

Эффективность применения деламанида в коротких режимах химиотерапии туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков

✉ Л. В. ПАНОВА¹, Е. С. ОВСЯНКИНА¹, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹,
Е. А. КРУШИНСКАЯ¹, Ф. А. ПОЛУЭКТОВА¹, В. В. БЕРЕЗНИЦКАЯ²,
С. С. СТЕРЛИКОВА¹, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹, В. В. ЛОПАТИН¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Разработка коротких, безопасных и эффективных режимов химиотерапии (ХТ) туберкулёза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя, на основе внедрения новых препаратов у детей и подростков, остаётся актуальной проблемой. **Цель:** оценить эффективность и безопасность коротких режимов ХТ с включением деламанида (Dlm) у детей и подростков больных туберкулёзом с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ) возбудителя. **Материал и методы.** С марта 2022 г. проводится проспективное, открытое, несравнительное исследование. Включено 37 пациентов (2–17 лет) с различными формами туберкулёза органов дыхания, которые получали Dlm и базовый режим — минимум 3 препарата. Первичный анализ эффективности: по завершении основного курса ХТ, с оценкой исходов лечения; вторичный анализ: наблюдение через 1 год — контроль рецидива туберкулёза. Оценка переносимости Dlm: кардиотоксические реакции (ЭКГ-мониторинг); нейropsychиатрические реакции (опрос, наблюдение за поведением и сном пациентов). **Результаты.** У 100% пациентов всех возрастных групп был зарегистрирован исход лечения — «клинически излечен». ХТ по коротким режимам проведена 83,0% — 29/35 (70,4–95,3%, 95% ДИ) пациентов. Из 29 пациентов, пролеченных по коротким режимам: 6-месячный режим проведён — 3, 9-месячный — 9, 12-месячный — 17. Наблюдение через 1 год после завершения лечения по коротким режимам проведено у 16 пациентов — рецидивов не выявлено. Взаимосвязь назначения Dlm с развитием ПР установлена в 8% (3/37) случаев — нейropsychиатрические нежелательные реакции. **Заключение.** Применение Dlm в сочетании с другими препаратами в коротких режимах ХТ туберкулёза с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ при проведении комплексного лечения демонстрирует высокий процент достижения успешного результата.

Ключевые слова: деламанид; туберкулёз; МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ МБТ; эффективность лечения; дети и подростки

Для цитирования: Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Петракова И. Ю., Крушинская Е. А., Полуэктова Ф. А., Березницкая В. В., Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю., Лопатин В. В. Эффективность применения деламанида в коротких режимах химиотерапии туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (3–4): 16–24. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-16-24>. EDN: PEVVGJ.

The Effectiveness of Delamanid in Short-Course Chemotherapy Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents

✉ LYUDMILA V. PANOVA¹, ELENA S. OVSYANKINA¹, IRINA YU. PETRAKOVA¹,
EKATERINA A. KRUSHINSKAYA¹, FIRAYA A. POLUEKTOVA¹, VERA V. BEREZNITSKAYA²,
SVETLANA S. STERLIKOVA¹, YULIA YU. KHOKHLOVA¹, VLADIMIR V. LOPATIN¹

¹ Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

² Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu. E. Veltishchev, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. The development of short, safe, and effective chemotherapy regimens for drug-resistant tuberculosis in children and adolescents — based on the introduction of new drugs — remains a pressing issue. **The aim of the study** was to evaluate the effectiveness and safety of short-course chemotherapy regimens incorporating delamanid (Dlm) in children and adolescents with tuberculosis caused by multidrug-resistant, pre-extensively drug-resistant, or extensively drug-resistant (MDR/pre-XDR/XDR) strains. **Materials and Methods.** A prospective, open-label, non-comparative study has been conducted since March 2022. The study enrolled 37 patients (aged 2–17 years) with various forms of respiratory tubercu-

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: detstvociit@mail.ru



✉ Correspondence to:
E-mail: detstvociit@mail.ru



EDN: PEVVGJ

losis who received Dlm in combination with a standard regimen consisting of at least three drugs. The primary efficacy analysis was performed upon completion of the main course of chemotherapy, involving an assessment of treatment outcomes; the secondary analysis consisted of a follow-up visit at one year to monitor for tuberculosis recurrence. The assessment of Dlm tolerability was based on: cardiotoxic reactions (ECG monitoring); neuropsychiatric reactions (patient interviews, observation of behaviour and sleep). **Results.** The treatment outcome recorded was «clinically cured» for 100% of patients across all age groups. Short-course chemotherapy regimens were administered to 83.0% (29/35) of patients (70.4–95.3%, 95% CI). Of the 29 patients treated with short-course regimens: 3 received a 6-month regimen, 9 received a 9-month regimen, and 17 received a 12-month regimen. Follow-up was conducted one year after the completion of short-course treatment regimens in 16 patients; no relapses were detected. An association between the administration of Dlm and the development of adverse reactions was established in 8% (3/37) of cases — specifically, neuropsychiatric adverse reactions. **Conclusion.** The use of Dlm in combination with other drugs within short-course chemotherapy regimens for tuberculosis — specifically, cases involving MDR, pre-XDR, or XDR *Mycobacterium tuberculosis* — demonstrates a high success rate when administered as part of a comprehensive treatment strategy.

Keywords: delamanid; tuberculosis; MDR, pre-XDR, XDR *M. tuberculosis*; treatment efficacy; children and adolescents

For citation: Panova LV, Ovsyankina ES, Petrakova IYu, Krushinskaya EA, Poluektova FA, Bereznitskaya VV, Sterlikova SS, Khokhlova YuYu, Lopatin VV. The effectiveness of delamanid in short-course chemotherapy regimens for drug-resistant tuberculosis in children and adolescents. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (3–4): 16–24. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-3-4-16-24>. EDN: PEVVGJ.

Введение

Проблема низкой эффективности лечения туберкулёза с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ) остаётся актуальной. Из схемы химиотерапии исключаются наиболее активные противотуберкулёзные препараты — изо니아зид и рифампицин в случае МЛУ МБТ, дополнительно — фторхинолоны (Fq) в случае пре-ШЛУ МБТ и бедаквилин или линезолид в случае ШЛУ МБТ. Возбудитель туберкулёза — *Mycobacterium tuberculosis* с МЛУ был включён в приоритетный список антибиотикоустойчивых бактериальных патогенов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2024 г. из-за его значительного влияния на смертность, заболеваемость и долгосрочные последствия для здоровья, а также существенных экономических и логистических проблем, связанных с лечением [1].

Исторически сложилось так, что режимы лечения туберкулёза с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ характеризовались значительной длительностью и большим количеством препаратов, в том числе инъекционных, включённых в схему химиотерапии [2, 3]. В 2022 г. ВОЗ рекомендовала первую в истории 6-месячную схему лечения, состоящую из бедаквилина (B), претоманида (Pa), линезолида (L) и моксифлоксацина (M), а именно схему BPaLM (или BPaL в случае подтверждённой резистентности к Fq), как лучший выбор для пациентов, больных туберкулёзом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ, при сравнении с более длительными схемами (18 мес.) [4]. Однако, по сравнению со взрослыми, схема для лечения туберкулёза у пациентов детской возрастной группы включает больше препаратов, чем BPaLM (шесть–семь против четырёх) и более «старые» препараты, которые хуже переносятся и менее вероятно, что они будут эффективны в течение более длительного периода их приёма. В 2023 г. группой международных экспер-

тов был опубликован призыв к разработке и внедрению простых, коротких, безопасных и эффективных режимов лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью у детей [5]. Процесс внедрения в практику новых лекарств ускоряется благодаря подходу, предложенному в рамках «Critical Path to TB Drug Regimens» и подтверждённому ВОЗ: оценка эффективности новых схем в клинических испытаниях как единого целого, а не как отдельного препарата [6, 7].

Новый препарат деламаид зарегистрирован ВОЗ в 2015 г. В Российской Федерации деламаид (Дельтиба; АО «Р-Фарм» и Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) зарегистрирован в качестве средства для лечения туберкулёза с МЛУ МБТ у взрослых в мае 2020 г. [8], разрешён к применению у детей в 2022 г. [9]. Деламаид (Dlm) относится к дигидронитроимидазолам — новому классу противотуберкулёзных препаратов. Dlm является пролекарством, механизм бактерицидного действия Dlm основан на его активации коферментом микобактерий F420-деазафлаavin-зависимой нитроредуктазой (ddn) посредством переноса гидрида. Метаболиты Dlm (M1–M4) нарушают синтез компонентов бактериальной стенки — кетомиколовой и метоксимиколовой кислот, что приводит к гибели микобактерий [10, 11].

В настоящее время препарат относится к лекарственным средствам группы С для индивидуальных длительных схем химиотерапии (ХТ) туберкулёза с МЛУ МБТ. Продолжительность приёма Dlm часто ограничивается шестью месяцами, однако приём можно продолжать дольше при постоянном мониторинге токсичности. Dlm может использоваться для лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей любого возраста [12, 13]. В отличие от взрослых, опыт применения Dlm у детей ограничен, в зарубежных журналах имеются единичные публикации на небольших выборках пациентов

[14–16]. В Российской Федерации не проводилось исследований по изучению эффективности и безопасности применения Dlm в коротких режимах ХТ туберкулёза у детей и подростков. Помимо этого, нет рекомендаций о возможности применения четырёхкомпонентных режимов химиотерапии, что в настоящее время крайне актуально для пациентов с широким спектром устойчивости МБТ к противотуберкулёзным препаратам, сопутствующими заболеваниями и непереносимостью химиотерапии.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии с включением деламаида у детей и подростков больных туберкулёзом с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материал и методы

В детско-подростковой клинике ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» с марта 2022 г. проводится проспективное, открытое, несравнительное исследование. Исследование является открытым на основании включения в схемы ХТ препаратов, на которые необходимо разрешение врачебной комиссии и наличие информированного согласия от родителей (законных представителей) пациента и самого пациента в возрасте 15 лет и старше.

План исследования не требовал согласования с этическим комитетом, так как при поступлении в клинику родители/законные представители и дети 15 лет и старше дали информированное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с соблюдением правил врачебной тайны. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Критерии включения: дети и подростки в возрасте ≥ 2 – ≤ 7 лет с подтверждённым или вероятным (достоверный контакт с больным) туберкулёзом с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ, в режимы химиотерапии которых включён Dlm. Группы наблюдения сформированы в зависимости от возраста пациентов: 1-я группа — 2–5 лет, 2-я группа — 6–11 лет, 3-я группа — 12–17 лет. Доза Dlm определялась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (табл. 1).

При поступлении проводили: сбор анамнеза; оценку жалоб; клинический осмотр. Лабораторные методы: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (печёночные трансаминазы, общий билирубин, Na/K). Микробиологическое исследование (мокрота/смыв с ротоглотки (СРГ)/жидкость бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ)/операционный материал): люминесцентная микроскопия, ПЦР, культуральные методы (BACTEC MGIT 960); тесты

на лекарственную чувствительность (ТЛЧ): молекулярно-генетические методы (МГМ) в тест-системе «СИНТОЛ» и/или культуральные методы. Срок абациллинации определяли по результату микробиологического исследования мокроты/СРГ — 1 раз в месяц до получения 2 отрицательных посевов. Распространённость туберкулёзного процесса оценивали на основании компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК): ограниченный процесс — изменения в пределах 1–2 сегментов лёгкого с односторонней локализацией процесса или поражение до 2 групп внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ); распространённый процесс — туберкулёзные изменения в объёме одной и более долей или двусторонняя локализация процесса, или поражение более 3 групп внутригрудных лимфатических узлов, или наличие плеврита/эмпиемы плевры [12]. Структура клинических форм туберкулёза и микробиологический статус пациентов представлены в табл. 2.

Пациенты получали Dlm и базовый режим (БР) под непосредственным наблюдением медицинского персонала весь период лечения. БР включал ≥ 3 препарата, к которым изолят *M. tuberculosis* был восприимчив *in vitro* или к которым, вероятно, был восприимчив (по результату ТЛЧ МБТ источника туберкулёза).

Короткий (≤ 12 мес.) или длинный режим (> 12 мес.) химиотерапии МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ туберкулёза выбирался в зависимости от сроков прекращения бактериовыделения, рентгенологического улучшения по данным КТ ОГК (закрытие полостей распада, рассасывание воспалительных изменений в лёгких, уменьшения ВГЛУ) и необходимости проведения хирургического вмешательства на разных сроках химиотерапии [17, 18].

Оценка эффективности лечения. Первичный анализ для групп представлен по завершении основного курса химиотерапии, с оценкой исходов лечения. Вторичный анализ: наблюдение за пациентами проводилось через 6 мес. и 1 год после завершения лечения с целью своевременного обнаружения рецидива туберкулёза и доказательства эффективности коротких режимов с включением Dlm [19].

Оценка переносимости деламаида. Анализ переносимости проводился у всех пациентов, которые хотя бы один раз принимали Dlm. Кардиологический мониторинг: использование ЭКГ в 12 отведениях, с определением скорректированного интервала QT (Bazetta, Framingham). Регулярность исследования: до начала терапии; первый месяц 1 раз в неделю, далее 1 раз в месяц. Суточное ЭКГ мониторирование по Холтеру, в случаях QTc ≥ 460 мс с целью исключения нарушения адаптации интервала QT к частоте сердечных сокращений (ЧСС), консультация кардиолога. Биохимический анализ крови: калий (норма 3,5–5,3 ммоль/л) до начала ХТ и далее 1 раз в месяц.

Мониторинг появления нейropsychиатрических нежелательных реакций, включая галлюцинации: ежедневный опрос, наблюдение медицинского персонала за поведением и сном детей.

Статистический анализ. Данные были обобщены с использованием описательной статистики (количество наблюдений и процентов (*n*, %)) и 95% доверительные интервалы (ДИ); в качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — квартили (*Me* [Q1–Q3]).

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование (*n* = 37)

Table 1. Characteristics of patients included in the study (*n* = 37)

Показатель	Группа 1, <i>n</i> = 8, %	Группа 2, <i>n</i> = 8, %	Группа 3, <i>n</i> = 21, %
Пол			
женский	5 (62,5)	5 (62,5)	11 (52,4)
мужской	3 (37,5)	3 (37,5)	10 (47,6)
Возраст, годы, <i>Me</i> [Q1–Q3]	3 [2,5–4]	10 [8–11]	15 [14–16]
Масса, кг, <i>Me</i> [Q1–Q3]	14,8 [14,3–16,0]	31,7 [27,1–40,7]	49,5 [41,8–54,8]
Деламаид доза, мг	25–50	75–200	200

Таблица 2. Структура клинических форм туберкулёза и частота определения различных видов лекарственной устойчивости МБТ у пациентов в группах наблюдения ($n = 37$)

Table 2. Structure of clinical forms of tuberculosis and frequency of detecting various types of drug resistance of <i>M. tuberculosis</i> in patients in observation groups ($n = 37$)			
Показатели	Группа 1, $n = 8$, %	Группа 2, $n = 8$, %	Группа 3, $n = 21$, %
Впервые выявленные пациенты	5 (62,5)	4 (50,0)	10 (50,0)
Пациенты с неэффективным лечением*	3 (37,5)	4 (50,0)	10 (50,0)
Характеристика туберкулёзного процесса			
распространённый	8 (100)	7 (87,5)	19 (90,5)
осложнённое течение**	—	2 (25,0)	4 (19,0)
Структура клинических форм туберкулёза			
туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов	4 (50,0)	1 (12,5)	2 (10,0)
первичный туберкулёзный комплекс	3 (38,0)	2 (25,0)	—
очаговый	—	1 (6,3)	2 (10,0)
инфильтративный	—	—	10 (47,7)
туберкулема	—	2 (25,0)	3 (14,3)
диссеминированный	—	1 (6,3)	—
фиброзно-кавернозный	—	—	—
эмпиема	1 (13,0)	1 (12,5)	3 (14,3)
генерализованный туберкулёз***	—	—	1 (4,7)
Фаза распада лёгочной ткани	—	—	7 (33,3)
Диагностический материал, в котором обнаружены <i>M. tuberculosis</i>			
мокрота	—	—	3 (14,2)
жБАЛ	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (10,0)
пунктат внутригрудных лимфатических узлов	—	—	1 (4,7)
плевральный экссудат	—	—	1 (4,7)
операционный	1 (12,5)	4 (50,0)	9 (43,8)
Пациенты, с вероятным туберкулёзом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ (<i>M. tuberculosis</i> не обнаружены)	6 (75,0)	3 (37,5)	5 (22,6)
Виды лекарственной устойчивости			
МЛУ (устойчивость только к HR)	—	—	1
МЛУ (HR в сочетании с другими ПТП****)	—	2 (25,0)	6
Пре-ШЛУ (устойчивость только к HRFq)	2 (25,0)	3 (37,5)	2
Пре-ШЛУ (устойчивость к HRFq в сочетании с другими ПТП)	—	—	5
ШЛУ	—	—	2

Примечание. * — поступили в детско-подростковый отдел из различных регионов России, после неэффективного лечения; ** — экссудативный плеврит; эмпиема; туберкулёз бронха, свищевая форма; стеноз бронха; *** — туберкулёз лёгких в сочетании с поражением периферических лимфатических узлов; **** — ПТП — противотуберкулёзные препараты.

Note. * — admitted to the pediatric and adolescent department from various regions of Russia following ineffective treatment; ** — exudative pleurisy; empyema; bronchial tuberculosis, fistulous form; bronchial stenosis; *** — pulmonary tuberculosis combined with peripheral lymph nodes lesions; **** — anti-tuberculosis drugs.

Результаты

Оценка эффективности лечения проведена у 35 из 37 пациентов, включённых в исследование, 2 пациента исключены: у 1 — определена устойчивость к Dlm в системе ВАСТЕС MGIT 960 (результат ТЛЧ получен через 2 мес. от начала ХТ), у 1 — развитие побочной реакции (галлюцинации) через 8 дней приёма препарата.

20% (7/35) пациентов получали Dlm в режимах химиотерапии в течение 6 мес., 80% (28/35) более 6 мес. У пациентов, принимавших препарат более 6 мес., Ме составила 9 мес. [6–12], максимальная длительность приёма Dlm — 20 мес. потребовалась пациенту с ШЛУ МБТ.

Сведения о частоте включения противотуберкулёзных препаратов в схемы представлены в табл. 3.

В базовый режим в 62,5% (22/35) случаев входили три противотуберкулёзных препарата, в 37,5% (13/35) — четыре.

Оценка эффективности лечения

Первичный анализ. У 100% пациентов всех возрастных групп был зарегистрирован исход лечения — «клинически излечен» (табл. 4).

В целом химиотерапия по коротким режимам проведена 83,0 % (29/35) (70,4–95,3%, 95% ДИ) пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ и туберкулёзом с вероятной МЛУ/пре-ШЛУ МБТ. Из 29 пациентов, пролеченных по коротким режимам: 6-месячный режим проведён — 3, 9-месячный — 9, 12-месячный — 17. Короткий 6-месячный режим химиотерапии был назначен 2 пациентам с «малыми формами» туберкулёза ВГЛУ и 1 пациенту

Таблица 3. Частота включения противотуберкулёзных препаратов в схемы химиотерапии у пациентов в группах наблюдения (n=35)

Table 3. Frequency of inclusion of anti-tuberculosis drugs in chemotherapy regimens in patients in the observation groups (n=35)

Препараты	Группа 1, n=7, %	Группа 2, n=8, %	Группа 3, n=20, %
Бедаквилин	—*	8 (100)	19 (95,0)
Линезолид	7 (100)	7 (87,5)	18 (86,0)
Левифлоксацин/моксифлоксацин	6 (85,7)	3 (37,5)	13 (65,0)
Циклосерин/теризидон	4 (57,0)	4 (66,0)	1 (5,0)
Этамбутол	1 (12,5)	—	2 (10,0)
Пиразинамид	6 (85,7)	1 (16,0)	7 (35,0)
Этионамид/протионамид	5 (62,0)	2 (25,0)	3 (15,0)
ПАСК	2 (25,0)	2 (33,0)	1 (5,0)
Амикацин/капреомицин	1 (12,5)	—	4 (20,0)

Примечание. * — бедаквилин не назначали детям младше 6 лет в связи с ограничением возраста в действующих до октября 2024 г. национальных клинических рекомендациях.

Note. * — bedaquiline was not prescribed to children under 6 years of age due to age restrictions in the national clinical guidelines effective until October 2024.

Таблица 4. Оценка эффективности лечения после завершения основного курса химиотерапии (n=35)

Table 4. Assessment of treatment effectiveness following the completion of the main chemotherapy course (n=35)

Исход лечения	Группа 1, n=7, %	Группа 2, n=8, %	Группа 3, n=20, %
Клинически излечен	7 (100)	8 (100)	20 (100)
Режимы химиотерапии			
Короткий (индивидуальный) режим (МЛУ МБТ)	2 (28,5)	2 (25,0)	9 (45,0)
Короткий (индивидуальный) режим (пре-ШЛУ МБТ)	4 (57,0)	6 (75,0)	6 (30,0)
Длинный (индивидуальный) режим (МЛУ) МБТ*	1 (14,5)	—	1 (5,0)
Длинный (индивидуальный) режим (пре-ШЛУ МБТ)*	—	—	2 (10,0)
Длинный (индивидуальный) режим (ШЛУ МБТ)*	—	—	2 (10,0)

Примечание. * — пациенты с торпидным или волнообразным течением туберкулёза.

Note. * — patients with a torpid or undulating course of tuberculosis.

с очаговым туберкулёзом лёгких (ограниченный процесс).

Абациллирование достигнуто у всех 3 пациентов, выделяющих МБТ (диагностический материал — мокрота): 1 — через 1 мес., 1 — через 2 мес., 1 — через 4 мес. Из 7 пациентов с кавернами в лёгких, закрытие установлено у 1.

Благоприятный исход лечения с применением только химиотерапии отмечен у 16 (45,7%) из 35 пациентов (рисунок).

Позднее выявление заболевания, с формированием распространённых процессов и осложнений, привело к развитию необратимых морфологических изменений в лёгких, ВГЛУ и плевре, что потребовало проведения хирургических вмешательств на разных сроках химиотерапии у 19 (54,3%) пациентов.

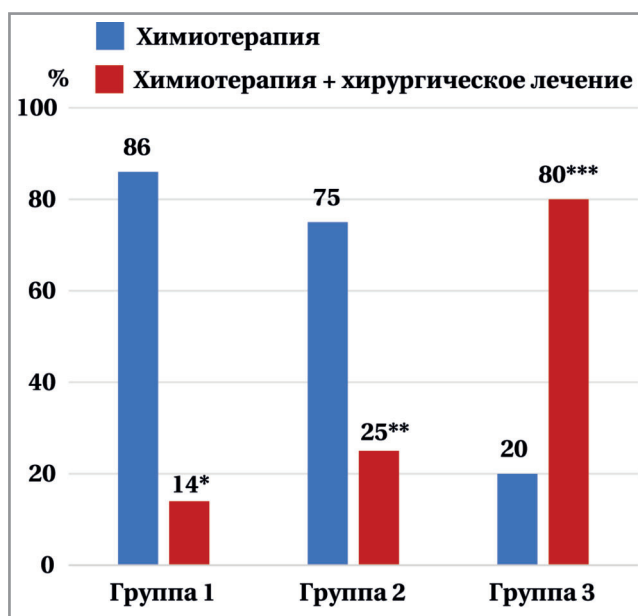
Вторичный анализ. Наблюдение после завершения основного курса химиотерапии проведено: через 6 мес. — у 5 пациентов; через 1 год — у 18 пациентов, из них 16 пролечены по коротким режимам, 2 — по длинным. По данным КТ ОГК рецидивов заболевания не выявлено.

Переносимость

В целом, при проведении химиотерапии, одна или несколько побочных реакций (ПР) были зарегистрированы у 67,5% (25/37) пациентов на различные противотуберкулёзные препараты.

Оценка кардиотоксичности. Из 37 пациентов одновременно получали Dlm + фторхинолоны — 7, Dlm+бедаквилин — 10, Dlm+бедаквилин+фторхинолоны — 15, Dlm+другие препараты — 5. Удлинение QTc > 460 мс отмечено у одной пациентки с ШЛУ МБТ (устойчивость к бедаквилину) через 6 мес. получения схемы Dlm + линезолид + пиразинамид + капреомицин. После проведения суточного ЭКГ мониторинга по Холтеру, кардиологом дано заключение: нарушение адаптации интервала QT к ЧСС (тахикардия — 102 удара в минуту), что не является истинным удлинением QT, связанным с кардиотоксическим действием, противопоказаний для продолжения приёма Dlm нет. Значения QTc у всех пациентов оставались в целом постоянными во время исследования: Me — 373 [356–428] мс. Не было зарегистрировано ни одного случая желудочковой аритмии или torsade de pointes. Ни в одном случае не было электролитных нарушений.

Нейропсихиатрические нежелательные реакции. Dlm в сочетании с циклосерином получали 11 пациентов. Побочные реакции в виде галлюцинаций (дети видели червяков и мух) развились в 2 случаях: у пациентов в возрасте 3 и 4 лет, в одном случае через 8 доз, в другом через 6 мес., что потребовало отмены Dlm и циклосерина. После



Частота применения хирургического лечения и показания к проведению операций в группах наблюдения.

Примечание. Показания к операции ($n=19$): * — эмпиема — 1; ** — эмпиема — 1; ТВГЛУ — 1; ТВГЛУ + эмпиема — 1; ТВГЛУ + туберкулема — 1; *** — туберкулема/множественные туберкулемы — 7; туберкулема + эмпиема — 3; эмпиема — 2; цирротический туберкулёз — 1; ТВГЛУ — 1.

Frequency of surgical treatment and indications for surgery in the observation groups.

Note. Indications for surgery ($n=19$): * — empyema — 1; ** — empyema — 1; intrathoracic lymph node tuberculosis (ITLNTB) — 1; ITLNTB+ empyema — 1; ITLNTB + tuberculoma — 1; *** — tuberculoma/multiple tuberculomas — 7; tuberculoma + empyema — 3; empyema — 2; cirrhotic tuberculosis — 1; ITLNTB — 1.

отмены препаратов и проведения дезинтоксикационной терапии, галлюцинации исчезли через 48 ч. Ещё 1 случай побочной реакции через 4,5 мес. приёма препарата, в виде агрессивного поведения, отмечен у подростка 15 лет (масса тела — 35 кг 900 г), за 10 дней до этого эпизода появилась замкнутость, затем частые конфликты со сверстниками, истерики со слезами. Dlm отменён, проведена дезинтоксикационная терапия, эмоциональный фон восстановился через 72 ч.

Таким образом, взаимосвязь назначения Dlm с развитием ПР установлена в 8% (3/37) случаев — нейropsychиатрические нежелательные реакции.

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают опубликованные зарубежными авторами и экспертами ВОЗ данные о том, что применение 6- или 9-месячных режимов может быть эффективным при лечении туберкулёза с МЛУ МБТ у детей и подростков [13]. Применение, одобренной ВОЗ 6-месячной схемы ВРАМ/ВРАЛ не рекомендуется

детям младше 14 лет из-за отсутствия данных о безопасности претоманида и риска токсичности при длительном воздействии линезолида [4]. В статье *AJ Garcia-Prats* и соавт. [5] показано, что замена претоманида деламанидом и сокращение продолжительности приёма линезолида могут помочь снизить риски побочных реакций. Стоит отметить, что существенным преимуществом нашего исследования является включение пациентов, у которых по данным микробиологического исследования, наряду с МЛУ, определена пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ. Помимо этого, в зарубежных работах не отражены чёткие критерии, с учётом которых принимается решение о возможности сокращения курса химиотерапии до 6, 9 или 12 мес., в том числе при проведении хирургических вмешательств на различных этапах лечения. В клинике нашего института разработаны и запатентованы: «Способ определения длительности химиотерапии туберкулёза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков» и «Способ определения длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулёза органов дыхания у детей и подростков». Предложены критерии для обоснования индивидуальной длительности химиотерапии на основе: оценки сроков прекращения бактериовыделения, рентгенологической динамики, результатов патоморфологического и микробиологического исследований операционного материала [17, 18].

Результаты исследования BEAT-TV показывают, что 6-месячный курс лечения деламанидом может быть очень эффективным у детей. Примечательно, что в исследовании BEAT-TV участвовали дети в возрасте 6 лет и старше, в то время как рекомендации ВОЗ допускают использование деламанида у детей с МЛУ/рифампицинорезистентным туберкулёзом (РР-ТБ) всех возрастов, включая детей младше 3 лет [4]. Хотя окончательные результаты этого исследования ещё не доступны (число участников детского возраста, возрастные группы, профиль побочных эффектов), предварительные данные подтверждают потенциал более коротких, полностью пероральных схем химиотерапии для повышения эффективности лечения в педиатрической популяции [20].

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о том, сколько и какие препараты должны входить в схему химиотерапии, чтобы перекрыть спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, в случаях когда ТЛЧ проведены только методом ПЦР: Xpert MTB/RIF (на платформе GeneXpert), определяет устойчивость к рифампицину; тесты «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-FQ-РВ» (ООО «Синтол», Россия) — возможность определить устойчивость к HRFq.

Неопределённость в выборе препаратов существует и при назначении режима химиотерапии при ориентире на ТЛЧ МБТ источника инфекции, так как возможно расхождение в спектрах лекарственной устойчивости. Решением этого вопроса, по результатам нашего исследования, может быть назначение четырёхкомпонентной схемы на основе BDlmLFq для пациентов с МЛУ МБТ, BDlmL + пипразинамид и/или протинамид с пре-ШЛУ МБТ, В/Л + Dlm + 2ПТП с учётом ТЛЧ МБТ у пациентов с ШЛУ МБТ.

Доказательством эффективности применения Dlm в укороченных режимах химиотерапии у наших пациентов служит отсутствие рецидивов туберкулёза через 1 год после завершения лечения.

При внедрении в клиническую практику новых препаратов, особенно у пациентов детской возрастной группы, необходимо уделить пристальное внимание мониторингу развития побочных реакций. К серьёзным побочным реакциям, которые могут возникать при применении Dlm (препарат Дельтиба) относятся: ощущение перебоев в работе сердца или учащённое сердцебиение, что может сопровождаться обмороками, головокружением; удлинение интервала QT на ЭКГ; галлюцинации (зрительные, слуховые, тактильные), потеря контакта с реальностью, психозы.

По результатам нашего наблюдения, не зарегистрировано ни одного случая развития кардиотоксических реакций, в том числе при сочетании в одной схеме с Dlm бедаквилина и/или фторхинолонов. Схожие результаты отражены в проводимых ранее зарубежных исследованиях [21, 22]. Однако необходим регулярный ЭКГ мониторинг, особенно у пациентов с распространёнными процессами с выраженной интоксикацией при наличии тахикардии (оценка нарушения адаптации интервала QT к ЧСС). Галлюцинации, отмеченные у детей до 5 лет, получающих одновременно Dlm и циклосерин, свидетельствуют о нежелательном назначении такой комбинации и необходимости тщательного контроля. Не до конца решённым остаётся вопрос о дозировке Dlm детям и подросткам с массой тела менее 30 кг и в диапазоне от 30 до 35 кг включительно. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Туберкулёз у детей» (2024 г.), пациентам при массе тела до 35 кг назначается 100 мг, а при 35 кг — взрослая дозировка 200 мг. В нашем исследова-

нии у подростка 15 лет с массой тела 35 кг 900 г была отмечена нейропсихиатрическая реакция.

Заключение

Проведённое нами исследование вносит вклад в решение одной из самых актуальных проблем — повышение эффективности лечения туберкулёза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков. Применение деламаида, в сочетании с другими препаратами в коротких режимах химиотерапии туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя при проведении комплексного лечения, демонстрирует высокий процент достижения успешного результата. Подбор индивидуальных режимов и доз Dlm при регулярном мониторинге позволяет снизить риск побочных реакций. Необходимо продолжить научные исследования, направленные на доказательство возможности эффективного применения коротких четырёхкомпонентных режимов химиотерапии, с включением Dlm, у пациентов детской возрастной группы.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Панова Л. В. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Овсянкина Е. С. — анализ и интерпретация результатов, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Петракова И. Ю. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Крушинская Е. А. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Полуэктова Ф. А. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Березницкая В. В. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, редактирование; Стерликова С. С. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Хохлова Ю. Ю. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Лопатин В. В. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов

Финансирование. Работа выполнена на бюджетной основе в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» «Новые подходы к диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания у детей и подростков».

Литература/References

1. World Health Organization (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance, to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/376776>.
2. Karnan A, Jadhav U, Ghewade B, Ledwani A, Shivashankar PA. Comprehensive review on long vs. short regimens in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) under programmatic management of Drug-Resistant

Tuberculosis (PMDT). Cureus. 2024; 16 (1): e52706. doi: 10.7759/cureus.52706.

3. Davoli C, Rossi C, Ciccarone A, Bertoni F, Calamelli M, Rossi B, et al. Can 6-month long regimens become the standardized treatment for MDR-TB globally? Int J Infect Dis. 2025; 160: 108065. doi: 10.1016/j.ijid.2025.108065.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care/ WHO, 2025. 458 p. Available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/f663f086-5d97-4355-beea-0635d47f1227/content>

5. Garcia-Prats AJ, Hoddinott G, Howell P, Hughes J, Jean-Philippe P, Kim S, et al. Children deserve simple, short, safe, and effective treatment for rifampicin-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23 (7): 778–780. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00349-3.
6. Impact on Industry: Critical Path to TB Drug Regimens. Available at: <https://c-path.org/story/impact-on-industry-critical-path-to-tb-drug-regimens>
7. Guidance on evidence generation on new regimens for tuberculosis treatment. WHO. 2024. 93 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/97892401036278>
8. Новости членов АРФП. Новости членов АРФП. Деламанид одобрен в России для лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. [Novosti chlenov ARFP Novosti chlenov ARFP Delamanid odobren v Rossii dlya lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu. (In Russ.)]. <https://arfp.ru/delamanid-odobren-v-rossii-dlya-lecheniya-tuberkuleza-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu>. Ssylka aktivna na 30.03.2026.
9. Клинические рекомендации «Туберкулёз у детей» Российское Общество Фтизиатров. 2022; 111. [Klinicheskie rekomendatsii «Tuberkulez u detey» Rossiyskoe Obshchestvo Ftiziatrov. 2022; 111. (In Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/туберкулёз-у-детей-кр-рф-2022/17149>. Ssylka aktivna na 10.09.2025.
10. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazoaxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med.* 2006; 3(11): e466. doi: 10.1371/journal.pmed.0030466.
11. Vilchèze C. Mycobacterial cell wall: a source of successful targets for old and new drugs. *Appl Sci.* 2020; 10, 2278. doi: 10.3390/app10072278.
12. Клинические рекомендации «Туберкулёз у детей» Российское Общество Фтизиатров. 2024; 130. [Klinicheskie rekomendatsii «Tuberkulyoz u detey» Russian Society of Phthisiologists. 2024; 130. (In Russ.)]. <https://roftb.ru/upload/iblock/a34/ens4ys2ldl7tc0d3s1eo05rcvdiv58hr.pdf>. Ssylka aktivna na 10.03.2026.
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. WHO, 2022; 128. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>.
14. Madzgharashvili T, Salindri AD, Magee MJ, Tukvadze N, Avaliani Z, Blumberg HM, et al. Treatment outcomes among pediatric patients with highly drug-resistant tuberculosis: the role of new and repurposed second-line tuberculosis drugs. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021; 10 (4): 457–467. doi: 10.1093/jpids/piaa139.
15. Zhu H, Zhou X, Zhuang Z, Li L, Bi J, Mi K. Advances of new drugs bedaquiline and delamanid in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis in children. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1183597. doi: 10.3389/fcimb.2023.1183597.
16. Schaaf HS, Hughes J. Current treatment of drug-resistant tuberculosis in children. *Indian J Pediatr.* 2024; 91 (8): 806–816. doi: 10.1007/s12098-023-04888-z.
17. Патент РФ на изобретение № 2680972/ 01.03.2019 г. Бюл. № 7. «Способ определения длительности химиотерапии туберкулёза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков. Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Виечелли Е. А. [Patent RUS № 2680972/ 01.03.2019 Byul. № 7. Ovsyankina E S, Panova L V, Viechelli E A. Sposob opredeleniya dlitel'nosti ximioterapii tuberkuleza organov dy'xaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustojchivost'yu MBT u detej i podrostkov (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_37357379_88277261.PDF. Ssylka aktivna na 30.03.2026.
18. Патент РФ на изобретение № 2626509/28.07.2017. Бюл. № 22. «Способ определения длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулёза органов дыхания у детей и подростков». Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Хитева А. Ю. [Patent RUS № 2626509/ 28.07.2017. Byul. № 22. Ovsyankina ES, Panova LV, Xiteva AYU. Sposob opredeleniya dlitel'nosti ximioterapii posle xirurgicheskogo lecheniya tuberkuleza organov dy'xaniya u detej i podrostkov», (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_38268279_43277261.pdf. Ssylka aktivna na 10.03.2026. 30.03.2026.
19. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020 / World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 2020; 15. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022195>
20. ClinicalTrials.gov, Tuberculosis BEAT (NCT04062201): Building Evidence for Advancing New Treatment for rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) comparing a short course of treatment (containing bedaquiline, delamanid and linezolid) with the current South African standard of care [Web site]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04062201>
21. Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2019; 10; 53 (1): 1801154. doi: 10.1183/13993003.011154-2018.
22. Madzgharashvili T, Salindri AD, Magee MJ, Tukvadze N, Avaliani Z, Blumberg HM, et al. Treatment outcomes among pediatric patients with highly drug-resistant tuberculosis: the role of new and repurposed second-line tuberculosis drugs. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021; 10 (4): 457–467. doi: 10.1093/jpids/piaa139.

Поступила / Received 30.03.2026

Принята в печать / Accepted 10.04.2026

Информация об авторах

Панова Людмила Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-2417-8295. eLIBRARY SPIN-код: 7272-1597

Овсянкина Елена Сергеевна — д. м. н., профессор, руководитель детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-0460-7585. eLIBRARY SPIN-код: 2046-2782

Петракова Ирина Юрьевна — к. м. н., заведующая детского отделения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5644-0687. eLIBRARY SPIN-код: 4096-9151

Крушинская Екатерина Александровна — к. м. н., научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-4049-428X. eLIBRARY SPIN-код: 9399-9147

Полуэктова Фирая Ахатовна — к. м. н., заведующая детско-подросткового отделения ФГБНУ «Центральный на-

About the authors

Lyudmila V. Panova – D.Sc. in Medicine, Leading Researcher at the Department of Pediatric and Adolescent Health, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-2417-8295. eLIBRARY SPIN-code: 7272-1597.

Elena S. Ovsyankina – D.Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatric and Adolescent Health, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-0460-7585. eLIBRARY SPIN-code: 2046-2782.

Irina Yu. Petrakova – Ph.D. in Medicine, Head of the Pediatric Department, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5644-0687. eLIBRARY SPIN-code: 4096-9151.

Ekaterina A. Krushinskaya – Ph.D. in Medicine, Research Associate at the Department of Pediatric and Adolescent Health, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-4049-428X. eLIBRARY SPIN code: 9399-9147

Firaya A. Poluektova – Ph.D. in Medicine, Head of the Pediatric and Adolescent Department, Central Research Institute of

учно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-1103-4022

Березницкая Вера Васильевна — к. м. н., заведующая детского кардиологического отделения нарушений сердечного ритма Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-2119-169X

Стерликова Светлана Сергеевна — врач детского отделения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-9885-4108. eLIBRARY SPIN-код: 2299-2030

Хохлова Юлия Юрьевна — к. м. н., врач детского отделения детско-подросткового отдела «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-8877-2261. eLIBRARY SPIN-код: 4575-5079

Лопатин Владимир Владимирович — врач детского отделения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0007-3317-1999. eLIBRARY SPIN-код: 3866-6147

Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-1103-4022

Vera V. Bereznitskaya — Ph.D. in Medicine, Head of the Pediatric Cardiology Department of Heart Rhythm Disorders, Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu. E. Veltishchev, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-2119-169X

Yulia Yu. Khokhlova — Ph.D. in Medicine, Physician at the Pediatric Division of the Pediatric and Adolescent Department, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-8877-2261. eLIBRARY SPIN code: 4575-5079

Svetlana S. Sterlikova — Physician at the Pediatric Division, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-9885-4108. eLIBRARY SPIN code: 2299-2030

Vladimir V. Lopatin — Physician at the Pediatric Division, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0007-3317-1999. eLIBRARY SPIN code: 3866-6147