

# Фармакотерапия лепры

А.А. Кубанов<sup>1,2</sup>, А.Э. Карамова<sup>1</sup>, А.А. Воронцова<sup>1</sup>, П.А. Калинина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Лепра (болезнь Хансена) — хроническая гранулематозная бактериальная инфекция, поражающая преимущественно кожные покровы и периферическую нервную систему, однако в патологический процесс также вовлекаются другие органы и системы. Возбудитель лепры — *Mycobacterium leprae* — это облигатный внутриклеточный микроорганизм. Несмотря на устранение угрозы эпидемии лепры, в странах Европы продолжают регистрироваться вспышки заболевания, главным образом, среди мигрантов из эндемичных очагов.

«Золотым стандартом» лечения лепры является комбинированная лекарственная терапия, рекомендованная ВОЗ, которая включает такие препараты, как дапсон, клофазимин и рифампицин. Представлены современные данные о механизмах действия, эффективности и безопасности указанных препаратов и их комбинированной схемы, которые были получены в клинических испытаниях. Кроме того, рассмотрены новые режимы лекарственной терапии лепры, в том числе с применением препаратов из группы фторхинолонов, а также иммунотерапия заболевания.

**Ключевые слова:** лепра, комбинированная лекарственная терапия, *Mycobacterium leprae*.

Контактная информация: karamova@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (4): 12—19.

## Drug therapy of leprosy

A.A. Kubanov<sup>1,2</sup>, A.E. Karamova<sup>1</sup>, A.A. Vorontsova<sup>1</sup>, P.A. Kalinina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, Ministry of Health of the Russian Federation Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russia

Leprosy (Hansen's disease) is a chronic granulomatous bacterial infection mainly affecting the skin and peripheral nervous system yet also involving other organs and systems as a result of a pathological process. The causative agent of leprosy — *Mycobacterium leprae* — is an obligate intracellular microorganism. Despite the removal of a threat of a leprosy epidemic, European countries still record outbreaks of the disease mainly among migrants coming from endemic areas.

A golden standard of the treatment of leprosy is a WHO-recommended combined drug therapy comprising drugs such as dapsone, clofazimine and rifampicin. The article provides current data on the mechanisms of action, efficacy and safety of these drugs and their combined scheme of treatment obtained as a result of clinical trials. Moreover, it also reviews new regimens of the drug therapy of leprosy including those with the use of drugs from the group of fluoroquinolones as well as immunotherapy of the disease.

**Key words:** leprosy, combined drug therapy, *Mycobacterium leprae*.

Corresponding author: karamova@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 4: 12—19.

■ Лепра (болезнь Хансена) представляет собой хроническую гранулематозную бактериальную инфекцию. Возбудитель лепры — *Mycobacterium leprae* — некультивируемая грамположительная облигатная внутриклеточная кислотоустойчивая палочка. При данном заболевании поражаются преимущественно кожные покровы и периферическая нервная система, однако в патологический процесс также вовлекаются другие органы и системы, включая орган зрения, респираторную систему, лимфатические узлы, суставы, яички [29].

Несмотря на устранение угрозы эпидемии лепры в большей части мира, периодически регистрируемые новые случаи заболевания остаются большой проблемой в сфере здравоохранения, особенно в эндемичных регионах. Подавляющее большинство новых случаев фиксируется в странах со средним и низким уровнем жизни. Так, 71% случаев приходится на страны Юго-Восточной Азии, 15,5% — на страны Северной и Южной Америки, 8,8% — на страны Африки, 3,3% — на страны Океании, 1,2% — на восточные Средиземноморские страны [28].

Следует принять во внимание, что подавляющее большинство случаев лепры, регистрируемых в европейских странах, наблюдалось среди мигрантов из других частей света. Продолжается появление новых вспышек заболевания, несмотря на меры, принятые среди постоянного населения, вследствие миграции людей из эндемичных по лепре очагов. Так, по данным национального регистра лепры Италии, в период с 1990 по 2009 г. на территории страны бы-

ло зафиксировано всего 12 новых случаев лепры (последний — в 2003 г.) среди лиц, рожденных в Италии, и 159 случаев среди мигрантов [15]. В рамках эпидемиологического исследования во Франции в 2009—2010 гг. было выявлено 39 новых случаев лепры, из которых лишь 7 обнаружены у коренного населения континентальной и островной Франции [1]. Кроме того, считается, что фактическая заболеваемость лепрой значительно выше документированных данных вследствие недостаточного медицинского наблюдения за миграционными потоками [20].

Подход к терапии лепры претерпел значительные изменения в течение последних десятилетий — от лечения маслом чаульмугры в начале XX века, монотерапии дапсоном, предложенной в 1946 г., и до внедрения комбинированной лекарственной терапии (КЛТ) в 1982 г. Прогресс в терапии лепры способствовал существенному снижению частоты и тяжести заболевания в последние десятилетия, а также уменьшению риска инвалидизации. Тем не менее КЛТ не исключает таких явлений, как низкая приверженность лечению и резистентность к противолепрозным препаратам. На настоящий момент ведутся поиски новых схем, которые могли бы обеспечить дальнейшее снижение длительности терапии и повысить приверженность лечению, а также проводится работа по усовершенствованию уже существующих схем [11].

В основе лечения лепры лежит КЛТ, включающая использование дапсона, клофазимина и рифампицина. Особенности назначения препаратов и их фармакокинетика представлены в табл. 1.

Таблица 1 Фармакокинетика препаратов, применяемых для лечения лепры

Препарат	Абсорбция	Метаболизм	T <sub>1/2</sub>	Экскреция	МИК (минимальная ингибирующая концентрация)	Пик значения в сыворотке	Количество дней, необходимое для достижения пиковой концентрации в сыворотке, превышающей МИК	Дозировка
Дапсон	99%	Ацетилирование и N-гидроксилирование в печени	28 ч	С калом	0,03	0,4—1,2 мг/мл (500—600 times MIC)	10	1—2 мг/кг (100 мг)
Ацедапсон	PSL in 1 wk	То же	—	То же	0,03	8 times MIC	200	225 мг 1 раз в 11 нед.
Рифампицин	90%, лучше на пустой желудок, PSL 2—3 ч	Диациетилирование и окисление в печени	12 ч	35% с мочой, 65% с калом	0,3		1	10 мг/кг (600 мг)
Клофазимин	30—50%	В почках	60 дней	1% с мочой	—			50 мг ежедневно, 300 мг (MSD)
Кларитромицин	50%	В печени	5—7 ч	С калом и мочой	0,125			500 мг/день (12,5 мг/кг)
Миноциклин	95—100%	То же	15—23 ч	С калом	0,2			100 мг/день
Офлоксацин	98%, PSL 1—3 ч	То же	4—5 ч					500 мг/день

### Дапсон (4,4'-диаминодифенилсульфон)

До введения дапсона в качестве препарата для лечения лепры в 1946 г. американским врачом Гаем Фаге основным средством лечения данного заболевания были внутривидермальные инъекции масел чаульмугры и гиднокарпуса и их эфиров, дающие слабый антилепрозный эффект [5].

Дапсон — бактериостатический препарат, который действует как конкурентный ингибитор ферментов дигидрофолатсинтетазы и дигидрофолатредуктазы, являющихся ключевыми ферментами путей биосинтеза фолатов в *M. leprae*. У пациентов, получающих дапсон в качестве монотерапии, гибель бацилл завершается в течение 3—6 мес., а полный регресс клинических симптомов обычно наблюдается в течение 2—3 лет. Как и при применении всех противолепрозных препаратов, первыми заживлению поддаются повреждения на слизистых оболочках, в результате чего бактерии в первую очередь исчезают из смы-

вов носа, снижается частота носовых кровотечений, уменьшается выраженность неприятного запаха из носа; позже наступает регресс язв, узлов и диффузной инфильтрации кожи. Изменение в нервной системе (утолщения нервных стволов), нарушения сенсорно-моторной чувствительности, трофические язвы медленно поддаются терапии, часто с неполной ремиссией. Несмотря на то что дапсон обладает хорошей переносимостью, препарат наряду с другими противолепрозными препаратами имеет ряд побочных эффектов (табл. 2) [11].

Терапия дапсоном резко повысила качество жизни и улучшила прогноз у больных лепрой, однако в 1960 г. было отмечено появление резистентности к данному препарату (табл. 3). Для решения возникшей проблемы в 1982 г. ВОЗ была рекомендована КЛТ лепры, заключающаяся в использовании 2—3 препаратов в лечении лепры одновременно, в том числе рифампицина и клофазимина [17].

Таблица 2 Побочные эффекты основных противолепрозных препаратов

Препарат	Побочный эффект
Дапсон	Непереносимость со стороны желудка Гемолитическая анемия Метгемоглобинемия Гепатотоксичность Периферическая нейропатия (дистальная двигательная аксонопатия) Токсидермия Агранулоцитоз (редко) Дапсон-индуцируемый IV тип реакции гиперчувствительности (жар, эритематозная сыпь, лимфаденопатия)
Клофазимин	Красно-коричневая пигментация кожи (у 75—100% больных) Ихтиоз и сухость кожи (у 8—28% больных) Эритродермия, акнеподобные высыпания Подострая форма кишечной непроходимости Ксероз роговицы Ретинопатия
Рифампицин	Гепатотоксичность, тромбоцитопения, интерстициальный нефрит, остеомаляция, респираторный синдром (диспноэ, кашель, повышение температуры тела), гриппоподобный синдром (озноб, повышение температуры тела, головная боль, боль в костях и суставах), гастроинтестинальные нарушения (тошнота, рвота, диарея, боли в животе)

Таблица 3 Механизмы развития антибиотикорезистентности *M. leprae*

Препарат	Ген	Фермент	Примечание
Дапсон	Мутация в кодоне 55 гена <b>folP</b>	Дигидроптеоратсинтетазы (DHPS)	Частота среди больных лепрой 1:250; 1:1000, так как резистентность к дапсону — многоступенчатый процесс. Риск рецидивов среди резистентных случаев 2—3%
Рифампицин	<b>Rpo B</b> ген (кодон 531:TCG TTC)	РНК-полимераза	Вероятность ниже 1 на 10 <sup>9</sup> . Мутация проявляется в виде снижения проникающей способности препарата в бактериальную клетку
Фторхинолоны	Единичная мутация в гене <b>gyrA</b>	ДНК-гираза	Менее чем 1 на 10 <sup>9</sup> . Мутация проявляется в виде снижения пенетрации бактериальной клетки
Кларитромицин	Плазмидный ген <b>erm</b>	Рибосом-метилаза	Перекрестная резистентность с клндамицином и линкозамидами

### Рифампицин

Рифампицин — единственный бактерицидный препарат, входящий в состав КЛТ, который направлен против *M. leprae*. Рифампицин впервые был применен в лечении лепры в 1970 г. Он действует как селективный ингибитор ДНК-зависимой РНК-полимеразы и блокирует синтез РНК [2]. Рифампицин обладает эффективностью против дапсонрезистентных микроорганизмов. Он проникает через клеточную стенку и эффективно разрушает внутриклеточные инфекционные агенты. Однократное применение препарата в дозе 1500 мг или прием 600 мг рифампицина 3—4 раза в день способны губить более 99,9% жизнеспособных *M. leprae*, что было проверено в ходе экспериментального моделирования лепры на подушечках лапок мышей. Исследовательская группа ВОЗ рекомендовала прием 600 мг препарата под контролем врача один раз в месяц для взрослых. Побочные эффекты при применении препарата один раз в месяц возникают редко (см. табл. 2). К сожалению, бесспорные преимущества этого препарата со временем снизились вследствие развития резистентности *M. leprae* к рифампицину, вызванной мутацией в гене *Rpo B* (табл. 3) [11].

### Клофазимин

Клофазимин — жирорастворимый кристаллический краситель кирпично-красного цвета, обладающий бактериостатическим и противовоспалительным свойствами. Препарат разработан в 1927 г. и стал применяться в лечении лепры с 1962 г. Биохимический механизм антибактериального действия клофазимина изучен недостаточно. Предположительный механизм действия препарата заключается в блокировке матричной функции ДНК и повышении фагоцитарной активности макрофагов и синтеза лизосомальных ферментов. Клофазимин связывается главным образом с участками ДНК, богатыми гуанином и цитозином, в хромосомах *M. leprae*. Его противовоспалительные свойства и эффективность в терапии реакций лепры 2-го типа (T2R) обусловлены стимуляцией высвобождения простагландина E2 и, следовательно, подавлением подвижности нейтрофилов вместе с селективной супрессией Т-хелперов 1-го типа (Th1). Интерлейкин (ИЛ)-2 — главный цитокин реакций лепры 1-го типа (T1R), который вызывает воспаление в нервной ткани. Его продукцию стимулируют нуклеарный фактор активации Т-клеток (NFAT), а также NFκB (ядерный фактор κB). Клофазимин выборочно блокирует активность калиевых каналов kv1.3, тем самым нарушая активность кальциевых каналов, что приводит к подавлению сигнального пути NFAT-кальциневрина [23].

Редкие сообщения о появлении устойчивости к клофазимину, возможно, объясняются различными механизмами действия препарата. Различные нежелательные эффекты, которые встречаются при

ежедневном приеме этого препарата, перечислены в табл. 2. Наиболее распространенными из них являются окраска кожи и биологических жидкостей в красный цвет в результате накопления препарата в высоких дозах в коже, подкожной жировой клетчатке, легких, надпочечниках, почках, лимфатических узлах и желудочно-кишечном тракте. Препарат медленно выводится из организма, в среднем этот процесс занимает от 6 до 12 мес. Для восстановления нормальной пигментации у пациентов, прекративших прием клофазимина, требуется более 3 лет. Считается, что накопление клофазимина в макрофагах влияет на их способность к процессингу и представлению антигенов, тем самым предотвращая их активацию и мобилизацию, а также экспрессию ИЛ-2 и размножение клона клеток [3].

Клофазимин активен по отношению к дапсонрезистентным *M. leprae*. Следует отметить, что препарат не должен использоваться в виде монотерапии или замены более дешевого и эффективного препарата — дапсона [26].

### Комбинированная лекарственная терапия

До середины 80-х годов XX века монотерапия дапсоном, сульфеном для перорального применения, оставалась признанным стандартом терапии лепры. Однако многочисленные случаи рецидива заболевания после отмены дапсона после 5 и более лет терапии и формирование резистентности *M. leprae* к дапсону вынудили специалистов искать другие схемы лечения.

Внедрение в лечение лепры КЛТ в 1982 г. стало важным шагом в истории борьбы с лепрой, предпринятым ВОЗ. КЛТ быстро стала стандартом в лечении лепры и с 1995 г. предоставляется бесплатно во все эндемичные по лепре регионы мира. Концепция рекомендации КЛТ лепры основывается на том предположении, что микроорганизмы, устойчивые к одному препарату, отвечают на терапию другим препаратом, входящим в схему КЛТ, так как каждый из них обладает специфическим механизмом действия на микобактерии. С введением КЛТ возможность возникновения резистентности к лечению резко снизилась [6].

С момента внедрения в практику КЛТ не проводились пересмотры разработанной схемы, исключением были коррективы продолжительности терапии. Изначально продолжительность терапии составляла 24 мес. или до негативации лабораторных тестов, что стало причиной снижения приверженности лечению, возникновения резистентности и появления рецидивов. По результатам проекта ВОЗ в 1997 г. была установлена фиксированная продолжительность лечения 6 и 12 мес. для мультибациллярных и олигобациллярных форм соответственно во всем мире. При такой схеме повышение частоты рецидивов было незначительным по сравнению с количеством рецидивов при

продолжительности лечения 24 мес. Укороченный режим терапии позволил снизить частоту тяжелых случаев лепры и уменьшить тяжесть течения заболевания вследствие ранней самостоятельной обращаемости пациентов, усовершенствования программ контроля, а также повышения приверженности пациентов лечению [14].

В настоящее время КЛТ является стандартом лечения, рекомендованным ВОЗ в качестве терапии первой линии.

Схемы терапии лепры согласно рекомендациям ВОЗ представлены в табл. 4 [7].

ВОЗ рекомендует применять специальные упаковки, содержащие набор препаратов на 4 нед. лечения. Примеры упаковок для лечения взрослых (в случае олигобациллярной и мультибациллярной форм лепры) представлены на рисунке. Важно отметить, что ежемесячную дозу препаратов (в 1-й день терапии) пациент применяет под контролем медицинского персонала.

Таблица 4 Лечение лепры согласно рекомендациям ВОЗ

Тип лепры/ продолжительность лечения	Препарат	Частота приема у взрослых (детей)	Доза для взрослых/детей старше 15 лет, мг	Доза для детей 10—14 лет, мг	Доза для детей моложе 10 лет, мг	Критерии «ухода» от лечения
Мультибациллярный тип/ 12 мес.	Рифампицин	Один раз в месяц	600	450	300	Курс на 12 мес. + курс пульс-терапии в последующие 18 мес.
	Клофазимин	То же	300	150	100	
	Дапсон	Один раз в день	100	50	25	
	Клофазимин	Ежедневно взрослые, через день — дети	50	50 (через день у детей)	50 (дважды в неделю)	
Олигобациллярный тип/ 6 мес.	Рифампицин	Один раз в месяц	600	450	300	Курс на 6 мес. + курс пульс-терапии в последующие 9 мес.
	Дапсон	Ежедневно	100	50	25 в день или 50	



PB adult blister pack

**Упаковка препарата для лечения взрослых с олигобациллярной формой лепры**

**Лечение:**

*Ежемесячно:* (1-й день)  
— 2 капс. рифампицина (300 мг·2)  
— 1 табл. дапсона (100 мг)

*Ежедневно:* (2—28 день)  
— 1 табл. дапсона (100 мг)

**Курс лечения:** в течение 6 мес.



MB adult blister pack

**Упаковка препарата для лечения взрослых с мультибациллярной формой лепры**

**Лечение:**

*Ежемесячно:* (1-й день)  
— 2 капс. рифампицина (300 мг·2)  
— 3 капс. клофазимина (100 мг·3)  
— 1 табл. дапсона (100 мг)

*Ежедневно:* (со 2—28 день)  
— 1 капс. клофазимина (50 мг)  
— 1 табл. дапсона (100 мг)

**Курс лечения:** в течение 6 мес.

Рисунок. Упаковки для комбинированной терапии лепры, рассчитанные на 4 нед. лечения

Эффективность КЛТ тщательно отслеживается ВОЗ. Эпидемиологические данные от большинства региональных центров говорят о снижении частоты рецидивов, которая на сегодняшний день составляет 0,1% в год для олигобациллярных форм и 0,06% для мультибациллярных форм. Низкая частота нежелательных явлений способствует хорошей переносимости лечения пациентами [14].

Несмотря на то что ВОЗ заявляет об отсутствии значимого токсического эффекта КЛТ, по сообщениям в ходе ежемесячного применения указанных препаратов в более ранних исследованиях была обнаружена возможная ассоциация данного режима терапии с низким индексом массы тела и другими побочными эффектами [25].

Тем не менее не все центры сообщают об одинаково хороших результатах по КЛТ лепры, рекомендованной ВОЗ. Определенные трудности возникли при ведении больных с олигобациллярным типом лепры, возможно, отчасти из-за неточности классификации. Так, некоторые мультибациллярные формы могут ошибочно быть диагностированы как олигобациллярные вследствие некорректной оценки кожных высыпаний. Зачастую на врачебном приеме в эндемичных очагах не проводится тщательный осмотр пациента ввиду стеснительности, чувства неудобства у медицинского персонала и пациента. Помимо патологических элементов на доступных к осмотру местах могут наблюдаться мелкие высыпания на скрытых одеждой участках кожи, например, в межъягодичной складке, на мошонке, пальцах ног и др. В таких случаях пациенту может быть ошибочно назначена терапия против олигобациллярной формы лепры [8].

Кроме того, несовершенная техника взятия мазков или их недостаточное количество, особенно при наличии полиморфных патологических очагов, могут привести к ошибочному классифицированию и, как следствие, к недостаточному лечению [8].

Исследования, проведенные Центральным институтом лепры в городе Агре, Индия, показали, что у значительной части пациентов, у которых был клинически диагностирован олигобациллярный тип заболевания, определялись положительные результаты в мазках кожи и слизистых на кислотоустойчивые бациллы, что указывало на установление некорректного диагноза, назначение неадекватных схем терапии и, следовательно, высокий риск рецидивов заболевания [19].

Для предотвращения возникающих трудностей с имеющейся классификацией ВОЗ проводит исследования универсальной схемы КЛТ (У-КЛТ), включающей три препарата с продолжительностью лечения 6 мес. для всех пациентов [19].

#### **Новые схемы фармакотерапии лепры**

В настоящий момент большая часть режимов лечения лепры представляет собой фиксированные по дли-

тельности схемы КЛТ с комбинацией различных препаратов. Несмотря на то что такие режимы лечения способствуют высокой приверженности больных и обладают эффективностью при других заболеваниях, связанных с микобактериями (например, туберкулез), их применение сопряжено с рядом трудностей. Так, при проведении фиксированных по длительности схем КЛТ сложно определить момент завершения терапии, особенно в случаях олигобациллярной формы лепры. При мультибациллярной лепре индикатором активности заболевания служат мазки с рассеченной кожи. Следует отметить, что почти во всех исследованиях эффективности фиксированных по длительности схем КЛТ к моменту окончания 6 мес. лечения оставалось 10—67% пациентов с клиническими признаками лепры. Когда длительность терапии недостаточна для элиминации микобактерий, продолжающийся воспалительный ответ приводит к персистирующей клинической активности, которая длится до 12—18 мес. Запоздалое разрешение воспалительного процесса наблюдается у большей части пациентов и в некоторых случаях завершается отсутствием излечения. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что прием дапсона в течение 6 мес. после КЛТ или продолжение КЛТ в течение 12 мес. вместо 6 мес. снижали долю пациентов с активными клиническими проявлениями [11, 14].

Схемы лечения множественными комбинациями новых препаратов с различной продолжительностью лечения были испытаны в ряде исследований на лабораторных животных и у человека.

#### **Режимы лечения лепры с применением фторхинолонов**

Эффективность фторхинолонов в лечении лепры была обнаружена более двух десятилетий назад. Предыдущие попытки введения схем терапии с фторхинолонами были основаны на применении комбинации рифампицина и офлоксацина (РО) в течение 28 дней, а также комбинации рифампицина, офлоксацина и миноциклина (РОМ) с однократным приемом. После выявления низкой эффективности указанных схем на настоящий момент рекомендуется ежемесячный прием РОМ (интермиттирующее лечение) в течение 12 мес. для мультибациллярного типа и в течение 6 мес. для олигобациллярного типа [11].

Среди новых схем фармакотерапии лепры выделяет схемы полного наблюдения, которые требуют тщательного контроля медицинского персонала, и те, в рамках которых большую часть времени пациент самостоятельно принимает препарат без постоянного врачебного наблюдения.

*Схема полного наблюдения: ежемесячный прием:*

- РОМ: рифампицин 600 мг, офлоксацин 400 мг, миноциклин 100 мг в течение 12 мес. [30];
- РММ: рифапентин 600 мг, моксифлоксацин 400 мг, миноциклин 100 мг в течение 12 мес. [10];

- шестинедельный режим из 4 препаратов: рифампицин 600 мг, офлоксацин 400 мг, клофазимин 100 мг, миноциклин 100 мг один раз в неделю в течение 6 нед. [18].

#### Схема самостоятельного приема:

- один раз в месяц, под наблюдением: рифампицин 600 мг, офлоксацин 400 мг, миноциклин 100 мг; дополнительно (самостоятельно) — дапсон 100 мг + клофазимин 50 мг ежедневно в течение 12 мес. [12];
- ежедневно: рифампицин 600 мг, спарфлоксацин 200 мг, кларитромицин 500 мг, миноциклин 100 мг в течение 12 нед. [27].

Следующая схема показала эффективность у рифампицинрезистентных пациентов с мультибациллярным типом. Лечение по данной схеме проходит в две фазы [9]:

- интенсивная фаза: ежедневно клофазимин 50 мг в комплексе с двумя препаратами из нижеприведенных: офлоксацин 400 мг, миноциклин 100 мг или кларитромицин 500 мг в течение 6 мес.;
- продолжение: ежедневно клофазимин 50 мг вместе с миноциклином 100 мг или офлоксацином 400 мг в течение дополнительных 18 мес.

#### Универсальная КЛТ (У-КЛТ)

У-КЛТ схема терапии предполагает универсальный режим терапии для пациентов с любой формой лепры. В течение 6 мес. пациенты (с олиго- и мультибациллярной формами) получают рифампицин, клофазимин и дапсон. ВОЗ совместно с Всемирной программой изучения лепры инициировали исследования, целью которых стало сравнение эффективности схем У-КЛТ и традиционной схемы КЛТ ВОЗ [13]. Из 2094 случаев олигобациллярной формы и 1302 случаев мультибациллярной формы 6 случаев рецидива (4 из группы мультибациллярной формы) были зарегистрированы при режиме У-КЛТ. Р. Рао и соавт. [21] пришли к выводу, что У-КЛТ продолжительностью 6 месяцев хорошо переносится и обладает максимальной эффективностью у больных с олигобациллярным типом лепры, но недостаточно продолжительна для адекватной терапии в случае мультибациллярной лепры.

#### Иммунотерапия

На сегодняшний день продолжаются попытки разработать вакцину, которая могла бы стать главным методом первичной профилактики лепры. Различные препараты, которые были изучены в качестве иммунотерапии и иммунопрофилактики лепры, были разработаны на основе культивируемых микобактерий (Indian Cancer Research Centre (IRCI)-бациллы, *Mycobacterium w* (Mw), *Mycobacterium Habana*, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), *Mycobacterium vaccae*). Из них Mw и BCG наиболее хорошо изучены. Действие вакцины Mw (переименованная в *Mycobacterium indicus pranii* после полной рас-

шифровки генома) опосредовано экспрессией различных цитокинов и хемокинов, особенно CXCL10 (IP-10) и CXCL11 (I-TAC), которые участвуют в процессе стимуляции Т-клеточной миграции и клеток натуральных киллеров. Вакцина Mw в сочетании с КЛТ у пациентов с мультибациллярным типом лепры способствует быстрому выведению погибших бацилл, что, возможно, играет роль в предупреждении лепроматозной реакции. К сожалению, результаты, полученные в ходе клинических исследований, не отвечали ожиданиям [24]. В недавней работе предшествующая иммунизация Mw выступила в роли иммуномодулятора и повысила эффективность химиотерапии [22].

Эффективность BCG при вакцинации против лепры изучена недостаточно, главным образом из-за неоднородности исследуемых популяций. Ряд авторов признают потенциальную роль BCG в вакцинации против лепры, ее контроле и изучении [16]. Однако недавнее испытание, которое проводилось для оценки влияния повторной вакцинации BCG, не дало обнадеживающих результатов [4].

#### Заключение

Схема КЛТ, разработанная ВОЗ, является золотым стандартом лечения лепры; новые препараты, в частности фторхинолоны, также показали выраженную эффективность против *M. leprae*. На сегодняшний день необходимы дальнейшие исследования для разработки новых схем лечения с целью включения их в стандартные схемы терапии лепры. Большинство последних зарубежных исследований в области терапии лепры фокусируются на попытках создания и тестирования новых схем лечения заболевания, которые отличали бы меньшая продолжительность терапии и эффективность в отношении возможной резистентности и рецидивов.

У-КЛТ считается многообещающим режимом терапии, в частности, в регионах, в которых диагностика формы лепры основана главным образом на клинических проявлениях заболевания вследствие низкой доступности лабораторного оснащения. Однако при внедрении У-КЛТ нельзя забывать о повышении риска рецидивов и лепроматозной реакции.

Из фармакологических средств, входящих в состав схем КЛТ и У-КЛТ, рекомендованных ВОЗ, на территории Российской Федерации зарегистрированы только два препарата — дапсон и рифампицин. Отсутствие в схеме терапии клофазимина может привести к развитию устойчивости *M. leprae* к используемым препаратам. Кроме того, дапсон не производится на территории Российской Федерации. Для обеспечения прав граждан Российской Федерации для оказания медицинской помощи в случае заражения лепрой, а также эпидемиологического надзора необходимо располагать эффективными схемами терапии лепры на основе отечественных препаратов. ■

## Литература

- Bret S. et al. [Epidemiological survey of leprosy conducted in metropolitan France between 2009 and 2010]. *Ann Dermatol Venereol* 2013; 140: 347—352.
- Campbell E. a. E.A. et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. *Cell* 2001; 104: 901—12.
- Cholo M.C. et al. Clofazimine: current status and future prospects. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 290—298.
- Cunha S.S. et al. BCG revaccination does not protect against leprosy in the Brazilian Amazon: A cluster randomised trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2.
- Desai A.C., Bhide M.B. Hydnocarpus oil as an antileprotic agent in footpad technique. *Lepr India* 1977; 49: 360—363.
- Dessinioti C., Katsambas A.D. Leprosy (Hansen's disease). *European Handbook of Dermatological Treatments Third Edition* 2015; 513—519.
- Gelber R.H., Grosset J. The chemotherapy of leprosy: an interpretive history. *Lepr Rev* 2012; 83: 3: 221—40.
- Gupta R., Kar H.K., Bharadwaj M. Revalidation of various clinical criteria for the classification of leprosy — a clinic-pathological study. *Lepr Rev* 2012; 83: 354—362.
- Ishii N. et al. [Report of the tenth meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control]. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi* 2010; 79: 37—42.
- Ji B., Grosset J. Combination of rifapentine-moxifloxacin-minocycline (PMM) for the treatment of leprosy. *Lepr Rev* 2000; 71 Suppl: S81—S87.
- Kar H.K., Gupta R. Treatment of leprosy. *Clin Dermatol* 2015; 33: 55—65.
- Katoch K. et al. Chemotherapy trials in MB leprosy using conventional and newer drugs pefloxacin and minocycline. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000; 66: № 1: 18—25.
- Kroger A. et al. International open trial of uniform multi-drug therapy regimen for 6 months for all types of leprosy patients: Rationale, design and preliminary results. *Trop Med Int Heal* 2008; 13: 594—602.
- Malathi M., Thappa D.M. Fixed-duration therapy in leprosy: limitations and opportunities. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 93—100.
- Massone C. et al. Imported leprosy in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 999—1006.
- Merle C.S.C., Cunha S.S., Rodrigues L.C. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines* 2010; 9: 209—22.
- Noordeen S.K. History of chemotherapy of leprosy. *Clin Dermatol* 2016; 34: 32—36.
- Pattyn S., Grillone S. Relapse rates and a 10-year follow-up of a 6-week quadruple drug regimen for multibacillary leprosy. *Lepr Rev* 2002; 73: 245—247.
- Prasad P.V. et al. MDT-MB therapy in paucibacillary leprosy: a clinicopathological assessment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 242—245.
- Ramos J., Romero D., Belinchon I. Epidemiology of Leprosy in Spain: The Role of the International Migration. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10.
- Rao P.N., Suneetha S., Pratap D.V.S. Comparative study of uniform-MDT and WHO MDT in Pauci and Multi bacillary leprosy patients over 24 months of observation. *Lepr Rev* 2009; 80: 143—55.
- Rawat K.D. et al. Expression of CXCL10 (IP-10) and CXCL11 (I-TAC) chemokines during Mycobacterium tuberculosis infection and immunoprophylaxis with Mycobacterium indicus pranii (Mw) in guinea pig. *Infect Genet Evol* 2013; 13: 11—17.
- Ren Y.R. et al. Clofazimine inhibits human Kv1.3 potassium channel by perturbing calcium oscillation in T lymphocytes. *PLoS One* 2008; 3.
- Sharma P. et al. Reactional states and neuritis in multibacillary leprosy patients following MDT with/without immunotherapy with Mycobacterium w antileprosy vaccine. *Lepr Rev* 2000; 71: 193—205.
- Singh H. et al. Adverse effects of multi-drug therapy in leprosy, a two years' experience (2006-2008) in tertiary health care centre in the tribal region of Chhattisgarh State (Bastar, Jagdalpur). *Lepr Rev* 2011; 82: 17—24.
- Taylor P.M., Alexander R. Clofazimine in the treatment of dapsone resistant leprosy. *Lepr India* 1976; 48: 709—712.
- Tejasvi T. et al. Evaluation of a new fixed duration (12 weeks) multi-drug regimen of bactericidal drugs in multibacillary leprosy. *Indian J Lepr* 2006; 78: 329—337.
- WHO. Global leprosy update, 2013: reducing disease burden. *Relev. épidémiologique Hebd. Sect. d'hygiène du Secrétariat la Société des Nations = Wkly. Epidemiol Rec Heal Sect Secr Leag Nations* 2014; 89: 36: 389—400.
- Mesnyankina O.A., Duyko V.V. Kachestvo zhizni i osobennosti vedeniya bolnykh leproy. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2013; 2. [Меснянкина О.А., Дуйко В.В. Качество жизни и особенности ведения больных лепрой. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2013; 2.]
- WHO Methods for treatment. *Leprosy: new drug regimens*. WHO 2010; <http://www.who.int/tdr/research/progress/9900/meth>.

### об авторах:

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.Э. Карамова — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.А. Воронцова — младший научный сотрудник отделения дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

П.А. Калинина — ординатор ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье