



Претоманид – от разработки до формирования коротких режимов химиотерапии туберкулеза: обзор литературы

А.И. ГАЙДА, Г.Н. МОЖОКИНА, Н.П. ДОКТОРОВА, Р.С. ЛАДЬЮ, А.Г. САМОЙЛОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ доклинических и клинических исследований по механизму действия, эффективности и безопасности противотуберкулезного препарата претоманид (РА-824/ F₄₂₀- Ра).

Материалы и методы. В обзоре представлены результаты 48 публикаций, среди них клинические исследования по изучению активности и эффективности претоманида (РА-824/Ра) представителя класса нитроимидазопиранов, разработанного для лечения туберкулеза. Препарат эффективен как в отношении реплицирующих, так и персистирующих микобактерий туберкулеза (МБТ), особенно в условиях гипоксии. Доклинические исследования показали высокую активность Ра против чувствительных и лекарственно-устойчивых МБТ. Ключевое значение Ра приобрел в составе коротких безинъекционных режимов, таких как ВРА_L (бедаквилин, претоманид, линезолид) при химиотерапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью. Клинические исследования III фазы (Nix-TB, ZeNix-TB, TB-PRACTECAL) подтвердили, что эти схемы позволяют добиться излечения всего за 6 мес. с благоприятным профилем безопасности. Это делает сопоставимой длительность эффективного лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью и лекарственной чувствительностью.

Ключевые слова: претоманид, клинические исследования, короткие режимы лечения.

Для цитирования: Гайда А.И., Можоккина Г.Н., Докторова Н.П., Ладью Р.С., Самойлова А.Г. Претоманид – от разработки до формирования коротких режимов химиотерапии туберкулеза: обзор литературы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 88–97. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-88-97>

Pretomanid: From Development to the Implementation of Short-Term Tuberculosis Chemotherapy Regimens: A Literature Review

A.I. GAYDA, G.N. MOZHOKINA, N.P. DOKTOROVA, R.S. LADIEU, A.G. SAMOYLOVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, RF

ABSTRACT

The objective: to analyze preclinical and clinical studies on the mechanisms of action, efficacy and safety of the antituberculosis drug pretomanid (PA-824/ F₄₂₀- Pa).

Materials and methods: This review presents the results of 48 publications, including clinical trials evaluating the activity and efficacy of pretomanid (PA-824/ F₄₂₀- Pa) – a member of the nitroimidazopyran class developed for treatment of tuberculosis (TB). This drug is effective against both replicating and persistent *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), particularly under hypoxic conditions. Preclinical studies demonstrated high activity of Pa against both drug-susceptible and drug-resistant *M. tuberculosis*. Pa became a key component of the short-term, all-oral regimens, such as BPaL (bedaquiline, pretomanid, and linezolid), for treatment of multidrug-resistant and pre-extensively drug-resistant TB Phase III clinical trials (Nix-TB, ZeNix-TB, and TB-PRACTECAL) confirmed that these regimens achieve cure in just 6 months with a favorable safety profile. Consequently, the duration of effective treatment for drug-resistant TB becomes comparable to that for drug-susceptible TB.

Keywords: pretomanid, clinical trials, short-term treatment regimens.

For citation: Gayda A.I., Mozhokina G.N., Doktorova N.P., Ladieu R.S., Samoylova A.G. Pretomanid: from development to the implementation of short-trm tuberculosis chemotherapy regimens: a literature review. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 88–97. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-88-97>

Для корреспонденции:
Гайда Анастасия Игоревна
E-mail: nsovca@yandex.ru

Correspondence:
Anastasiya I. Gayda
Email: nsovca@yandex.ru

Введение

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителя делает туберкулез (ТБ) одной из наиболее трудно поддающихся лечению инфекционных болезней в мире. Внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных противотуберкулезных препаратов (ПТП) с высокой скоростью подавления микробной популяции способствует повышению эффективности лечения больных МЛУ ТБ. За последние десятилетия были разработаны режимы химиотерапии (РХТ) с включением трех новых лекарственных препаратов: представителей бициклических нитроимидазолов – деламанид и претоманид, и несколько ранее – бедаквилин [6, 7]. В конце 1990-х гг. компанией PathoGenesis Corporation (США) был синтезирован новый класс противотуберкулезных соединений – нитроимидазопираны [28, 38]. Из 100 изученных соединений наиболее перспективным кандидатом стал РА-824 с уникальным механизмом действия и активностью в отношении реплицирующих и латентных штаммов *M. tuberculosis*. Stover, et al. впервые продемонстрировали *in vitro* и *in vivo* на мышах и морских свинках двойной механизм действия РА-824: ингибирование синтеза миколовых кислот и генерацию активных форм азота в условиях гипоксии. РА-824 – пролекарство, которое активируется деазафлавин- (F420)-зависимой нитроредуктазой, присутствующей в самих микобактериях. В 2002 г. разработка РА-824 была передана TB Alliance для проведения доклинических и клинических исследований [41]. Результаты успешных клинических исследований стали основой для подачи заявки на регистрацию претоманида в различных странах [2, 43]. В 2019 г. препарат получил одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в рамках программы «Ограниченный популяционный путь применения антибактериальных и противогрибковых препаратов» (LPAD) в качестве компонента комбинированной схемы BPaL (бедаквилин, претоманид, линезолид) для лечения взрослых с МЛУ ТБ или пре-ШЛУ ТБ, что стало значимым событием во фтизиатрии [4, 27]. В 2022 г. препарат включен в Руководство ВОЗ компонентом новой схемы лечения туберкулеза BPaL.

Цель исследования

Анализ доклинических и клинических исследований по механизму действия, эффективности и безопасности противотуберкулезного препарата претоманид (РА-824/ F₄₂₀- Ра). Оценка его роли в формировании коротких безинъекционных РХТ у пациентов с МЛУ-ТБ.

Материалы и методы

Проведен обзор научных статей, посвященных разработке и клиническому применению претоманида (Ра).

В обзор включены результаты доклинических и клинических исследований, оценивающих механизм действия, фармакокинетику, эффективность и безопасность препарата. Проанализированы публикации отечественных и зарубежных источников за период 2000-2025 гг. Всего отображено и изучено 48 публикаций, включая результаты ключевых клинических исследований. Критериями включения являлись работы, содержащие данные об активности Ра и применении в составе режимов терапии туберкулеза.

Ограничения обзора связаны с вариативностью дизайнов исследований, что не позволяет провести метаанализ с высокой точностью.

Доклинические исследования

Lenaerts A.J., et al. в исследованиях *in vitro* протестировали РА-824 на лабораторных штаммах *M. tuberculosis* и на широкой группе клинических изолятов, включая МЛУ штаммы, и определили МИК <1 мкг/мл. РА-824 сохранял активность в отношении *M. tuberculosis*, выращенных в условиях гипоксии. В краткосрочном эксперименте на модели туберкулеза мышей эффективность РА-824 после 9 пероральных введений в дозе 100 мг/кг была сопоставима с моксифлоксацином в дозе 100 мг/кг и изониазидом в дозе 25 мг/кг и была немного выше рифампина в дозе 20 мг/кг. При длительном применении (12 недель) РА-824 в дозе 100 мг/кг бактериальная нагрузка в легких и селезенке животных снизилась до 500 КОЕ [29]. В экспериментальных исследованиях на мышинной модели туберкулеза Tuagi S., et al. определили минимальную эффективную (12,5 мг/кг/сут) и минимальную бактерицидную дозы РА-824 (100 мг/кг/сут). При монотерапии в течение 4 недель РА-824 проявлял выраженную бактерицидную активность, сопоставимую с изониазидом в эквивалентных человеческих дозах. В комбинации с изониазидом препарат предотвращал селекцию резистентных мутантов. Особого внимания заслуживает сохраняющаяся высокая эффективность РА-824 в фазе продолжения лечения мышей после 2-месячного курса терапии RHZ (рифампицином (R), изониазидом (H), пиразинамидом (Z)), что подтверждалось его активностью против персистирующих микобактерий [46]. Полученные результаты обосновывали перспективность дальнейшего изучения РА-824 в комбинациях с препаратами первого и второго ряда. Исследование Tasneen R., et al. было направлено на оценку степени положительного эффекта от замены изониазида на РА-824 в схеме лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) и влияния дозы РА-824 на эффективность комбинаций с рифампицином и пиразинамидом. Мышей заражали воздушно-капельным путем, а лечение начинали через 14 дней, когда в легких определялось более 7 log₁₀ КОЕ. Добавление РА-824 в дозах 50 или 100 мг/кг дозозависимо повысило эффектив-

ность комбинаций. Сочетание РА-824 (100 мг/кг) с рифампицином и пипразинамидом привело к полному уничтожению бактерий через 2 мес. лечения и отсутствию рецидивов через 4 месяца. Комбинация РА-824 с пипразинамидом продемонстрировала синергетическую активность, эквивалентную стандартной схеме лечения препаратами первой линии [42].

Nuermberger E.L., et al. на мышинной модели туберкулеза провели оценку бактерицидной и стерилизующей активности комбинаций РА-824 с моксифлоксацином (Mfx) и Z. Препараты вводили перорально в дозах: РА-824-100 мг/кг, Mfx -100 мг/кг, Z-150 мг/кг. Комбинация РА-824 + Mfx + Z (PaMZ) продемонстрировала выраженное снижение бактериальной нагрузки до почти стерильных значений (<10 КОЕ) к восьмой неделе лечения и наименьший уровень рецидивов после окончания терапии по сравнению со схемой RHZ. Авторы сделали вывод, что комбинация PaMZ обладает потенциалом для существенного сокращения длительности лечения туберкулеза, включая МЛУ ТБ [35].

Singh R., et al. показали уникальность механизма действия РА-824, обусловленного высвобождением внутриклеточного оксида азота (NO), что приводит к гибели персистирующих бактерий, устойчивых к препаратам первого ряда, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* на мышинных моделях. Препарат активируется микобактериями в условиях низкого содержания кислорода (анаэробных), характерных для гранулем и персистирующих форм *M. tuberculosis*, нарушая их энергетический обмен через специфическое действие на дыхательную цепь в цитоплазматической мембране. После активации F420-зависимой нитроредуктазой происходит образование NO, который ингибирует цитохром-оксидазы, вызывая остановку дыхания бактерий и резкое падение внутриклеточного уровня АТФ. Это приводит к нарушению синтеза белка и повреждению ДНК, вызывая гибель клеток как в аэробной, так и анаэробной среде. В отличие от других препаратов, РА-824 эффективно уничтожает неактивные, персистирующие формы бактерий, которые ответственны за рецидивы и длительную терапию [40].

Полученные данные из исследований [35, 40, 42] позволяют рассматривать РА-824 как потенциальный источник эндогенного оксида азота, способный потенцировать естественные механизмы бактериального уничтожения, свойственные врожденному иммунному ответу.

Позднее в экспериментальном исследовании De Miranda Silva C., et al. была оценена эффективность комбинации Ра с моксифлоксацином (Mfx) в отношении *M. tuberculosis in vitro* на модели, имитирующей условия, соответствующие различным состояниям возбудителя в организме человека в трех ключевых физиологических фазах: логарифмической фазе роста, в кислой среде и фазе персистенции. Применение одного Mfx приводило к снижению количества жизнеспособных клеток в логарифмической фазе на $2,96 \log_{10}$ КОЕ/мл за

3 дня, но практически не оказывало действия на персистирующие формы (<0,5 $\log_{10}$ КОЕ/мл снижения). Претоманид проявил высокую активность в кислой среде (снижение на $2,83 \log_{10}$ КОЕ/мл за 3 дня), что отражает его эффективность в условиях внутриклеточного состояния, аналогичных состоянию микобактерий в макрофагах. Наиболее значимый результат был достигнут при использовании комбинации Mfx + Ра. В логарифмической фазе наблюдалось снижение на $5,18 \log_{10}$ КОЕ /мл за 3 дня, в кислой фазе – $4,12 \log_{10}$ КОЕ /мл, а в фазе персистенции – $3,83 \log_{10}$ КОЕ /мл [16]. В исследовании Xu J., et al. на модели туберкулеза мышей была изучена эффективность схем ХТ, основанных на бедаквилине, с добавлением или без добавления претоманида. Критериями эффективности были: снижение бактериальной нагрузки в легких, скорость стерилизации и частота рецидивов. Результаты показали, что добавление претоманида к базовым схемам существенно усиливало бактерицидный эффект [48].

Клинические исследования I-II фазы

Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетических характеристик РА-824 у здоровых добровольцев была показана Ginsberg A.M., et al. Отмечалась хорошая переносимость без значительных или серьезных побочных эффектов. Максимальная концентрация (C_{max}) в крови в среднем составляла 3 мкг/мл при однократном приеме 1500 мг и 3,8 мкг/мл и при многократном приеме 600 мг, при этом время достижения C_{max} (4–5 час) не зависело от дозы. Стационарный уровень достигался через 5-6 дней ежедневного приема с коэффициентом накопления 2. Период полувыведения в среднем составлял 16-20 часов, что делает возможным назначать РА-824 один раз в день [22]. Фармакокинетическое взаимодействие между РА-824 и мидазоламом, который является субстратом для фермента CYP3A4, изучили Winter H.C., et al. Основанием исследования послужили данные *in vitro* о слабом, зависящем от времени ингибировании CYP3A4 соединения РА-824. Участники исследования получали однократную дозу мидазолама (2 мг перорально), затем в течение двух дней не принимали никаких препаратов, после чего в течение 14 дней принимали РА-824 в дозе 400 мг/сут. На 14-й день РА-824 сочетали с повторной дозой мидазолама (2 мг). При совместном приеме с РА-824 средние значения C_{max} , AUC(0-t) и AUC(0-∞) мидазолама снизились на 16%, 15% и 15% соответственно, а общая экспозиция (AUC) метаболита (1-гидроксимидазолама) была на 13-14% выше, чем при применении одного мидазолама. Результаты исследования позволили сделать вывод, что РА-824 не ингибирует и не индуцирует CYP3A4 в клинически значимой степени и не влияет на фармакокинетику препаратов, метаболизируемых CYP3A4 [47].

В рандомизированном исследовании фазы II изучены фармакокинетика, безопасность и ранняя бактерицидная активность РА-824 у взрослых пациентов с впервые выявленным ЛЧ-ТБ; 15 пациентов получали перорально РА-824 в дозах 200, 600, 1000 или 1200 мг/сут в течение 14 дней, а в группе контроля (8 пациентов) – стандартную терапию. Первичной конечной точкой эффективности служило среднее суточное снижение КОЕ *M. tuberculosis* в ночных образцах мокроты. Бактерицидная активность РА-824 составила $0,098 \pm 0,072 \log_{10}$ КОЕ/мл/сут и не зависела от увеличения дозы ($p > 0,05$), тогда как в контроле достигнуто снижение $0,148 \pm 0,055 \log_{10}$ КОЕ/мл/сут. Максимальная эффективность РА-824 наблюдалась уже при минимальной дозе (200 мг), что указывает на возможность обеспечения механизма действия при низких концентрациях препарата. Фармакокинетический анализ выявил линейный, непропорциональный дозе рост сывороточных концентраций в диапазоне 200–1000 мг/сут, при этом доза 1200 мг/сут не обеспечивала дополнительной экспозиции. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности с дозозависимым увеличением частоты нежелательных явлений (НЯ), но без серьезных осложнений [18].

Фармакокинетический профиль претоманида и связанную с ним безопасность оценили в одноцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании I фазы в Китайской Народной Республике. Здоровых добровольцев распределяли в группы с возрастающими дозами претоманида (50, 100, 200, 400, 600, 800 или 1000 мг). Фармакокинетический анализ показал, что максимальная концентрация претоманида в плазме крови достигалась в среднем через 4 часа во всех группах дозирования, кроме 800 мг (12 часов), а период полувыведения из плазмы крови составлял от 20,2 до 25,2 часа. Не наблюдалось пропорциональной зависимости между максимальной концентрацией в плазме крови и площадью под кривой концентрации. Однократные дозы претоманида от 50 до 1000 мг хорошо переносились. НЯ наблюдались у $\geq 5\%$ участников, получавших претоманид, и включали протеинурию (26,1%), незначительную микроскопическую гематурию (15,2%), гипербилирубинемия с конъюгацией (6,5%), гипербилирубинемия (6,5%) и повышение уровня мочевой кислоты (6,5%). Взаимосвязи между дозой претоманида и НЯ не наблюдалось. Серьезных НЯ (СНЯ) или НЯ, требующих отмены препарата, не было [31].

Безопасность претоманида для сердечно-сосудистой системы продемонстрировали в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании [30]. У 74 здоровых добровольцев изучали влияние на длительность интервала QTc при однократном приеме только Ра или в комбинации с моксифлоксацином. После однократного приема Ра в дозе 400 мг или 1000 мг клинически значимого удлинения интервала QTc не выявлено. Mfx не влиял на фармакокинетику Ра,

а влияние комбинации Ра+Mfx (по 400 мг) на QTc было таким же, как при монотерапии Mfx.

На основании изучения параметров фармакокинетических и фармакодинамических исследований (NCT00944021, NCT00567840), организованных TB-Platform Aggregation of Clinical TB Studies (TB-PACTS), была оптимизирована доза претоманида. В исследованиях приняли участие 122 взрослых пациента (63 мужчины и 59 женщин) с впервые выявленным туберкулезом легких, которые в течение 14 дней получали пероральный претоманид один раз в день в дозах 50, 100, 150, 200, 600, 1000 или 1200 мг. По результатам исследований была рекомендована доза 200 мг один раз в день [32].

Ряд исследований посвящен оценке ранней бактерицидной активности комбинаций ПТП с включением претоманида. В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном в Южной Африке (2010-2011 гг.), 90 пациентов с впервые выявленным ЛЧ ТБ легких были рандомизированы на 6 групп: Bq, Bq+Z, РА+Z, Bq+РА, РА+Mfx+Z, HRZ (контроль). Основным критерием эффективности служило снижение количества КОЕ *M. tuberculosis* в мокроте за 14 дней. Наилучшие результаты ($0,233 \pm 0,128 \log_{10}$ КОЕ/мл/сут) получены при использовании РА+Mfx+Z, которые значительно превосходили монотерапию бедаквилином ($0,061 \pm 0,068$) и его комбинации и не уступали стандартному лечению ($0,140 \pm 0,094$), что свидетельствовало о перспективности схемы для лечения как ЛЧ-ТБ, так и МЛУ-ТБ [19]. В рамках клинического исследования фазы 2a, многоцентрового открытого рандомизированного, Diacon, et al. продолжили изучение ранней бактерицидной активности комбинаций ПТП, включающих претоманид, бедаквилин, пиразинамид и клофазимин, у 85 пациентов с впервые выявленным туберкулезом. Наиболее высокую бактерицидную активность за 14 дней введения показала комбинация Bq+РА+Z: снижение популяции МБТ на $0,17 \log_{10}$ КОЕ/мл/сут, что значительно превышало активность других схем. Все схемы с претоманидом имели приемлемый профиль безопасности: СНЯ не регистрировались, изменения печеночных ферментов были обратимыми [17].

Dawson R., et al. провели клиническое исследование фазы 2b по оценке эффективности и переносимости 8-недельной схемы РА+Mfx+Z у 207 пациентов с ЛЧ и ЛУ ТБ. Средняя скорость снижения бактериальной нагрузки составила $\sim 0,12 \log_{10}$ КОЕ/мл/сут, что сопоставимо с активностью режима HRZE. Конверсия мокроты к 8-й неделе терапии достигнута у 71% пациентов в группе РА+Mfx+Z против 65% в группе HRZE терапии. Побочные эффекты в группе РА+Mfx+Z включали умеренное повышение трансаминаз у 10-15% пациентов без отмены терапии [15]. Результаты исследований подтвердили потенциал режима РА+Mfx+Z как основы для универсального, сокращенного по длительности курса лечения туберкулеза, подходящего для ЛЧ

и ЛУ ТБ, и вошли в основу последующих испытаний III фазы.

В рамках открытого исследования TB Alliance (Nix-TB, NCT02333799) в трех центрах в Южной Африке была изучена эффективность лечения тремя пероральными препаратами – ВРaL (линезолид 1200 мг) в течение 26 недель. Через 6 месяцев после окончания лечения у 98 из 109 пациентов (90%; 95% ДИ 83-95%) был благоприятный исход, а у 11 (10%) – неблагоприятный: у 7 – летальный (6 – во время лечения; 1 – по неизвестной причине при последующем наблюдении), у 2 – с рецидивом ТБ, у 1 – с отзывом согласия во время лечения, у 1 – с потерей связи во время последующего наблюдения [13]. В рамках этого исследования Howell P., et al. описали первый случай применения претоманида при туберкулезе центральной нервной системы у ВИЧ-позитивной пациентки из Южной Африки с пре-ШЛУ ТБ. Через 6 мес. после завершения лечения ВРaL в операционном материале выявлена туберкулезная гранулема в головном мозге, которая была признана «стерильной» [27]. Авторы обосновывают этот феномен высокой степенью проникновения претоманида в ткань мозга, ссылаясь на доклиническое исследование, посвященное анализу концентраций претоманида в головном мозге крыс [10].

Клинические исследования II-III фазы

Эффективность и безопасность претоманидсодержащих режимов у больных ЛЧ и ЛУ ТБ изучена в нескольких исследованиях (SimpliciTB, STAND (Shortening Treatment by Advancing Novel Drugs), TB-PRACTECAL, SMARRTT) [8, 11, 33, 45]. В рамках многоцентрового исследования фазы II-III (NCT02589762, TB-PRACTECAL) было проведено сравнение безопасности и эффективности трех экспериментальных 6-месячных схем с длительной стандартной терапией ТБ при лечении туберкулеза легких, устойчивого к рифампицину. В группе «ВРaL» эффективность лечения достигнута у 89% пациентов. В группе контроля, получавшей терапию стандартным режимом длительностью от 18 месяцев, эффективность лечения составила только 52%. Такой статистически значимый ($p < 0,001$) разрыв показателей эффективности демонстрирует превосходство нового перорального режима лечения ВРaL. Кроме того, в группе лечения по длительному режиму к 72-й неделе показатель НЯ 3-й степени тяжести или выше составил 48% (в группе ВРaL только 22%) [33].

В небольшом проспективно-ретроспективном исследовании [3] проведена оценка эффективности и безопасности 6-месячной химиотерапии больных МЛУ и ШЛУ ТБ по схеме ВРaL с последующим периодом наблюдения в течение 1,5 лет. В группе контроля пациенты получали лечение по схеме (пиразинамид-моксифлоксацин-линезолид-бедаквилин-циклосерин-капреомицин) в течение 6 мес.

с последующим переходом на пиразинамид-моксифлоксацин-линезолид-циклосерин в течение 12 мес. К 4-му месяцу достигнута негативация мокроты у 100% пациентов из группы ВРaL против 72,2% в группе контроля ($p < 0,05$), а закрытие полостей распада через 6 мес. лечения – у 65,2% против 36%, ($p < 0,05$). Неустраняемое НЯ (ототоксичность) наблюдалось только в группе контроля (16,7%), так же как и рецидивы ТБ (11,2% за 1,5 года наблюдения).

Hasan T., et al. выполнили обзор и метаанализ данных 3 клинических исследований, проведенных в период с 2010 по 2021 г. с участием 591 пациента с МЛУ/РУ ТБ, изучавших 8 уникальных схем терапии, содержащих НЯ. Была рассчитана разница в рисках НЯ для каждой схемы лечения по сравнению с пациентами, получавшими наименьшую кумулятивную дозу линезолида. НЯ наблюдались чаще в группах с более высокой кумулятивной дозой линезолида. Среди пациентов, получавших 1200 мг линезолида, у 68 (35%) из 195 наблюдались НЯ 3-4 степени тяжести по сравнению с 89 (22%) из 396 пациентов, получавших ВРaL, включавший 600 мг линезолида [24].

В рандомизированном исследовании (NCT03086486, ZeNix) оценивали эффективность и безопасность 24-недельного лечения больных МЛУ, пре-ШЛУ ТБ по схеме ВРaL в зависимости от дозы и длительности применения линезолида. Эффективность лечения составила 93% в группе L 1200 мг/26 нед., 89% – 1200 мг/9 нед., 91% – 600 мг/26 нед., 84% – 600 мг/9 нед. Периферическая невропатия возникла у 38%, 24%, 24% и 13% соответственно. Миелосупрессия – у 22%, 15%, 2% и 7% соответственно. Доза линезолида менялась у 51%, 30%, 13% и 13% пациентов соответственно группам. У 4 (9%) участников, получавших L в дозе 1200 мг/26 нед., развилась оптическая нейропатия. За период наблюдения (78 недель) отмечено 7 неблагоприятных исходов, 6 из них – среди пациентов, получавших L в течение 9 недель. Таким образом, наилучшие результаты лечения были зарегистрированы у пациентов, получавших схему ВРaL с линезолидом в дозе 600 мг в течение 26 недель: высокая эффективность с меньшим количеством зарегистрированных НЯ и меньшим количеством случаев изменения дозы линезолида [12]. Подобные исследования по оптимизации дозы линезолида в схеме ВРaL проведены в Индии в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях с параллельными группами. Взрослые пациенты с МЛУ ТБ или пре-ШЛУ-ТБ были распределены на группы по дозе и длительности применения линезолида: 600 мг/26 недель (группа 1); 600 мг/9 недель с последующим приемом 300 мг/17 недель (группа 2); 600 мг/13 недель с последующим приемом 300 мг/13 недель (группа 3). Излечение было достигнуто у 93% пациентов 1 и 3 групп и 94% в группе 2. Миелосупрессия наблюдалась у 85 из 135 пациентов в группе 1 и, аналогично, в группе 2, а в группе 3 – у 77 из 133

пациентов. Периферическая невропатия наблюдалась у 66 пациентов на 10–26 неделе (у 30 – в группе 1, 17 и 19 в группах 2 и 3 ($p = 0,02$)). Доза линезолида была снижена у 13, 2 и 4 пациентов в группах 1, 2 и 3 соответственно. Таким образом, применение претоманида с бедаквилином при структурированном снижении дозы линезолида до 300 мг/сут было также эффективно, как при дозе 600 мг, но с меньшим количеством случаев периферической невропатии [37]. В рамках данного исследования Daniel B.D., et al. изучили влияние структурированного снижения дозы линезолида в схеме ВРaL на частоту рецидивов в течение 48 недель наблюдения после окончания лечения пациентов с пре-ШЛУ-ТБ. В целом среди всех пациентов безрецидивное излечение к концу 48 недель составило 88% и практически не отличалось по группам: 87% – в группе 1, 88% – в группах 2 и 3. Выявлено 14 рецидивов (12 бактериологических и 2 клинических): по четыре в группе 1 и 3, шесть – в группе 2. Большинство рецидивов (11) произошли в течение 24 недель после завершения лечения, из них 4 – в первые 12 недель. Сравнение 10 парных образцов мокроты, доступных на исходном уровне и при рецидиве, показало два случая реинфекции и восемь рецидивов [14].

В клиническом открытом рандомизированном исследовании фазы 2с (NCT02256696) изучили возможность включения претоманида в схемы лечения ЛЧ-ТБ для сокращения продолжительности терапии. В течение 12 недель 157 участников получали претоманид, изониазид и пиразинамид в сочетании с рифампицином (группа 1), или рифабутином (группа 2), или рифампицином и этамбутолом (группа 3). Доза претоманида составила 200 мг однократно в сутки. Медиана срока лечения до отрицательного результата посева ($n = 150$) составила по группам 42, 28 и 56 суток ($p=0,01$). Отрицательные результаты посева на жидкие среды через 8 недель лечения составили 79%, 89% и 69% соответственно. Наблюдались НЯ 3-й степени тяжести у 5%, 9% и 4% участников групп 1, 2, 3. Шесть участников (5 – в группе 2, 1 – в группе 1) были выведены из исследования из-за повышения уровня трансаминаз. Было зарегистрировано три СНЯ в группе 2, смертельных случаев не было. Претоманид повышал микробиологическую активность схем, содержащих рифамицин и пиразинамид [20].

Параллельно было проведено исследование I фазы (AIDS Clinical Trials Group 5306 (A5306)) с участием здоровых добровольцев, получавших претоманид в дозе 200 мг отдельно или в сочетании с рифампицином натоцак (600 мг). Было установлено, что экспозиция претоманида с рифампицином была сопоставима с таковой при приеме только претоманида в гораздо более низкой дозировке (50 мг).

У пациентов, принимавших претоманид с рифампицином, наблюдалось снижение AUC претоманида из-за ускорения выведения на 146%. Это связано с тем, что пациенты принимали препарат во время еды, что повышало относительную биодоступность претоманида и его экспозицию [26].

В последние годы накоплены данные о механизмах устойчивости *M. tuberculosis* к нитроимидазолам. Мутации в генах *ddn*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fbiD*, *fgd1* ДНК МБТ приводят к значительному увеличению значений MIC Pa и Dlm, однако по-разному влияют на чувствительность к претоманиду и деламаниду [34]. В 4 исследованиях (Pa – STAND, Nix-TUB, ZeNix и SimpliciTB) были проанализированы данные более чем 1000 пациентов с ТБ, зарегистрированных в период с 2015 по 2020 г. в 12 странах, и выявлено до 2,1% участников с наличием лекарственной устойчивости МБТ к претоманиду [44]. Случаи устойчивости МБТ к претоманиду выявляются в первую очередь при наличии уже устойчивости к другим препаратам.

Для каждого нового препарата и схемы лечения важны не только вопросы эффективности и безопасности, но и фармакоэкономический аспект. По мнению Gomez G.B., et al., применение претоманида в схеме ВРaL для лечения МЛУ и пре-ШЛУ ТБ обеспечит экономию финансовых затрат [23]. Evans D., et al. провели расчет общих затрат поставщика услуг для достижения благоприятного результата лечения (излечение/завершение лечения) по двум коротким режимам в сравнении со стандартным. Оказалось, что они были схожими у пациентов, получавших ВРaL (4948,7 долл. США на пациента) и 9-11-месячный стандартный короткий пероральный режим (4905,6 долл. США на пациента), при этом затраты существенно возросли у пациентов, получавших 18-21-месячный стандартный пероральный режим (8919,9 долл. США на пациента) [21]. Фармакоэкономический анализ 6-месячного режима лечения пациентов с ЛУ ТБ легких ВРaL по показателю DALYs (Disability-adjusted life years – годы жизни, скорректированные по инвалидности) показал, что режим ВРaL дополнительно предотвратит 1,2 DALYs на человека. Показано, что ВРaL в сравнении со стандартными режимами является наименее дорогостоящим, причем экономическое преимущество сохраняется в течение 5 лет [1].

Закключение

В настоящее время получены достоверные результаты клинических исследований, доказывающие эффективный и безопасный профиль претоманида и возможность его использования для лечения больных ЛУ-ТБ в Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Акуленок А.В., Лескова Н.Ю. Фармакоэкономический анализ 6-месячного режима лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких в Республике Беларусь // Рецепт. – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 255-262.
2. Иванов П.Е. Клинические испытания претоманида // Фармакология и токсикология. – 2019. – Т. 83, № 2. – С. 67-73.
3. Комиссарова О.Г., Тихонов А.М., Шорохова В.А., Абдуллаев Р.Ю., Романов В.В., Эргешов А.Э. Эффективность и безопасность укороченного режима В-Ра-Л у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 72-73. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-67-80>
4. Кузнецова Н.В. Влияние претоманида на устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза // Вопросы клинической фармакологии. – 2020. – Т. 27, № 8. – С. 84-90.
5. Кукурика А.В. Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 54-60. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>
6. Можожина 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>
7. Смаилова Г.А. Новый противотуберкулезный препарат претоманид для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (обзор) // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2023. – Т. 39, № 1. – С. 65-72. <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2023-1-65-72>
8. Яцкевич Н.В., Гурбанова Э., Гуревич Г.Л., Скрягина Е.М. Оценка безопасности 9- и 6-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 34-39. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-34-39>
9. Berry C., du Cros P., Fielding K., Gajewski S., Kazounis E., McHugh T.D., Merle C., Motta I., Moore D.A.J., Nyang'wa B.T. TB-PRACTECAL: study protocol for a randomised, controlled, open-label, phase II-III trial to evaluate the safety and efficacy of regimens containing bedaquiline and pretomanid for the treatment of adult patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis // Trials. – 2022. – № 23. – P. 484. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06331-8>
10. Bratkowska D., Shobo A., Singh S., Bester L.A., Kruger H.G., Maguire G.E., Govender T. Determination of the antitubercular drug PA-824 in rat plasma, lung and brain tissues by liquid chromatography tandem mass spectrometry: application to a pharmacokinetic study // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. – 2015. – № 988. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.02.041>
11. Cevik M., Thompson L.C., Upton C., Rolla V.C., Malahleha M., Mmbaga B., Ngubane N., Abu Bakar Z., Rassool M., Variava E., Dawson R., Staples S., Lalloo U., Louw C., Conradie F., Eristavi M., Samoilova A., Skorniyakov S.N., Ntinginya N.E., Haraka F., Praygod G., Mayanja-Kizza H., Caoili J., Balanag V., Dalcolmo M.P., McHugh T., Hunt R., Solanki P., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S., Timm J., Sun E., Spigelman M., Sloan D.J., Gillespie S.H. Bedaquiline-pretomanid-moxifloxacin-pyrazinamide for drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis treatment: a phase 2c, open-label, multicentre, partially randomised controlled trial // Lancet Infect Dis. – 2024. – Vol. 24, № 9. – P. 1003-1014. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00223-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00223-8)
12. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., Howell P., Mikiashvili L., Ngubane N., Samoilova A., Skorniyakova S., Tudor E., Variava E., Yablonskiy P., Everitt D., Wills G.H., Sun E., Olugbosi M., Egizi E., Li M., Holsta A., Timm J., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S.M., Hunt R., McHugh T.D., Tweed C.D., Foraida S., Mendel C.M., Spigelman M. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis // N Engl J Med. – 2022. – Vol. 387, № 9. – P. 810-823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>
13. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2020. – № 382. – P. 893-902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>
14. Daniel B.D., Shanmugam S., Mehta R., Bhalla M., Mariappan M., Ramraj B., Awasthi A.K., Patel P., Jain A., Jain P., Kumar C., Oswal V., Singla N., Kumar S., Dave J., Vadgama P., Bhatnagar A.K., Kant S., Prabhakaran R., Tamakuwala G., Mukherjee R.N., Santhanakrishnan R.K., Ravikumar D., Nagarajan N.K., Kumaravadivelu S., Bharathi J., Sridhar A., Ramachandran R., Matoo S.K., Ponnuraja C., Jaju J., Padmapriyadarsini C. Long-term outcomes in drug-resistant tuberculosis with bedaquiline, pretomanid and varying doses of linezolid // J. Infect. – 2025. – Vol. 91, № 1. – P. 106509. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106509>
1. Akulenok A., Leskova N. Pharmacoeconomic Analysis of a 6-month treatment regimen for patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis in the Republic of Belarus // Recipe. – 2024. – Vol. 27, № 2. – P. 255-262. (In Russ.)
2. Ivanov P.E. Clinical trials of pretomanid. *Farmakologiya i Toksikologiya*, 2019, vol. 83, no. 2, pp. 67-73. (In Russ.)
3. Komissarova O.G., Tikhonov A.M., Shorokhova V.A., Abdullaev R.Yu., Romanov V.V., Ergeshov A.E. Effectiveness and safety of the shorter B-Pa-L regimen in tuberculosis patients with multidrug and extensively drug-resistant pathogen. *Tuberculosis and socially significant diseases*, 2024, vol. 12, no. 4, pp. 72-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-67-80>
4. Kuznetsova N.V. Influence of pretomanid on resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Voprosy Klinicheskoy Farmakologii*, 2020, vol. 27, no. 8, pp. 84-90. (In Russ.)
5. Kukurika A.V. Pretomanid: Clinical trials and prospects to be used in treatment regimens for multiple and extensive drug resistant tuberculosis // *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 6, p. 54-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>
6. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Abramchenko A.V. Delamanid: Safety and efficacy analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023;101(6):102-110. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-102-110>
7. Smailova G.A. A new anti-tuberculosis drug pretomanid for the treatment of drug-resistant TB (review). *Actual Problems of Theoretical and Clinical Medicine*, 2023, vol. 39, no. 1, pp. 65-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2023-1-65-72>
8. Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L., Skryagina E.M. Evaluation of Safety of 9- and 6-Month Treatment Regimens in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(1):34-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-34-39>
9. Berry C., du Cros P., Fielding K., Gajewski S., Kazounis E., McHugh T.D., Merle C., Motta I., Moore D.A.J., Nyang'wa B.T. TB-PRACTECAL: study protocol for a randomised, controlled, open-label, phase II-III trial to evaluate the safety and efficacy of regimens containing bedaquiline and pretomanid for the treatment of adult patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis // *Trials*. – 2022. – № 23. – P. 484. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06331-8>
10. Bratkowska D., Shobo A., Singh S., Bester L.A., Kruger H.G., Maguire G.E., Govender T. Determination of the antitubercular drug PA-824 in rat plasma, lung and brain tissues by liquid chromatography tandem mass spectrometry: application to a pharmacokinetic study // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. – 2015. – № 988. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.02.041>
11. Cevik M., Thompson L.C., Upton C., Rolla V.C., Malahleha M., Mmbaga B., Ngubane N., Abu Bakar Z., Rassool M., Variava E., Dawson R., Staples S., Lalloo U., Louw C., Conradie F., Eristavi M., Samoilova A., Skorniyakov S.N., Ntinginya N.E., Haraka F., Praygod G., Mayanja-Kizza H., Caoili J., Balanag V., Dalcolmo M.P., McHugh T., Hunt R., Solanki P., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S., Timm J., Sun E., Spigelman M., Sloan D.J., Gillespie S.H. Bedaquiline-pretomanid-moxifloxacin-pyrazinamide for drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis treatment: a phase 2c, open-label, multicentre, partially randomised controlled trial // *Lancet Infect Dis*. – 2024. – Vol. 24, № 9. – P. 1003-1014. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00223-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00223-8)
12. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., Howell P., Mikiashvili L., Ngubane N., Samoilova A., Skorniyakova S., Tudor E., Variava E., Yablonskiy P., Everitt D., Wills G.H., Sun E., Olugbosi M., Egizi E., Li M., Holsta A., Timm J., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S.M., Hunt R., McHugh T.D., Tweed C.D., Foraida S., Mendel C.M., Spigelman M. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 387, № 9. – P. 810-823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>
13. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – № 382. – P. 893-902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>
14. Daniel B.D., Shanmugam S., Mehta R., Bhalla M., Mariappan M., Ramraj B., Awasthi A.K., Patel P., Jain A., Jain P., Kumar C., Oswal V., Singla N., Kumar S., Dave J., Vadgama P., Bhatnagar A.K., Kant S., Prabhakaran R., Tamakuwala G., Mukherjee R.N., Santhanakrishnan R.K., Ravikumar D., Nagarajan N.K., Kumaravadivelu S., Bharathi J., Sridhar A., Ramachandran R., Matoo S.K., Ponnuraja C., Jaju J., Padmapriyadarsini C. Long-term outcomes in drug-resistant tuberculosis with bedaquiline, pretomanid and varying doses of linezolid // *J. Infect*. – 2025. – Vol. 91, № 1. – P. 106509. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106509>

15. Dawson R., Diacon A.H., Everitt D., van Niekerk C., Donald P.R., Burger D.A., Schall R., Spigelman M., Conradie A., Eisenach K., Venter A., Ive P., Page-Shipp L., Variava E., Reither K., Ntinginya N.E., Pym A., Groote-Bidlingmaier F., Mendel C.M. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment // *Lancet*. – 2015. – № 385. – P. 1738-1747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62002-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62002-X)
16. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G.L. Effect of moxifloxacin plus pretomanid against *Mycobacterium tuberculosis* in different metabolic states *in vitro* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 63, № 1. – P. e01695-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01695-18>
17. Diacon A.H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P.R., van Niekerk C., Everitt D., Winter H., Becker P., Mendel C.M. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 8. – P. 943-953. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1801OC>
18. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Maritz S.J., Venter A., Donald P.R., van Niekerk C., Whitney K., Rouse D.J., Laurenzi M.W., Ginsberg A.M., Spigelman M.K. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smear-positive tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 8. – P. 3402-3407. <https://doi.org/10.1128/AAC.01354-09>
19. Diacon A.H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P.R., van Niekerk C., Everitt D., Winter H., Becker P., Mendel C.M., Spigelman M.K. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9846. – P. 986-993. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61080-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61080-0)
20. Dooley K.E., Hendricks B., Gupte N., Barnes G., Narunsky K., Whitelaw C., Smit T., Ignatius E.H., Friedman A., Dorman S.E., Dawson R. Assessing pretomanid for tuberculosis (APT): a randomized phase 2 trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2023. – Vol. 207, № 7. – P. 929-935. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1475OC>
21. Evans D., Hirasen K., Ramushu C., Long L., Sinanovic E., Conradie F., Howell P., Padanilam X., Ferreira H., Variava E., Rajaram S., Gupta A., Juneja S., Ndjeka N. Patient and provider costs of the BPaL regimen for drug-resistant tuberculosis // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19, № 10. – P. e0309034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309034>
22. Ginsberg A.M., Laurenzi M.W., Rouse D.J., Whitney K.D., Spigelman M.K. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – № 53. – P. 3720-3725. <https://doi.org/10.1128/AAC.00106-09>
23. Gomez G.B., Siapka M., Conradie F., Ndjeka N., Garfin A.M.C., Lomtadze N., Avaliani Z., Kiria N., Malhotra S., Cook-Scalise S., Juneja S., Everitt D., Spigelman M., Vassall A. Cost-effectiveness of bedaquiline, pretomanid and linezolid // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. e051521. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051521>
24. Hasan T., Medcalf E., Nyang'wa B.T., Egizi E., Berry C., Dodd M., Foraida S., Gegia M., Li M., Mirzayev F., Morgan H., Motta I., Nguyen L., Schumacher S., Schlub T., Fox G. Safety and tolerability of linezolid in BPaL regimens // *Clin. Infect. Dis.* – 2024. – Vol. 78, № 3. – P. 730-741. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad653>
25. Howell P., Upton C., Mvuna N., Olugbosi M. Sterile tuberculous granuloma in a patient with XDR-TB treated with bedaquiline, pretomanid and linezolid // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol. 14, № 12. – P. e245612. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-245612>
26. Ignatius E.H., Abdelwahab M.T., Hendricks B., Gupte N., Narunsky K., Wiesner L., Barnes G., Dawson R., Dooley K.E., Denti P. Pretomanid pharmacokinetics in the presence of rifamycins // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2021. – Vol. 65, № 2. – P. e01196-e01220. <https://doi.org/10.1128/AAC.01196-20>
27. Keam S.J. Pretomanid: first approval // *Drugs*. – 2019. – Vol. 79, № 16. – P. 1797-1803. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01207-9>
28. LaHood A., Rahman R., McKenna L., Frick M., Mitnick C.D. Comparing timelines and evidence for TB, HIV and HCV drug approvals // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, № 7. – P. e0271102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271102>
29. Lenaerts A.J., Gruppo V., Marietta K.S., Johnson C.M., Driscoll D.K., Tompkins N.M., Rose J.D., Reynolds R.C., Orme I.M. Preclinical testing of PA-824 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 6. – P. 2294-2301. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2294-2301.2005>
15. Dawson R., Diacon A.H., Everitt D., van Niekerk C., Donald P.R., Burger D.A., Schall R., Spigelman M., Conradie A., Eisenach K., Venter A., Ive P., Page-Shipp L., Variava E., Reither K., Ntinginya N.E., Pym A., Groote-Bidlingmaier F., Mendel C.M. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment // *Lancet*. – 2015. – № 385. – P. 1738-1747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62002-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62002-X)
16. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G.L. Effect of moxifloxacin plus pretomanid against *Mycobacterium tuberculosis* in different metabolic states *in vitro* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 63, № 1. – P. e01695-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01695-18>
17. Diacon A.H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P.R., van Niekerk C., Everitt D., Winter H., Becker P., Mendel C.M. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 8. – P. 943-953. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1801OC>
18. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Maritz S.J., Venter A., Donald P.R., van Niekerk C., Whitney K., Rouse D.J., Laurenzi M.W., Ginsberg A.M., Spigelman M.K. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smear-positive tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 8. – P. 3402-3407. <https://doi.org/10.1128/AAC.01354-09>
19. Diacon A.H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P.R., van Niekerk C., Everitt D., Winter H., Becker P., Mendel C.M., Spigelman M.K. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9846. – P. 986-993. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61080-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61080-0)
20. Dooley K.E., Hendricks B., Gupte N., Barnes G., Narunsky K., Whitelaw C., Smit T., Ignatius E.H., Friedman A., Dorman S.E., Dawson R. Assessing pretomanid for tuberculosis (APT): a randomized phase 2 trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2023. – Vol. 207, № 7. – P. 929-935. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1475OC>
21. Evans D., Hirasen K., Ramushu C., Long L., Sinanovic E., Conradie F., Howell P., Padanilam X., Ferreira H., Variava E., Rajaram S., Gupta A., Juneja S., Ndjeka N. Patient and provider costs of the BPaL regimen for drug-resistant tuberculosis // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19, № 10. – P. e0309034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309034>
22. Ginsberg A.M., Laurenzi M.W., Rouse D.J., Whitney K.D., Spigelman M.K. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – № 53. – P. 3720-3725. <https://doi.org/10.1128/AAC.00106-09>
23. Gomez G.B., Siapka M., Conradie F., Ndjeka N., Garfin A.M.C., Lomtadze N., Avaliani Z., Kiria N., Malhotra S., Cook-Scalise S., Juneja S., Everitt D., Spigelman M., Vassall A. Cost-effectiveness of bedaquiline, pretomanid and linezolid // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. e051521. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051521>
24. Hasan T., Medcalf E., Nyang'wa B.T., Egizi E., Berry C., Dodd M., Foraida S., Gegia M., Li M., Mirzayev F., Morgan H., Motta I., Nguyen L., Schumacher S., Schlub T., Fox G. Safety and tolerability of linezolid in BPaL regimens // *Clin. Infect. Dis.* – 2024. – Vol. 78, № 3. – P. 730-741. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad653>
25. Howell P., Upton C., Mvuna N., Olugbosi M. Sterile tuberculous granuloma in a patient with XDR-TB treated with bedaquiline, pretomanid and linezolid // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol. 14, № 12. – P. e245612. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-245612>
26. Ignatius E.H., Abdelwahab M.T., Hendricks B., Gupte N., Narunsky K., Wiesner L., Barnes G., Dawson R., Dooley K.E., Denti P. Pretomanid pharmacokinetics in the presence of rifamycins // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2021. – Vol. 65, № 2. – P. e01196-e01220. <https://doi.org/10.1128/AAC.01196-20>
27. Keam S.J. Pretomanid: first approval // *Drugs*. – 2019. – Vol. 79, № 16. – P. 1797-1803. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01207-9>
28. LaHood A., Rahman R., McKenna L., Frick M., Mitnick C.D. Comparing timelines and evidence for TB, HIV and HCV drug approvals // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, № 7. – P. e0271102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271102>
29. Lenaerts A.J., Gruppo V., Marietta K.S., Johnson C.M., Driscoll D.K., Tompkins N.M., Rose J.D., Reynolds R.C., Orme I.M. Preclinical testing of PA-824 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 6. – P. 2294-2301. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2294-2301.2005>

30. Li M., Saviolakis G.A., El-Amin W., Makhene M.K., Osborn B., Nedelman J., Yang T.J., Everitt D. Phase 1 study of pretomanid effects on QTc interval // *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 634-646. <https://doi.org/10.1002/cpdd.898>
31. Liu Y., Tan Y., Wei G., Lu Z., Liu Y., Yang B., Hui A.M., Li K. Safety and pharmacokinetics of pretomanid in healthy Chinese adults // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2022. – № 73-74. – P. 102132. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2022.102132>
32. Lyons M.A. Pretomanid dose selection using optimization approaches // *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 211-219. <https://doi.org/10.1002/psp4.12591>
33. Motta I., Cusinato M., Ludman A.J., Lachenal N., Dodd M., Soe M., Abdrasuliev T., Usmanova R., Butabekov I., Nikolaevna T.Z., Liverko I., Parpieva N., Moodliar R., Solodovnikova V., Kazounis E., Nyang'wa B.T., Fielding K.L., Berry C. QTc prolongation in rifampicin-resistant tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2024. – Vol. 68, № 7. – e00536-e00624. <https://doi.org/10.1128/AAC.00536-24>
34. Nguyen T.V.A., Nguyen Q.H., Nguyen T.N.T., Anthony R.M., Vu D.H., Alffenaar J.C. Pretomanid resistance: mechanisms and clinical relevance // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2023. – Vol. 62, № 4. – P. 106953. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106953>
35. Nuermberger E.L., Yoshimatsu T., Tyagi S., et al. Combination chemotherapy with PA-824 and moxifloxacin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 4. – P. 1522-1529. <https://doi.org/10.1128/AAC.01211-07>
36. Nyang'wa B.T., Berry C., Kazounis E., Motta I., Parpieva N., Tigay Z., Moodliar R., Dodd M., Solodovnikova V., Liverko I., Rajaram S., Rassool M., McHugh T., Spigelman M., Moore D.A., Ritmeijer K., du Cros P., Fielding K. Short oral regimens for rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL) // *Lancet Respir. Med.* – 2024. – Vol. 12, № 2. – P. 117-128. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00389-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00389-2)
37. Padmapriyadarsini C., Oswal V.S., Jain C.D., Mariappan M.V., Singla N., Kumar S., Daniel B.D., Dave J.D., Vadgama P., Ramraj B., Kant S., Bhatnagar A.K., Shanmugam S., Paul D., Bharathi J., Palav M., Shah N.V., Santhanakrishnan R., Dewan R.K., Shekh N., Rathinam P., Sisara A.B., Mankar S.D., Bajpai J., Mittal U., Chauhan S., Kumar R., Parmar M., Mattoo S.K., Jaju J. Effectiveness and safety of varying doses of linezolid with BPaL // *Clin. Infect. Dis.* – 2024. – Vol. 79, № 6. – P. 1375-1385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae388>
38. Showalter H.D. Progress in development of nitroimidazooxazines // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, № 18. – P. 4137. <https://doi.org/10.3390/molecules25184137>
39. Silva D.R., Fernandes F.F., Ferreira J.C., Bernardo W., Dalcolmo M.M.P., Johansen F.D.C., Mello F.C.Q. BPaLM for drug-resistant tuberculosis: systematic review // *J. Bras. Pneumol.* – 2025. – Vol. 50, № 6. – P. e20240295. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20240295>
40. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H.I., Ha Y.H., Niyomrattanakit P., Ledwidge R., Dowd C.S., Lee I.Y., Kim P., Zhang L., Kang S., Keller T.H., Jiricek J., Barry C.E. PA-824 mechanism via nitric oxide release // *Science.* – 2008. – Vol. 322, № 5906. – P. 1392-1395. <https://doi.org/10.1126/science.1164571>
41. Stover C.K., Warrenner P., VanDevanter D.R., Sherman D.R., Arain T.M., Langhorne M.H., Anderson S.W., Towell J.A., Yuan Y., McMurray D.N., Kreiswirth B.N., Barry C.E., Baker W.R. Nitroimidazopyran drug candidate for tuberculosis // *Nature.* – 2000. – № 405. – P. 962-966. <https://doi.org/10.1038/35016103>
42. Tasneen R., Tyagi S., Williams K., Grosset J., Nuermberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin with PA-824 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 10. – P. 3664-3668. <https://doi.org/10.1128/AAC.00686-08>
43. TB Alliance. PA-824: Phase 1 clinical study summary. – 2005. – Available at: <https://www.tballiance.org> [Accessed 27.09.2024].
44. Timm J., Bateson A., Solanki P., Paleckyte A., Witney A.A., Rofael S.A.D., Fabiane S., Olugbosi M., McHugh T.D., Sun E. Resistance to bedaquiline, linezolid and pretomanid // *PLOS Glob. Public Health.* – 2023. – Vol. 3, № 10. – P. e0002283. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002283>
45. Tweed C.D., Wills G.H., Crook A.M., Amukoye E., Balanag V., Ban A.Y.L., Bateson A.L.C., Betteridge M.C., Brumskine W., Caoili J., Chaisson R.E., Cevik M., Conradie F., Dawson R., Del Parigi A., Diacon A., Everitt D.E., Fabiane S.M., Hunt R., Ismail A.I., Lalloo U., Lombard L., Louw C., Malahleha M., McHugh T.D., Mendel C.M., Mhimbira F., Moodliar R.N., Nduba V., Nunn A.J., Sabi I., Sebe M.A., Selepe R.A.P., Staples S., Swindells S., van Niekerk C.H., Variava E., Spigelman M., Gillespie S.H. Trial of pretomanid, moxifloxacin and pyrazinamide // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 305-314. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0513>
30. Li M., Saviolakis G.A., El-Amin W., Makhene M.K., Osborn B., Nedelman J., Yang T.J., Everitt D. Phase 1 study of pretomanid effects on QTc interval // *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 634-646. <https://doi.org/10.1002/cpdd.898>
31. Liu Y., Tan Y., Wei G., Lu Z., Liu Y., Yang B., Hui A.M., Li K. Safety and pharmacokinetics of pretomanid in healthy Chinese adults // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2022. – № 73-74. – P. 102132. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2022.102132>
32. Lyons M.A. Pretomanid dose selection using optimization approaches // *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 211-219. <https://doi.org/10.1002/psp4.12591>
33. Motta I., Cusinato M., Ludman A.J., Lachenal N., Dodd M., Soe M., Abdrasuliev T., Usmanova R., Butabekov I., Nikolaevna T.Z., Liverko I., Parpieva N., Moodliar R., Solodovnikova V., Kazounis E., Nyang'wa B.T., Fielding K.L., Berry C. QTc prolongation in rifampicin-resistant tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2024. – Vol. 68, № 7. – e00536-e00624. <https://doi.org/10.1128/AAC.00536-24>
34. Nguyen T.V.A., Nguyen Q.H., Nguyen T.N.T., Anthony R.M., Vu D.H., Alffenaar J.C. Pretomanid resistance: mechanisms and clinical relevance // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2023. – Vol. 62, № 4. – P. 106953. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106953>
35. Nuermberger E.L., Yoshimatsu T., Tyagi S., et al. Combination chemotherapy with PA-824 and moxifloxacin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 4. – P. 1522-1529. <https://doi.org/10.1128/AAC.01211-07>
36. Nyang'wa B.T., Berry C., Kazounis E., Motta I., Parpieva N., Tigay Z., Moodliar R., Dodd M., Solodovnikova V., Liverko I., Rajaram S., Rassool M., McHugh T., Spigelman M., Moore D.A., Ritmeijer K., du Cros P., Fielding K. Short oral regimens for rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL) // *Lancet Respir. Med.* – 2024. – Vol. 12, № 2. – P. 117-128. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00389-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00389-2)
37. Padmapriyadarsini C., Oswal V.S., Jain C.D., Mariappan M.V., Singla N., Kumar S., Daniel B.D., Dave J.D., Vadgama P., Ramraj B., Kant S., Bhatnagar A.K., Shanmugam S., Paul D., Bharathi J., Palav M., Shah N.V., Santhanakrishnan R., Dewan R.K., Shekh N., Rathinam P., Sisara A.B., Mankar S.D., Bajpai J., Mittal U., Chauhan S., Kumar R., Parmar M., Mattoo S.K., Jaju J. Effectiveness and safety of varying doses of linezolid with BPaL // *Clin. Infect. Dis.* – 2024. – Vol. 79, № 6. – P. 1375-1385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae388>
38. Showalter H.D. Progress in development of nitroimidazooxazines // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, № 18. – P. 4137. <https://doi.org/10.3390/molecules25184137>
39. Silva D.R., Fernandes F.F., Ferreira J.C., Bernardo W., Dalcolmo M.M.P., Johansen F.D.C., Mello F.C.Q. BPaLM for drug-resistant tuberculosis: systematic review // *J. Bras. Pneumol.* – 2025. – Vol. 50, № 6. – P. e20240295. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20240295>
40. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H.I., Ha Y.H., Niyomrattanakit P., Ledwidge R., Dowd C.S., Lee I.Y., Kim P., Zhang L., Kang S., Keller T.H., Jiricek J., Barry C.E. PA-824 mechanism via nitric oxide release // *Science.* – 2008. – Vol. 322, № 5906. – P. 1392-1395. <https://doi.org/10.1126/science.1164571>
41. Stover C.K., Warrenner P., VanDevanter D.R., Sherman D.R., Arain T.M., Langhorne M.H., Anderson S.W., Towell J.A., Yuan Y., McMurray D.N., Kreiswirth B.N., Barry C.E., Baker W.R. Nitroimidazopyran drug candidate for tuberculosis // *Nature.* – 2000. – № 405. – P. 962-966. <https://doi.org/10.1038/35016103>
42. Tasneen R., Tyagi S., Williams K., Grosset J., Nuermberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin with PA-824 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 10. – P. 3664-3668. <https://doi.org/10.1128/AAC.00686-08>
43. TB Alliance. PA-824: Phase 1 clinical study summary. – 2005. – Available at: <https://www.tballiance.org> [Accessed 27.09.2024].
44. Timm J., Bateson A., Solanki P., Paleckyte A., Witney A.A., Rofael S.A.D., Fabiane S., Olugbosi M., McHugh T.D., Sun E. Resistance to bedaquiline, linezolid and pretomanid // *PLOS Glob. Public Health.* – 2023. – Vol. 3, № 10. – P. e0002283. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002283>
45. Tweed C.D., Wills G.H., Crook A.M., Amukoye E., Balanag V., Ban A.Y.L., Bateson A.L.C., Betteridge M.C., Brumskine W., Caoili J., Chaisson R.E., Cevik M., Conradie F., Dawson R., Del Parigi A., Diacon A., Everitt D.E., Fabiane S.M., Hunt R., Ismail A.I., Lalloo U., Lombard L., Louw C., Malahleha M., McHugh T.D., Mendel C.M., Mhimbira F., Moodliar R.N., Nduba V., Nunn A.J., Sabi I., Sebe M.A., Selepe R.A.P., Staples S., Swindells S., van Niekerk C.H., Variava E., Spigelman M., Gillespie S.H. Trial of pretomanid, moxifloxacin and pyrazinamide // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 305-314. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0513>

46. Tyagi S., Nuermberger E., Yoshimatsu T., Williams K., Rosenthal I., Lounis N., Bishai W., Grosset J. Bactericidal activity of PA-824 in murine tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 6. – P. 2289-2293. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2289-2293.2005>
47. Winter H., Egizi E., Erondy N., Ginsberg A., Rouse D.J., Severynse-Stevens D., Pauli E., Everitt D. Pharmacokinetic interaction between PA-824 and midazolam // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, № 8. – P. 3699-3703. <https://doi.org/10.1128/AAC.02632-12>
48. Xu J., Li S.Y., Almeida D.V., Tasneen R., Barnes K., Converse P.J., Upton A.M., Mdluli K., Fotouhi N., Nuermberger E.L. Contribution of pretomanid to novel regimens in murine tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 5. – P. e00019. <https://doi.org/10.1128/AAC.00019-19>
46. Tyagi S., Nuermberger E., Yoshimatsu T., Williams K., Rosenthal I., Lounis N., Bishai W., Grosset J. Bactericidal activity of PA-824 in murine tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 6. – P. 2289-2293. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2289-2293.2005>
47. Winter H., Egizi E., Erondy N., Ginsberg A., Rouse D.J., Severynse-Stevens D., Pauli E., Everitt D. Pharmacokinetic interaction between PA-824 and midazolam // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, № 8. – P. 3699-3703. <https://doi.org/10.1128/AAC.02632-12>
48. Xu J., Li S.Y., Almeida D.V., Tasneen R., Barnes K., Converse P.J., Upton A.M., Mdluli K., Fotouhi N., Nuermberger E.L. Contribution of pretomanid to novel regimens in murine tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 5. – P. e00019. <https://doi.org/10.1128/AAC.00019-19>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: +7 (495) 681-11-66

Гайда Анастасия Игоревна

К. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: nsovca@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3138-6538>

Можожкина Галина Николаевна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции.
E-mail: mojokina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Докторова Наталья Петровна

К. м. н., научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.
E-mail: drndok@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>

Ладью Роман Сергеевич

Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: romanladyu@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0005-4488-8501>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Д. м. н., заместитель директора по науке
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation
127473, Moscow, 4 Dostoevsky Street, Building 2
Tel.: +7 (495) 681-11-66

Anastasiya I. Gayda

Candidate of Medical Sciences
Senior Researcher, Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: nsovca@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3138-6538>

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Email: mojokina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Natalya P. Doktorova

Candidate of Medical Sciences
Researcher, Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infection
Email: drndok@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>

Roman S. Ladieu

Junior Researcher, Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: romanladyu@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0005-4488-8501>

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences
Deputy Director for Research
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Поступила 29.12.2025

Submitted as of 29.12.2025