

УДК 616-002.5-085

С.М. Лепшина, О.В. Атаев

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Резюме. На фоне улучшения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу эффективность лечения больных туберкулезом, особенно мультирезистентным, остается недостаточно высокой. Этот факт способствует поиску новых, перспективных методов лечения данной патологии. Современная фтизиатрия нуждается в разработке и внедрении новых противотуберкулезных препаратов и иных методов терапии, комплексное применение которых позволит говорить об эффективном лечении. В обзорной статье представлен анализ литературных данных за последние 7 лет, посвященных данному вопросу. Освещены основные положения, касающиеся новых научных разработок во фтизиатрии вместе с проблемами, которые встречаются на пути их внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: лечение туберкулеза, противотуберкулезные препараты, новые методы лечения

Актуальность. Глобальное бремя туберкулеза (ТБ) по-прежнему остается одним из наиболее актуальных и сложных вопросов мирового здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила цель к 2035 году ликвидировать эпидемию туберкулеза. Безусловно, одним из ключевых факторов, который позволит говорить о достижении данной цели является успешное лечение больных туберкулезом. Пандемия COVID-19 привела к серьезным нарушениям в оказании медицинской помощи больным туберкулезом. Согласно Глобальному отчету ВОЗ по туберкулезу в 2020 году охват лечением в мире составил 59%, что ниже показателей за 2019 год, когда показатель был 72% [5]. Распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ) также оказывает влияние на эффективность лечения данной категории больных. За период с 2012 по 2018 годы эффективность лечения туберкулеза в мире не превышала 59%, что свидетельствует о недостаточной эффективности существующих на данный момент методов лечения резистентных форм туберкулеза [5]. Химиотерапия на сегодняшний день является основой лечения больных туберкулезом и научные исследования в данном направлении проводятся наиболее

интенсивно. Это позволило снизить продолжительность лечения и повысить комплаентность, доступность и результативность [1]. Однако, несмотря на хронологию открытия новых противотуберкулезных препаратов (ПТП), необходимо учитывать, что открытие и последующая регистрация ПТП для внедрения в схемы лечения занимает достаточно большой промежуток времени. Учитывая бремя ТБ, при сохранении такого подхода достижение конечных целей ВОЗ по ликвидации глобальной эпидемии ТБ будет крайне затруднительным. Фтизиатрия сегодня нуждается в интенсификации научных исследований и инновационных подходах к поиску новых, перспективных методов лечения туберкулеза. В данной статье проведен анализ 25 научных публикаций, размещенных в базах данных Elibrary и PubMed за период 2015–2021 гг, касающихся новых разработок и перспективных направлений в лечении туберкулеза.

Разработки новых схем и новых препаратов. Основу лечения туберкулеза составляет химиотерапия противотуберкулезными препаратами (ПТП), в последнее время достигнуты определенные успехи в разработке и внедрении в клиническую практику новых ПТП и новых схем лечения. Согласно Информационному ресурсу Рабочей группы по новым противотуберкулезным препаратам 8 новых разрабатываемых препаратов находятся во 2-й фазе клинических испытаний и еще 3 препарата — в 3-й фазе [6]. На данный момент большим успехом терапии туберкулеза является разработка и ускоренное внедрение двух ПТП — бедаквилина и линезолида, которые показали значительную эффективность в лечении МЛУ-ТБ. Основные клинические испытания ведутся по многим новым потенциальным ПТП.

Сутезолид, относящийся к классу оксазолидинонов, показал эффективность в 1-й фазе клинических испытаний, подобную линезолиду, однако с существенно меньшим количеством нежелательных побоч-

ных реакций. Завершено клиническое испытание 2-й фазы (NCT01225640), которое дало заключение о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости сутезолида [7]. Еще одним перспективным препаратом является SQ-109 (1,2-этилендиамин), который по результатам исследований показывает эффективность при лечении лекарственно чувствительного и лекарственно устойчивого туберкулеза. Установлен синергический эффект с бедаквилином и сутезолидом *in vitro*. Одной из терапевтических мишеней для ПТП является клеточная стенка микобактерии туберкулеза (МБТ).

Бензотиазиноны являются новым классом ПТП, механизм действия которых направлен на ингибирование синтеза декprenилфосфоарабинозы — предшественника арабинов в клеточной стенке МБТ. Проводятся клинические исследования препарата VTZ-043, который предварительно показывает высокую эффективность в отношении 240 клинических изолятов МБТ, как чувствительных, так и устойчивых. Важным моментом является обнаружение синергических эффектов между бедаквилином и VTZ-043. Из этой же группы еще одним из перспективных препаратов является макозинон (PVTZ-169).

ОРС-167832 — препарат с принципиально новым механизмом действия, не похожим ни на один доступный в настоящее время ПТП. Данное соединение ингибирует фермент декапренилфосфорил- β -D-рибоза-2'-оксидазу (DprE1), который принимает участие в синтезе клеточной стенки МБТ. Обнадеживающие результаты были получены в результате исследований *in vivo* у мышей, в котором схемы, включающие ОРС-167832 и деламанид, дали возможность говорить о существенном сокращении длительности терапии и повышении эффективности лечения МЛУ-ТБ. Это объясняется мощным бактерицидным эффектом данного препарата, который эффективен в отношении размножающихся, внутриклеточно расположенных и малоактивных МБТ. Укороченные схемы, включающие ОРС-167832, деламанид и дополненные фторхинолоном являются в настоящее время наиболее перспективными для лечения МЛУ-ТБ [8].

Применение клеточных технологий во фтизиатрии. Рассматривание применения мультипотентных мезенхимальных стволо-

вых клеток (ММСК) в лечении туберкулеза основано на многих их свойствах, которые были определены в проведенных доклинических исследованиях. При стимуляции человеческих ММСК воспалительными цитокинами запускается ряд антимикробных эффекторных функций благодаря выработке фермента индолеамин-2-3-диоксигеназы (IDO). Проведенные исследования экспериментальной модели сепсиса показали, что использование ММСК приводит к усилению фагоцитоза и бактериального клиренса посредством регуляции генов воспаления. Введение ММСК позволяет большинству из них при попадании в легочную ткань оставаться там, оказывая потенциальный терапевтический эффект. Рядом доклинических экспериментальных исследований показан эффект регенерации легочной ткани, предотвращение формирования фиброза легких. ММСК достаточно легко получить, они обладают высоким пролиферативным потенциалом, генетической стабильностью, воспроизводимостью основных функций при неоднократных пассажах. Данные характеристики позволяют говорить о применении данного вида терапии в комплексном лечении туберкулеза, особенно на фоне появления устойчивости МБТ к основным ПТП. Проведенные исследования в Республике Беларусь в период 2015–2017 гг. показали высокую эффективность применения данного метода лечения [2]. Сравнительный анализ результатов лечения показал повышение показателя конверсии мокроты в группе пациентов, получающих ММСК, а также сокращение периода бактериовыделения, что приводит к улучшению конечных результатов лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Применение препаратов с антиоксидантной активностью. Свободнорадикальное окисление (СРО), как защитная реакция организма направлена на уничтожение возбудителя [9]. Однако, МБТ имеют собственную антиоксидантную систему, которая защищает их от гибели, а также препятствует завершению фагоцитоза. При этом продолжающаяся генерация свободных радикалов в фагоцитах вызывает деструкцию легочной ткани, при этом МБТ не погибают. Современные исследования подчеркивают тот факт, что дисбаланс между активностью СРО и системой антиоксидантной защиты клеток у больных активным туберкулезом

нуждается в существенной коррекции на всех этапах лечения [3, 10]. Поэтому применение препаратов с антиоксидантной активностью в рамках патогенетической терапии больных туберкулезом является одним из направлений. При этом назначение данных препаратов показано, как при преобладании экссудативного компонента воспаления (для предупреждения распада легочной ткани и генерализации процесса), так и при преимущественно продуктивном воспалении (уменьшение коллагенообразования и формирования фиброза, улучшение рассасывания инфильтративных изменений). Наряду с давно применяемыми препаратами во фтизиатрической практике (альфа-токоферол, N-ацетилцистеин, тиосульфат натрия, глутоксим), перспективными препаратами для использования могут являться мексидол, тиотриазолин, тубосан, цитофлавин.

Витамины, как адъювантные средства в лечении туберкулеза. Авторы специального исследования на кафедре специализированной терапии ИМО НовГУ дают определение «адъювантам во фтизиатрии», как «существенно патогенетические средства, сопровождающие основное этиотропное (химиотерапевтическое) лечение и реализующие принципиально HDT-тип терапии (т.е. индивидуализированной — *host-directed therapy*), таким образом осуществляющие направленное эффективное воздействие на повышение и восстановление (нормализацию) естественной резистентности и физиологического функционирования организма человека (больного туберкулезом или предрасположенного к заболеванию), что приводит к положительным эффектам как в плане недопущения заболевания, так и улучшения результатов его лечения и выздоровления пациента, с сокращением сроков противотуберкулезной терапии» [4]. Витамины уже значительное время используются во фтизиатрии, как средства патогенетической терапии, а также для купирования возникающих во время химиотерапии нежелательных побочных реакций на ПТП. Нередко возникающее явление полигиповитаминоза служит показанием для назначения витаминов. Обзорная статья авторов из Индии [11] освещает витамины, которые необходимы для жизнедеятельности МБТ и витамины, которые обладают антимико-

бактериальной активностью. В частности, показано, что витамин С проявляет способность восстанавливать трехвалентное железо до иона двухвалентного. При этом происходит генерация радикальных фрагментов в присутствии кислорода, которые затем и повреждают ДНК и липиды МБТ, что подавляет активность возбудителя. Другие данные говорят о влиянии витамина С на снижение уровня гуанозин-5'-дифосфат-3'-дифосфата (ppGpp) — молекулы, ответственной за регуляцию роста МБТ. Также в исследованиях обнаружен синергический эффект витамина С и наиболее эффективных ПТП — изониазида и рифампицина [12]. Выявлены функции витамина D и рецепторов к нему (VDR), которые обуславливают особую развитость у человека витамин D — зависимых белков и их важнейшую роль в противоинфекционном иммунитете. В частности, через VDR-рецепторы реализуется основа врожденного иммунитета против внутриклеточных паразитов, особенно МБТ. Именно активная форма витамина D, кальцитриол через VDR-рецепторы индуцирует экспрессию гена кателицидина, который является антимикробным пептидом, относящимся к ключевым компонентам иммунной защиты организма.

Ингибиторы эффлюксной помпы. Резистентность МБТ является результатом взаимодействия непроницаемой клеточной стенки и активными мембранными белками (эффлюксными насосами), которые транспортируют различные субстраты изнутри наружу клетки. Сверхэкспрессия эффлюксных насосов в присутствии субингибирующих концентраций ПТП приводит к способности МБТ выживать в таких условиях и формировать резистентность более высокого уровня [13]. В этой связи в последние годы данное направление получило новый толчок. Поиск и разработка соединений, действующих как ингибиторы эффлюкса, в сочетании с ПТП имеют потенциал для повышения их концентрации в очаге воспаления. Также ингибиторы эффлюкса рассматриваются, как препараты, предотвращающие появление мутаций в генах, отвечающих за развитие резистентности МБТ к ПТП. Основываясь на данных последних исследований из 24 препаратов, идентифицированных, как ингибиторы эффлюкса, 10 из них уже были протестированы в отношении активности против МБТ. Среди них уже

известные препараты, используемые для лечения различных заболеваний, такие как доксорубин, фостаматиниб, тиабендазол, вальпроевая кислота, метформин [14–19]. Данные препараты оказывают свой эффект через влияние на клеточную стенку МБТ и процессы ее жизнедеятельности, в основном путем ингибирования основных ферментов возбудителя. Однако, использование данных соединений сопровождается токсическим воздействием на организм, поэтому данное направление в терапии туберкулеза нуждается в дальнейших исследованиях [20].

Аутофагия — новая стратегия индивидуализированной (host-directed) терапии. Аутофагия играет важную роль в регуляции иммунных реакций, процессах воспаления и антибактериальной защиты макрофагов [21]. В контексте аутофагии изучалось влияние витамина D и его рецептора (VDR). Активация рецептора приводит к индукции кателицидина — антимикробного белка, уничтожающего МБТ, посредством активации гена аутофагии. Многообещающим выглядит исследование нескольких агонистов ядерных рецепторов, в частности Chandra и соавт. [22] показали, что подсемейство ядерных рецепторов NRD1 принимает участие в усилении антимикробного эффекта и аутофагии в макрофагах человека. Также возможными мишенями для HDT-терапии путем аутофагии могут выступать различные малые молекулы природного и синтетического происхождения. При помощи различных химико — биологических исследований было показано, что молекулы нацелены на эпидермальный фактор роста, который эффективно ингибирует репликацию МБТ в макрофагах и индуцирует аутофагию. Также в данном исследовании флуоксетин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, также проявлял активность в отношении внутриклеточных МБТ через повышенную секрецию фактора некроза опухоли в макрофагах, инфицированных МБТ.

Металл-пептидные комплексы: новые перспективы во фтизиатрии. Антимикробные пептиды (АМП) наделены широким спектром действия, как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий [23]. Фармакодинамика и фармакокинетика АМП более благоприятны, чем у других антибактериальных

препаратов, что оказывает существенное влияние на предотвращение эволюции резистентности МБТ [24]. Исследования показали существенные синергические эффекты между АМП и ПТП. К примеру Бактериоцин-48, который продуцируется *Enterococcus faecalis*, продемонстрировал активность против МБТ, усиливающуюся в комбинации с этамбутолом [25].

Выводы. Лечение туберкулеза, как и десятки лет назад, представляет собой сложную и многогранную проблему. Безусловно, разработка и внедрение новых ПТП и новых схем лечения, укорочение длительности химиотерапии за последние годы привели к улучшению эпидемиологической обстановки по туберкулезу. Однако, развитие устойчивости к уже имеющимся и к новым ПТП представляет собой серьезный барьер, который препятствует достижению контрольных цифр ВОЗ по эффективности лечения туберкулеза. Поэтому поиск новых возможностей, методов лечения в рамках комплексного подхода к терапии данной патологии представляет собой интерес среди научного медицинского сообщества.

S.M. Lepshina, O.V. Ataev

PROMISING DIRECTIONS IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

Summary. *Against the background of improvement in the main epidemiological indicators of tuberculosis, the effectiveness of treatment of patients with tuberculosis, especially multidrug-resistant tuberculosis, remains insufficiently high. This fact contributes to the search for new, promising methods of treating this pathology. Modern phthisiology needs the development and implementation of new anti-tuberculosis drugs and other methods of therapy, the complex use of which will make it possible to talk about effective treatment. The review article presents an analysis of the literature data for the last 7 years on this issue. The main provisions concerning new scientific developments in phthisiology along with the problems encountered on the way of their implementation in clinical practice are highlighted.*

Keywords: *treatment of tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, new methods of treatment*

ЛИТЕРАТУРА

1. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? / Д. Ю. Рузанов, Е. М. Скрягина, И. В. Буйневич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 27–42.
2. Результаты лечения мультирезистентного туберкулеза с использованием новых лекарственных средств и клеточных технологий / Г. Л. Гуревич, Е. М. Скрягина, М. И. Дюсьмикеева [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 40–54.
3. Кампос Е. Д. Особенности применения патогенетической терапии у больных туберкулезом легких в за-

- висимости от клинико-лабораторных показателей: дис. ...канд. мед. наук : 14.01.16 / Кампос Елена Диеговна; Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – Москва, 2018. – 215 с.
4. Фармакологический обзор адъювантных средств в современной фтизиатрии / П. А. Гудзь, Д. Ю. Семенов, Е. А. Сейтов [и др.] // Вестник НовГУ. – 2020. – № 4 (120). – С. 60–69. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4\(120\).60-69](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69)
 5. Global tuberculosis report 2021. – Geneva: World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 6. Working Group on New TB Drugs. – Available at: www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical.
 7. NIH. PNU-100480 In Newly Diagnosed, Drug Sensitive Patients With Pulmonary TB; Early Bactericidal Activity; Whole Blood Assay U.S. National Library of Medicine. – Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225640>.
 8. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. – 2018. – Available at: www.who.int/tb/publications/2018/.
 9. Sya, I. K. Vitamin C: a natural inhibitor of cell wall functions and stress response in mycobacteria / K. Syal, D. Chatterji // Adv. Exp. Med. Biol. – 2018. – Vol. 1112. – P. 321–332.
 10. The oxidative stress network of *Mycobacterium tuberculosis* reveals coordination between radical detoxification systems / S. Nambi, J. E. Long, B. B. Mishra [et al.] // Cell Host Microbe. – 2015. – № 6. – P. 829–837.
 11. Role of Vitamins B, C, and D in the fight against tuberculosis / G. Tyagi, P. Singh, M. Varma-Basil [et al.] // Int. J. Mycobacteriol. – 2017. – Vol. 6, N 4. – P. 328–332.
 12. Combination of anti-tuberculosis drugs with Vitamin C or NAC against different *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* strains / B. Khameneh, B. S. Fazly Bazzaz, A. Amani [et al.] // Microb. Pathog. – 2016. – Vol. 93. – P. 83–87.
 13. In vitro study of stepwise acquisition of rv0678 and atpE mutations conferring bedaquiline resistance / N. Ismail, N. A. Ismail, S. V. Omar [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2019. – Vol. 63, N 8. – pii: e00292-19.
 14. Antimycobacterial activity of DNA intercalator inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* primase DnaG / C. Gajad-eera, M. J. Willby, K. D. Green [et al.] // J. Antibiot. (Tokyo). – 2015. – Vol. 68, N 3. – P. 153–157.
 15. Identification of novel mycobacterial inhibitors against mycobacterial protein kinase G / Y. Kanehiro, H. Tomioka, J. PETERS [et al.] // Front Microbiol. – 2018. – Vol. J9. – P. 1517.
 16. Evaluation of the efficacy of valproic acid and suberoylanilide hydroxamic acid (vorinostat) in enhancing the effects of first-line tuberculosis drugs against intracellular *Mycobacterium tuberculosis* / M. Rao, D. Valentini, A. Zumla [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 69. – P. 78–84.
 17. Functional drug screening reveals anticonvulsants as enhancers of mTOR-independent autophagic killing of *Mycobacterium tuberculosis* through inositol depletion / M. Schiebler, K. Brown, K. Hegyi [et al.] // EMBO Mol. Med. – 2015. – Vol. 7, N 2. – P. 127–139.
 18. Metformin use is associated with a low risk of tuberculosis among newly diagnosed diabetes mellitus patients with normal renal function: A nationwide cohort study with validated diagnostic criteria / M. C. Lee, C. Y. Chiang, C. H. Lee [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, N 10. – e0205807.
 19. Metformin alters human host responses to *Mycobacterium tuberculosis* in healthy subjects / E. Lachmandas, C. Eckold, J. Böhme [et al.] // J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 220, N 1. – P. 139–150.
 20. Opperman, T. J. Recent advances toward a molecular mechanism of efflux pump inhibition / T. J. Opperman, S. T. Nguyen // Front Microbiol. – 2015. – N 6. – P. 421.
 21. Bah, A. Macrophage autophagy and bacterial infections / A. Bah, I. Vergne // Front Immunol. – 2017. – N 8. – P. 1483.
 22. NR1D1 ameliorates *Mycobacterium tuberculosis* clearance through regulation of autophagy / V. Chandra, E. Bhagyaraj, R. Nanduri [et al.] // Autophagy. – 2015. – Vol. 11, N 11. – P. 1987–1997.
 23. Antimicrobial and Antibiofilm Peptides / A. Di Somma, A. Moretta, C. Canè [et al.] // Biomolecules. – 2020. – N 10. – P. 652. doi: [10.3390/biom10040652](https://doi.org/10.3390/biom10040652).
 24. Lazzaro, B. P. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution / B. P. Lazzaro, M. Zasloff, J. Rolff // Science. – 2020. – Vol. 368. – eaau5480. doi: [10.1126/science.aau5480](https://doi.org/10.1126/science.aau5480).
 25. Synergy between circular bacteriocin AS-48 and ethambutol against *Mycobacterium tuberculosis* / C. Aguilar-Pérez, B. Gracia, L. Rodrigues [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2018. – Vol. 62. – e00359-18. doi: [10.1128/AAC.00359-18](https://doi.org/10.1128/AAC.00359-18).

УДК 616-018.2-007.271-001-036

Р.А. Жилев, Я.А. Кулебакина, Ю.И. Стрельченко, М.В. Пальчик

ВЛИЯНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ТЕЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Резюме. Широкое распространение дисплазии соединительной ткани и повышение качества ее клинико-лабораторной диагностики ведут к тому, что во многих случаях возникают вопросы о комбинированных основных заболеваниях с учетом имеющейся дисплазии соединительной ткани. Важным в этом вопросе является связь тех или иных осложнений с травмой (или иной патологией, имеющей внешние причины) с дисплазией соединительной ткани. Особую значимость этот вопрос приобретает в связи с оценкой длительности лечения, инвалидности, появлении новой вторичной патологии. Поздние осложнения травматической

болезни у лиц с дисплазией соединительной ткани характеризуются преимущественно осложнениями гнойно-воспалительного характера со склонностью к генерализации инфекционного процесса и развитием септического поражения всех внутренних органов. У пациентов с дисплазией соединительной ткани преобладают осложнения преимущественно воспалительного характера, а без дисплазии соединительной ткани — дисциркуляторного. Наличие иммунодефицитного синдрома с последующим развитием септических осложнений также связано с наличием (в качестве преморбидного состояния) синдрома дисплазии соединитель-