

УДК 616.24-002.5-08:615.281.036

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ДЕЛАМАНИДА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.А. Жиркова¹, Д.А. Иванова^{1,2}, Н.В. Литвинова¹¹ ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя стимулирует поиск новых препаратов и режимов химиотерапии. Деламанид применяется в России с 2021 года; его эффективность и безопасность в составе режимов химиотерапии, преимущества и ограничения в российской клинической практике не вполне изучены.

Цель. Сравнительный анализ эффективности и безопасности режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза с включением и без включения деламанида в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование включены 200 взрослых больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции. Больные проспективной когорты (100 чел.) в период 2021–2024 годов получали режимы химиотерапии с включением деламанида, ретроспективной (100 чел.) – аналогичные режимы без включения деламанида (в 2016–2020 гг.). Эффективность лечения анализировали у завершивших курс согласно протоколу и среди всех начавших лечение.

Результаты. Эффективность лечения у больных, завершивших 24-недельный курс, составила 94,1% и 87% ($p > 0,05$), основной курс лечения, согласно протоколу, – 91,0% и 80,5% в проспективной и ретроспективной когортах соответственно ($p = 0,06$). Среди всех начавших лечение (ITT-анализ) прекращение бактериовыделения отмечено у 93,2% и 87,7% получавших и не получавших деламанид; летальность составила 3% и 5% соответственно ($p > 0,05$). У больных с анамнезом заболевания до 12 мес. сроки конверсии мокроты были меньше на фоне Dlm-содержащих режимов (медиана 4 нед. против 8 нед., $p = 0,002$). Не получено различий в частоте значимых нежелательных реакций (3–4-й степени тяжести, 26% и 25%, $p > 0,05$); в проспективной когорте преобладали нейротоксические (36% против 21%, $p < 0,05$), кардиотоксические и гастроинтестинальные реакции.

Заключение. Включение деламанида в современные режимы химиотерапии МЛУ и ШЛУ туберкулеза способствует повышению эффективности лечения, особенно у пациентов с длительностью анамнеза заболевания до года; требует профилактики и мониторинга нейротоксических реакций.

Ключевые слова: туберкулез, режим химиотерапии, множественная лекарственная устойчивость, деламанид, эффективность, нежелательные реакции

Для цитирования: Жиркова С.А., Иванова Д.А., Литвинова Н.В. Эффективность и безопасность режимов химиотерапии с включением деламанида в реальной клинической практике: когортное исследование // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – Т. 13, № 3 – С. 16-24. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2025-13-3-16-24>

EFFICACY AND SAFETY OF DELAMANID-CONTAINING REGIMENS OF ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY IN REAL CLINICAL PRACTICE: A COHORT STUDY

С.А. Zhirkova¹, Д.А. Ivanova^{1,2}, Н.В. Litvinova¹¹ The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow² The Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The spread of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis (MDR- and XDR-TB) is stimulating the search for new drugs and chemotherapy regimens. Delamanid (Dlm) has been used in Russia since 2021; its efficacy and safety as part of chemotherapy regimens, advantages and limitations in Russian clinical practice have not been fully studied.

The aim was a comparative analysis of the efficacy and safety of DR-TB chemotherapy regimens with and without Dlm in real clinical practice.

Method. The observational study included 200 HIV-uninfected adult patients with pulmonary drug-resistant TB; 100 patients of prospective cohort received Dlm-containing chemotherapy regimens (since 2021), and 100 patients of retrospective cohort – similar regimens without Dlm (in 2016–2020). The effectiveness of treatment was analyzed in those who completed the course («per protocol»), and among all who started treatment («intention-to-treat»).

Results. The effectiveness of treatment per protocol in patients completed the 24-week course was 94.1% vs. 87% ($p > 0.05$), in those who completed the main course of treatment – 91.0% vs. 80.5% in prospective and retrospective cohorts, respectively ($p = 0.06$). In the ITT analysis, a bacteriological response was noted in 93.2% vs. 87.7%; mortality was 3% and 5% in the group with and without Dlm, respectively ($p > 0.05$). In patients with a disease duration of up to 12 months, the time to sputum conversion was shorter for Dlm-containing regimens (median 4 wks vs 8 wks, $p = 0.002$). There were no differences in the frequency of significant adverse reactions (grades 3–4, 26% vs. 25%, respectively, $p > 0.05$); neurotoxic reaction (36% vs. 21%, $p < 0.05$), QT prolongation and gastrointestinal reactions were more frequent in the prospective cohort.

Conclusion. The inclusion of delamanid in modern chemotherapy regimens for MDR-TB helps to increase the effectiveness of treatment, especially in patients with disease duration up to a year; prevention and monitoring of neurotoxic reactions are necessary

Keywords: tuberculosis, chemotherapy regimen, multidrug resistance, delamanide, efficacy, adverse reactions

For citations: Zhirkova S.A., Ivanova D.A., Litvinova N.V. (2025) Efficacy and safety of delamanid-containing regimens of anti-tuberculosis chemotherapy in real clinical practice: a cohort study. *Tuberculosis and socially significant diseases.* – Vol. 13, №3. – pp. 16-24 (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2025-13-3-16-24>

Введение

Проблема туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ ТБ) сохраняет свою актуальность для здравоохранения в глобальном масштабе. В России доля больных туберкулезом с МЛУ микобактерии туберкулеза (МБТ) среди впервые выявленных в 2024 году достигла 33,8%, среди всех состоящих на учете пациентов с туберкулезом органов дыхания – 55,8% [2]. Россия остается в числе стран с наиболее высоким бременем туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя [22].

Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ по мировым оценкам не превышает 60%, в России – 51% [22]. Между тем, согласно Поручению министра здравоохранения Российской Федерации от 07.02.2023 № 19, целевым показателем эффективности лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя в России является 80%; все решения, направленные на достижение этого показателя, обладают чрезвычайной актуальностью.

С целью повышения эффективности лечения разрабатываются и внедряются новые противотуберкулезные препараты (ПТП) [24]. Одним из таких препаратов является деламанид, разработанный Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd (Япония) и зарегистрированный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2015 году. В Российской Федерации препарат применяется для лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ с декабря 2021 года. Деламанид относится к группе нитроимида-зооксазолов, основные механизмы antimикобактериального действия включают нарушение синтеза миколовой кислоты клеточной стенки и активацию перекисного окисления, стимулированную активными формами азота внутри МБТ [20]. Доказательная база препарата к 2025 году включала 16 завершенных исследований I–IV фазы, ряд обсервационных исследований и семь систематических обзоров [3, 4, 8, 12, 14, 16, 18, 19]. Согласно полученным данным, показатели прекращения

бактериовыделения через 2 месяца химиотерапии с включением деламанида составляли 52–63%, через 6 месяцев – 81–88%, доля больных с эффективным лечением варьировала от 61 до 85% в зависимости от популяции; сочетание бедаквилина с деламанидом не сопровождалось значимым аддитивным эффектом в отношении показателей эффективности. Отмечено, что в отличие от клинических (с применением строгих критериев отбора) в наблюдательных исследованиях (real-life study) показатели эффективности деламанидсодержащих режимов были выше; в то же время была более высокой частота нежелательных реакций [16, 19]. С учетом неоднозначных результатов исследования III фазы и метаанализа 2014 года деламанид был отнесен по классификации ВОЗ к группе С – препаратам, которые могут быть назначены в составе длительных режимов только в добавление к основному «ядру» химиотерапии МЛУ -ТБ [4, 23]. В дальнейшем препарат разрешен к применению у детей; получены данные о его эффективности в составе «коротких» режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ ТБ [10, 11].

Результаты большинства исследований режимов с включением деламанида не могут быть в полной мере экстраполированы на российскую популяцию в связи с существенными различиями в эпидемиологических данных, спектре коморбидности, условиях оказания медицинской помощи.

Опыт применения препарата в России к настоящему времени невелик. Опубликованные данные включают описание случаев, серий случаев [1, 3-7], результатов клинического исследования «фиксированного» режима химиотерапии МЛУ/ШЛУ ТБ с включением деламанида, бедаквилина, линезолида, левофлоксацина и клофазимина длительностью 12 месяцев (с регистрацией эффективного курса лечения у 68,7% из 48 пациентов) [7], а также наблюдательного исследования, сравнившего эффективность режимов терапии МЛУ ТБ с включением и без включения деламанида у больных с различным

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики проспективной и ретроспективной когорт*

Table 1. Main clinical and demographic characteristics of prospective and retrospective cohorts*

Показатель • Indicator	Ретроспективная когорта Retrospective cohort (n=100)	Проспективная когорта Prospective cohort (n=100)	p
Мужской пол • Male gender	71 (71,0%)	64 (64,0%)	0,365
Возраст, лет • Age, years	36 (29–46)	38 (33–50,5)	0,101
Длительность анамнеза до 12 мес. Duration of medical history up to 12 months	45 (45,0%)	63 (63,0%)	0,013
Инфильтративный туберкулез • Infiltrative tuberculosis	47 (47,0%)	58 (58,0%)	0,190
Поражение обоих легких • Damage to both lungs	51 (51,0%)	43 (43,0%)	0,320
Полость распада • Decay cavity	78 (78,0%)	76 (76,0%)	0,860
Бактериовыделение на момент включения в исследование Bacterial excretion at the time of inclusion in the study	73 (73,0%)	78 (78,0%)	0,511
Устойчивость к фторхинолонам • Resistance to fluoroquinolones	64 (64,0%)	43 (43,0%)	0,003
Сопутствующие заболевания • Concomitant diseases	85 (85,0%)	84 (84,0%)	1,00
Хирургическое лечение в период основного курса химиотерапии Surgical treatment during the main course of chemotherapy	10 (10%)	16 (16,0%)	0,293

* Представлен в виде доли больных или медианы и ИКР в каждой из когорт.

* It is presented as the proportion of patients or median and IQ in each cohort.

ВИЧ-статусом (деламанид получали 43 человека, в т.ч. 18 ВИЧ-инфицированных, эффективность лечения по критерию прекращения бактериовыделения составила 90,7%, в группе без деламанида – 83,3%) [1]. Кроме того, опубликованы данные о результатах исследования 9-месячных режимов с включением препарата [6]. Совокупный объем выборки (при вариабельных принципах отбора больных, формирования схем и режимов лечения с включением деламанида) в российских публикациях приближается к 150 пациентам.

В настоящее время деламанид рассматривается как потенциально перспективный, эффективный и безопасный препарат для лечения МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ ТБ. Тем не менее данных о его эффективности и безопасности в условиях реальной клинической практики в российской популяции недостаточно. Не решены отдельные вопросы его включения в режимы химиотерапии (приоритеты и ограничения).

Цель исследования

Сравнительный анализ эффективности и безопасности современных режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого ТБ с включением и без включения деламанида в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

На базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ») проведено когортное одноцентровое открытое исследование, включившее проспективную и ретроспективную когорты. В проспективную когорту в период с декабря 2021 года по август 2023 года включено 100 больных

туберкулезом органов дыхания с различными вариантами лекарственной устойчивости возбудителя, получавших деламанид в составе режимов химиотерапии; ретроспективную когорту составили 100 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и основным характеристикам туберкулезного процесса, получавших режимы лечения МЛУ и пре-ШЛУ туберкулеза без включения деламанида, с применением бедаквиллина и линезолида, согласно спектру лекарственной устойчивости возбудителя, в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» 2020 и 2022 годов. (в период 2016–2020 гг.).

Критериями включения являлись: туберкулез органов дыхания с достоверными клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками активности, доказанной МЛУ и ШЛУ МБТ (либо при заболевании из контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ); возраст 18 лет и старше; невозможность формирования режима химиотерапии по меньшей мере из пяти противотуберкулезных препаратов с достоверной активностью в отношении выделенного штамма МБТ вследствие спектра лекарственной устойчивости, и/или наличия противопоказаний к назначению противотуберкулезных препаратов из-за сопутствующих заболеваний, и/или серьезных нежелательных реакций в анамнезе; проведение интенсивной фазы химиотерапии по назначенному режиму в условиях круглосуточного стационара (что позволяло обеспечить необходимую тщательность мониторинга и учета возможных осложнений терапии). Критериями невключения являлись злокачественные новообразования, беременность и лактация, патология системы кровообращения (желудочковая аритмия, ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия II–III функционального класса, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность), альбумин сыворот-

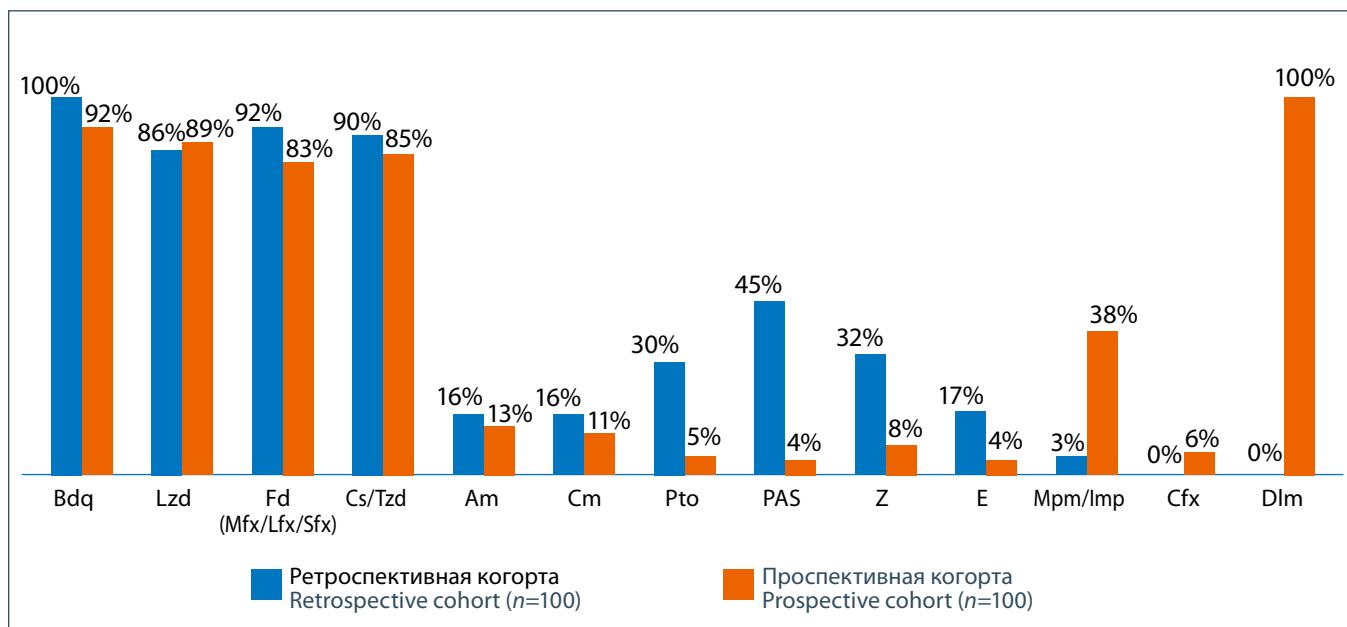


Рисунок 1. Частота назначения различных противотуберкулезных препаратов в составе режимов химиотерапии в изучаемых когортах

Figure 1. The frequency of prescribing various anti-tuberculosis drugs as part of chemotherapy regimens in the studied cohorts

ки крови менее 28 г/л. Решение о назначении деламанида с формированием режима лечения принималось коллегиально, на заседании Центральной врачебной комиссии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

В проспективную когорту были включены 71 мужчина и 29 женщин в возрасте 18–73 лет (медиана 38 лет, интерквартильный размах (ИКР) 33–50,5 лет). Преобладали впервые выявленные пациенты (50 чел., 62,5%) с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом. Полости деструкции определялись у 76 чел. (76,0%), бактериовыделение на момент включения – у 78 пациентов (78,0%, 95%ДИ 68,9–85,1%).

Доля пациентов с устойчивостью к фторхинолонам составила 40,0%, ШЛУ – 9%. Все пациенты получали противотуберкулезные препараты по режимам лечения МЛУ-, пре-ШЛУ- и ШЛУ туберкулеза в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями; деламанид включали в режим химиотерапии у 100% пациентов, бедаквилин – у 92%, линезолид у 89%, фторхинолоны – у 83%, цикloserин/теризидон – у 85% пациентов.

Сопутствующие заболевания определяли у 84 чел. (84,0%, 95%ДИ 72,1–87,6%) из проспективной когорты, преимущественно в виде хронической обструктивной болезни легких и патологии центральной нервной системы (у трети больных).

Статистически значимых различий с когортой сравнения (ретроспективной) по всем указанным характеристикам не было, за исключением: а) преобладания в проспективной когорте впервые выявленных пациентов с давностью процесса не более года (63,0% в сравнении с 28,0% в ретроспективной когорте, $p < 0,01$); б) преобладания в ретроспективной когорте больных с устойчивостью к фторхинолонам (67,0 против 40,0%, $p < 0,05$), см. таблицу 1. В связи с выявленными различиями

при оценке результатов проводили стратификацию групп по указанным признакам. Следует отметить отсутствие значимых различий по частоте клинических форм с необратимыми изменениями легочной ткани (фиброзно-кавернозный и цирротический туберкулез, казеозная пневмония): 20,0% и 30,0% соответственно в про- и ретроспективной когортах, $p = 0,103$.

Принципиальные различия в составе схемы лечения отсутствовали. Тем не менее в проспективной когорте несколько реже назначали бедаквилин и фторхинолоны (особенно моксифлоксацин), значительно реже – протионамид и ПАСК, чаще – карбапенемы (см. рис. 1).

Хирургическое лечение в течение основного курса химиотерапии проведено у 16 пациентов (16,0%) в проспективной когорте и у 12 (12%) в ретроспективной, $p < 0,05$.

Основным критерием эффективности лечения являлось прекращение бактериовыделения, при его отсутствии – наличие положительной клинико-рентгенологической динамики. В качестве неблагоприятных исходов учитывали смерть пациента от туберкулеза, сохранение бактериовыделения и сохранение/прогрессирование клинико-рентгенологических симптомов. Проводили анализ лечения «по протоколу» (для больных, получивших не менее 85% доз препаратов, с исключением досрочно прервавших и выбывших), в двух временных точках: на этапе завершения 24-недельного курса лечения (как минимально возможного, согласно современным рекомендациям) и на этапе завершения основного курса, с учетом дефиниций исходов лечения, предложенных ВОЗ (2025). Кроме того, проводили анализ сплошной выборки с включением всех пациентов, начавших прием препаратов (*intention to treat, ITT*). При этом для больных, прервавших лечение

по назначенному режиму, в качестве критерия непосредственной эффективности учитывали факт конверсии мокроты или (при отсутствии бактериовыделения) факт положительной клинико-рентгенологической динамики, зарегистрированный до прерывания.

Для оценки безопасности лечения анализировали частоту и спектр любых нежелательных реакций (НР); частоту НР 3–4-й степени тяжести по критериям DMID /NCI CTCAE, версия 5.0; частоту отмены как минимум одного препарата в связи с НР. Кроме того, в проспективной когорте анализировали частоту НР, связанных с применением деламанида, в том числе с вынужденной отменой препарата. Длительность наблюдения варьировала от 11 дней до 3,5 лет (медиана 28 месяцев).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 26.0. Межгрупповые различия качественных показателей оценивали с использованием критерия χ^2 ; для сравнения темпов прекращения бактериовыделения в когортах использовали кривые Каплана – Майера с оценкой различий по логранговому тесту. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ эффективности

В проспективной когорте шестимесячный курс с включением деламанида (24 недели) завершили 84 из 100 чел., 9-месячный курс – 58 чел., 12-месячный курс – 21 чел. Полностью в соответствии с протоколом завершили основной курс лечения 78 человек. Досрочно (ранее 24 недель) прервали лечение 15 пациентов, из них 6 в связи с НР; еще 8 человек прервали лечение или выбыли на более поздних сроках до завершения основного курса лечения.

При анализе *per protocol* для пациентов, завершивших как минимум 24-недельный курс, конверсия мокроты зарегистрирована у 62 из 67 чел. с исходным бактериовыделением (92,5%, 95%ДИ 83,2–97,1%), положительная клинико-рентгенологическая динамика – у 18 из 18 чел., исходно не имевших бактериовыделения. Одна пациентка умерла от осложнений фиброзно-кавернозного туберкулеза в конце первого месяца химиотерапии, что расценено как неблагоприятный исход, этот случай также включен в анализ. Таким образом, лечение расценено как эффективное у 80 из 85 чел. (94,1%, 95%ДИ 86,6–97,8%).

По итогам всего курса лечения анализ *per protocol* проведен для 78 пациентов (с исключением выбывших и прервавших лечение по рекомендованному режиму до завершения курса). Эффективный курс зарегистрирован у 71 (91,0%, 95%ДИ 82,4–95,9%).

Среди всех больных с бактериовыделением, включенных в проспективную когорту (**анализ intention-to-treat, ITT**), за весь период наблюдения прекращение бактериовыделения заре-

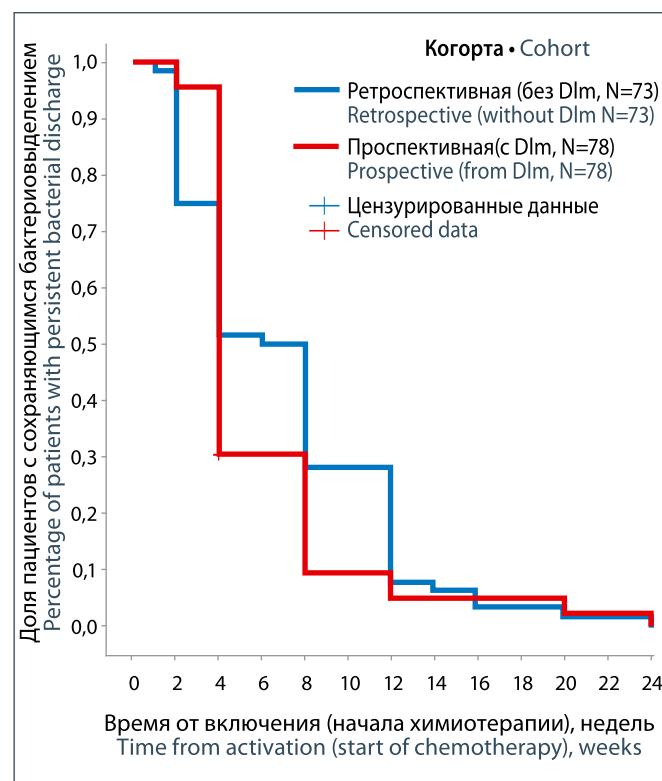


Рисунок 2. Темпы прекращения бактериовыделения у больных проспективной и ретроспективной когорт (кривые Каплана – Майера)

Figure 2. Rates of bacterial release cessation in patients of prospective and retrospective cohorts (Kaplan – Mayer curves)

гистрировано у 71 из 78 человек (93,2%, 95%ДИ 83,9–96,7%); медиана срока от начала лечения до конверсии мокроты составила 4 недели (ИКР 4–8 недель). Из 15 человек, прервавших курс на сроках до 24 недель, 11 были бактериовыделителями; у шести из них констатировано отсутствие МБТ по данным микроскопии и посева как минимум в двух контрольных образцах мокроты, положительная клинико-рентгенологическая динамика; у 8 из 15 прервавших данные контрольного обследования не были получены по срокам или не позволяли судить о динамике заболевания. В целом эффективное лечение констатировано у 82 из 100 человек, включенных в когорту (82,0%, 95%ДИ 73,2–88,4%).

За весь период наблюдения умерли 3 человека (летальность составила 3,0%, 95%ДИ 0,7–8,8%), из них два от туберкулеза, один от сердечно-сосудистого заболевания (на момент смерти получал препараты в течение 24 недель, сохранялось бактериовыделение).

В контрольной (ретроспективной) когорте 8 человек прервали лечение ранее 6 месяцев (8,0%, 95%ДИ 3,9–15,2%, из них 2 в связи с НР) и еще 10 на более поздних сроках. Таким образом, результаты 24-недельного курса «по протоколу» проанализированы для 92 человек. Лечение расценено как эффективное у 80 чел. (87,0%, 95%ДИ 78,4–92,5%);

конверсия мокроты отмечена у 66 из 73 пациентов с бактериовыделением, имеющимся на момент включения (90,4%, 95%ДИ 81,2–95,6%).

Анализ *per protocol* для основного курса химиотерапии проведен для 82 пациентов, курс признан эффективным у 66 чел. (80,5%, 95%ДИ 70,5–87,7%).

По данным ITT-анализа лечение расценено как эффективное у 77,0% всех включенных в когорту (95%ДИ 67,8–84,2%). Прекращение бактериовыделения отмечено у 64 человек из 73 пациентов с бактериовыделением на момент включения (87,7%, 95%ДИ 78,0–93,6%), положительная клинико-рентгенологическая динамика при исходном отсутствии бактериовыделения – у 11 из 27 чел.

Летальность составила 5,0% (95%ДИ 1,9–11,5%), включая два случая смерти на сроках до 6 месяцев лечения; причиной всех летальных исходов являлся туберкулез.

Медиана сроков прекращения бактериовыделения составила 6 недель, без статистически значимых различий с проспективной когортой (рис. 2), $p = 0,377$ по логранговому тесту.

В целом лечение было более успешным в проспективной когорте (см. рис. 3, а-в), хотя значимых межгрупповых различий по основным показателям эффективности не отмечено ($p > 0,05$).

Учитывая исходные различия между когортами по двум признакам (доле больных с анамнезом заболевания до года и наличием ЛУ к фторхинолонам), с целью исключить их влияние на полученные результаты провели анализ эффективности лечения с использованием стратификации групп.

При сравнении эффективности лечения среди всех больных с длительностью анамнеза не более 12 месяцев, не получавших и получавших деламанид в составе режимов химиотерапии, значимых различий не выявлено (соответственно 82,2% и 84,1%, $p = 0,397$, с учетом досрочно прекративших лечение – 88,1 и 96,4%, $p = 0,119$). Тем не менее назначение режимов с включением деламанида ассоциировалось с более быстрым прекращением бактериовыделения (медиана 4 недели по сравнению с 8 неделями у больных ретроспективной когорты, $p = 0,002$ по логранговому тесту); частота прекращения бактериовыделения в когорте деламанида была также выше (98,0% по сравнению с 90,6% в ретроспективной когорте), но без статистической значимости ($p = 0,125$ по критерию χ^2). У пациентов с длительностью анамнеза туберкулеза более года значимых различий по всем показателям эффективности, включая сроки конверсии мокроты, не выявлено ($p > 0,05$).

Точно так же назначение препарата не влияло на показатели эффективности лечения у пациентов с наличием и отсутствием лекарственной устойчивости возбудителя к фторхинолонам. Так, при наличии ЛУ к фторхинолонам показатели прекращения бактериовыделения в ретро- и проспективной когортах составили 87,5% и 86,8% соответственно, $p = 1,00$, сроки достижения конверсии мокроты не различались.

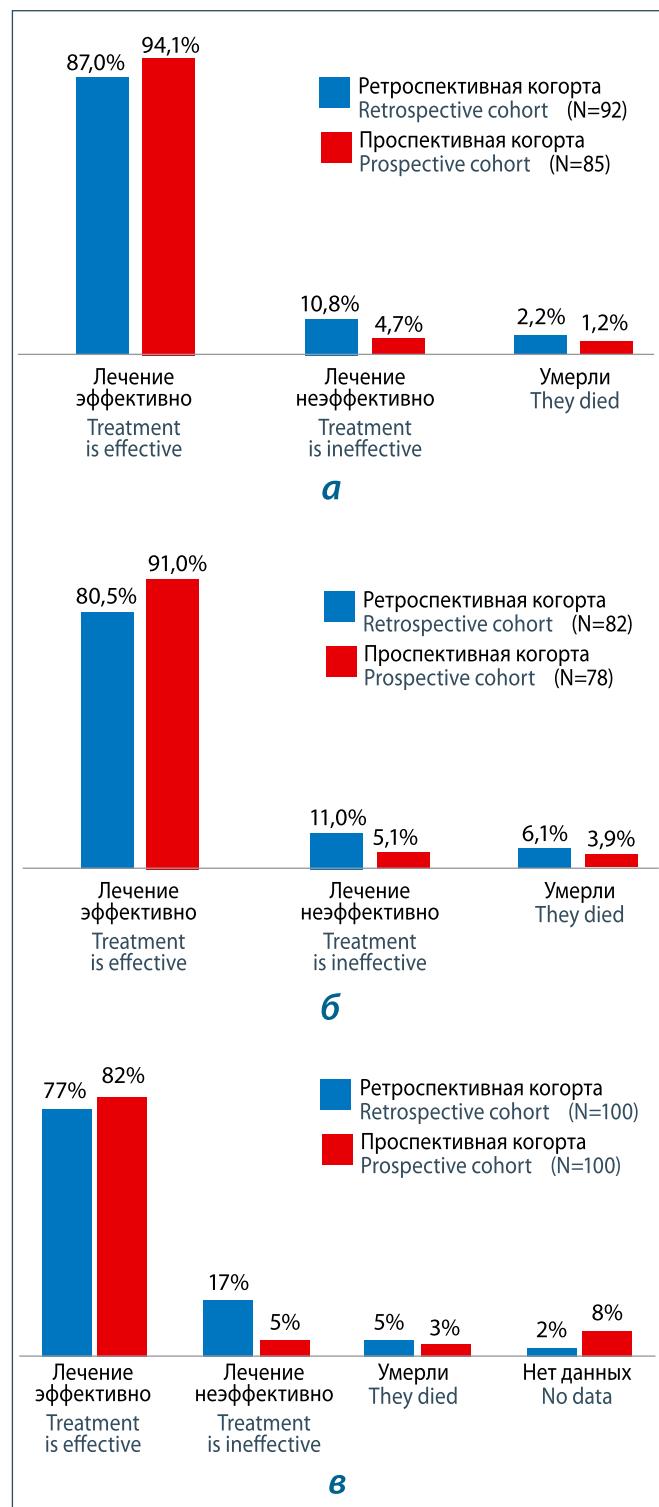


Рисунок 3. Результаты лечения в исследуемых когортах:
а) при оценке через 24 недели лечения (*per protocol* analysis);
б) по завершении основного курса лечения (*per protocol* analysis);
в) по завершении основного курса лечения (*intention-to-treat* analysis)

Figure 3. Treatment outcomes in the studied cohorts:
 a) upon assessment after 24 weeks of treatment (*per protocol* analysis);
 б) upon completion of the main course of treatment (*per protocol* analysis);
 в) upon completion of the main course of treatment (*intention-to-treat* analysis)



Рисунок 4. Спектр нежелательных реакций, зарегистрированных в проспективной (режимы с включением деламанида) и ретроспективной (режимы без включения деламанида) когортах. Указана частота развития каждого типа НР (доля больных в %). * – различия значимы ($p < 0,05$ по критерию χ^2)

Figure 4. The spectrum of adverse reactions reported in the prospective (delamanide-containing regimens) and retrospective (non-delamanide-containing regimens) cohorts. The frequency of development of each type of HP is indicated (percentage of patients in %). * – the differences are significant ($p < 0.05$ according to criterion χ^2)

Анализ безопасности

Общая частота НР в проспективной когорте (на фоне приема деламанида) составила 80,0% (95%ДИ 71,0–86,7%); медиана срока развития первой НР – 4 недели от начала лечения; НР 3–4-й степени тяжести развились у 26,0% пациентов (у 26 чел., 95%ДИ 18,4–35,4%), НР, потребовавшие отмены препарата, – у 47,0% (95%ДИ 37,5–56,7%). Отмена деламанида в связи с НР потребовалась у 16 пациентов (16,0%, 95%ДИ 10,0–24,5%); у пяти препарат в дальнейшем возвращен в схему.

В спектре НР лидировали кардиотоксические (преимущественно в виде удлинения интервала QTc на ЭКГ, 32,0%), нейротоксические (36,0%) и гастроинтестинальные (31,0%, преимущественно за счет антибиотикассоциированной диареи) реакции; основными виновниками были фторхинолоны, линезолид и циклосерин.

В ретроспективной когорте общая частота НР составила 65,0% ($p < 0,05$), НР 3–4-й степени тяжести – 25,0% ($p = 1,0$), НР с отменой препаратов – 27%, $p < 0,01$.

При сравнительном анализе спектра НР (рис. 4) обращает на себя внимание более частое развитие нейротоксических НР на фоне режимов с включением деламанида ($p = 0,019$) как за счет периферической полинейропатии (у 14% больных, $p = 0,06$), так и центральных нейротоксических

реакций (у 26%, $p = 0,08$). Чаще отмечены кардиотоксические и гастроинтестинальные реакции, но без статистической значимости различий ($p > 0,05$). Напротив, данные режимы сопровождались несколько меньшей частотой нефро-, гепато- и миелотоксических реакций по сравнению с ретроспективной когортой.

Обсуждение

Проведенное исследование является одним из наиболее крупных сравнительных исследований режимов с включением деламанида в условиях реальной клинической практики, проведенных в Российской Федерации. С целью получения максимально полных и доказательных данных при сравнении когорт использованы принципы анализа «по протоколу» (*per protocol*) и «всех включенных пациентов» (*intention-to-treat*) по аналогии с рандомизированными клиническими исследованиями, что позволило оценить результаты лечения в том числе для пациентов, прервавших лечение ранее регламентированной длительности курса.

Полученные данные несколько отличаются от аналогичного исследования А.М. Тихонова и соавторов, опубликованного в 2025 году [5] (с меньшим объемом выборки – по 38 пациентов в основной и контрольной когортах), но принципиально

совпадают с результатами зарубежных «real-life» исследований [16,19]. Так, показано, что новые режимы с включением деламанида обладают более высокими показателями эффективности по сравнению с режимами без включения препарата и позволяют достичь целевых значений. В отличие от работы А.М. Тихонова и соавторов различия статистически незначимы, но тенденция очевидна и прослеживается для всех типов анализа как у больных, полностью завершивших минимум 24-недельный курс, так и для всех, начавших лечение. Показатели эффективности по критерию прекращения бактериовыделения в проспективной когорте соответствуют представленным в большинстве клинических исследований и метаанализов [8, 12, 14-20]. Обращает на себя внимание более быстрое прекращение бактериовыделения на фоне деламанидсодержащих режимов у больных с относительно коротким анамнезом заболевания (до года), что свидетельствует о преимуществах назначения препарата при относительно «свежем» туберкулезном процессе.

Данные по безопасности режимов неоднозначны; в проспективной когорте зарегистрирована значимо более высокая частота нежелательных реакций, в том числе сопровождающихся отменой препаратов. В то же время частота значимых НР (3–4-й степени тяжести) была почти одинаковой. Этот факт

может быть объяснен двумя причинами: 1) ретроспективным сбором данных в контрольной группе, что способствует ложному уменьшению показателя за счет легких реакций, не всегда отражаемых в медицинской документации; 2) различиями в составе режимов химиотерапии за счет препаратов группы С, дополняющих «ядро» режима. Так, мы не смогли нивелировать различия между когортами по частоте назначения карбапенемов, ПАСК, протионамида и пиразинамида, что, несомненно, повлияло на различия в спектре (и, возможно, в частоте) НР. В целом частота НР в проспективной когорте соответствует данным о безопасности современных режимов химиотерапии больных лекарственно-устойчивым туберкулезом [5, 14-20]. Обращает на себя внимание преобладание нейротоксических реакций на фоне режимов химиотерапии в проспективной когорте. Это может объясняться известными особенностями побочного действия деламанида, а также аддитивным эффектом совместного назначения этого препарата с циклосерином, линезолидом, фторхинолоном и карбапенемом, каждый из которых обладает нейротропным действием. Следует отметить, что только в трех случаях (одном – полинейропатии и двух – по типу энцефалопатии) нейротоксический эффект был отнесен к действию деламанида, в остальных – его виновниками служили циклосерин или линезолид, реже фторхинолоны. Этот эффект ранее был прослежен только для периферической полинейропатии (некоторые авторы отмечали преобладание полинейропатии в спектре НР на фоне режимов с включением деламанида, с частотой 26–42% [13, 15]). Его выявление требует осторожности при назначении препарата больным с сопут-

ствующей неврологической патологией и разработки стратегий по профилактике данного типа реакций.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, связанных с особенностями отбора (взрослые больные туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции), наличием ретроспективного сбора данных в одной из когорт, исходными различиями когорт по «второстепенным» компонентам режимов химиотерапии и некоторым характеристиках туберкулезного процесса (что было учтено при анализе данных). Кроме того, в проспективной когорте отмечен значимый процент пациентов, досрочно прервавших лечение. Это может повлиять на качество данных, но тем не менее отражает максимальную близость к реальным сценариям лечения больных.

С учетом полученных данных одной из следующих задач является оценка отдаленных результатов лечения, в том числе на фоне применения режимов разной длительности.

Заключение

Включение деламанида в режимы химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя одновременно с бедаквилином, фторхинолонами и линезолидом способствует высокой эффективности лечения, превосходящей таковую для режимов лечения МЛУ ТБ без деламанида. На фоне современных режимов химиотерапии с включением деламанида выше частота нейротоксических реакций, что следует учитывать при назначении препарата у пациентов с фоновой неврологической патологией.

Литература

1. Багдасарян Т.Р., Плеханова М.А., Смирнов В.Ю., Григорьева Е.А., Тимакова Ю.И., Гончаров А.С. Опыт применения деламанида при лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 78–82. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-78-82>
2. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлов А.Ю., Голубев Н.А., Кучерявая Д.А., Пономарев С.Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2023–2024 гг. — М.: ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России, 2025. – 91 с.
3. Зимина В.Н., Викторова И.Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 58–66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>
4. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Абрамченко А.В. Деламанид: анализ эффективности и безопасности // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 102–110. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-102-110>
5. 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 деламанида // Acta biomedical scientifica. – 2025.
6. Химова Е.С., Волченков Г.В., Перхин Д.В. и др. Операционное исследование эффективности и безопасности 9-месячной терапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии в Российской Федерации // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2025. – Т. 80, № 2. – С. 97–108. doi:10.15690/vramn18020
7. Химова Е.С., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Махмаева С.В., Верховая В.Н., Елисеев П.И., Никишова Е.И., Марьяндышев А.О. Деламанид в лечении МЛУ/пре-ШЛУТБ в Архангельской области в 2019–2021 годах // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 62–68. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-62-68>
8. Ahmed S.H., Haider H., Moeed A., Mahmood A., Shivani N., Shuja S.H., Hayat J., Jamil B., Fatima R. Efficacy and safety of bedaquiline and delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis in adults: A systematic review and meta-analysis // Indian J Tuberc. – 2024. – Vol.71, №1. – P. 79–88. doi: 10.1016/j.ijtb.2023.05.005.

9. Conradie F, Badat T, Poswa A. et al. BEAT Tuberculosis: a randomized controlled trial of a 6-month strategy for rifampicin-resistant tuberculosis // medRxiv. – 2025.05.04.25326549. doi: <https://doi.org/10.1101/2025.05.04.25326549>
10. D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Tadolini M, Dalcolmo M, Rendon A, Esposito S, Migliori GB. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review // J Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9, №7. – P. 2093-2101. doi: 10.21037/jtd.2017.06.16.
11. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE et al.; endTB Clinical Trial Team. Oral regimens for rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible tuberculosis // N Engl J Med. – 2025. – Vol. 392, № 5. – P. 468-482. doi: 10.1056/NEJMoa2400327.
12. Heidari H, Moradkasan S, Ghanavati R, et al. Bedaquiline and delamanid treatment outcomes among patients with drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Minerva Respir Med. – 2023. – Vol. 63, № 1. – P. 16-24. DOI: 10.23736/S2784-8477.23.02066-1
13. Hewison C, Khan U, Bastard M. et al. Safety of treatment regimens containing bedaquiline and delamanid in the endTB Cohort // Clin Infect Dis. – 2022. – Vol. 75. – N 6. – P. 1006-1013
14. Holmgård F.B., Guglielmetti L., Lillebaek T., Andersen Å.B., Wejse C., Dahl V.N. Efficacy and tolerability of concomitant use of bedaquiline and delamanid for multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Clin Infect Dis. – 2023. – Vol. 76, №7. – P. 1328-1337. doi: 10.1093/cid/ciac876.
15. Huerga H, Khan U, Bastard M, et al. safety and effectiveness outcomes from a 14-country cohort of patients with multidrug-resistant tuberculosis treated concomitantly with bedaquiline, delamanid, and other second-line drugs // Clin Infect Dis. – 2022. – Vol. 75, № 8. – P.1307-1314. doi: 10.1093/cid/ciac176.
16. Nasiri M.J., Zangiabadian M., Arabpour E. et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis// Int J Infect Dis. – 2022. – Suppl. 1. – S90-S103. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.043.
17. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A. et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid, and clofazimine for treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis // Clinical Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 76, № 3. – P. e938–e946. DOI: 10.1093/cid/ciac528
18. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, Tadolini M, Visca D, D'Ambrosio L, Centis R, Spanevello A, Migliori G.B. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review // Eur Respir J. – 2018. – Vol. 52, №1. – P. 1800934. doi: 10.1183/13993003.00934-2018.
19. Putra O.N., Yulistiani Y., Soedarsono S., Subay S. Favorable outcome of individual regimens containing bedaquiline and delamanid in drug-resistant tuberculosis: A systematic review // Int J Mycobacteriol. – 2023.– Vol. 12, №1. – P. 1-9. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_217_22.
20. Rodriguez C.A., Lodi S, Horsburgh C.R. et al. Comparative effectiveness of adding delamanid to a multidrug-resistant tuberculosis regimen comprised of three drugs likely to be effective // PLOS Glob Public Health. – 2023. – Vol. 3, № 4.– e0000818. doi: 10.1371/journal.pgph.0000818.
21. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2014. – URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/137334/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf
22. WHO. Global Tuberculosis Report 2024. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024> (дата обращения 28.10.2025).
23. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240108141> (дата обращения 28.10.2025)
24. Zhao C.Y., Song C, Lu Y.B. et al. A new era in tuberculosis prevention and treatment: breakthroughs in drug development and future prospects // Infect Dis Ther. – 2025. – Vol. 14. – P. 2205–2219 <https://doi.org/10.1007/s40121-025-01221-3>

Об авторах

Жиркова Светлана Александровна – врач-фтизиатр, заведующая дневным стационаром филиала по ВАО и СВАО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» 105425, г. Москва, Сиреневый б-р, д. 6
Тел. +7 (499) 164-36-25
e-mail: zhirkova48@mail.ru

Иванова Диана Александровна – ученый секретарь, врач-фтизиатр, врач-терапевт Городского клинико-диагностического центра ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; доктор медицинских наук

107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1
Тел. +7 (499) 269-14-10
e-mail: d-ivanova@list.ru

Литвинова Наталья Витальевна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1
Тел. +7 (499) 269-14-10
e-mail: natali.litwinova@yandex.ru