

ФТИЗИАТРИЯ PHTHISIOLOGY

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДЕЛАМАНИДА

Тихонов А.М.¹,
Тарасов Р.В.^{1,2,3},
Полякова А.С.¹,
Ковалевская М.Н.¹,
Шорохова В.А.¹,
Мерзликина П.Д.¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2, Россия)

² Московский медицинский университет «Реавиз» (117418, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 27, к. 2, Россия)

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Тихонов Алексей Михайлович,
e-mail: Alex13ft@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В 2020 г. в России был впервые одобрен и внедрен новый противотуберкулезный препарат деламамид для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ) ТБ, в связи с чем, представляет интерес изучение его эффективности и безопасности.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность деламамид-содержащих режимов химиотерапии у больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в составе комплексного лечения по сравнению со стандартными режимами.

Методы. Проведено двунаправленное когортное исследование, в которое вошло 76 пациентов с ТБ лёгких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), разделенных на две группы, сопоставимых между собой. В 1 группу включено 38 пациентов в схеме химиотерапии (ХТ), которых применялся деламамид, группа набрана проспективно. Во 2 группу вошло 38 пациентов, у которых использовались схемы химиотерапии без включения деламамид, группа набрана ретроспективно.

Результаты. Эффективность лечения пациентов с ЛУ ТБ лёгких по критерию прекращения бактериовыделения составила: 27 (79,4 %) человек в 1 группе против 19 человек (51,4 %) во 2 группе ($p = 6,115$, $\chi^2 = 0,024$), по критерию ликвидация полостей распада: 23 пациента (71,9 %) случаев против 15 пациентов (45,5 %) соответственно ($p = 4,670$, $\chi^2 = 0,044$). В 1 группе пациентов, оперативное лечение проводилось на ранних сроках терапии к 2 месяцам – у 9 пациентов (28,1 %) случаев против 3 человек (10,3 %) – во 2 группе, к 4 месяцам – у 12 пациентов (37,5 %) случаев против 5 пациентов (17,2 %) соответственно. Статистически значимой разницы в частоте нежелательных лекарственных реакций между группами не отмечалось ($p > 0,05$).

Заключение. Своевременное применение хирургических методов на ранних сроках у пациентов с ЛУ ТБ лёгких в совокупности с наличием в схеме химиотерапии деламамид, позволило достичь более высокой эффективности лечения.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость, хирургическое лечение, деламамид, режимы химиотерапии, нежелательные лекарственные реакции

Статья поступила: 06.08.2024
Статья принята: 25.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Тихонов А.М., Тарасов Р.В., Полякова А.С., Ковалевская М.Н., Шорохова В.А., Мерзликина П.Д. Эффективность и безопасность комплексного лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с применением деламамид. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 191-201. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.19

THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS USING DELAMANIDE

**Tikhonov A.M.¹,
Tarasov R.V.^{1,2,3},
Polyakova A.S.¹,
Kovalevskaya M.N.¹,
Shorokhova V.A.¹,
Merzlikina P.D.¹**

¹ Central Research Institute of Tuberculosis
(Yauzskaya alley, 2, 107564 Moscow,
Russian Federation)

² Moscow Medical University «Reaviz»
(Trade Union str., 27, r.2, 117418 Moscow,
Russian Federation)

³ Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation,
(Barricadnaya str., 2/1, p.1, 125993
Moscow, Russian Federation)

Corresponding author:
Aleksey M. Tikhonov,
e-mail: Alex13ft@bk.ru

RESUME

Background. In 2020, a new anti-tuberculosis drug, delamanid, was first approved and introduced in Russia for the treatment of drug-resistant TB (DR), and therefore it is interesting to study its effectiveness and safety.

The aim. To evaluate the efficacy and safety of delamanid-containing chemotherapy regimens in patients with multidrug-resistant tuberculosis as part of complex treatment compared with standard regimens.

Methods. A bidirectional cohort study was conducted, including 76 patients with pulmonary tuberculosis with DR TB, divided into two comparable groups. Group 1 included 38 patients in the chemotherapy regimen who were treated with delamanid, the group was recruited prospectively. Group 2 included 38 patients who used chemotherapy regimens without the inclusion of delamanid, the group was recruited retrospectively.

Results. The effectiveness of treatment of patients with DR TB pulmonary tuberculosis according to the criterion of cessation of bacterial excretion was 27 (79,4 %) people in group 1 against 19 people (51,4 %) in group 2 ($p = 6,115$, $\chi^2 = 0,024$), according to the criterion of elimination of cavities 23 patients (71,9 %) cases against 15 patients (45,5 %), respectively ($p = 4,670$, $\chi^2 = 0,044$). In group 1 of patients, surgical treatment was performed in the early stages of therapy by 2 months – in 9 patients (28,1 %) cases against 3 people (10,3 %) – in group 2, by 4 months – in 12 patients (37,5 %) cases against 5 patients (17,2 %), respectively. There was no statistically significant difference in adverse event frequency between the groups ($p > 0,05$)

Conclusion. The timely use of surgical methods in patients with DR TB of the lungs, combined with the presence of delamanid in the chemotherapy regimen, made it possible to achieve higher treatment effectiveness.

Key words: pulmonary tuberculosis, drug resistance, surgical treatment, delamanid, chemotherapy, adverse drug reactions

Received: 06.08.2024
Accepted: 25.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Tikhonov A.M., Tarasov R.V., Polyakova A.S., Kovalevskaya M.N., Shorokhova V.A., Merzlikina P.D. The effectiveness and safety of complex treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis using delamanid *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 191-201. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.19

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы в мировой статистике отмечается тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом (ТБ). В 2023 г. этот показатель составил 10,8 миллионов человек. В Российской Федерации заболеваемость туберкулезом в 2023 г. снизилась по сравнению с 2015 г. на 43 % и составила 38 случаев на 100 000 населения. В то же время количество пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) неуклонно растёт, в 2023 г. выявлено 25 850 больных МЛУ ТБ, в данной категории пациентов отмечается низкая эффективность лечения в РФ у пациентов с МЛУ ТБ, начавшим лечение в 2021 г. эффективность составила 54 %, при наличии пре-широкой (Пре-ШЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) 49 % [1]. Разработка и внедрение новых противотуберкулезных препаратов, а также возможность применения уже известных антибактериальных препаратов, обладающих активностью против МБТ, обеспечили возможность повышения эффективности лечения наиболее тяжелой категории пациентов туберкулезом с ЛУ возбудителя [2, 3]. В 2020 г. в России был впервые одобрен и внедрен новый противотуберкулезный препарат деламанид для лечения ТБ с МЛУ. С 2022 г. препарат внесен в клинические рекомендации "Туберкулез у взрослых 2024 г." в качестве препарата для схем противотуберкулезной химиотерапии у пациентов с МЛУ, Пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ [4]. Согласно данным исследований, включение деламанида в схему противотуберкулезной химиотерапии повышало эффективность лечения пациентов до 80 % по конверсии мокроты [5]. Одним из факторов хорошей переносимости режимов химиотерапии с деламанидом, являлась низкая частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на препарат – до 3,7 % [6]. Совместно с высокой эффективностью деламанид занимает особое место и представляет собой препарат выбора в схемах химиотерапии ЛУ ТБ [7, 8]. По данным ряда авторов: Синицын М.В. и др. (2020 г.), Захаров А.В. и др. (2022 г.), в реальных условиях для повышения эффективности лечения больных ЛУ ТБ легких необходим комплексный подход с использованием хирургических методов [9, 10]. Дальнейшие исследования по применению деламанид-содержащих режимов химиотерапии для оптимизации комплексного лечения и повышения эффективности химиотерапии у пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ актуальны во фтизиатрической практике [11]. На сегодняшний день значительный научный интерес представляет изучение эффективности и безопасности комплексного лечения туберкулеза легких, включающего хирургические методы лечения, с применением деламанида, поскольку исследования такого рода не проводились.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность деламанид-содержащих режимов химиотерапии у больных

туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в составе комплексного лечения по сравнению со стандартными режимами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБНУ «ЦНИИТ» проведено двунаправленное когортное исследование, в которое вошло 76 пациентов с ТБ лёгких. Были сформированы две группы пациентов. В 1 группу было включено 38 пациентов, в схеме химиотерапии которых применялся деламанид и проводилось хирургическое лечение, группа набрана проспективно в 2022–2023 году, во 2 группу включено 38 пациентов, у которых применялось хирургическое лечение, но использовались схемы ХТ без включения деламанида, группа набрана ретроспективно в период 2020–2022 годы. **Критерии включения в исследование:** пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с установленным ТБ лёгких с ЛУ возбудителя, как минимум к рифампицину и изониазиду. **Критерии не включения в исследование:** пациенты старше 60 лет в связи с ограничениями по хирургическому лечению; пациенты с опухолевыми заболеваниями, в том числе в анамнезе; пациенты с декомпенсированной сопутствующей патологией; с установленной ЛУ к деламаниду. Среди наблюдаемых пациентов на момент включения в исследование преобладали бактериовыделители – 71 (93,4 %) пациент, из них в 1 группе – 34 пациента (89,5 %), во 2 группе – 37 пациентов (97,4 %). Основными критериями эффективности лечения являлись прекращение бактериовыделения по посеву мокроты методом BACTEC MGIT 960 и ликвидация полостей деструкции к 6 и 12 месяцам химиотерапии на основании картины компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). В 1 группе базовыми химиопрепаратами в режимах ХТ были бедаквилин, линезолид, цикloserин, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин или спарфлоксацин), дополнительным назначался деламанид. При наличии данных о лекарственной чувствительности МБТ назначали этамбутол, пиразинамид, капреомицин, меропенем, при установленной ШЛУ МБТ в схемах химиотерапии не применяли бедаквилин или линезолид в зависимости от ЛУ к конкретному препарату. В интенсивную фазу химиотерапии назначали 5–6 химиопрепаратов согласно данным о ЛУ МБТ, в фазу продолжения оставляли 4 препарата предпочтительнее отдавалось линезолиду, бедаквилину, деламаниду. У пациентов с МЛУ и Пре-ШЛУ деламанид применялся в схеме химиотерапии не более 6 месяцев, у пациентов с ШЛУ МБТ продляли срок приема до 12 месяцев, по решению врачебной комиссии. Во 2 группе базовыми препаратами для формирования режима ХТ были бедаквилин и линезолид, цикloserин, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин или спарфлоксацин), аминогликозид или полипептид, меропенем, также при наличии данных о лекарственной чувствительности МБТ назначали этамбутол, пиразинамид, ПАСК, протионамид. Наряду с химиотерапевтическим

лечением применялись и хирургические методы лечения у 54 пациентов (71,0 %): в 1 группе – у 29 пациентов (76,3 %), во 2 группе – у 25 пациентов (65,8 %). На момент включения в исследование у пациентов фиксировались все сопутствующие заболевания, проводились консультации профильных специалистов. Для оценки безопасности проводимого лечения осуществлялась оценка и мониторинг нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Согласно международным шкалам, одобренным ВОЗ, оценку НЛР проводили с помощью принятых лабораторных исследований: клинический и биохимический анализ крови проводили 2 раза в месяц в первые два месяца химиотерапии, затем ежемесячно, с такой же частотой проводился и мониторинг ЭКГ [12]. Во время приема химиопрепаратов проводился постоянный мониторинг за состоянием пациента, включающий в себя сбор и оценку жалоб, физикальный осмотр, ежемесячно проводилась консультация отоларинголога и невролога, с целью оценки токсического влияния химиопрепаратов. При проведении исследования соблюдались принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации («Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого»). Локальный этический комитет ФГБНУ «ЦНИИТ» одобрил проведение данного исследования (протокол № 12/1 от 16.11.2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие.

Возраст и пол наблюдаемых пациентов представлены в таблице 1.

В обеих группах больше было мужчин – 21 человек (55,3 %) и 20 человек (52,6 %) (случаев соответственно), пациенты до 40 лет составили по 25 человек (65,8 %) в обеих группах соответственно.

Среди пациентов, включенных в исследование, впервые выявленный ТБ (ранее не принимались ХТ или принималась менее 1 месяца) зарегистрирован у 7 человек (18,4 %) и у 8 пациентов (21,1 %) соответственно, ранее леченный ТБ (повторный эпизод заболевания после прерывания терапии или неэффективного

курса терапии) – у 23 пациентов (60,5 %) и 25 пациентов (65,8 %) соответственно, рецидивы заболевания (предыдущий курс ХТ был завершен эффективно) – у 8 (21,1 %) и у 5 пациентов (13,2 %) в 1 и 2 группах соответственно ($p > 0,05$).

Клинические формы туберкулёза лёгких представлены в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что статистически значимых различий между группами по формам ТБ не было выявлено ($p > 0,05$), в обеих группах чаще других имел место фиброзно-кавернозный ТБ: 15 человек (39,5 %) в 1 группе и 13 человек (34,2 %) во 2 группе, реже встречался инфильтративный ТБ: 11 человек (28,9 %) в 1 группе и 8 человек (21,1 %) во 2 группе. Самой редкой формой ТБ была казеозная пневмония: в 1 группе – у 2 пациентов (5,3 %), во 2 группе – 1 пациент (2,6 %).

Распространённость специфических изменений в лёгочной ткани и характеристики полостных образований представлены в таблице 3.

В 1 группе пациентов чаще отмечалась односторонняя распространённость процесса: у 22 пациентов (57,9 %) против 20 пациентов (52,6 %) во 2 группе ($p > 0,05$). Значимых отличий по частоте двусторонней локализации изменений в легких не установлено: 16 (42,1 %) и 18 (47,4 %) пациентов соответственно ($p > 0,05$).

Полости распада в легких имели место у 32 человек (84,2 %) у пациентов 1 группы и у 33 пациентов (86,8 %) во 2 группе. При этом чаще регистрировались множественные полости распада: в 1 группе – у 18 человек (56,4 %) и у 21 человека (63,6 %) – во 2 группе. Полости распада размерами 2–4 см преобладали в 1 группе – у 17 человек (53,1 %), во 2 группе – у 18 человек (54,5 %) ($p > 0,05$).

Данные о сопутствующих заболеваниях представлены в диаграмме на рисунке 1.

В структуре сопутствующей патологии на момент включения в исследование встречались: вирусные гепатиты В и С у 4 пациентов (10,5 %) в каждой группе, сахарный диабет 1 и 2 типа встречался в 1 группе у 3 пациентов (7,9 %) и у 5 пациентов (13,2 %) – во 2 группе.

ТАБЛИЦА 1

ВОЗРАСТ И ПОЛ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	1 группа n=38		2 группа n=38		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
мужчины	21	55,3	20	52,6	0,053	1,000
женщины	17	44,7	18	47,4	0,053	1,000
до 30 лет	12	31,5	10	26,3	0,256	0,800
30-39	13	34,2	15	39,5	0,226	0,812
40-49	8	21,1	7	18,4	0,083	1,000
50-59	5	13,2	6	15,8	0,106	1,000

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

TABLE 1

AGE AND GENDER OF PATIENTS

ТАБЛИЦА 2

TABLE 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

CLINICAL FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Клинические формы туберкулёза лёгких	1 группа n=38		2 группа n=38		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
инфильтративная	11	28,9	8	21,1	0,632	0,597
туберкулема	2	5,3	5	13,2	1,416	0,430
кавернозная	2	5,3	3	7,9	0,214	1,000
фиброзно-кавернозная	15	39,5	13	34,2	0,226	0,812
цирротическая	3	7,9	4	10,5	0,157	1,000
казеозная пневмония	2	5,3	1	2,6	0,347	1,000
диссеминированная	3	7,9	4	10,5	0,157	1,000

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3

TABLE 3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА В ЛЕГКИХ

PREVALENCE, LOCALIZATION AND CHARACTERISTICS OF DECAY CAVITIES IN THE LUNGS

Распространённость процесса в легких						
Показатель	1 группа n=38		2 группа n=38		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
1-2 сегмента 1 лёгкого	4	10,5	5	13,2	0,126	1,000
в пределах 1 доли	8	21,1	8	21,1	0,000	1,000
1 лёгкое (> 1 доли)	10	26,3	7	18,4	0,682	0,582
оба лёгких	16	42,1	18	47,4	0,213	0,817
Локализация изменений в легких						
правое легкое	10	26,3	9	23,7	0,070	1,000
левое легкое	12	31,6	11	28,9	0,062	1,000
оба лёгких	16	42,1	18	47,4	0,213	0,817
Характеристика полостей распада в каверне (+) в легких						
единичные каверны (+)	14	40,6	12	36,4	0,234	0,809
множественные каверны (+)	18	56,4	21	63,6	0,474	0,646
до 2 см	8	25,0	7	21,3	0,083	1,000
2-4 см	17	53,1	18	54,5	0,053	1,000
более 4 см	7	21,9	8	24,2	0,083	1,000

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

Хронический бронхит регистрировался в 1 группе у 4 пациентов (10,5 %) и у 2 пациентов (5,3 %) – во 2 группе. Статистически значимых различий между показателями встречаемости в наблюдаемых группах не установлено ($p > 0,05$). В единичных случаях в обеих группах встречались пациенты с ВИЧ-инфекцией (у 2 (5,3 %)

и 1 (2,6 %) пациентов соответственно) и сочетанной инфекцией туберкулез + микобактериоз (у 2 (5,3 %) и 1 (2,6 %) пациентов соответственно). В единичных случаях регистрировались гастроинтестинальные, неврологические и дерматологические заболевания. Данные о ЛУ МБТ представлены в таблице 4.

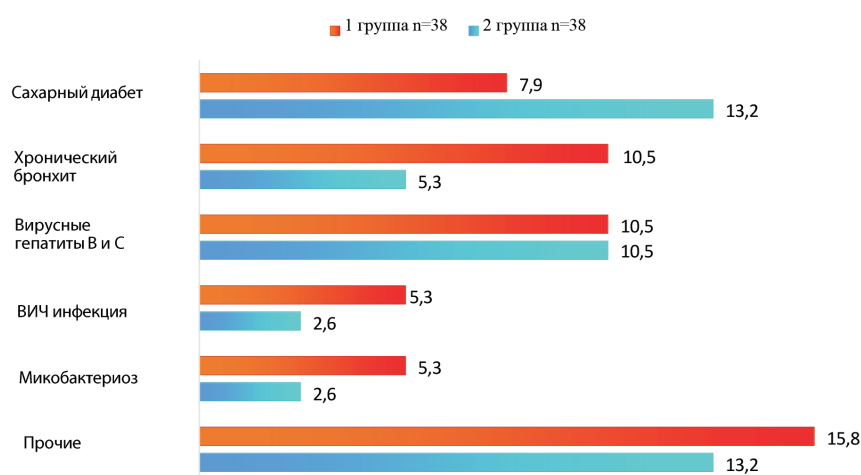


РИС. 1.

Сопутствующие заболевания на момент включения в исследование (%)

FIG. 1.

Concomitant diseases at the time of inclusion in the study (%)

ТАБЛИЦА 4

**СПЕКТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ
ВОЗБУДИТЕЛЯ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ
ПРЕПАРАТАМ**

TABLE 4

**THE SPECTRUM OF DRUG RESISTANCE
OF THE PATHOGEN TO ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS**

Вид ЛУ МБТ	1 группа n=38		2 группа n=38		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
МЛУ	9	23,7	12	31,6	0,592	0,608
Пре-ШЛУ	17	44,7	19	50,0	0,222	0,813
ШЛУ	12	31,6	7	18,4	1,754	0,289

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 4, статистически значимых различий между группами по видам ЛУ не наблюдалось ($p > 0,05$). В обеих группах чаще имели место пациенты с пре-ШЛУ МБТ (подтвержденная устойчивость к рифампицину, изониазиду и к любому фторхинолону): в 1 группе – у 17 (44,7 %) пациентов и у 19 пациентов (50,0 %) во 2 группе. Следует отметить, что ШЛУ МБТ (подтвержденная устойчивость к рифампицину, изониазиду, любому фторхинолону и к линезолиду или бекваквину) регистрировалось в 1 группе – у 12 пациентов (31,6 %) и 7 пациентов (18,4 %) во 2 группе.

Каждому пациенту выполняли комплексное обследование, включающее в себя сбор анамнеза, осмотр, рентгенологические методы (РГ и КТ ОГК), выполнение фибробронхоскопии (ФБС). Комплексное микробиологическое исследование мокроты, материала бронхоальвеолярного лаважа, операционного материала включало: люминесцентную микроскопию, молекулярно-генетические методы, посевы на жидкие и плотные питательные среды. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel и GraphPad. Для оценки распределения значений применялись критерии Колмогорова – Смирнова. Для описания качественных данных

использовали частоту (в %), с которой те или иные значения качественных признаков встречались в выборке. Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин проводили, применяя критерии Манна – Уитни. Для оценки значимости различий в частоте признаков сравниваемых выборок использовался критерий Фишера и хи-квадрат. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

На основании полученного материала сравниваемые группы были сопоставимы по основным возрастно-половым и клинко-рентгенологическим характеристикам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хирургическое лечение было проведено у 32 пациентов 1 группы и 29 пациентов 2 группы. Количество хирургических вмешательств зависело от распространенности процесса, так однократное вмешательство потребовалось у 26 пациентов (89,7 %) 1 группы, тогда как во 2 группе – у 22 пациентов (88,0 %) ($p = 0,75$). Двухэтапное лечение применялось реже: в 1 группе – у 3 пациентов (10,3 %), во 2 группе – у 2 пациентов

(8,0 %) ($p = 1,000$). у 1 пациента (4,0 %) 2 группы потребовалось применение третьего этапа хирургического лечения с целью коррекции объема гемиторакса после большого объема резекции легкого.

Данные о видах и чистоте встречаемости оперативных вмешательств представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, как в 1, так и во 2 группе чаще выполнялись лобэктомии: у 11 человек (34,4 %) 1 группы и у 8 человек (27,6 %) 2 группы, ($p = 0,593$); и комбинированные резекции: у 7 человек (21,9 %) 1 группы и у 6 пациентов 2 группы (20,7 %) ($p = 1,000$); реже – сегментарные резекции – у 6 пациентов (18,8 %) и 3 пациентов (10,3 %) соответственно ($p = 0,477$). С одинаковой частотой в обеих группах были выполнены пневмонэктомии и корригирующие торакопластики – у 2 пациентов (6,3 %) в 1 группе и у 3 пациентов (10,3 %) – во 2 группе. Выполнение экстраплеврально-го пневмолизиса с установкой силиконового импланта

отмечено у 3 человек (9,4 %) в 1 группе и у 4 человек (13,8 %) во 2 группе ($p = 0,698$). Трансстеральная окклюзия главного бронха проводилась у 1 пациента 1 группы (3,1 %) и у 2 (6,9 %) пациентов 2 группы ($p = 0,600$). Исходя из вышеуказанных данных, статистических различий по видам оперативных вмешательств не получено ($p > 0,05$).

Сроки проведения оперативных вмешательств представлены в таблице 6. Было установлено, что в 1 группе оперативное лечение проводилось чаще на ранних сроках терапии – к 2 месяцам химиотерапии у 9 человек (28,1 %) против 3 человек (10,3 %) во 2 группе, к 4 месяцам – у 12 пациентов (37,5 %) против 5 пациентов (17,2 %) во 2 группе. Во 2 группе чаще применялось хирургическое лечение на поздних сроках химиотерапии, к 10 месяцам у 4 человек (13,8 %) против 3 пациентов (9,4 %) в 1 группе, а к 12 месяцам у 5 пациентов (17,2 %) против 1 пациента (3,1 %) в 1 группе.

ТАБЛИЦА 5

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ СРЕДИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

TABLE 5

THE FREQUENCY OF OCCURRENCE OF VARIOUS TYPES OF SURGICAL INTERVENTIONS AMONG THE STUDY GROUPS

Виды оперативного вмешательства	1 группа $n^*=32$		2 группа $n^*=29$		Достоверность
	Абс.	%	Абс.	%	p
Сегментарная резекция	6	18,8	3	10,3	0,477
Долевая резекция	11	34,4	8	27,6	0,593
Комбинированная резекция	7	21,9	6	20,7	1,000
Пульмонэктомия	2	6,3	3	10,3	0,661
Торакопластика	2	6,3	3	10,3	0,661
Экстраплевральный пневмолиз	3	9,4	4	13,8	0,698
Трансстеральная окклюзия главного бронха	1	3,1	2	6,9	0,600

Примечание. * n общее число оперативных вмешательств в каждой группе пациентов; ** статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 6

СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

TABLE 6

THE TIMING OF THE SURGICAL INTERVENTION

Срок	1 группа $n^*=31$		1 группа $n^*=29$		Достоверность
	Абс.	%	Абс.	%	p
2 месяца	9	28,1	3	10,3	0,11
4 месяца	12	37,5	5	17,2	0,09
6 месяцев	4	12,5	5	17,2	0,72
8 месяцев	3	9,4	7	24,1	0,17
10 месяцев	3	9,4	4	13,8	0,69

Примечание. * n общее число оперативных вмешательств в каждой группе пациентов; ** статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

Статистических различий по срокам проведения оперативных вмешательств не отмечалось ($p > 0,05$).

Эффективность лечения больных МЛУ-ТБ по прекращению бактериовыделения культуральными методами представлена в таблице 7.

Как следует из таблицы 7, наблюдается статистически значимая разница показателей эффективности лечения по критерию прекращения бактериовыделения, к 6 месяцам лечения в 1 группе частота прекращения бактериовыделения выше на 28 % и составляет 79,4 % (27 человек) против 51,4 % (19 пациентов) во 2 группе ($p = 0,024$, $\chi^2 = 6,115$), к 12 месяцам лечения достоверных отличий между группами не получено.

Эффективность лечения по закрытию полостей деструкции, в том числе хирургическим методом у пациентов представлена в таблице 8.

Как следует из таблицы 8, наблюдается статистически значимая разница показателей эффективности лечения по критерию ликвидации полостей деструкции к 6 месяцам лечения в 1 группе частота закрытия полостей выше на 26,4 % и составляет 71,9 % (23 человек) против 45,5 % (15 пациентов) во 2 группе ($p = 0,044$), к 12 месяцам лечения достоверных отличий между группами не получено.

Общее число зарегистрированных НЛР в 1 группе составило 48 случаев, во 2 группе – 46.

Данные о НЛР представлены в таблице 9.

Общее число зарегистрированных НЛР в 1 группе составило 48 случаев, во 2 группе – 46 ($p > 0,05$).

Как видно из таблицы 9, наиболее часто встречаемыми нежелательными лекарственными реакциями на прием химиотерапии среди пациентов обеих групп были диспептические явления (тошнота, рвота): у 6 пациентов (12,5 %) в 1 группе и у 8 пациентов (15,2 %) – во 2 группе; и эозинофилия: у 6 пациентов (12,5 %) в 1 группе и у 7 пациентов (15,2 %) во 2 группе соответственно. Реже встречались такие НЛР, как гепатотоксичность: у 5 пациентов (10,4 %) в 1 группе и у 6 пациентов (13,0 %) во 2 группе, гиперурикемия: у 5 пациентов (10,4 %) и 5 пациентов (10,9%) соответственно; артралгия: у 4 пациентов (8,3 %) и 5 пациентов (10,9 %). Ототоксичность отмечалась в 2 раза чаще у пациентов 2 группы по сравнению с 1 группой: 4 пациента (8,7 %) и 2 пациента (4,2 %), что было связано с более частым назначением аминогликозидов во 2 группе. Реже встречались такие НЛР, как полинейропатия: у 4 пациентов (8,3 %) в 1 группе и у 3 пациентов (6,5 %) во 2 группе; и сыпь: у 3 пациентов (6,3 %) в 1 группе и 2 пациентов во 2 группе (4,3 %). Диарея чаще встречалась в 1 группе: у 3 пациентов (6,3 %) против 1 пациента (2,2 %) во 2 группе. Частота встречаемости такой НЛР как лейкопения была практически одинаковой в сравниваемых группах: у 2 пациентов (4,2 %) в 1 группе и у 2 пациентов (4,3 %) – во 2 группе. Удлинение интервала QT

ТАБЛИЦА 7

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПО ПРЕКРАЩЕНИЮ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ КУЛЬТУРАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ К 6 И 12 МЕСЯЦАМ ЛЕЧЕНИЯ

Сроки лечения	1 группа $n=34$		2 группа $n=37$		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
К 6 месяцам	27	79,4	19	51,4	6,115*	0,024*
К 12 месяцам	33	97,1	31	83,8	3,513	0,108

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

TABLE 7

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT TO STOP BACTERIAL EXCRETION CULTURAL METHODS BY 6 AND 12 MONTHS OF TREATMENT

ТАБЛИЦА 8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПО ЛИКВИДАЦИИ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА К 6 И 12 МЕСЯЦАМ ЛЕЧЕНИЯ

Сроки лечения	1 группа $n^*=32$		2 группа $n^*=33$		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
К 6 месяцам	23	71,9	15	45,5	4,670*	0,044*
К 12 месяцам	29	90,6	26	78,8	1,749	0,303

Примечание. * n общее число оперативных вмешательств в каждой группе пациентов; ** статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

TABLE 8

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT FOR THE ELIMINATION OF DECAY THE CAVITIES BY 6 AND 12 MONTHS OF TREATMENT

ТАБЛИЦА 9

ВИДЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

TABLE 9

TYPES OF ADVERSE DRUG REACTIONS DURING TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

Виды НЛР (симптомы)	1 группа n=38		2 группа n=38		Статистика	
	Абс.	%	Абс.	%	χ^2	p
Гепатотоксичность	5	10,4	6	13,0	0,44	0,65
Диарея	3	6,3	1	2,2	2,08	0,17
Тошнота, рвота	6	12,5	7	15,2	0,17	0,83
Артралгия	4	8,3	5	10,9	0,52	0,63
Полинейропатия	4	8,3	3	6,5	0,07	1,0
Удлинение интервала QT	2	4,2	1	2,2	0,69	0,68
Гиперурикемия	5	10,4	5	10,9	0	1,0
Ототоксичность	2	4,2	4	8,7	2,06	0,25
Эозинофилия	6	12,5	7	15,2	0,39	0,67
Лейкопения	2	4,2	2	4,3	0	1,0
Судороги	1	2,1	0	0	-	-
Сыпь	3	6,3	2	4,3	0,42	0,53
Психоз	0	0	1	2,2	-	-
Тревожность, беспокойство	3	7,9	2	4,3	1,42	0,37
Гипоальбуминемия	1	2,1	0	0	-	-
Головная боль	1	2,1	0	0	-	-
Всего НЛР:	48	100	46	100	-	-

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

выше 0,45 мс отмечалось у 2 пациентов (4,2 %) в 1 группе и у 1 пациента (2,2 %) во 2 группе. Тревожность и беспокойство чаще отмечалась у пациентов 1 группы: 3 пациента (7,9 %) против 2 пациентов (2,2 %) во 2 группе.

Судорожные явления отмечались у 1 пациента (2,1 %) 1 группы, во 2 группе такой НЛР зарегистрировано не было. Психоз отмечался у 1 пациента (2,2 %) во 2 группе, в 1 группе ни у одного пациента психоз на прием химиотерапии не развивался. Гипоальбуминемия отмечалась у 1 пациента (2,1 %) в 1 группе, во 2 группе такой НЛР зарегистрировано не было. Головная боль отмечалась у 1 пациента (2,1 %) в 1 группе, во 2 группе такой НЛР зарегистрировано не было. Статистической значимой разницы в частоте возникновения НЛР между группами сравнения не получено ($p > 0,05$). Все НЛР требовали назначения сопутствующей терапии без отмены противотуберкулезных препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено, что эффективность комплексного лечения больных ЛУ ТБ

в группе с применением нового химиопрепарата деламанида выше по сравнению с группой, где деламанид не применялся в схемах химиотерапии. Эффективность достигнута за счет рационального применения деламанида в режимах химиотерапии и более раннего проведения хирургического этапа лечения, вне зависимости от вида ЛУ МБТ.

Сегодня наблюдается некоторое повышение показателей эффективности лечения ЛУ ТБ на фоне внедрения в практику деламанида [13]. Проводится ряд научных исследований по изучению эффективности применения новых режимов химиотерапии у больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ [14]. Безусловно, химиотерапия является ведущим звеном в лечении ТБ, но вместе с тем нельзя забывать о формировании ЛУ МБТ к новым химиопрепаратам. В настоящее время на фоне активного внедрения в клинику деламанида и других химиопрепаратов эффективность лечения ЛУ ТБ выросла, но через некоторое время эффективность снизится, т.к. будет сформирована лекарственная резистентность и новые препараты потеряют должный терапевтический эффект. Свою актуальность сохраняет хирургический этап лечения у больных ЛУ ТБ. Важным

фактором является более раннее проведение хирургического лечения, при получении положительной рентгенологической динамики можно поднимать вопрос о хирургическом вмешательстве, а не тогда, когда возможности химиотерапии исчерпаны и от безысходности фтизиатры обращаются к хирургам на поздних сроках химиотерапии [15]. Своевременное хирургическое лечение наряду с эффективной химиотерапией позволит не только добиться высокой эффективности, но и сократить сроки лечения ЛУ ТБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что своевременное применение в составе комплексного лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких схем химиотерапии с применением деламаида в совокупности с хирургическими методами на ранних сроках позволило достичь более высокой эффективности лечения к 6 месяцам по прекращению бактериовыделения – 79,4 %, по сравнению с группой без применения деламаида – 51,4 % ($p = 6,115$, $\chi^2 = 0,024$). По ликвидации полостей к 6 месяцам комплексного лечения – 71,9 %, по сравнению с группой без применения деламаида – 45,5 % ($p = 4,670$, $\chi^2 = 0,044$). Более высокая эффективность деламанид-содержащих режимов к 6 месяцам комплексного лечения по сравнению со стандартными режимами позволяет рекомендовать использование деламаида, как основного препарата в коротких режимах химиотерапии.

По частоте встречаемости нежелательных лекарственных реакций достоверных различий между группами получено не было, что подтверждает безопасность приема деламанид-содержащих режимов химиотерапии.

Финансирование

Исследование проведено при финансовой поддержке ФГБНУ «ЦНИИТ» в рамках комплексной программы научных исследований «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом»; номер госрегистрации 121122000261-4.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY- NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024> [date of access: December 12, 2024].
2. Русских А.Е., Кутузова Д.М., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы. Туберкулёз и болезни лёгких. 2020; 98(12): 57-66. [Russkih AE, Kutuzova DM, Lovacheva OV, Samoilova AG, Vasilyeva IA. Short-term treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis. The current situation and future prospects. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020; 98(12): 57-66. (In Russ.)). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66]
3. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018; 392(10150): 821–834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1
4. Клинические рекомендации “Туберкулез у взрослых”, 2024 (15.05.2024) – Утверждены Минздравом РФ; 32-35. [Clinical recommendations “Tuberculosis in adults”, 2024; 32-35. (in Russ.)). URL: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv-minzdravom-rossii.pdf> [date of access: December 12, 2024].
5. Olayanju O, Esmail A, Limberis J, Dheda K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020; 55(1): 1901181. doi: 10.1183/13993003.01181-2019
6. Марьяндышев А.О., Лорсанов С.М., Хайдарханова З.Б., Хункарсултанов С.Б., Перхин Д.В., Свешникова О.М., и др. Результаты применения деламаида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. Туберкулёз и болезни легких. 2019; 97(11): 67-68. [Maryandyshov AO, Lorsanov SM, Khaydarkhanova ZB, Khunkarsultanov SB, Perkhin DV, Sveshnikova OM, et al. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(11): 67-68. (In Russ.)). doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68]
7. Багдасарян Т.Р., Плеханова М.А., Смирнов В.Ю., Григорьева Е.А., Тимакова Ю.И., Гончаров А.С. Опыт применения деламаида при лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. Туберкулёз и болезни легких. 2024; 102(4): 78-82. [Bagdasaryan TR, Plekhanova MA, Smirnov VYu, Grigorieva EA, Timakova Yul, Goncharov AS. Experience of Using Delamanid in the Treatment of Multiple Drug-Resistant Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024; 102(4): 78-82. (In Russ.)). doi:10.58838/2075-1230-2024-102-4-78-82]
8. Зими́на В.Н., Викторова И.Б. Деламаид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы. Туберкулёз и болезни лёгких. 2021; 99(2): 58-66. [Zimina VN, Viktorova IB. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(2): 58-66. (In Russ.)). doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66]

9. Синицын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М., Галстян А.С., Решетников М.Н., Плоткин Д.В. Лечение туберкулеза в современных условиях. Терапевтический архив. 2020; 92(8): 86-94. [Sinitsyn MV, Kalinina MV, Belilovsky EM, Galstyan AS, Reshetnikov MN, Plotkin DV. Treatment of tuberculosis in modern conditions. *Therapeutic Archive*. 2020; 92(8): 86-94. (In Russ.)].

10. Захаров А.В., Тихонов А.М., Полякова А.С. и др. Клинические аспекты и эффективность комплексного лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных разных регистрационных групп. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2022; 1: 54-68. [Zakharov AV, Tikhonov AM, Polyakova AS, et al. Clinical aspects and effectiveness of complex treatment of pulmonary tuberculosis with a broad drug-resistant pathogen in patients of different registration groups. *TB Bulletin*. 2022; 1: 54-68. (In Russ.)].

11. Скрыгина Е.М. Эффективность и безопасность деламанид-содержащих режимов у пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2021; 4(79): 35-40. [Skrigina EM. Efficacy and safety of delamanide-containing regi-

mens in patients with tuberculosis with multiple and broad drug resistance. *Medical business: a scientific and practical therapeutic journal*. 2021; 4(79): 35-40. (In Russ.)].

12. Всемирная организация здравоохранения. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение: лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. 2023 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [World Health Organization. *WHO practical guide to tuberculosis. Module 4. Treatment: treatment of drug-sensitive tuberculosis*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2023. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)].

13. Motta I, Boeree M, Chesov D, Dheda K, Günther G, Horsburgh CR Jr, et al. Recent advances in the treatment of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2024; 30(9): 1107-1114. doi: 10.1016/j.cmi.2023.07.013

14. Farhat M, Cox H, Ghanem M, Denking CM, Rodrigues C, Abd El Aziz MS, et al. Drug-resistant tuberculosis: a persistent global health concern. *Nat Rev Microbiol*. 2024; 22(10): 617-635. doi: 10.1038/s41579-024-01025-1

15. Ghazvini K, Keikha M. The elimination of drug-resistant tuberculosis from a pulmonary resection surgery perspective. *Int J Surg*. 2022; 104: 106790. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106790

Сведения об авторах

Тихонов Алексей Михайлович – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, научный сотрудник, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: alexft@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Тарасов Руслан Вячеславович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела легочной хирургии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; доцент кафедры хирургических болезней, Московский Медицинский университет «Реавиз»; ассистент кафедры торакальной хирургии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: etavnai@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9498-1142>

Полякова Анжела Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением, научный сотрудник, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: angelamdid@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8572-3667>

Ковалевская Марина Николаевна – кандидат медицинских наук, главный врач, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: yakovmar60-dom@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8728-2634>

Шорохова Виолетта Андреевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Мерзликина Полина Давидовна – лаборант-исследователь, отдел фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: bpolina88@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-1103-1312>

Information about the authors

Aleksey M. Tikhonov – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Research, Central TB Research Institute; e-mail: alexft@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Ruslan V. Tarasov – Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Pulmonary Surgery, Central TB Research Institute; Associate Professor of Surgical Diseases, Moscow Medical University «Reaviz»; Assistant of the Department of Thoracic Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: etavnai@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9498-1142>

Angela S. Polyakova – Cand. Sci. (Med.), Head of the therapeutic department, Central TB Research Institute; e-mail: angelamdid@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8572-3667>

Marina N. Kovalevskaya – Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Central TB Research Institute; e-mail: yakovmar60-dom@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8728-2634>

Viola A. Shorokhova – Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central TB Research Institute; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Polina D. Merzlikina – Laboratory researcher, Department of Phthisiology, Central TB Research Institute; e-mail: bpolina88@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-1103-1312>