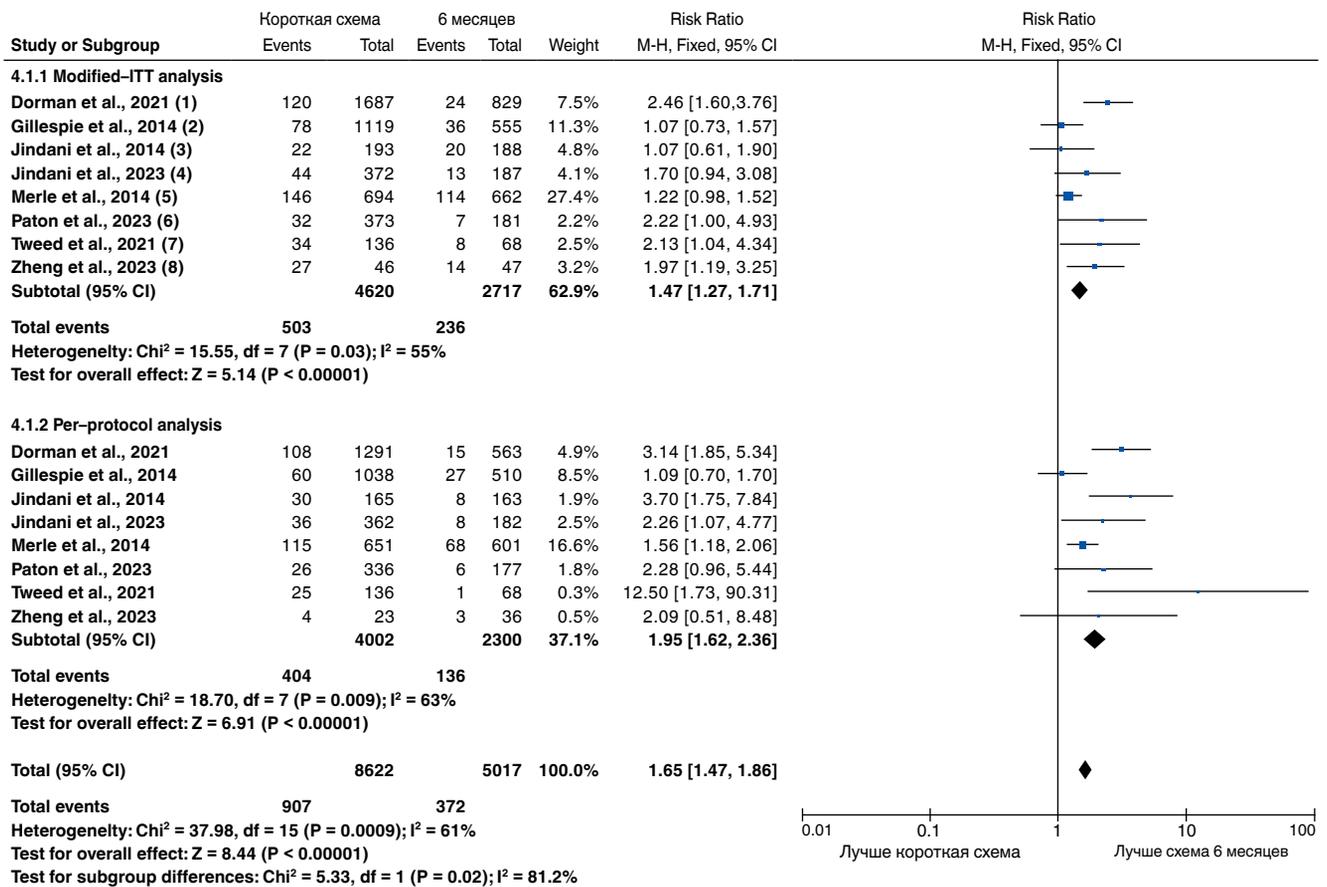


**Footnotes**

- (1) Рифапентин 1,2 г/сут вместо рифампицина с и без моксифлоксацином, в сравнении с 6 мес. Оценка через 18 мес.
- (2) Моксифлоксацин вместо этамбутола и вместо изониазида. Оценка через 18 мес.
- (3) Моксифлоксацин вместо изониазида, фаза продолжения рифапентин и моксифлоксацин 2 р/нед. Оценка через 18 мес.
- (4) Рифампицин в дозе 1,2 г/сут или 1,8 г/сут. сравнении с 6 мес. режимом. Оценка через 12 мес.
- (5) Гатифлоксацин вместо этамбутола. Оценка через 18 месяцев
- (6) Рифампицин 35 мг/кг, линезолид, Бедаквилин вместо рифампицина плюс линезолид. Оценка 24 мес.
- (7) Претоманид в дозе 0,1 г или 0,2 г/сут, моксифлоксацин, пипразинамид. Оценка через 24 месяца
- (8) Клофазимин 0,15 г/сут, протионамид, пипразинамид, этамбутол. Оценка через 12 мес.

**Рис. 2.** Сравнение по частоте рецидива туберкулеза при применении коротких схем лечения и шестимесячном режиме химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза. Лесной график (метаанализ)

**Fig. 2.** Comparison of the frequency of tuberculosis relapse when using short-course regimens versus a six-month regimen for drug-susceptible tuberculosis. Forest plot (meta-analysis)



Footnotes

- (1) Рифапентин 1,2 г/сут вместо рифампицина с и без моксифлоксацином, в сравнении с 6 мес. Оценка через 18 мес.
- (2) Моксифлоксацин вместо этамбутола и вместо изониазида. Оценка через 18 мес.
- (3) Моксифлоксацин вместо изониазида, фаза продолжения рифапентин и моксифлоксацин 2 р/нед. Оценка через 18 мес.
- (4) Рифампицин в дозе 1,2 г/сут или 1,8 г/сут. сравнении с 6 мес. режимом. Оценка через 12 мес.
- (5) Гатифлоксацин вместо этамбутола. Оценка через 18 месяцев
- (6) Рифампицин 35 мг/кг, линезолид. Бедаквилин вместо рифампицина плюс линезолид. Оценка 24 мес.
- (7) Претоманид в дозе 0,1 г или 0,2 г/сут, моксифлоксацин, пипразинамид. Оценка через 24 месяца
- (8) Клофазимин 0,15 г/сут, протионамид, пипразинамид, этамбутол. Оценка через 12 мес.

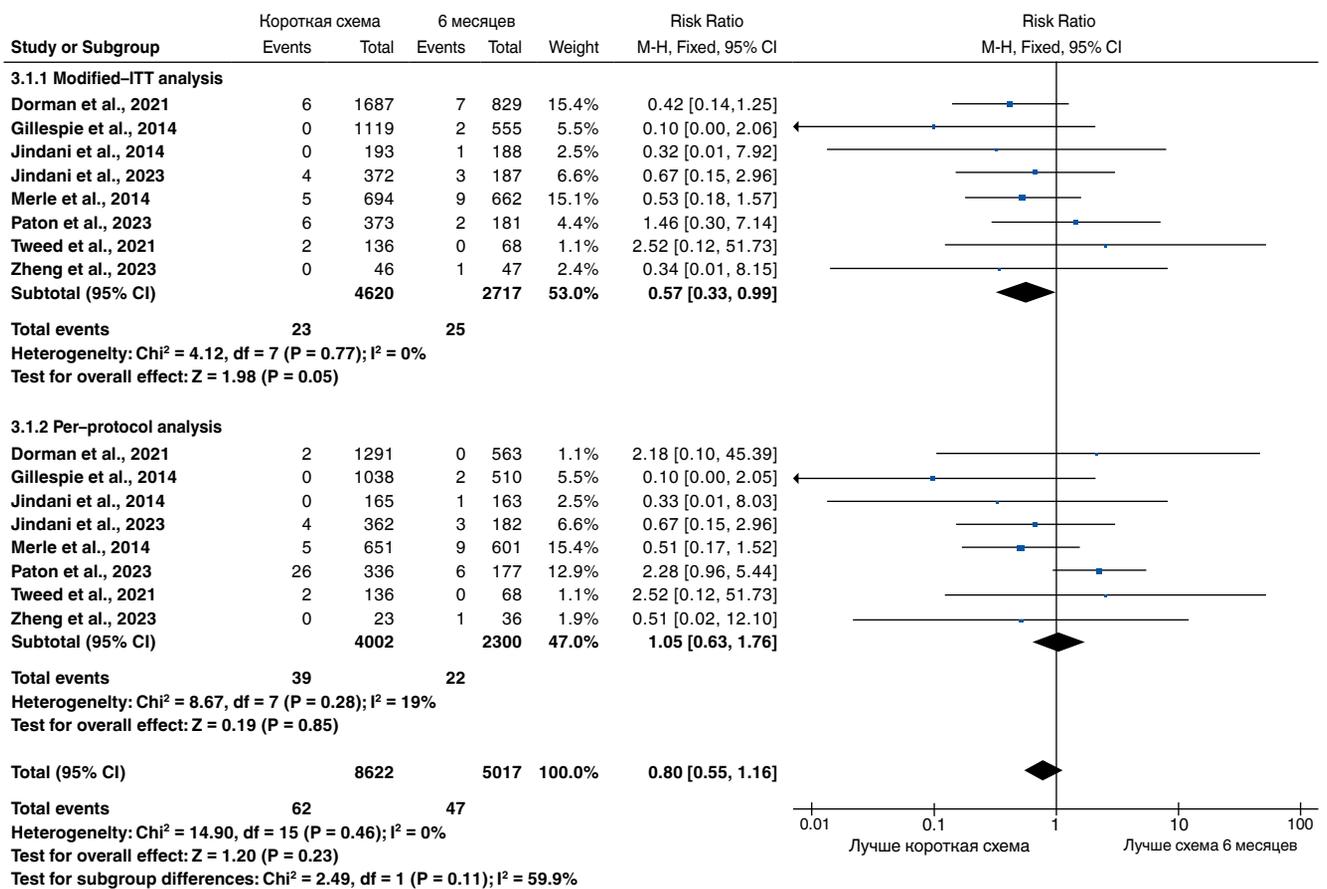
**Рис. 3** Сравнение по результату «неэффективное лечение» туберкулеза коротких схем лечения и шестимесячных режимов при химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза. Лесной график (метаанализ)

**Fig. 3.** Comparison of the outcome of "treatment failure" when using short-course regimens versus a six-month regimen for drug-susceptible tuberculosis. Forest plot (meta-analysis)

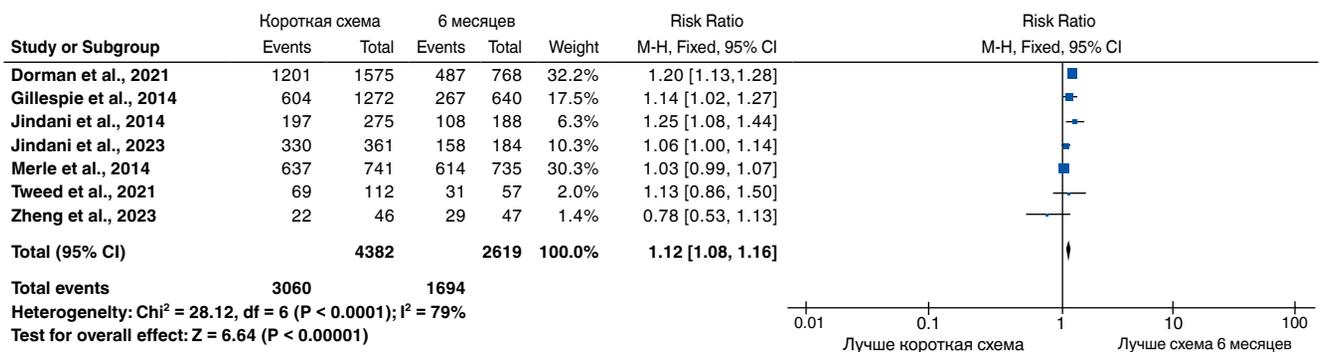
**Конверсия мокроты к восьмой неделе лечения.** Представили данные о конверсии мокроты к восьмой неделе химиотерапии 7 РКИ. Проведенный нами метаанализ (рис. 5) показывает, что короткий режим не имеет значительного преимущества перед стандартной схемой химиотерапии. Вместе с тем, включение в схему моксифлоксацина может рассматриваться как фактор, способствующий сокращению сроков конверсии мокроты (RR 1.12, 95% ДИ (1.08–1.16), p-value < 0,00001, I<sup>2</sup>=79%).

**Серьезные нежелательные явления на препаратах.** Серьезные нежелательные явления (НЯ), с которыми сталкивались участники исследования, были зарегистрированы во всех РКИ. Кроме тяжелых НЯ, Merle, et al. 2014 [15] сообщал об уд-

линении интервала QT и эпизодах гиперурикемии, в свою очередь Tweed, et al. 2021 [24] предоставил данные о развитии гиперурикемии, артралгии и удлинении интервала QT, а Zheng, et al. 2023 [26] регистрировали случаи гиперурикемии, лихорадки и сыпи. В исследовании Zheng, et al. 2023 [26] неблагоприятные исходы лечения были связаны в большинстве случаев с развитием токсических лекарственных гепатитов, что влекло постоянное изменение режима химиотерапии у участников. В исследовании Dorman, et al. 2021 [7] оценку НЯ проводили по критериям «Общих терминологических критериев для обозначения нежелательных явлений» (СТСАЕ) [16], Paton, et al. 2023 [19], Jindani, et al. 2023 [11], Zheng, et al. 2023 [26], Tweed, et al.



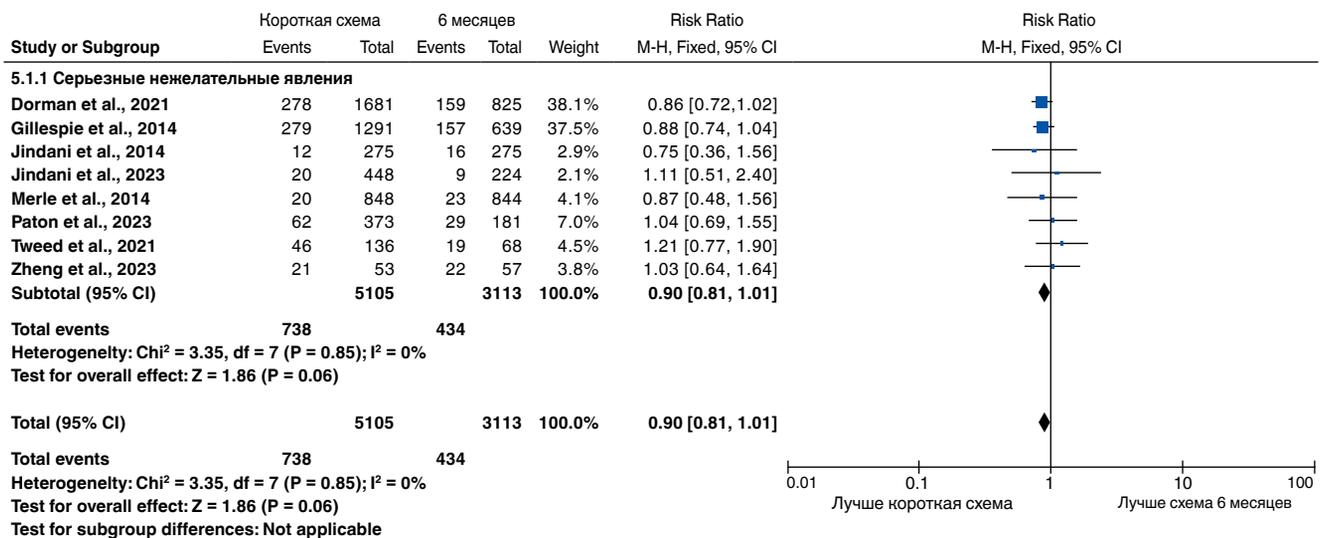
**Рис. 4.** Сравнение случаев смерти во время лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза при коротких схемах и шестимесячном режиме. Лесной график (метаанализ)  
**Fig. 4.** Comparison of deaths during treatment of drug-susceptible tuberculosis with short-course and six-month regimens. Forest plot (meta-analysis)



**Рис. 5.** Сравнение частоты конверсии мокроты на 8 неделе лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза при коротких схемах и шестимесячном режиме. Лесной график (метаанализ)  
**Fig. 5.** Comparison of sputum conversion rates at week 8 of treatment of drug-susceptible tuberculosis with short-course and six-month regimens. Forest plot (meta-analysis)

2021 [24], Gillespie, et al. 2014 [8], Jindani, et al. 2014 [12], использовали «Таблицы оценки неблагоприятных событий DAIDS». По результатам проведенного нами метаанализа (рис. 6), применение короткого режим химиотерапии не оказывает значимого влияния на развитие серьезных НЯ (RR 0,90, 95% ДИ (0,81–1,01),  $p$ -value = 0,06;  $I^2$  = 0%).

**Приобретенная лекарственная устойчивость МБТ.** О приобретенной лекарственной устойчивости сообщалось в 3 РКИ (Gillespie, et al. 2014 [8], Jindani, et al. 2014 [12], Paton, et al. 2023 [19]), в которых оценивалась лекарственная чувствительность МБТ перед началом лечения, и у тех, у кого сохранялся положительный результат мокроты на



**Рис. 6.** Лесной график (метаанализ). Сравнение частоты серьезных нежелательных явлений при коротких схемах и шестимесячных режимах химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза

**Fig. 6.** Forest plot (meta-analysis) Comparison of the serious adverse events incidence when using short-course regimens versus six-month regimens for drug-susceptible tuberculosis.

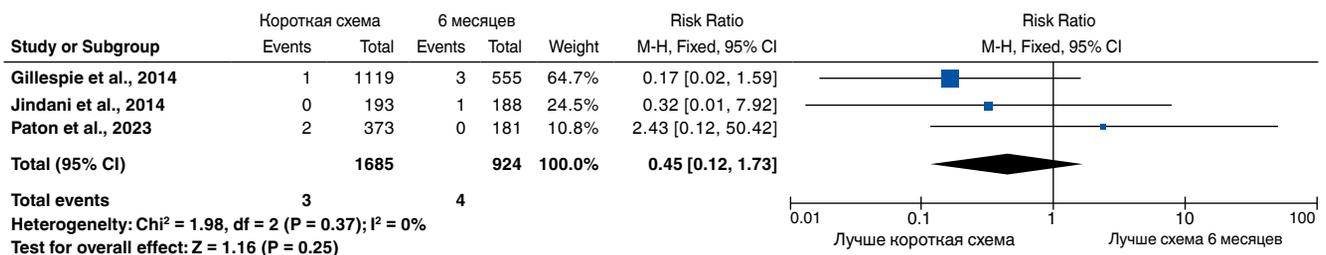
МБТ в конце лечения. Gillespie, et al. 2014 [8] сообщили о развитии лекарственной устойчивости к моксифлоксацину в экспериментальной группе у 1 участника и о 3 случаях в контрольной группе (два к рифампицину и один к изониазиду), однако секвенирование генома не проводилось.

Jindani, et al. 2014 [12] была зарегистрирована лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду у 1 участника в контрольной группе. В исследовании Paton, et al. 2023 [19] у 2 участников экспериментальной группы, у которых на 36-й и 52-й неделях наблюдался рецидив бактериовыделения и была установлена приобретенная фенотипическая резистентность к бедаквилину и линезолиду. Данный факт был подтвержден с использованием метода полногеномного секвенирования. По результатам проведенного нами метаанализа (рис. 7) нельзя прийти к однозначному выводу, может ли применение короткого режима лечения привести

к развитию лекарственной устойчивости МБТ (RR 0.45, 95% ДИ (0.12–1.73),  $p$ -value = 0,25,  $I^2$  = 0%).

**Анализ риска возникновения систематической ошибки во включенных исследованиях.** Риск возникновения систематической ошибки был оценен по семи критериям, графическое изображение оценки представлено на рис. 8 и рис. 9.

**Распределение (генерация случайной последовательности и сокрытие распределения участников).** Все включенные исследования были оценены как имеющие низкий риск систематической ошибки для генерации случайной последовательности. Все, кроме одного исследования (Paton, et al. 2023 [19]), были оценены как имеющие низкий риск смещения для сокрытия распределения. Paton, et al. 2023 [19] был оценен как имеющий высокий риск смещения, поскольку коэффициенты набора были изменены в ходе испытания, что, вероятно, увеличило угрозу сокрытия распределения. В сочетании с прежде-



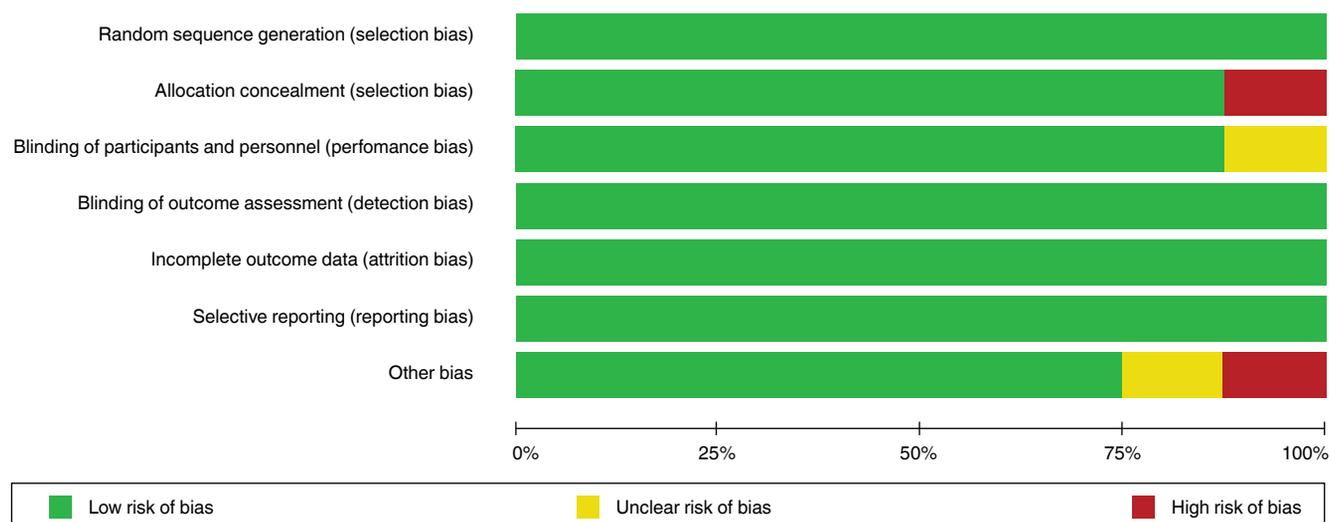
**Рис. 7.** Сравнение вероятности развития приобретенной лекарственной устойчивости при коротких схемах при шестимесячном режиме химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза. Лесной график (метаанализ)

**Fig. 7.** Comparison of the likelihood of developing acquired drug resistance when using short-course regimens versus six-month regimens for drug-susceptible tuberculosis. Forest plot (meta-analysis)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dorman et al., 2021	+	+	+	+	+	+	+
Gillespie et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Jindani et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Jindani et al., 2023	+	+	+	+	+	+	+
Merle et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Paton et al., 2023	+	-	+	+	+	+	+
Tweed et al., 2021	+	+	+	+	+	+	-
Zheng et al., 2023	+	+	?	+	+	+	?

**Рис. 8.** Резюме риска искажения: оценки авторов обзора относительно каждого элемента риска искажения для каждого включенного исследования

**Fig. 8.** Summary of risk of bias: review authors' assessments of each risk of bias element for each included trial



**Рис. 9.** График риска искажения: оценки авторов обзора относительно каждого элемента риска искажения, представленные в виде процентов по всем включенным исследованиям

**Fig. 9.** Risk of bias graph: review authors' assessments of each risk of bias element, presented as percentages across all included trials

\*Random sequence generation (selection bias) – Генерация случайной последовательности (смещение отбора)  
Allocation concealment (selection bias) – Скрытие распределения участников (смещение отбора)  
Blinding of participants and personnel (performance bias) – Ослепление участников и персонала.  
Blinding of outcome assessment (detection bias) – Ослепление результатов обследования участников  
Incomplete outcome data (attrition bias) – Неполные данные о результатах исследования: неудача лечения, положительный результат посева мокроты, прекращение лечения, серьезные нежелательные явления.

Incomplete outcome data (attrition bias) – Неполные данные о результатах: в конце наблюдения (рецидив и смерть)  
Selective reporting (reporting bias) – Предвзятость в отчетности  
Other bias – Другие риски  
Low risk of bias – Низкий риск искажения данных  
Unclear risk of bias – Неясный риск искажения данных  
High risk of bias – Высокий риск искажения данных

**Таблица 2.** Резюме результатов сравнения. Короткие режимы химиотерапии по сравнению со стандартным шестимесячным режимом химиотерапии для лекарственно-чувствительного туберкулеза легких  
**Популяция:** большие туберкулезом органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ  
**Места проведения:** страны с низким и средним уровнем дохода (страны Африки, Азии и Латинской Америки)  
**Вмешательство:** короткий режим химиотерапии туберкулеза  
**Сравнение:** шестимесячный режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза

Оцениваемые результаты и период наблюдения	№ Участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Ожидаемые абсолютные эффекты* (95% ДИ)	
			Риск при схеме лечения 6 месяцев	Риск при короткой схеме лечения
Рецидив туберкулеза. Наблюдение 18-24 мес.	7337 (8 РКИ)	<b>RR 2.97</b> (2.29–3.85)	25 на 1 000	<b>75 на 1000</b> (58–98)
Неудача лечения	7337 (8 РКИ)	<b>RR 1.47</b> (1.27–1.71)	87 на 1 000	<b>128 на 1 000</b> (110–149)
Смерть во время лечения и наблюдения	7337 (8 РКИ)	<b>RR 0.57</b> (0.33–0.99)	9 на 1 000	<b>5 на 1 000</b> (3–9)
Конверсия посева мокроты к 8 неделе лечения	7001 (7 РКИ)	<b>RR 1.12</b> (1.08–1.16)	647 на 1 000	<b>724 на 1 000</b> (699–750)
Приобретенная лекарственная устойчивость	2609 (3 РКИ)	<b>RR 0.45</b> (0.12–1.73)	4 на 1 000	<b>2 на 1 000</b> (1–7)
Серьезные нежелательные явления	8218 (8 РКИ)	<b>RR 0.90</b> (0.81–1.01)	139 на 1 000	<b>125 на 1 000</b> (113–141)

\* Риск в группе вмешательства (и его 95% доверительный интервал) основан на предполагаемом риске в группе сравнения и относительном эффекте вмешательства (и его 95% ДИ).

ДИ: доверительный интервал; РКИ: рандомизированное контролируемое исследование; RR (risk ratio): коэффициент риска

a. Понижен на один уровень из-за серьезной косвенности: только в одно исследование были включены дети и подростки, только в одно исследование были включены пациенты с сахарным диабетом, малая доля лиц с ВИЧ-инфекцией.

b. Понижено на один уровень из-за серьезной косвенности: испытания исключали детей и подростков, людей с диабетом и другими сопутствующими заболеваниями

c. Несмотря на то, что Paton, et al. 2023 был отнесен к группе с высоким риском предвзятости из-за сокрытия распределения, исключение этого исследования из анализа чувствительности существенно не изменило направление, величину или точность оценки эффекта. Рейтинг не понижен.

d. Лекарственная устойчивость оценивалась с использованием плотных и жидких питательных среды, в одном исследовании нет данных Paton et al., 2023

e. Понижен на два уровня из-за очень серьезной неточности: данные по приобретенной устойчивости получены только Gillespie, et al. 2014, Jindani et al., 2014, Paton, et al. 2023

ременным прекращением испытания после запланированного промежуточного анализа это привело к базовому дисбалансу в некоторых прогностических показателях.

**Ослепление (ослепление участников и персонала, ослепление результатов обследования).** В исследовании Zheng, et al. 2023 [26] участники и медицинские работники не были ослеплены относительно вмешательства, и сокрытие распределения с высокой вероятностью было скомпрометировано. Все 8 исследований были открытыми, однако при их анализе не было найдено доказательств влияния на исследование.

**Предоставление неполных данных о результатах.** Все 8 исследований имеют низкий риск предвзятости, связанный с непредоставлением

данных результатов, оцененных в конце лечения и в конце последующего наблюдения.

**Выборочная отчетность.** В 8 исследованиях были представлены все результаты, указанные в разделах методов, публикаций об испытаниях, протоколах и документах реестра клинических испытаний, они были оценены как имеющими низкий риск систематической ошибки в отчетности.

**Другие потенциальные источники предвзятости.** В 6 испытаниях (Gillespie, et al. 2014 [8]; Jindani, et al. 2014 [12]; Merle, et al. 2014 [15]; Dorman, et al., 2021 [7]; Zheng, et al. 2023 [26]; Tweed, et al. 2021 [24]) исследуемые препараты предоставлялись их производителями. В исследовании Zheng, et al. 2023 [26] роль спонсора в исследовании не указана, поэтому риск оценен как неясный (unclear risk of bias).

**Table 2. Summary of comparison results. Short-course versus standard six-month regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis**  
**Population:** respiratory tuberculosis patients with preserved drug susceptibility of *M. tuberculosis*  
**Locations:** Low and middle-income countries (Africa, Asia and Latin America)  
**Intervention:** Short-course chemotherapy regimen for tuberculosis  
**Comparison:** Six-month chemotherapy regimen for drug-susceptible tuberculosis

Ожидаемые абсолютные эффекты* (95% ДИ)		Уверенность в доказательствах (GRADE)[1]	Комментарий
	Разница		
	<b>На 50 рецидивов больше на 1 000</b> (на 33-73 больше)	⊕⊕⊕○ Умеренный <sup>a,b</sup>	Короткий режим лечения, вероятно, повышает риск развития рецидива ТБ по сравнению со стандартным режимом лечения
	<b>На 41 больше неудачи лечения на 1 000</b> (на 23-62 больше)	⊕⊕⊕○ Умеренный	Короткий режим лечения, вероятно, незначительно повышает риск неудачи лечения, по сравнению с шестимесячным режимом
	<b>На 4 случая смерти меньше на 1 000</b> (на 0-6 меньше)	⊕⊕⊕○ Умеренный <sup>c</sup>	Короткий режим лечения, вероятно, не оказывает влияния на уровень смертности летальности по сравнению со стандартным режимом лечения
	<b>78 больше на 1 000</b> (на 52-103 больше)	⊕⊕⊕○ Умеренный	Короткий режим лечения, вероятно, практически не превосходит стандартный режим химиотерапии по конверсии мокроты к 8 неделе лечения
	<b>На 2 случая меньше приобретенной лекарственной устойчивости на 1 000</b> (на 4 меньше, на 3 больше)	⊕⊕⊕○ Низкий <sup>d,e</sup>	Короткий режим лечения, вероятно, не отличается от стандартного режима по частоте возникновения приобретенной лекарственной устойчивости МБТ
	<b>На 14 случаев нежелательных явлений меньше на 1 000</b> (на 26 случаев меньше – на 1 больше)	⊕⊕⊕○ Умеренный <sup>b</sup>	Короткий режим лечения, вероятно, не отличается в развитии серьезных НЯ по сравнению со стандартной схемой лечения.

\* The risk in Intervention Group (and its 95% confidence interval) is based on the estimated risk in Comparison Group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RCT: randomized controlled trial; RR (risk ratio)

a. Downgraded one level due to major bias: only one trial included children and adolescents, only one trial included patients with diabetes, small proportion of HIV-positive people.

b. Downgraded one level due to major bias: trials excluded children and adolescents, people with diabetes and other comorbidities.

c. Although Paton et al., 2023, was rated as being at high risk of bias due to allocation concealment; excluding this trial from the sensitivity analysis did not notably change the direction, magnitude, or precision of the effect estimate. No downgrade.

d. Drug resistance was tested using solid and liquid culture media; data were missing in one trial, Paton et al., 2023

e. Downgraded two levels due to a very serious inconsistency: acquired resistance data were only reported by Gillespie et al., 2014, Jindani et al., 2014, Paton, et al., 2023

В исследовании Tweed, et al. 2021 [24] спонсор исследования принимал участие в сборе данных их анализе и интерпретации, поэтому риск предвзятости этого исследования оценен как высокий.

**Оценка достоверности доказательств.** С помощью программы GRADEpro software [10, 13] была проведена оценка степени уверенности доказательств, полученных в ходе нашего метаанализа для каждого анализируемого результата, представленного в данном обзоре (табл. 2). Все результаты были понижены на один уровень из-за гетерогенности данных, а также ограничений критериев включения в РКИ. В частности, из исследований были исключены люди с сахарным диабетом, было недостаточное число участников с ВИЧ-инфекцией, распространенным туберкулезом, беременных

женщин и в 7 РКИ не были включены лица младше 18 лет. Учитывая особенности течения туберкулеза в этих группах, исключение таких пациентов снижает степень уверенности в полученных результатах.

### Заключение

Данный систематический обзор свидетельствует об умеренной степени уверенности в выводах относительно того, что короткие схемы химиотерапии уступают стандартному шестимесячному режиму лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза в отношении снижения риска развития рецидивов. В то же время, использование коротких схем терапии лишь незначительно увеличивает риск неэффективности лечения и практически не влияет на

частоту возникновения серьезных нежелательных явлений или летальных исходов. При этом добавление фторхинолонов в схему лечения может способствовать более быстрой конверсии мокроты. Следует отметить, что в исследованиях, включенных в данный обзор, не принимали участия беременные и кормящие женщины. Кроме того, в исследованиях было исключено участие пациентов с сопутствующими заболеваниями, включая недостаточное чис-

ло лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию и с низкими показателем CD4, больных сахарным диабетом, пациентов с распространенным туберкулезом и других лиц с коморбидным фоном. Таким образом, результаты, полученные при метаанализе, применимы к взрослым пациентам с ограниченным лекарственно-чувствительным туберкулезом легких, при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ak. Svensson, Christoffers W.A. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Interventions for hand eczema (Review), 2019.
2. Alipanah N., Jarlsberg L., Miller C., Linh N.N., Falzon D., Jaramillo E., et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies // *PLoS Medicine*. – 2018. – № 15. – P. 1-44.
3. Avinash Kanchar, Dennis Falzon MZ. WHO: operational handbook on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, 2022.
4. Carr W., Kurbatova E., Starks A., Goswami N., Allen L., Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis — United States, 2022.
5. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach\*. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2016. ANNEX 10, WHO clinical staging of HIV disease in adults, adolescents and children. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374293/> [Accessed 27.09.2024]
6. Diacon A.H., Von Groote-Bidlingmaier F., Donald P.R. From magic mountain to table mountain // *Swiss Med Wkly*. – 2012. – № 142. – P.1-9.
7. Dorman S.E., Nahid P., Kurbatova E.V., Phillips P.P.J., Bryant K., Dooley K.E., et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 18. – P. 1705-1718.
8. Gillespie S.H., Crook A.M., McHugh T.D., Mendel C.M., Meredith S.K., Murray S.R., et al. Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 17. – P. 1577-1587.
9. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
10. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A., Kunz R., Vist G., Brozek J., et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables // *J Clin Epidemiol*. – 2011. – Vol. 64, № 4. – P. 383-394.
11. Jindani A., Atwine D., Grint D., Bah B., Adams J., Ticona E.R., et al. Four-Month High-Dose Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis // *NEJM Evidence*. – 2023. – Vol.2, № 9. – P. EVIDOa2300054.
12. Jindani A., Harrison T.S., Nunn A.J., Phillips P.P.J., Churchyard G.J., Charalambous S., et al. High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 17. – P. 1599-1608.
13. Kasim K.S., Aming-Hayudini M.A.E. Factors Influencing Treatment Default among Direct Observed Treatment Short-Course Enrolled in Pulmonary Tuberculosis // *International Journal of Multidisciplinary: Applied Business and Education Research*. – 2022. – Vol. 3, № 9. – P. 1749-1764.
14. Ma Z., Lienhardt C., McIlleron H., Nunn A.J., Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9731. – P. 2100-2109.
15. Merle C.S., Fielding K., Sow O.B., Gninafon M., Lo M.B., Mthiyane T., et al. A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 17. – P. 1588-1598.

#### REFERENCES

1. Ak. Svensson, Christoffers W.A. Interventions for hand eczema (Review). *Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019.
2. Alipanah N., Jarlsberg L., Miller C., Linh N.N., Falzon D., Jaramillo E. et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Medicine*, 2018, no. 15, pp. 1- 44.
3. Avinash Kanchar, Dennis Falzon M.Z. WHO Operational Handbook on Tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, 2022.
4. Carr W., Kurbatova E., Starks A., Goswami N., Allen L., Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis. United States, 2022.
5. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach\*. 2nd edition. Geneva, World Health Organization, 2016. ANNEX 10, WHO clinical staging of HIV disease in adults, adolescents and children. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374293/> Accessed September 27, 2024
6. Diacon A.H., Von Groote-Bidlingmaier F., Donald P.R. From magic mountain to table mountain. *Swiss Med. Wkly*, 2012, no. 142, pp. 1-9.
7. Dorman S.E., Nahid P., Kurbatova E.V., Phillips P.P.J., Bryant K., Dooley K.E. et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2021, vol. 384, no. 18, pp. 1705-1718.
8. Gillespie S.H., Crook A.M., McHugh T.D., Mendel C.M., Meredith S.K., Murray S.R. et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, no. 17, pp. 1577-1587.
9. Global tuberculosis report, 2024. Geneva, World Health Organization, 2024.
10. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A., Kunz R., Vist G., Brozek J. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.*, 2011, vol. 64, no. 4, pp. 383-394.
11. Jindani A., Atwine D., Grint D., Bah B., Adams J., Ticona E.R. et al. Four-month high-dose rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis. *NEJM Evidence*, 2023, vol. 2, no. 9, pp. EVIDOa2300054.
12. Jindani A., Harrison T.S., Nunn A.J., Phillips P.P.J., Churchyard G.J., Charalambous S. et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, no. 17, pp. 1599-1608.
13. Kasim K.S., Aming-Hayudini M.A.E. Factors influencing treatment default among direct observed treatment short-course enrolled in pulmonary tuberculosis. *International Journal of Multidisciplinary: Applied Business and Education Research*, 2022, vol. 3, no. 9, pp. 1749-1764.
14. Ma Z., Lienhardt C., McIlleron H., Nunn A.J., Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *The Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9731, pp. 2100-2109.
15. Merle C.S., Fielding K., Sow O.B., Gninafon M., Lo M.B., Mthiyane T. et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, no. 17, pp. 1588-1598.

16. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017. Available at: <https://www.meddra.org/> [Accessed 01.09.2024]
17. Ouzzani M., Hammady H., Fedorowicz Z., Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews // *Syst Rev.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 210.
18. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews // *Medicina Fluminensis.* – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 444-465.
19. Paton N.I., Cousins C., Suresh C., Burhan E., Chew K.L., Dalay V.B., et al. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis // *New England Journal of Medicine.* – 2023. – Vol. 388, № 10. – P. 873-887.
20. Review Manager 2014 [Computer program]. Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
21. Saluzzo F., Adepoju V.A., Duarte R., Phillips P.P.J., Lange C. Treatment-shortening regimens for tuberculosis: updates and future priorities // *Breathe.* – 2023. – Vol. 19, № 3. – P. 1-8.
22. Thamineni R., Peraman R., Chenniah J., Meka G., Munagala A.K., Mahalingam V.T., et al. Level of adherence to anti-tubercular treatment among drug-sensitive tuberculosis patients on a newly introduced daily dose regimen in South India: A cross-sectional study // *Tropical Medicine and International Health.* – 2022. – Vol. 27, № 11. – P. 1013-1023.
23. Treatment of Tuberculosis Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. World Health Organization; 2010.
24. Tweed C.D., Wills G.H., Crook A.M., Amukoye E., Balanag V., Ban A.Y.L., et al. A partially randomised trial of pretomanid, moxifloxacin and pyrazinamide for pulmonary TB // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 305-314.
25. Wang N., Ma Y., Liu Y.H., Du J., Zhang H., Xie S.H., et al. Risk of Treatment Failure in Patients with Drug-susceptible Pulmonary Tuberculosis in China // *Biomedical and Environmental Sciences.* – 2016. – Vol. 29, № 8. – P. 612-617.
26. Zheng X., Gui X., Yao L., Ma J., He Y., Lou H., et al. Efficacy and safety of an innovative short-course regimen containing clofazimine for treatment of drug-susceptible tuberculosis: a clinical trial // *Emerg Microbes Infect.* – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 2187247.
16. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017. Available at: <https://www.meddra.org/> Accessed September 1, 2024
17. Ouzzani M., Hammady H., Fedorowicz Z., Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst. Rev.*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 210.
18. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Medicina Fluminensis*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 444-465.
19. Paton N.I., Cousins C., Suresh C., Burhan E., Chew K.L., Dalay V.B. et al. Treatment strategy for rifampin-susceptible tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2023, vol. 388, no. 10, pp. 873-887.
20. Review Manager 2014 [Computer program]. Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3. Copenhagen, Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration, 2014.
21. Saluzzo F., Adepoju V.A., Duarte R., Phillips P.P.J., Lange C. Treatment-shortening regimens for tuberculosis: updates and future priorities. *Breathe*, 2023, vol. 19, no. 3, pp. 1-8.
22. Thamineni R., Peraman R., Chenniah J., Meka G., Munagala A.K., Mahalingam V.T. et al. Level of adherence to anti-tubercular treatment among drug-sensitive tuberculosis patients on a newly introduced daily dose regimen in South India: A cross-sectional study. *Tropical Medicine and International Health*, 2022, vol. 27, no. 11, pp. 1013-1023.
23. Treatment of Tuberculosis Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. World Health Organization, 2010.
24. Tweed C.D., Wills G.H., Crook A.M., Amukoye E., Balanag V., Ban A.Y.L. et al. A partially randomised trial of pretomanid, moxifloxacin and pyrazinamide for pulmonary TB. *International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 25, no. 4, pp. 305-314.
25. Wang N., Ma Y., Liu Y.H., Du J., Zhang H., Xie S.H. et al. Risk of treatment failure in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis in China. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2016, vol. 29, no. 8, pp. 612-617.
26. Zheng X., Gui X., Yao L., Ma J., He Y., Lou H. et al. Efficacy and safety of an innovative short-course regimen containing clofazimine for treatment of drug-susceptible tuberculosis: a clinical trial. *Emerg. Microbes Infect.*, 2023, vol. 12, no. 1, pp. 2187247.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2  
Тел.: +7 (495) 631-15-15

**Гусева Валерия Александровна**  
Руководитель центра телемедицины  
E-mail: [gusevava@nmrc.ru](mailto:gusevava@nmrc.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-3912-679X>

**Васильева Ирина Анатольевна**  
Д. м. н, профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ  
E-mail: [nmrc@nmrc.ru](mailto:nmrc@nmrc.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

**Тестов Вадим Витальевич**  
К. м. н., заместитель директора по организационно-методической работе  
E-mail: [testov.vadim@mail.ru](mailto:testov.vadim@mail.ru)

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473*  
Phone: +7 (495) 631-15-15

**Valeriya A. Guseva**  
Head of Telemedicine Center  
Email: [gusevava@nmrc.ru](mailto:gusevava@nmrc.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-3912-679X>

**Irina A. Vasilyeva**  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Phthiology Department, Clinical Medicine Institute, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health  
Email: [nmrc@nmrc.ru](mailto:nmrc@nmrc.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

**Vadim V. Testov**  
Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Statistics and Reporting  
Email: [testov.vadim@mail.ru](mailto:testov.vadim@mail.ru)