

УДК 616.24–002.5:615.281

EDN: MZPHKS

<https://doi.org/10.15275/ssmj2101062>

Оригинальная статья

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛИНЕЗОЛИДА И БЕДАКВИЛИНА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

С.З. Сулейманов<sup>1</sup>, М.В. Сеницын<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

## THE USE OF LINEZOLID AND BEDAQUILINE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

S. Z. Suleimanov<sup>1</sup>, M. V. Sinitsyn<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Для цитирования: Сулейманов С.З., Сеницын М.В. Применение линезолида и бедаквилина у больных туберкулезом легких в послеоперационный период. Саратовский научно-медицинский журнал. 2025; 21 (1): 62–67. EDN: MZPHKS. <https://doi.org/10.15275/ssmj2101062>

**Аннотация.** Цель: оценка эффективности режимов химиотерапии множественно лекарственно устойчивого и преширокого лекарственно устойчивого туберкулеза (ТБ) с включением линезолида (Lzd) и бедаквилина (Bq) у оперированных больных по поводу ТБ легких. **Материал и методы.** Выполнено нерандомизированное сплошное одноцентровое ретроспективное исследование данных 154 пациентов, оперированных в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России по поводу лекарственно устойчивого ТБ легких в период с 2018 по 2023 г. Проведен сравнительный анализ эффективности режимов химиотерапии в зависимости от включения новых противотуберкулезных препаратов в их схему. **Результаты.** Доля развития побочных реакций в обеих группах наблюдения при назначении противотуберкулезных препаратов без учета применения Lzd и Bq была сопоставима. Нежелательные побочные реакции отмечались у 24,1% ( $n=21/87$ ) в 1-й группе и у 25,4% ( $n=17/67$ ) — во 2-й группе. Включение Lzd и Bq в схему постоперационной химиотерапии позволило статистически значимо сократить продолжительность курса до  $38,5\pm 2,1$  нед по сравнению с контрольной группой, где этот период составил  $44,6\pm 2,2$  нед. Таким образом, сроки наступления благоприятного исхода были уменьшены на 6,1 нед ( $p=0,041$ ). Нежелательные реакции встречались у 24,1% пациентов, получавших Lzd и Bq. **Заключение.** Включение в режим химиотерапии множественно лекарственно устойчивого и преширокого лекарственно устойчивого ТБ Lzd и Bq позволяет уменьшить общую продолжительность курса до наступления благоприятного исхода.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственная устойчивость, противотуберкулезная терапия, линезолид, бедаквилин, хирургическое лечение, операционный материал

For citation: Suleimanov SZ, Sinitsyn MV. The use of linezolid and bedaquiline in patients with pulmonary tuberculosis in the postoperative period. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2025; 21 (1): 62–67. (In Russ.) EDN: MZPHKS. <https://doi.org/10.15275/ssmj2101062>

**Abstract.** Objective: to study the effectiveness of multidrug- and pre-extensively drug-resistant tuberculosis (TB) chemotherapy regimens with the inclusion of linezolid (Lzd) and bedaquiline (Bq) in operated patients for pulmonary TB. **Material and methods.** A non-randomized continuous single-center retrospective study of the data of 154 patients operated in NMRC PhPL for drug-resistant pulmonary tuberculosis in the period from 2018 to 2023 was performed. A comparative analysis of the effectiveness of chemotherapy regimens was carried out depending on the inclusion of new anti-tuberculosis drugs in it. **Results.** The proportion of adverse reactions in both observation groups when prescribing anti-tuberculosis drugs, excluding the use of Lzd and Bq, was comparable. Undesirable side effects were observed in 24.1% ( $n=21/87$ ) in group 1 and in 25.4% ( $n=17/67$ ) in group 2. The inclusion of Lzd and Bq in the postoperative chemotherapy regimen allowed a statistically significant reduction in the duration of the course to  $38.5\pm 2.1$  weeks compared with the control group, where this period was  $44.6\pm 2.2$  weeks. Thus, the timing of a favorable outcome was reduced by 6.1 weeks ( $p<0.05$ ). Adverse reactions occurred in 24.1% of patients treated with Lzd and Bq. **Conclusion.** The inclusion of Lzd and Bq in the multidrug- and pre-extensively drug-resistant TB chemotherapy regimen makes it possible to reduce the total duration of the course until a favorable outcome occurs.

**Keywords:** tuberculosis, drug resistance, anti-tuberculosis therapy, linezolid, bedaquiline, surgical treatment, surgical material

**Введение.** Эпидемическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в Российской Федерации в 2023 г. сохраняется стабильной по сравнению с 2022 г. Показатель заболеваемости ТБ, как и в 2022 г., остался на уровне 31,1 на 100 тыс. населения, смертность от ТБ в 2023 г. составила 3,8 на 100 тыс. населения. Тем не менее в России до настоящего времени сохраняется бремя распространения множественно лекарственно устойчивого (МЛУ) ТБ, определяемого как устойчивость микобактерии ТБ (МБТ) одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам (ПТП), и претириксимидо-лекарственно устойчивого (пре-ШЛУ) ТБ, характеризующегося устойчивостью МБТ к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без таковой в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону (Fq) [1, 2].

Появление штаммов микобактерий ТБ, устойчивых к наиболее эффективным лекарственным препаратам, является одной из основных проблем, препятствующих снижению распространения ТБ [3]. Существенная роль в повышении эффективности лечения лиц с МЛУ и пре-ШЛУ ТБ принадлежит применению новых ПТП. Внедрение последних в схемы лечения МЛУ и пре-ШЛУ ТБ предполагает в том числе использование препаратов, зарегистрированных для лечения других инфекций [4, 5].

Возможная туберкулоустойчивость линезолида (Lzd) предполагалась с момента его появления, что позже подтверждено эффективностью комбинированных схем, содержащих этот препарат [6]. В 2013 г. в России зарегистрирован бедаквилин (Bq) под торговым наименованием Сиртуро (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, ЛП-002281). Препарат включен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» и входит в Клинические рекомендации по лечению туберкулеза у взрослых, подготовленные Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров», и одобренных научно-практическим советом Минздрава России в качестве препарата для лечения МЛУ и пре-ШЛУ ТБ [2, 7]. Вместе с тем в некоторых предыдущих исследованиях изолятов МБТ с МЛУ и пре-ШЛУ сообщалось о появлении резистентности к Lzd и Bq с частотой от 1,0 до 10,8% [8–11].

Ведущая роль в эффективности лечения пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ ТБ принадлежит максимально быстрому выявлению его лекарственной чувствительности к ПТП. Резецированные участки легких — более информативный материал для последующей коррекции терапии, обеспечивающей персонализированный подход к лечению [12].

Актуальным является формирование режима химиотерапии в послеоперационный период с учетом результатов исследования наиболее информативного биологического материала и изучение эффективности и безопасности включения новых ПТП в комплексное лечение.

**Цель** — оценка эффективности режимов химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ ТБ с включением Lzd и Bq у оперированных больных по поводу ТБ легких.

**Материал и методы.** Для оценки эффективности химиотерапии в послеоперационный период и переносимости новых ПТП проведено нерандомизированное сплошное одноцентровое ретроспективное исследование.

В исследование включены 154 пациента с МЛУ и пре-ШЛУ ТБ, установленным по данным резекционного материала, которые были оперированы на базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Критерии включения:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- проведение резекций легкого различного объема в зависимости от клинической формы ТБ;
- обнаружение микобактерий ТБ с МЛУ и пре-ШЛУ в резекционном материале.

Критерий не включения:

- сопутствующая патология — ВИЧ-инфекция.

Формирование режимов химиотерапии ТБ у включенных в исследование пациентов осуществлялось на основе руководства актуальными на момент проведения терапии клиническими рекомендациями, в зависимости от результатов лабораторного исследования операционного материала и установления истинной лекарственной устойчивости МБТ, формы туберкулезного процесса, длительности предшествовавшей терапии и индивидуальной переносимости ПТП.

У всех пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ режим химиотерапии включал назначение ПТП 2-го ряда: левофлоксацина, моксифлоксацина, спарфлоксацина, канамицина, амикацина, капреомицина, циклосерина, теризидона, протионамида, этионамида, аминосалициловой кислоты, а также ПТП 1-го ряда: пиразинамида, этамбутола, стрептомицина при сохранении к ним индивидуальной чувствительности.

В соответствии с поставленной целью выделены 2 группы наблюдаемых пациентов:

1-я группа — больные, указанный режим химиотерапии которых был дополнен новыми ПТП — Lzd и Bq;

2-я группа — пациенты с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ, получавшие традиционную схему послеоперационной химиотерапии, которая не содержала назначения Lzd и Bq.

Сочетания и количество химиопрепаратов в обеих группах наблюдения определялись решением врачебной комиссии индивидуально в каждом случае. В интенсивной фазе режима химиотерапии назначали комбинацию препаратов, одновременно включающую 5–6 ПТП, в фазе продолжения — не менее 3 ПТП.

В 1-й группе основой режима считали Lzd (600 мг/сут перорально или внутривенно) и Bq (400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед, далее по 200 мг 3 раза в неделю), с добавлением циклосерина или теризидона в дозе 500–750 мг/сут в зависимости от массы тела. Следующим по частоте назначения был один из фторхинолонов, к которым сохранена чувствительность, при прочих равных условиях предпочтение отдавали моксифлоксацину. Это наиболее часто используемая комбинация ПТП, и она была назначена 70 (80,5%) пациентам. Для формирования эффективного режима химиотерапии к основной схеме добавляли 1–2 ПТП, к которым была сохранена чувствительность МБТ.

Таблица 1

Характеристика пациентов внутри групп наблюдения (n=154)

| Параметр                             |                                          | Группа наблюдения |              | p     |
|--------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|--------------|-------|
|                                      |                                          | 1-я (n=87)        | 2-я (n=67)   |       |
| Пол                                  | Мужской                                  | 42,5% (n=37)      | 55,2% (n=37) | 0,84  |
|                                      | Женский                                  | 57,5% (n=50)      | 44,8% (n=30) | 0,161 |
| Возраст, полных лет                  | 18–24                                    | 11,5% (n=10)      | 14,9% (n=10) | 0,384 |
|                                      | 25–44                                    | 62,1% (n=54)      | 64,2% (n=43) | 0,662 |
|                                      | 45–59                                    | 26,4% (n=23)      | 14,9% (n=10) | 0,127 |
|                                      | 60–65                                    | 0                 | 6% (n=4)     | —     |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> |                                          | 22,5              | 22,7         | 0,207 |
| Сопутствующие заболевания            | Вирусный гепатит В и/или С               | 13,8% (n=12)      | 10,5% (n=7)  | 0,705 |
|                                      | Хроническая обструктивная болезнь легких | 5,8% (n=5)        | 1,4% (n=1)   | 0,351 |
|                                      | Сахарный диабет                          | 14,9% (n=13)      | 14,9% (n=10) | 0,822 |
|                                      | Артериальная гипертензия                 | 4,5% (n=5)        | 4,5% (n=3)   | 0,989 |
| Вредные привычки                     | Курение                                  | 29,9% (n=26)      | 20,9% (n=14) | 0,282 |
|                                      | Алкоголизм                               | 5,8% (n=5)        | 4,5% (n=3)   | 0,989 |

Характеристика пациентов внутри групп наблюдения на основании критериев включения представлена в табл. 1.

В выделенных группах пациенты были сопоставимы по гендерному и возрастному составу.

Эффективным считалось лечение, по окончании которого больной был переведен в 3-ю группу или снят с диспансерного учета, при этом имелось стойкое отсутствие бактериовыделения, подтвержденное методом посева, а туберкулезный процесс был расценен как неактивный по клинко-рентгенологическим данным (благоприятный исход). Лечение считалось неэффективным (неблагоприятный результат), если у больного сохранялись или возобновились признаки активного туберкулезного процесса в течение изучаемого периода [2]. Длительность наблюдения за пациентами в обеих наблюдаемых группах составила от 2 до 5 лет.

В 1-й группе 96,5% (n=84/87) пациентов сняты с диспансерного учета или переведены в 3-ю группу наблюдения, 2 (2,3%) больных продолжают состоять на учете в 1-й группе диспансерного наблюдения. Рецидив туберкулезного процесса отмечен у 1 (1,1%) пациента через 2 года после завершения курса противотуберкулезной терапии.

Во 2-й группе 86,6% (n=58/67) пациентов были сняты с диспансерного учета или переведены в 3-ю группу наблюдения, 3 (4,5%) больных переведены в 2-ю группу. Рецидив заболевания в течение 1-го года после завершения курса химиотерапии отмечался у 6 (9%) пациентов через 8–11 мес.

Наиболее частыми клиническими формами ТБ в обеих группах были туберкулемы (включая множественные туберкулемы): 73,9% случаев в 1-й группе и 87,2% — во 2-й группе. Результаты обследования представлены в табл. 2.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» (2022) в данной работе нами выделялись МЛУ и пре-ШЛУ ТБ [2]. По спектру лекарственной устойчивости преобладали пациенты с МЛУ — в 1-й группе 77% (n=67) и во 2-й группе 85% (n=57) соответственно.

В обеих группах наблюдения была выполнена видеоассистированная торакоскопическая резекция легкого. Так, основным видом оперативного вмешательства были бисегментарные резекции — 57,5% (n=50/87) в 1-й группе и 49,3% (n=33/67) — во 2-й группе. Количество и объем выполненных хирургических вмешательств указаны в табл. 3.

Всего выполнено 154 операции, в 1-й группе — 87 резекций, во 2-й группе — 67 резекций.

В послеоперационный период наиболее частым осложнением в обеих группах наблюдения было замедленное расправление легкого, у 5 (5,7%) пациентов в 1-й группе и у 9 (13,4%) — во 2-й группе (p=0,17). Кроме того, в 1-й группе наблюдения у 1 пациента с кавернозным ТБ (КТБ) после лобэктомии возникло интраплевральное кровотечение и еще у 1 пациента с фиброзно-кавернозным ТБ (ФКТБ) — бронхоплевральный свищ после пневмонэктомии.

Во 2-й группе у 3 пациентов с КТБ произошло интраплевральное кровотечение после бисегментарной резекции и еще у 2 пациентов с ФКТБ был диагностирован бронхоплевральный свищ после пневмонэктомии.

Для оценки степени тяжести нежелательных реакций, развившихся на фоне химиотерапии по поводу ТБ, мы использовали критерии DMID (Division of Microbiology and Infection Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, США) и критерии токсичности Национального института рака (США) (Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0), которые были разработаны для клинических

Таблица 2

## Клинические формы туберкулеза и лекарственная устойчивость в группах наблюдения

| Параметр                            |                                     | Группа наблюдения, абс. (%) |            | p     |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|------------|-------|
|                                     |                                     | 1-я (n=87)                  | 2-я (n=67) |       |
| Клинические формы ТБ                | ФКТБ                                | 15 (17,2)                   | 8 (11,9)   | 0,492 |
|                                     | КТБ                                 | 8 (9,2)                     | 2 (3,0)    | 0,222 |
|                                     | Туберкулема (включая множественные) | 64 (73,6)                   | 57 (85,1)  | 0,054 |
| Лекарственная устойчи-<br>вость МБТ | МЛУ                                 | 67 (77,0)                   | 57 (85,1)  | 0,145 |
|                                     | Пре-ШЛУ                             | 20 (23,0)                   | 10 (15,0)  | 0,295 |

Таблица 3

## Объем и характер выполненных оперативных вмешательств в двух группах

| Вид и характер операции |             | Группа наблюдения, абс. (%) |            | p     |
|-------------------------|-------------|-----------------------------|------------|-------|
|                         |             | 1-я (n=87)                  | 2-я (n=67) |       |
| Лобэктомия              | ФКТБ        | 1 (1,1)                     | 4 (6,0)    | 0,033 |
|                         | КТБ         | 3 (3,4)                     | 1 (1,5)    | 0,806 |
|                         | Туберкулемы | 7 (8,0)                     | 10 (14,9)  | 0,107 |
| Пневмонэктомия          | ФКТБ        | 8 (9,2)                     | 2 (3,0)    | 0,222 |
| Сегментарные резекции   | ФКТБ        | —                           | 2 (3,0)    | —     |
|                         | Туберкулемы | 11 (12,6)                   | 11 (16,4)  | 0,37  |
| Бисегментарные резекции | ФКТБ        | 3 (3,4)                     | —          | —     |
|                         | КТБ         | 3 (3,4)                     | —          | —     |
|                         | Туберкулемы | 44 (50,6)                   | 31 (46,3)  | 0,713 |
| Комбинированные         | ФКТБ        | 2 (2,3)                     | —          | —     |
|                         | Туберкулемы | 5 (5,7)                     | 6 (9,0)    | 0,279 |

Таблица 4

## Длительность противотуберкулезной терапии в послеоперационный период

| Показатель                | Группа наблюдения |           |            |           |
|---------------------------|-------------------|-----------|------------|-----------|
|                           | 1-я               |           | 2-я        |           |
|                           | m (SD)            | 95% ДИ    | m (SD)     | 95% ДИ    |
| Длительность терапии, нед | 38,5 (2,1)        | 34,4–42,5 | 44,6 (2,2) | 40,3–48,9 |
| p                         | 0,041             |           |            |           |

Примечание. m — среднее значение, SD — стандартное отклонение, ДИ — доверительный интервал.

исследований антибиотиков и противоопухолевых препаратов [13, 14].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS Statistics Base 27.0. Нормальность распределения проверена с помощью теста Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Сравнительный анализ категориальных переменных выполнен с применением критерия  $\chi^2$  либо точного теста Фишера;  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. При сравнении качественных признаков для связанных совокупностей по критерию  $\chi^2$  применяли тест Мак-Немара, для независимых выборок использовали критерий Краскела — Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони; различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Проведено сравнение длительности химиотерапии в послеоперационный период до наступления благоприятного исхода между 2 группами наблюдения; данные сравнения исследуемых групп представлены в табл. 4. Длительность применения ПТП проводили в соответствии с решением врачебной комиссии фтизиатрической службы по месту жительства/прикрепления пациента согласно требованиям клинических рекомендаций по лечению ТБ.

Как видно из табл. 4, при включении в послеоперационную химиотерапию Lzd и Bq длительность курса была статистически меньше на 38,5 (2,1) нед ( $p < 0,05$ ) по сравнению со 2-й группой — 44,6 (2,2) нед, что на 6,1 нед меньше.

Доля развития побочных реакций в обеих группах наблюдения при назначении ПТП без учета

Таблица 5

**Доля развития нежелательных реакций на проводимую противотуберкулезную терапию  
без учета применения Lzd и Bq**

| Нежелательные реакции                | Группа наблюдения, абс. (%) |           | p     |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------|-------|
|                                      | 1-я                         | 2-я       |       |
| Токсический гепатит                  | 10 (11,5)                   | 7 (10,45) | 0,957 |
| Ототоксичность                       | 2 (5,75)                    | 3 (4,48)  | 0,989 |
| Токсико-аллергическая реакция        | 13 (14,95)                  | 8 (11,94) | 0,763 |
| Артралгия                            | 7 (8,05)                    | 6 (8,96)  | 0,622 |
| Диспепсические расстройства          | 9 (10,35)                   | 8 (11,94) | 0,567 |
| Токсический неврит зрительного нерва | 1 (1,1)                     | 3 (4,48)  | 0,072 |
| Гипотония                            | 1 (1,1)                     | 3 (4,48)  | 0,072 |
| Ангионевротический отек              | 3 (3,5)                     | 1 (1,5)   | 0,806 |

применения Lzd и Bq была сопоставима. Нежелательные побочные реакции отмечались у 24,1% ( $n=21/87$ ) в 1-й группе и у 25,4% ( $n=17/67$ ) — во 2-й группе. В табл. 5 показана частота развития побочных реакций на проводимую противотуберкулезную терапию.

Развитие нежелательных побочных реакций на применение препаратов 1-го и 2-го ряда у получавших терапию пациентов статистически значимо не отличалась в обеих группах сравнения.

Вместе с тем назначение Lzd и Bq сопровождалось развитием специфичных для данных препаратов нежелательных реакций. Так, при приеме Lzd у пациентов в 6,9% ( $n=6$ ) случаев выявлена миелосупрессия, в 8% ( $n=7$ ) — периферическая нейропатия. Назначение Bq у 9,2% ( $n=8$ ) пациентов сопровождалось увеличением интервала QT более чем на 60 мсек по сравнению с исходным значением. Увеличение QT по сравнению с исходным уровнем на 30–60 мсек наблюдалось у 46,2% пациентов в группе, принимавшей Bq, по сравнению с 28,1% пациентов в группе контроля, при этом не превышая физиологической нормы. Показатель удлинения QT по сравнению с исходным уровнем увеличивался в течение первых 18 нед лечения, оставался стабильным до 24 нед, а затем постепенно снижался. В 11,5% ( $n=10$ ) случаев у пациентов 1-й группы также выявлена боль за грудиной. Отмеченные нежелательные побочные реакции были устранимы без снижения дозировки или отмены ПТП.

В 1-й группе 85 (97,8%) пациентов сняты с диспансерного учета или переведены в 3-ю группу наблюдения, 1 (1,1%) больной продолжает состоять на учете в 1-й группе диспансерного наблюдения. Рецидив туберкулезного процесса отмечен у 1 пациента (1,1%) через 2 года после завершения курса противотуберкулезной терапии.

Во 2-й группе 62 (92,5%) пациента были сняты с диспансерного учета или переведены в 3-ю группу наблюдения, 3 (4,5%) больных переведены в 2а-группу. Рецидив заболевания в течение 1-го года после завершения курса химиотерапии отмечался у 2 (3%) пациентов через 8 и 11 мес соответственно.

**Обсуждение.** Несмотря на большое число используемых ПТП, эффективное лечение МЛУ и пре-ШЛУ ТБ до сих пор представляет важную медицинскую проблему [7]. Низкая терапевтическая эффективность схем лечения МЛУ и пре-ШЛУ ТБ делает более очевидным успех от применения Lzd и Bq,

чем у пациентов с ТБ, чувствительным к лекарственным препаратам 1-й линии ПТП [16]. Таким образом, назначение этиотропной терапии у пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ ТБ должно быть персонализированным — с учетом эффективности и переносимости ПТП [17].

Включение Lzd и Bq в схему постоперационной химиотерапии позволило статистически значимо сократить продолжительность курса до  $38,5 \pm 2,1$  нед по сравнению с контрольной группой, где этот период составил  $44,6 \pm 2,2$  нед. Таким образом, сроки наступления благоприятного исхода были уменьшены на 6,1 нед ( $p < 0,041$ ).

Более высокая терапевтическая эффективность свидетельствуют о том, что сочетание Lzd и Bq с оптимизированным режимом лечения будет способствовать повышению приверженности лечению и позволит сократить частоту развития нежелательных побочных реакций и возникновения рецидивов туберкулезного процесса.

Важным аспектом химиотерапии, помимо ее длительности, является хорошая переносимость препаратов. Развитие побочных эффектов может привести к снижению применяемой дозы или к полной отмене препаратов [16, 17].

Нежелательные реакции 1-й степени при сочетанном применении Lzd и Bq отмечены в 24,1% ( $n=21$ ) случаев, хорошо корректировались медикаментозно и не приводили к сокращению дозировки или отмене препаратов. Данные нашего исследования согласуются с проведенными работами других авторов: совместное назначение Lzd и Bq являлось достаточно безопасным и обладало незначительными токсическими воздействиями, которые подвергались корректровке без изменения дозировки препаратов [7, 18]. Наряду с этим в других исследованиях развитие нежелательных явлений было отмечено в течение первых 12 нед исследования. Так, о нежелательных реакциях 2-й и 3-й степеней сообщили от 5,6 до 20,5% пациентов, что приводило к необходимости снижения дозировки или отмене ПТП [15].

Вместе с тем приведенные данные исследований были получены у пациентов, получавших консервативное лечение, в том числе в сочетании с бронхообструкцией.

Таким образом, поставленных целей в химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ ТБ удалось достичь благодаря своевременной коррекции режима лечения с учетом результатов исследования более информативного биологического материала. Персонализированный

подход в оптимизации противотуберкулезной терапии с совместным назначением Lzd и Bq отвечал ожидаемым критериям безопасности и эффективности.

#### Выводы:

1. Включение в режим химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ ТБ Lzd и Bq позволяет уменьшить общую продолжительность курса до наступления благоприятного исхода на 6,1 нед ( $p=0,041$ ).

2. Применение в послеоперационной химиотерапии Lzd и Bq является эффективным и безопасным. Нежелательные реакции встречались у 24,1% пациентов, хорошо корректировались медикаментозно и не приводили к сокращению дозировки или отмене препаратов.

**Вклад авторов.** Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### References (Список источников)

1. Vasileva IA, Sterlikov SA, Testov VV, et al. Resursy i dejatel'nost protivotuberkuljoznych organizacij Rossijskoj Federacii v 2022–2023 gg. Moscow: RIO CNIIOIZ, 2024. 94 p. (In Russ.) Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В. и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022–2023 гг. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2024. 94 с.
2. Tuberculosis in adults. Clinical recommendations. Russian Society of Phthisiologists. Moscow, 2022. 151 p. (In Russ.) Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Российское общество фтизиатров. М., 2022. 151 с.
3. Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, et al. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. Tuberculosis and Lung Diseases. 2017;95 (6):9–21. (In Russ.) Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2017;95 (6):9–21. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21
4. Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P, et al. Tuberculosis advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. Lancet Infect Dis. 2016;16 (4):e34–46. DOI:10.1016/S1473-3099(16)00070-0
5. Tiberi S, Muñoz-Torrico M, Duarte R, et al. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. Pulmonology. 2018;24 (2):86–98. DOI:10.1016/j.rppnen.2017.10.009
6. Lee M, Cho SN, Barry CE, et al. Linezolid for XDR-TB-final study outcomes. N Engl J Med. 2015;373 (3):290–1. DOI:10.1056/NEJMc1500286
7. Ruzanov DJu, Skrajagina EM, Bujnevich IV, et al. Novye shemy i novye preparaty v lechenii tuberkuleza: shagaem v nogu? Klinicheskaa Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya. 2021;23 (1):27–42. (In Russ.) Рузанов Д.Ю., Скрагина Е.М., Буйневич И.В. и др. Новые схемы и новые препараты

в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23 (1):27–42. DOI:10.36488/cmac.2021.1.27-42

8. Zhang S, Chen J, Cui P, et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutations associated with reduced susceptibility to linezolid. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60 (4):2542–4. DOI:10.1128/AAC.02941-15

9. Zhang Z, Pang Y, Wang Y, et al. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with linezolid resistance in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in China. Int J Antimicrob Agents. 2014;43 (3):231–5. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2013.12.007

10. Richter E, Rüscher-Gerdes S, Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51 (4):1534–6. DOI:10.1128/AAC.01113-06

11. Peretokina IV, Krylova LY, Antonova OV, et al. Reduced susceptibility and resistance to bedaquiline in clinical *M. tuberculosis* isolates. J Infect. 2020;80 (5):527–35. DOI:10.1016/j.jinf.2020.01.007

12. Belousova KV, Umpeleva TV, Ereemeeva NI, et al. Drug susceptibility and genotype affinity of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from surgical specimens of pulmonary tuberculosis patients. Tuberculosis and Lung Diseases. 2019;97 (7):11–7. (In Russ.) Белоусова К.В., Умпелева Т.В., Еремеева Н.И. и др. Лекарственная чувствительность и генотипическая принадлежность *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов легких больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2019;97 (7):11–7. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-7-11-17

13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. National Cancer Institute, 2017. URL: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf) (1 Dec 2024).

14. Division of microbiology and infection diseases (DMID) adult toxicity table — DRAFT. Microbiology and infectious diseases clinical research policies, guidance, and tools. National institute of allergy and Infectious diseases. Bethesda, 2007. URL: <https://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMID-ClinRsrch/Documes/dmidadulttox.pdf> (12 Dec 2024).

15. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2009;360 (23):2397–405. DOI:10.1056/NEJMoa0808427

16. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022;387 (9):810–23. DOI:10.1056/NEJMoa2119430

17. Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2016;47 (2):564–74. DOI:10.1183/13993003.00724-2015

18. Konovalova NM, Odinetz VS, Vasilenko TI, et al. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. Tuberculosis and Lung Diseases. 2017;95 (12):49–53. (In Russ.) Коновалова Н.М., Одинаев В.С., Василенко Т.И. и др. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2017;95 (12):49–53. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53

Статья поступила в редакцию 04.12.2024; одобрена после рецензирования 20.01.2025; принята к публикации 20.02.2025. The article was submitted 04.12.2024; approved after reviewing 20.01.2025; accepted for publication 20.02.2025.

#### Информация об авторах:

**Сармат Зелимханович Сулейманов** — специалист центра общей инфектологии, [sarmat\\_suleimanov@vk.com](mailto:sarmat_suleimanov@vk.com), ORCID 0009-0009-7375-5758; **Михаил Валерьевич Синицын** — профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета, доктор медицинских наук; заместитель главного врача по хирургии, [SinitsynMV@nmrc.ru](mailto:SinitsynMV@nmrc.ru), ORCID 0000-0001-8951-5219.

#### Information about the authors:

**Sarmat Z. Suleimanov** — Specialist of the Center for General Infectology, [sarmat\\_suleimanov@vk.com](mailto:sarmat_suleimanov@vk.com), ORCID 0009-0009-7375-5758; **Mikhail V. Sinitsyn** — Professor of the Department of Phthisiology of the Faculty of Medicine, DSc; Deputy Director for Surgery, [SinitsynMV@nmrc.ru](mailto:SinitsynMV@nmrc.ru), ORCID 0000-0001-8951-5219.