

УДК 616.24–002.592;616.24–002.555
EDN: OISTUQ
<https://doi.org/10.15275/ssmj2102187>

Оригинальная статья

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИНЕЗОЛИДА И БЕДАКВИЛИНА У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ О МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

С. З. Сулейманов, М. В. Синецын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

RESULTS OF INCORPORATING NEW ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS INTO CHEMOTHERAPY REGIMENS IN PATIENTS OPERATED FOR MULTI-DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

S. Z. Suleimanov, M. V. Sinitsyn

National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow, Russia
Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Для цитирования: Сулейманов С. З., Синецын М. В. Результаты включения новых противотуберкулезных препаратов в режимы химиотерапии у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью. Саратовский научно-медицинский журнал. 2025; 21 (2): 187–193. EDN: OISTUQ. <https://doi.org/10.15275/ssmj2102187>

Аннотация. Цель: оценить результаты комплексного лечения пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ), при включении в режимы химиотерапии линезолида и бедаквилина. **Материал и методы.** Выполнено нерандомизированное сплошное одноцентровое ретроспективное исследование 114 пациентов, оперированных в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в период с 2018 по 2022 г. Проведен сравнительный анализ эффективности режимов химиотерапии у пациентов с ограниченными и распространенными формами ТБ. **Результаты.** У 41,6% ($n=32/77$) пациентов с туберкулезом и у 18,9% ($n=7/37$) с фиброзно-кавернозным туберкулезом выявлен статистически значимый больший спектр ЛУ МБТ при исследовании резекционных образцов по сравнению с инспираторными материалами ($p=0,03$). Включение линезолида и бедаквилина в режим химиотерапии у пациентов с МЛУ ТБ привело к сокращению сроков послеоперационного лечения в среднем на $14,0\pm 1,3$ и $11,1\pm 4,5$ нед при ограниченных формах и на $14,8\pm 3,2$ и $14,9\pm 3,7$ нед — при распространенных формах ТБ в сравнении со схемами химиотерапии, не включающими данные препараты. **Заключение.** Добавление новых противотуберкулезных препаратов, таких как линезолид и бедаквилин, к схеме химиотерапии для пациентов с МЛУ ТБ позволит сократить продолжительность лечения как при ограниченных, так и при распространенных формах заболевания.

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

For citation: Suleimanov SZ, Sinitsyn MV. Results of incorporating new anti-tuberculosis drugs into chemotherapy regimens in patients operated for multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2025; 21 (2): 187–193. (In Russ.) EDN: OISTUQ. <https://doi.org/10.15275/ssmj2102187>

Abstract. Objective: to evaluate the outcomes of comprehensive treatment in patients who underwent surgery for pulmonary tuberculosis with multidrug resistance, with the inclusion of linezolid and bedaquiline in chemotherapy regimens. **Material and methods.** A non-randomized, continuous, single-center retrospective study was conducted involving 114 patients who underwent surgery at the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia between 2018 and 2022. A comparative analysis of the effectiveness of chemotherapy regimens was carried out in patients with localized and extensive tuberculosis forms. **Results.** In 41.6% ($n=32/77$) of patients with tuberculosis and in 18.9% ($n=7/37$) with fibrous-cavernous tuberculosis, a statistically significantly higher spectrum of MBT was detected in the study of resection samples compared with inspiratory materials ($p=0.03$). The inclusion of linezolid and bedaquiline in the chemotherapy regimen in MDR-TB patients led to a reduction in the duration of postoperative treatment by an average of 14.0 ± 1.3 and 11.1 ± 4.5 weeks in limited forms and by 14.8 ± 3.2 and 14.9 ± 3.7 weeks in common forms of TB, compared with chemotherapy regimens that do not include these drugs. **Conclusion.** The addition of novel anti-tuberculosis drugs such as linezolid and bedaquiline to the chemotherapy regimen for patients with multidrug-resistant tuberculosis can reduce the duration of treatment for both localized and extensive forms of the disease.

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

Введение. Появление штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), устойчивых к противотуберкулезным препаратам (ПТП), является одной из основных проблем, препятствующих снижению темпов распространения туберкулеза [1]. Несмотря на тенденцию к снижению числа больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ и ЛУ ТБ) в России, по данному показателю наша страна

остается в числе регионов с высоким бременем МЛУ ТБ. В 2023 г. на 5 стран пришлось более ½ от общего числа случаев МЛУ ТБ в мире: Индия (27%), Российская Федерация (7,4%), Индонезия (7,4%), Китай (7,3%) и Филиппины (7,2%) [2].

Пациенты с туберкулезом легких, в микробном пейзаже которых достоверная МЛУ не была выявлена при исследовании инспираторного материала, могут длительно получать лечение ПТП 1-й линии без терапевтического эффекта [3].

Рост числа пациентов с распространенными формами туберкулеза, связанными с МЛУ, увеличивает

Ответственный автор — Сармат Зелимханович Сулейманов
Corresponding author — Sarmat Z. Suleimanov
E-mail: sarmat_suleimanov@vk.com

необходимость в хирургических методах лечения в случаях, когда невозможно добиться излечения только консервативным путем [4]. Проведение оперативного лечения — важный этап комплексной терапии пациентов с МЛУ ТБ наряду с химиотерапией (ХТ). При этом исследование операционного материала позволяет выявить возбудителя и установить его ЛУ [5], что является основным условием персонализированного подхода к ХТ, который позволит достичь необходимого терапевтического эффекта [4, 6].

Оптимальный режим ХТ предполагает включение препаратов, которые отличаются высокой эффективностью при уменьшении ожидаемой длительности лечения, обладают фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность при пероральном приеме, характеризуются хорошей переносимостью при применении [7–9].

В последние годы широкое распространение во фтизиатрической практике получило применение новых ПТП: линезолида (Lzd) и бедаквилина (Bq). Исследования ряда авторов показали высокую терапевтическую эффективность данных препаратов у пациентов с МЛУ ТБ [10].

В связи с этим представляется важным изучение эффективности режимов ХТ с включением в них Lzd и Bq в сочетании с оперативным лечением.

Цель — оценить результаты комплексного лечения пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких с МЛУ ТБ, при включении в режимы ХТ Lzd и Bq.

Материал и методы. Дизайн исследования: когортное нерандомизированное сплошное одноцентровое ретроспективное исследование. В исследование включены 114 пациентов с МЛУ ТБ, выявленным по данным инспираторного и/или резекционного материалов, оперированных на базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в период с 2018 по 2022 г.

Критерии включения:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- форма туберкулезного процесса — туберкулема легких или фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ);
- проведение резекций легкого различного объема;
- обнаружение МБТ с МЛУ в инспираторном и/или резекционном материалах.

Критерий не включения:

- наличие ВИЧ-инфекции.

Согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых» (2022) (актуальным на момент включения пациентов в исследование) в данной работе термин МЛУ определялся как устойчивость МБТ одновременно к изониазиду (H) и рифампицину (R), независимо от наличия устойчивости к другим ПТП.

Для решения поставленной цели нами выделено 6 групп наблюдения.

Пациенты с туберкулемами:

Ia-группа — режим ХТ у которых включал Lzd и/или Bq на дооперационном и постоперационном этапах;

Ila-группа — режим ХТ которых содержал назначение Lzd и/или Bq только в послеоперационный период;

IIla-группа — режим ХТ которых не включал назначения Lzd и Bq на всех этапах химиотерапии.

Пациенты с ФКТ:

Ib-группа — режим ХТ которых включал Lzd и/или Bq на дооперационном и постоперационном этапах;

IIb-группа — режим ХТ которых содержал назначение Lzd и/или Bq только в послеоперационный период;

IIIb-группа — режим ХТ которых не включал назначения Lzd и Bq на всех этапах ХТ.

Каждому пациенту проведено сравнение ЛУ МБТ, выделенных в инспираторном образце и резекционном материале. Инспираторный образец забирали за 4–7 дней до операции, резекционный материал получали во время операции. Исследование проводили, используя молекулярно-генетические методы.

Количество ПТП и их сочетания во всех группах наблюдения определялись решением врачебной комиссии в каждом случае индивидуально в зависимости от ЛУ, клинической ситуации, предшествующей ХТ, коморбидного фона и переносимости ПТП. Существенных различий в перечне назначаемых препаратов среди пациентов всех групп не было. В интенсивной фазе режима ХТ назначали комбинацию препаратов, одновременно включавшую 5–6 ПТП, в фазе продолжения ХТ назначали не менее 3 ПТП.

Таблица 1

Характеристика пациентов с туберкулемами легких в группах наблюдения

Параметр		Группа наблюдения, абс. (%) *			p
		Ia (n=25)	Ila (n=24)	IIla (n=28)	
Пол	Мужской	12 (48,0)	10 (41,6)	14 (50,0)	>0,05
	Женский	13 (52,0)	14 (58,4)	14 (50,0)	
Возраст, полных лет	18–24	1 (4,0)	6 (25,0)	5 (17,9)	
	25–44	16 (64,0)	14 (58,3)	19 (67,9)	
	45–59	8 (32,0)	4 (16,7)	4 (14,3)	
ИМТ, кг/м ²		22,5	22,7	22,1	
Сопутствующие заболевания	Вирусный гепатит типа B и/или C	3 (12,0)	4 (16,7)	6 (21,4)	
	ХОБЛ	2 (8,0)	2 (8,3)	3 (10,7)	
	СД	4 (16,0)	6 (25,0)	5 (17,9)	
Вредные привычки	Курение	7 (28,0)	8 (33,3)	7 (25,0)	
	Алкоголизм	1 (4,0)	2 (8,3)	2 (7,1)	

*Кроме строки «ИМТ».

Таблица 2

Характеристика пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом внутри групп наблюдения

Параметр		Группа наблюдения, абс. (%) *			p
		Iб (n=13)	IIб (n=12)	IIIб (n=12)	
Пол	Мужской	9 (69,2)	8 (66,7)	9 (75,0)	>0,05
	Женский	4 (30,8)	4 (33,3)	3 (25,0)	
Возраст, полных лет	18–24	2 (15,4)	1 (8,3)	2 (16,7)	
	25–44	8 (61,5)	8 (66,7)	7 (58,3)	
	45–59	3 (23,1)	3 (25,0)	3 (25,0)	
ИМТ, кг/м ²		25,4	21,7	24,4	
Сопутствующие заболевания	Вирусный гепатит типа В и/или С	2 (15,4)	2 (16,7)	2 (16,7)	
	ХОБЛ	1 (7,7)	1 (8,3)	2 (16,7)	
	СД	3 (23,1)	2 (16,7)	4 (33,3)	
	Артериальная гипертензия	2 (15,4)	1 (8,3)	1 (8,3)	
Вредные привычки	Курение	4 (30,8)	3 (25,0)	4 (33,3)	
	Алкоголизм	1 (7,7)	1 (8,3)	2 (16,7)	

*Кроме строки «ИМТ».

Характеристика пациентов внутри групп сравнения представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы наблюдения пациентов с туберкулемами легких сопоставимы по половому и возрастному составу. Во всех группах преобладали пациенты 25–44 лет. Статистически значимых различий по показателю индекса массы тела (ИМТ) среди групп наблюдения не выявлено. Сопутствующие заболевания: вирусные гепатиты В и С, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет (СД) были отмечены у 32% (8) пациентов Ia-группы, у 33,3% (8) пациентов IIa-группы и у 35,7% (10) пациентов IIIa-группы. Количество пациентов с наличием вредных привычек в группах наблюдения было сопоставимо, в каждой группе отмечалось более ¼ случаев активного табакокурения.

Данные, представленные в табл. 2, демонстрируют, что пациенты с ФКТ в группах наблюдения также не имели значительных отличий по половому и возрастному составу. В каждой группе преобладали пациенты в возрасте от 25 до 44 лет. Статистически значимых различий в ИМТ между группами также не выявлено. Сопутствующие заболевания (вирусные гепатиты В и С, ХОБЛ, СД и артериальная гипертензия) зафиксированы у 40,5% (15/37) пациентов с ФКТ, из них в Ib-группе, у 38,5% (5/13) пациентов, во IIб-группе — у 33,3% (4/12) и у 50% (6/12) пациентов из IIIб-группы. Распространенность вредных привычек среди пациентов в этих группах также была сопоставимой.

По спектру резистентности МБТ при поступлении на этап оперативной помощи среди пациентов с туберкулемами преобладали лица с установленной МЛУ ТБ — 53,2% (41/77), реже встречались пациенты с лекарственно чувствительным ТБ — 29,9% (23/77). В группах пациентов с ФКТ у всех была выявлена МЛУ МБТ при исследовании инспираторного материала.

Пациентам во всех группах наблюдения в плановом порядке проведена видеоассистированная торакоскопическая резекция легкого, в Ia-, Ib-, Iv-группах — бисегментарная резекция, во IIa-группе — 8 (61,5%) пневмонэктомия, 4 (30,8%) лобэктомия

и 1 (7,7%) бисегментарная резекция. Во IIб-группе было произведено 3 (25%) лобэктомии, 3 (25%) пневмонэктомии и 6 (50%) бисегментарных резекций. Во IIв-группе было выполнено 10 (83,3%) лобэктомий и 2 (16,7%) пневмонэктомии.

Этап операционного лечения во всех случаях проводили в связи с отсутствием клинико-рентгенологической динамики, несмотря на применяемую ХТ, с учетом актуальных клинических рекомендаций.

Пациенты Ia и Ib-групп получали новые ПТП согласно инструкции по их применению. Вq пациентам обеих групп назначался в течение не менее 12 нед до момента оперативного лечения.

Согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых», эффективным считалось лечение, по окончании которого пациент был переведен в III группу диспансерного учета или снят с него, при этом было отмечено стойкое отсутствие бактериовыделения, подтвержденное бактериологическим методом, а туберкулезный процесс по клинико-рентгенологическим данным был расценен как неактивный (благоприятный исход). Лечение считалось неэффективным, если у больного сохранялись или возобновились признаки активного туберкулезного процесса в течение периода наблюдения (неблагоприятный результат). Результаты лечения были определены в каждом случае индивидуально, согласно решению врачебной комиссии по месту жительства/прикрепления пациентов.

Данные о послеоперационном курсе ХТ получены из Федерального регистра больных туберкулезом и по результатам персонализированных запросов в медицинские организации по месту жительства/прикрепления пациентов. Длительность наблюдения за пациентами в обеих наблюдаемых группах составила 2 г.

Обработка и анализ полученных данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 27.0 с использованием методов описательной и аналитической статистики. Доверительные интервалы для частот рассчитывали с применением биномиального распределения. Для оценки различий средних значений между сравниваемыми группами применяли однофакторный дисперсионный анализ

(ANOVA). Количественные показатели, соответствующие нормальному распределению, представляли в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение. Проверку на нормальность распределения осуществляли с применением критерия Колмогорова — Смирнова. При сравнении различий качественных признаков для независимых выборок использовали критерий Краскела — Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони. Во всех статистических процедурах различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Чаще всего послеоперационный период у обследованных пациентов был неосложненным. В редких случаях в ранний послеоперационный период наблюдалось замедленное расправление легкого — в Ia-группе наблюдения у 3 пациентов, во IIa-группе — у 2 и в IIIa-группе — у 5 больных. Кроме того, в Ib-группе наблюдения у 1 пациента после лобэктомии возникло интраплевральное кровотечение, у 1 больного после пневмонэктомии развился бронхоплевральный свищ. В IIb-группе у 3 пациентов было отмечено интраплевральное кровотечение после бисегментарной резекции, у 2 больных после пневмонэктомии был диагностирован бронхоплевральный свищ. Указанные осложнения во всех случаях были устранены.

В наблюдаемых группах нами было проведено сравнение длительности ХТ в пред- и послеоперационный периоды. Продолжительность терапии пациентов до оперативного вмешательства представлена в табл. 3.

Статистически значимой разницы в длительности предоперационной ХТ не отмечено: в Ia-группе наблюдения курс продолжался в среднем 31,6 нед, во IIa-группе данный показатель составил 25,3 нед, а в IIIa-группе — 29,6 нед. Длительность ХТ до операции у пациентов с ФКТ также была сопоставима в разных группах и составила в Ib-группе — 45,1 нед, во IIb-группе — 45,6 нед и в IIIb-группе — 46,8 нед.

Таким образом, предоперационная подготовка в группах наблюдения не имела отличительных особенностей у пациентов с ограниченными и распространенными формами туберкулеза легких.

На следующем этапе проведен анализ данных лабораторного исследования спектра ЛУ в инспираторном и резекционном материалах у пациентов во всех группах. При этом несовпадение спектра ЛУ МБТ было выявлено у 32 пациентов с туберкулемами и у 7 пациентов с ФКТ.

По данным исследования резекционного материала у пациентов с туберкулемами расширение спектра ЛУ МБТ с дополнительно выявленной резистентностью к фторхинолонам отмечалось у 8% (2/25) человек в Ia-группе, у 8,3% (2/24) — во IIa-группе и у 17,8% (5/28) — в IIIa-группе. У пациентов с ФКТ спектр ЛУ МБТ был более широким у 15,4% (2/13) человек Ib-группы, у IIb — 33,3% (4/12) и у 8,3% (1/12) пациентов IIIb-группы. Впервые выявленная МЛУ МБТ была зарегистрирована у 45,8% (11/24) пациентов IIa-группы и у 42,9% (12/28) IIIa-группы.

Таким образом, выявленные различия спектра ЛУ связаны с формой ТБ: расширение спектра ЛУ регистрировалось у пациентов с туберкулемами в 41,6% случаев, тогда как у пациентов с ФКТ — только у 18,9% ($p=0,03$).

Благодаря результатам исследования резекционного материала установленная скрытая ЛУ

позволила скорректировать режим ХТ в послеоперационный период.

На следующем этапе нами проведено сопоставление продолжительности послеоперационной ХТ до наступления благоприятного исхода в группах наблюдения. Длительность этиотропной терапии в послеоперационный период представлена в табл. 4.

Длительность послеоперационной ХТ пациентов в Ia, Ib и IIa, IIb-группах, курс которых включал применение Lzd и/или Bq, была статистически значительно меньше, чем в IIIa- и IIIb-группах, не получавших данных препаратов. Включение новых ПТП в режим ХТ позволило сократить сроки послеоперационной терапии на 14,0 и 11,1 нед в Ia- и IIa-группах наблюдения, и на 14,8 и 14,9 нед в Ib- и IIb-группах соответственно.

Полный курс ХТ у пациентов с ограниченными формами ТБ был меньше по длительности, чем у пациентов с распространенными формами ТБ. Так, разница между продолжительностью курса ХТ среди пациентов, получавших новые ПТП на обоих этапах, принимавших Lzd и/или Bq только после операции, а также не получавших их вовсе, составила соответственно 24,89, 25,2 и 29,31 нед.

При проведении ХТ нежелательные побочные реакции (НПР) были отмечены у 36% (9/25) в Ia-группе, у 33,3% (8/24) во IIa-группе и у 42,9% (12/28) в IIIa-группе. У пациентов с ФКТ НПР выявлены у 38,5% (5/13) в Ib-группе, у 33,3% (4/12) во IIb-группе и у 50% (6/12) пациентов IIIb-группы. Неспецифический характер зарегистрированных НПР не позволил четко идентифицировать в составе комплексной ХТ «препарат-виновник», непосредственно их вызвавший. Наиболее частыми НПР были гастроинтестинальные проявления и артралгии — 26% (30/114) и 18,4% (21/114) соответственно. Все НПР во всех группах наблюдения купировались назначением патогенетической терапии и не приводили к снижению дозировки или к отмене препаратов.

По окончании периода наблюдения все пациенты в группах были сняты с диспансерного учета или переведены в III группу. При этом среди пациентов IIIa-группы у 17,9% (5/28) зарегистрированы случаи рецидива туберкулезного процесса, у 3 пациентов — до 1 г. после завершения курса ХТ, у 2 пациентов — спустя более 1,5 г.

У 35% (27/77) Ia- и Ib-группах и у 43,2% (16/37) во IIa- и IIb-группах пациентов зарегистрированы остаточные изменения в пределах 2–3 сегментов легких в виде плевральных наслоений, мелких (до 1 см), плотных и обызвествленных очагов, а также ограниченного фиброза.

Обсуждение. Повышение эффективности комплексного лечения МЛУ ТБ представляется до сих пор не решенным вопросом. Быстрое развитие ЛУ МБТ к назначаемой ПТП побуждает к постоянному поиску более эффективных препаратов и их сочетаний в курсе ХТ [12–14]. Вместе с тем нередко выявление МЛУ МБТ затруднено в виду различий ЛУ штаммов МБТ, выделенных у пациентов из разных биологических материалов. Более достоверным биологическим материалом для верификации ЛУ МБТ является резекционный материал [4, 14, 15].

Появление МЛУ МБТ может быть связано с естественным изменением природных свойств бактериальной клетки, а также возникать в результате селективного действия применяемых антибактериальных препаратов. Недостаточная приверженность терапии, приводящая к нарушению длительности приема

Таблица 3

Длительность противотуберкулезной терапии в предоперационный период

Группа наблюдения	Показатель	Длительность терапии до операции, нед	<i>p</i>
Ia (n=25)	M±SD	31,6±15,3	0,212
	95% ДИ	25,3–37,9	
IIa (n=24)	M±SD	28,7±19,1	
	95% ДИ	20,6–36,7	
IIIa (n=28)	M±SD	29,6±12,0	
	95% ДИ	24,9–34,3	
Iб (n=13)	M±SD	45,1±14,7	0,85
	95% ДИ	36,2–53,9	
IIб (n=12)	M±SD	45,6±14,9	
	95% ДИ	36,1–55,0	
IIIб (n=12)	M±SD	46,8±27,7	
	95% ДИ	29,2–64,4	

Таблица 4

Длительность этиотропной терапии в послеоперационный период

Группа наблюдения	Показатель	Длительность терапии после операции, нед	<i>p</i>
Ia (n=25)	M±SD	30,3±13,9	$p_{Ia-IIa}=1,0$ $p_{IIa-IIIa}=0,028$ $p_{Ia-IIIa}=0,002$
	95% ДИ	24,5–36,0	
IIa (n=24)	M±SD	33,2±10,7	
	95% ДИ	28,7–37,7	
IIIa (n=28)	M±SD	44,3±15,2	
	95% ДИ	38,4–50,2	
Iб (n=13)	M±SD	41,7±11,6	$p_{Iб-IIб}=1,0$ $p_{IIб-IIIб}=0,031$ $p_{Iб-IIIб}=0,049$
	95% ДИ	34,7–48,7	
IIб (n=12)	M±SD	41,5±11,2	
	95% ДИ	34,4–48,6	
IIIб (n=12)	M±SD	56,5±14,8	
	95% ДИ	47,0–65,9	

и суточных дозировок, а также пагубное влияние алкоголя и никотина весьма возможны при длительных курсах ХТ [17, 18]. Кроме того, лечение ТБ, начатое без предварительно проведенного тестирования чувствительности к применяемым препаратам, также является одной из основных причин формирования ЛУ МБТ. Это подчеркивает важность своевременного установления достоверной ЛУ МБТ для дальнейшего выбора терапевтической стратегии [19].

У наблюдаемых нами пациентов было выявлено несовпадение спектра ЛУ МБТ при исследовании инспираторного и резекционного материалов. Так, у 41,6% пациентов с туберкулемами и у 18,9% с ФКТ отмечалось наличие скрытой ЛУ МБТ при исследовании операционного материала. Это согласуется с данными других исследований, в которых при сравнении инспираторного и резекционного материалов различие в спектре ЛУ МБТ было установлено с частотой от 21,2 до 90% [4, 6, 16]. Таким образом, установление достоверной ЛУ МБТ по результатам исследования наиболее информативного биологического материала является приоритетной задачей

при формировании курса ХТ в послеоперационный период.

Целью данного исследования было изучение эффективности ПТП у оперированных по поводу туберкулеза легких пациентов с МЛУ МБТ.

При сравнении длительности курса ХТ в группах наблюдения с включением Lzd и/или Bq было выявлено сокращение средних сроков лечения на 14,0 и 11,1 нед в Ia- и IIa-группах и на 14,8 и 14,9 нед в Iб- и IIб-группах соответственно.

У больных с МЛУ ТБ длительность пред- и послеоперационного курса лечения зависит от большого числа факторов, в том числе от клинической ситуации, предшествующей ХТ, коморбидного фона и переносимости ПТП [4].

Высокая эффективность лечения при включении в режим ХТ Lzd и/или Bq позволит сократить длительность медикаментозной терапии, что способствует повышению приверженности у пациентов. Нередко длительный прием ПТП может привести к несоблюдению пациентами рекомендаций врачей, вплоть до самовольного прекращения лечения,

следствием чего могут быть рецидивы и развитие устойчивых форм ТБ [17, 18].

Важным критерием эффективности противотуберкулезной терапии, помимо ее длительности, является ее безопасность. Назначение Lzd и/или Bq не вызывало тяжелых НПР, а высокая частота клинико-лабораторного ответа на ХТ подтверждают вывод о том, что Lzd и Bq можно безопасно использовать для повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ ТБ [20].

Таким образом, применение новых ПТП Lzd и/или Bq способствует сокращению сроков и повышению эффективности комплексного лечения у пациентов, оперированных по поводу МЛУ ТБ легких.

Заключение. Результаты, полученные в данном исследовании, показали отсутствие различий в длительности предоперационной ХТ у пациентов с ограниченными и распространенными формами ТБ при включении новых ПТП и без их назначения.

Выявление скрытой МЛУ МБТ при исследовании парных биологических образцов позволило скорректировать этиотропную терапию в послеоперационный период. Включение линезолида и бедаквилина в режим ХТ у пациентов с МЛУ ТБ позволило сократить сроки достижения благоприятного исхода лечения в среднем на $14,0 \pm 1,3$ и $11,1 \pm 4,5$ нед при ограниченных формах ТБ и на $14,8 \pm 3,2$ и $14,85 \pm 3,7$ при распространенных формах ТБ. Уменьшение продолжительности режима ХТ может способствовать повышению приверженности пациентов к лечению, сокращению частоты развития нежелательных побочных реакций и возникновению рецидивов туберкулезного процесса.

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

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

References (Список источников)

1. Mozhokina GN, Samoylova AG, Vasilyeva IA, Russkikh AE. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(8):54–64. (In Russ.) Можоккина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Русских А.Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(8):54–64. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: WHO; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Vasilyeva IA, Samoylova AG, Zimina VN, et al. Chemotherapy for tuberculosis in Russia — the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(2):8–12. (In Russ.) Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зиминова В.Н., и др. Химиотерапия туберкулеза в России — история продолжается. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(2):8–12. DOI:10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12
4. Nekrasov EV, Trusov VN, Tokaev TK. The role of laboratory methods of examination of surgical material in determining the regimens of tuberculosis therapy. *Tuberc Soc Signif Zabol*. 2019;2:40–5. (In Russ.) Некрасов Е.В., Трусов В.Н., Токаев Т.К. Роль лабораторных методов исследования операционного материала в определении режимов противотуберкулезной терапии. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2019;2:40–5.
5. Borodulina EA, Rogozhkin PV, Olefirov AS. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* obtained from surgical material in patients with pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance*. 2021;9(1):6–10. (In Russ.) Бородулина Е.А., Рогожкин П.В., Олефилов А.С. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, полученных из операционного материала у больных туберкулезом легких. *Медицинский альянс*. 2021;9(1):6–10.

6. Uraksina M, Rogozhkin P, Eremenko E. Determination of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in the operating material. *Bull Acad Sci Mold Med Sci*. 2021;69(1). DOI:10.52692/1857-0011.2021.1-69.09

7. Konovalova NM, Odinets VS, Vasilenko TI, Zadremaylova TA. 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., Одинец В.С., Василенко Т.И., Задремайлова Т.А. Опыт применения препарата бедаквилина в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(12):49–53. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53

8. Panova LV, Ovsyankina ES, Khiteva AY, Krushinskaya EA. Experience of using two courses of bedaquiline in the adolescent with extensive drug resistant fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(7):56–60. (In Russ.) Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Хитева А.Ю., Крушинская Е.А. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(7):56–60. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60

9. Nechaeva OB. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):7–17. (In Russ.) Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):7–17. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17

10. Ruzanov DY, Skryagina EM, Bujnevich IV. New schemes and new drugs in the treatment of tuberculosis: Are we keeping pace? *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(1):27–42. (In Russ.) Рузанов Д.Ю., Скрыгина Е.М., Буйневич И.В. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):27–42. DOI:10.36488/cmasc.2021.1.27-42

11. Shishlova AS. Organization of treatment of patients with drug-resistant forms of tuberculosis. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij žurnal = International Research Journal*. 2024;9(147):1–8. (In Russ.) Шишлова А.С. Организация лечения больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024;9(147):1–8.

12. Malik AM, Stancheva MV. Effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis depending on the therapeutic regimen. *Smol Med Almanac*. 2016;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-lecheniya-patsientov-s-tuberkulezom-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-vozbuditelya-v-zavisimosti-ot/viewer> (20 Apr 2025). (In Russ.) Малик А.М., Станчева М.В. Эффективность лечения пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от терапевтического режима. *Смоленский медицинский альманах*. 2016;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-lecheniya-patsientov-s-tuberkulezom-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-vozbuditelya-v-zavisimosti-ot/viewer> (дата обращения: 20.04.2025).

13. Vinokurova MK, Yakovleva LP, Kondakov SN, Petukhova NYu. The effectiveness of treatment and follow-up of newly diagnosed patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Fundamental Research*. 2013;7(2):286–90. (In Russ.) Винокурова М.К., Яковлева Л.П., Кондаков С.Н., Петухова Н.Ю. Эффективность лечения и диспансерного наблюдения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. *Фундаментальные исследования*. 2013;7(2):286–90.

14. Belousova KV, Kravchenko MA, Berdnikov RB. Comparative analysis of clinically significant biological properties of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from respiratory material. *Fundamental Research*. 2014;9(11):2452–5. (In Russ.) Белусова К.В., Кравченко М.А., Бердников Р.Б. Сравнительный анализ клинически значимых биологических свойств *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из респираторного материала. *Фундаментальные исследования*. 2014;9(11):2452–5.

15. 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

16. Borodulin BE, Borodulina EA, Eremenko EP. Ambulatory Phthisiology: textbook. Moscow: KnoRus, 2022; 418 p. (In Russ.) Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Еременко Е.П. Амбулаторная фтизиатрия: учеб. пособие. М.: КноРус, 2022; 418 с.

17. Sinitsyn MV, Kalinina EM, Belilovsky SE, et al. Tuberculosis treatment in modern conditions. Therapeutic Archive (Ter Arkh). 2020;92 (8):86–94. (In Russ.) Синицын М.В., Калинина Е.М., Белиловский С.Е. и др. Лечение туберкулеза в современных условиях. Терапевтический архив. 2020;92 (8):86–94. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000762

18. Skryagina EM. The effectiveness of tuberculosis treatment in patients with different periods of outpatient and inpatient treatment. Med Zh. 2022;1(79):106–13. (In Russ.)

Скрягина Е.М. Эффективность лечения туберкулеза у пациентов с различными сроками амбулаторного и стационарного этапов лечения. Медицинский журнал. 2022;1(79):106–13.

19. Zellweger J-P. Modern possibilities of treating tuberculosis with multidrug-resistant mycobacteria. Bulletin of the International Scientific Surgical Association (BISSA). 2017;6(4):5–12. (In Russ.) Зеллвегер Ж.-П. Современные возможности лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. Bulletin of the International Scientific Surgical Association (BISSA). 2017;6(4):5–12.

20. Ivanova DA, Borisov SE, Rodina OV, et al. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. Tuberculosis and Lung Diseases. 2020;98(1):5–15. (In Russ.) Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 год. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(1):5–15. DOI:10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15

Статья поступила в редакцию 25.04.2025; одобрена после рецензирования 30.04.2025; принята к публикации 07.05.2025.
The article was submitted 25.04.2025; approved after reviewing 30.04.2025; accepted for publication 07.05.2025.

Информация об авторах:

Сармат Зелимханович Сулейманов — специалист центра общей инфектологии, 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, ORCID 0000-0001-8951-5219.

Information about the authors:

Sarmat Z. Suleimanov — Specialist of the Center for General Infectology, 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, ORCID 0000-0001-8951-5219.