

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

ТОМ
103

6
2025

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ТОМ 103

6

2025

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
МЗ РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович

д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, кафедра фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия

ЛЕЩЕНКО Игорь Викторович

д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио

Миланский университет, Италия
Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

СКРЯГИНА Елена Михайловна

Консультант Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по туберкулезу, г. Минск, Республика Беларусь

СМЕРДИН Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Казань, Россия

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

д.м.н., профессор, ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 103

6

2025

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiology Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiology Society,
Moscow, Russia

Nikolay I. BRIKO

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics,
Moscow, Russia

Dmitry A. KUDLAY

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pharmacology Department of Pharmacy Institute I. M. Sechenov First Moscow
State Medical University, Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy,
Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russia

Igor V. LESCHENKO

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Infectious Diseases,
Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University,
the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Researcher
in Ural Phthiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical
Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,
the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research
Institute, Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

University of Milan, Italy Queen Mary University of London, UK

Elena M. SKRYAGINA

Consultant of the World Health Organization (WHO) on tuberculosis,
Minsk, Republic of Belarus

Sergey V. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research
Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Scientific Practical Center
of Pulmonology and Phthysiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican Specialized
Scientific Practical Medical Center of Phthysiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthiopulmonology Research Institute,
Yekaterinburg, Russia

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулёз и болезни лёгких»
Scientific and practical peer-reviewed journal «Tuberculosis and Lung Diseases»

www.tibl-journal.com

Журнал публикует результаты теоретических и практических исследований, информирует читателя о текущих достижениях во фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии, фундаментальных исследованиях, помогает в обучении молодых врачей и исследователей, способствуя тем самым осуществлению основной миссии медицины – успешному лечению и профилактике заболеваний.

Том 103, № 6, 2025

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-84992 от 28 марта 2023 г.

Периодичность – 6 раз в год

Тираж – 500 экз.

Подписка через ГК «Урал-Пресс»:

индекс – **71460**;

Тел.: +7 (499) 700 05 07

Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

Главный редактор

проф. И.А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О.В. Ловачева

Зам. ответственного секретаря

д.м.н. Т.И. Петренко

Научные редакторы

к.б.н. Д.В. Вахрушева,

к.м.н. Л.Н. Буйнова,

к.м.н. Е.И. Кулабухова

Зав. редакцией

Т.С. Радина

E-mail: [tbl2015@yandex.ru](mailto:tibl2015@yandex.ru)

Издатель: ООО «Медицинские знания и технологии»

E-mail: event@mzit.org

Ответственный за выпуск

Ю.Б. Бердникова

E-mail: berdnikova@mzit.org

Редактор, корректор

К.Ю. Федоренко

Оригинал-макет, компьютерная верстка

В.В. Былкова

Служба рекламы

А.В. Акинфиев

E-mail: expo@mzit.org

Типография: ООО «ГРАН ПРИ»

152900, Ярославская область, г. Рыбинск, ул. Орджоникидзе, д. 57

Подписано в печать: 25 декабря 2025 г.

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту [tbl2015@yandex.ru](mailto:tibl2015@yandex.ru)
Тел.: +7 (495) 212 15 35**

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL-АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthiisology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 103, no. 6, 2025

Registration Certificate PI no. FS77-84992 as of March 28, 2023 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 6 issues per year

Run: 500 copies.

Distribution through Ural-Press subscription:

index – **71460**;

Phone: +7 (499) 700 05 07

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthiisopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I.A. VASILYEVA

Assistant Editor

Prof. O.V. Lovacheva

Deputy Assistant Editor

T.I. Petrenko, Doctor of Medical Sciences

Science Editors

D.V. Vakhrusheva, Candidate of Biological Sciences

L.N. Buinova, Candidate of Medical Science

E.I. Kulabuhova, Candidate of Medical Sciences

Managing Editor

T.S. Radina

Email: [tbl2015@yandex.ru](mailto:tibl2015@yandex.ru)

Publisher: Medical Knowledge and Technologies LLC

Email: event@mzit.org

Publication Manager

Yu.B. Berdnikova

Email: berdnikova@mzit.org

Editor, corrector

K.Yu. Fedorenko

Layout and Computer Design

V.V. Bylkova

Advertisement Service

A.V. Akinfiev

Email: expo@mzit.org

Printed by ООО GRAN PRI

57 Ordzhonikidze St., Rybinsk, Yaroslavl Region, 152900

Signed to print: December 25 2025

**For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to [tbl2015@yandex.ru](mailto:tibl2015@yandex.ru)
Phone: +7 (495) 212 15 35**

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiary (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Оценка эффективности и безопасности нового короткого режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза
В.В. Тестов, И.А. Васильева, В.А. Гусева, В.Н. Зимина, Н.А. Степанова, А.В. Нестеренко, Н.А. Зубова, М.А. Долгова, Н.В. Рачина, М.А. Андреев, Н.И. Скороварова 8
- Возможности современных методов тестирования устойчивости к рифампицину в выявлении гетерорезистентности культур *Mycobacterium tuberculosis*
Л.С. Лавренчук, Т.В. Умпелева, Д.В. Беляев, Д.В. Дианов, Д.В. Вахрушева 17
- Факторы неблагоприятного течения сочетанного заболевания у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией
Е.И. Веселова, А.Б. Перегудова, В.В. Тиньнова, Т.Е. Тюлькова, О.В. Ловачева, А.Г. Самойлова 24
- Эффективность и безопасность рекомбинантного интерферона гамма при лечении туберкулеза органов дыхания с лекарственной устойчивостью
М.И. Романова, А.В. Абрамченко, А.И. Гайда, Г.Н. Можоккина, А.Г. Самойлова, И.А. Васильева 30
- Анализ предикторов неблагоприятных исходов лечения туберкулеза у коренных малочисленных народов Севера
Д.В. Кочетков, Ю.В. Михайлова, В.Г. Нудрина 41
- Гепатотоксичность некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и возможности ее профилактики
Э.Р. Переверзева, С.Г. Язерян, Г.Н. Можоккина, В.А. Полозкова, М.И. Трещалин, А.Г. Самойлова 48
- Опыт двухэтапного эндопротезирования коленного сустава при туберкулезном и неспецифическом гоните
В.С. Зубинов, И.А. Герасимов, Е.О. Перецманас 58
- Функциональные исходы экстраплевральной торакопластики по поводу деструктивного туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией
Г.А. Яновлев, П.М. Ионов, Д.В. Алказ, Г.М. Бояркин, Т.С. Басек, А.В. Елькин 66
- ## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
- Возможности лечения посттуберкулезного стеноза бронхов у детей
А.Д. Пахлавонина, М.А. Русаков, О.В. Ловачева, Н.И. Клевно, С.М. Кавтарашвили, Т.А. Наумова, А.В. Казаков 74
- Выявление туберкулеза половых органов у пациентки в постменопаузальном периоде
Е.В. Кульчавеня, Ю.С. Тимофеева, Л.С. Трейвиш, Н.Д. Мехова, В.А. Одинцов 82

ORIGINAL ARTICLES

- Evaluation of Effectiveness and Safety of a New Short-Course Chemotherapy Regimen for Drug-Susceptible Tuberculosis
V.V. Testov, I.A. Vasilyeva, V.A. Guseva, V.N. Zimina, N.A. Stepanova, A.V. Nesterenko, N.A. Zubova, M.A. Dolgova, N.V. Rachina, M.A. Andreev, N.I. Skorovarova 8
- Potential of Modern Methods of Rifampicin Susceptibility Testing in Detection of Heteroresistance of *Mycobacterium tuberculosis* Cultures
L.S. Lavrenchuk, T.V. Umpeleva, D.V. Belyaev, D.V. Dianov, D.V. Vakhrusheva 17
- Factors Predicting an Unfavorable Course in the Patients with TB/HIV Co-infection
E.I. Veselova, A.B. Peregudova, V.V. Tinkova, T.E. Tyulkova, O.V. Lovacheva, A.G. Samoylova 24
- Effectiveness and Safety of Recombinant Interferon Gamma in the Treatment of Drug-Resistant Respiratory Tuberculosis
M.I. Romanova, A.V. Abramchenko, A.I. Gayda, G.N. Mozhokina, A.G. Samoylova, I.A. Vasilyeva 30
- Analysis of Predictors of Unfavorable Outcomes of Tuberculosis Treatment in Indigenous Population of the North
D.V. Kochetkov, Yu.V. Mikhaylova, V.G. Kudrina 41
- Hepatotoxicity of Certain Drug Combinations for Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis and Possibilities of its Prevention
E.R. Pereverzeva, S.G. Yazeryan, G.N. Mozhokina, V.A. Polozkova, M.I. Treschalin, A.G. Samoylova 48
- Two-Stage Knee Arthroplasty in Tuberculous and Non-Specific Gonitis
V.S. Zubikov, I.A. Gerasimov, E.O. Peretsmanas 58
- Functional Outcomes of Extrapleural Thoracoplasty in Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis and HIV
G.A. Yakovlev, P.M. Ionov, D.V. Alkaz, G.M. Boyarkin, T.S. Basek, A.V. Elkin 66
- CLINICAL OBSERVATIONS**
- Possibilities of Treatment of Post-Tuberculous Bronchial Stenosis in Children
A.D. Pakhlavonova, M.A. Rusakov, O.V. Lovacheva, N.I. Klevno, S.M. Kavtarashvili, T.A. Naumova, A.V. Kazakov 74
- Detection of Genital Tuberculosis in a Postmenopausal Patient
E.V. Kulchavenya, Yu.S. Timofeeva, L.S. Treyvish, N.D. Mekhova, V.A. Odintsov 82

ОБЗОР

- Фенотипическое определение спектра лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* на основе применения микобактериофагов
М.Б. Лапенкова, М.А. Владимирский, О.А. Рыбина 88
- Возможности применения трегалозных зондов для выявления микобактерий туберкулеза
О.А. Амбарцумян, П.И. Елисеев, О.А. Скуредина, Е.Ю. Гостица, А.Г. Самойлова, И.А. Васильева 96
- Возможности фармакогенетического тестирования в лечении туберкулеза
Д.А. Иванова, Н.Ю. Николенко, Д.А. Кудлай, Н.Ю. Галкина, Е.И. Юровская, Ю.Ю. Митрофанова 104

REVIEW

Phenotypic Testing of Drug Susceptibility Spectrum
of *Mycobacterium tuberculosis* Based on Mycobacteriophages
M.B. Lapenkova, M.A. Vladimirskiy, O.A. Rybina 88

Possibilities of Using Trehalose Probes for Detection
of *Mycobacterium tuberculosis*
O.A. Ambartsumyan, P.I. Eliseev, O.A. Skuredina, E.Yu. Gosteva,
A.G. Samoylova, I.A. Vasilyeva 96

Potential of Pharmacogenetic Testing in Tuberculosis Treatment
D.A. Ivanova, N.Yu. Nikolenko, D.A. Kudlay, K.Yu. Galkina,
E.I. Yurovskaya, Yu.Yu. Mitrofanova 104



Оценка эффективности и безопасности нового короткого режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза

В.В. ТЕСТОВ¹, И.А. ВАСИЛЬЕВА^{1,2}, В.А. ГУСЕВА¹, В.Н. ЗИМИНА^{1,3}, Н.А. СТЕПАНОВА^{4,11}, А.В. НЕСТЕРЕНКО⁵,
Н.А. ЗУБОВА⁶, М.А. ДОЛГОВА⁷, Н.В. РАЧИНА⁸, М.А. АНДРЕЕВ⁹, Н.И. СКОРОВАРОВА¹⁰

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

³ ФГБОУ «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

⁴ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Астрахань, РФ

⁵ КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск, РФ

⁶ ГКУЗ Республики Мордовия «Республиканский медицинский центр фтизиопульмонологии», г. Саранск, РФ

⁷ ГБУ Нижегородской области «Нижегородский областной клинический центр фтизиопульмонологии», г. Нижний Новгород, РФ

⁸ ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Курск, РФ

⁹ БУ Чувашской Республики «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Чебоксары, РФ

¹⁰ ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Оренбург, РФ

¹¹ ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахань, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью при применении четырехмесячного и шестимесячного режимов химиотерапии.

Материалы и методы. В период с октября 2023 по август 2025 гг. проведено многоцентровое когортное исследование по лечению лекарственно-чувствительного туберкулеза с применением короткого (четырёхмесячного) режима (группа КР) химиотерапии (ХТ) по схеме: рифапентин (900 мг в сутки), изониазид, пипразинамид, левофлоксацин в интенсивной фазе в течение двух месяцев и рифапентин (900 мг в сутки), изониазид и левофлоксацин в фазе продолжения. Группу сравнения (СР) составили пациенты, получавшие в этот период шестимесячный режим ХТ лекарственно-чувствительного туберкулеза. Результаты эффективности оценивались по прекращению бактериовыделения и клинико-рентгенологической динамике.

Результаты. Эффективный результат лечения достигнут у 92,0% (46/50) пациентов в группе КР против 76,6% (46/60) в группе СР ($p=0,038$). Прекращение бактериовыделения по микроскопии к концу ХТ зарегистрировано у 96,0% (48/50) и 76,7% (46/60) соответственно ($p=0,005$); культурально – у 94,0% (47/50) и у 73,3% (44/60) ($p=0,004$). Общая частота нежелательных реакций была ниже в группе КР (57,7%) против 74,6% в группе СР, $p=0,045$.

Ключевые слова: лекарственно-чувствительный туберкулез, рифапентин, левофлоксацин, короткие режимы химиотерапии.

Для цитирования: Тестов В.В., Васильева И.А., Гусева В.А., Зиминова В.Н., Степанова Н.А., Нестеренко А.В., Зубова Н.А., Долгова М.А., Рачина Н.В., Андреев М.А., Скороварова Н.И. Оценка эффективности и безопасности нового короткого режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 8–16. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-8-16>

Evaluation of Effectiveness and Safety of a New Short-Course Chemotherapy Regimen for Drug-Susceptible Tuberculosis

V.V. TESTOV¹, I.A. VASILYEVA^{1,2}, V.A. GUSEVA¹, V.N. ZIMINA^{1,3}, N.A. STEPANOVA^{4,11}, A.V. NESTERENKO⁵,
N.A. ZUBOVA⁶, M.A. DOLGOVA⁷, N.V. RACHINA⁸, M.A. ANDREEV⁹, N.I. SKOROVAROVA¹⁰

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health, Kemerovo, Russia

⁴ Astrakhan State Medical University, Russian Ministry of Health, Astrakhan, Russia

⁵ Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1, Krasnoyarsk, Russia

⁶ Mordovia Republican Medical Phthisiopulmonology Center, Saransk, Russia

⁷ Nizhgorodsky Regional Clinical Phthisiopulmonology Center, Nizhny Novgorod, Russia

⁸ Regional Clinical TB Dispensary, Kursk, Russia

⁹ Chuvashia Republican TB Dispensary, Cheboksary, Russia

¹⁰ Orenburg Regional Clinical TB Dispensary, Orenburg, Russia

¹¹ Regional Clinical TB Dispensary, Astrakhan, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare effectiveness and safety of treatment of drug-susceptible tuberculosis when using four-month and six-month chemotherapy regimens.

Subjects and Methods. A multicenter cohort study was conducted from October 2023 to August 2025 to study treatment of drug-susceptible tuberculosis using a short-course (four-month) regimen (SC Group) of chemotherapy (CT) compiled of the following agents: rifapentine (900 mg daily), isoniazid, pyrazinamide, and levofloxacin in the intensive phase for two months and rifapentine (900 mg daily), isoniazid, and levofloxacin in the continuation phase. Comparison Group (CG) included patients who received a six-month chemotherapy regimen for drug-susceptible tuberculosis during the same period. Effectiveness was assessed by sputum conversion and clinical and radiological changes.

Results. Effective treatment was achieved in 92.0% (46/50) of patients in Short-Course Regimen Group versus 76.6% (46/60) in Comparison Group ($p = 0.038$). Sputum conversion by smear according to microscopy data by the end of therapy was registered in 96.0% (48/50) and 76.7% (46/60), respectively ($p = 0.005$); and sputum conversion by culture was reported in 94.0% (47/50) and 73.3% (44/60) ($p = 0.004$). The overall frequency of adverse reactions was significantly lower in the Short-Course Regimen Group (57.7% vs. 74.6%; $p = 0.045$).

Key words: drug-susceptible tuberculosis, rifapentine, levofloxacin, short-course chemotherapy regimens.

For citation: Testov V.V., Vasilyeva I.A., Guseva V.A., Zimina V.N., Stepanova N.A., Nesterenko A.V., Zubova N.A., Dolgova M.A., Rachina N.V., Andreev M.A., Skorovarova N.I. Evaluation of effectiveness and safety of a new short-course chemotherapy regimen for drug-susceptible tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 8–16. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-8-16>

Для корреспонденции:

Гусева Валерия Александровна
E-mail: gusevava@nmrc.ru

Correspondence:

Valeriya A. Guseva
Email: gusevava@nmrc.ru

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2023 г. во всем мире было зарегистрировано около 10,6 миллиона новых случаев туберкулеза (ТБ), у большинства заболевших был лекарственно-чувствительный ТБ, хорошо поддающийся лечению стандартным режимом химиотерапии (ХТ) [25]. Недостатком этого режима является его длительность (6 месяцев), что часто приводит к снижению приверженности пациентов к лечению, увеличению случаев самостоятельного прерывания ХТ, что ведет к формированию лекарственной устойчивости возбудителя [3, 10]. Сокращение длительности ХТ без потери эффективности и безопасности является одной из приоритетных задач современной фтизиатрии [21]. Рифампицин составляет основу ХТ лекарственно-чувствительного туберкулеза благодаря способности быстро снижать бактериальную нагрузку в пораженном органе [11]. Однако фармакокинетические свойства рифампицина, включая относительно короткий пе-

риод полувыведения (около 2-3 часов) и высокий уровень гепатотоксичности, ограничивают возможность оптимизации дозирования и сокращения продолжительности ХТ [12]. Рифапентин, производное рифамицина, обладает более длительным периодом полувыведения (10-15 часов), высокой внутриклеточной концентрацией и способностью к пролонгированному воздействию на *Mycobacterium tuberculosis* [2, 7, 9]. Его фармакодинамический и фармакокинетический профили обеспечивают стабильную экспозицию, увеличивая бактерицидную активность [18]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ от 2022 г. [24] и Федеральными клиническими рекомендациями Российской Федерации (2024) [1], наряду с шестимесячным режимом ХТ лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) допустимо применение четырехмесячного режима с включением рифапентина (1200 мг/сут) вместо рифампицина и моксифлоксацина вместо этамбутола. Настоящие рекомендации сформированы на основании данных клинических исследований, в числе которых крупное рандомизированное

исследование Study 31/A5349 [8]. Его результаты подтвердили, что четырехмесячный режим ХТ, основанный на применении рифапентина в сочетании с моксифлоксацином, изониазидом и пиразинамидом, не уступает в эффективности шестимесячному курсу ХТ. При этом частота рецидивов ТБ и неблагоприятных исходов ХТ была сопоставима при этих режимах, а переносимость рифапентина оказалась удовлетворительной [8].

Вопрос определения оптимальной дозы рифапентина для ежедневного применения при ХТ ТБ изучалась в нескольких исследованиях. Так, во второй фазе клинического исследования [9] пациенты получали рифапентин в дозах 10, 15 или 20 мг/кг в сутки в течение 8 недель совместно с изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом, что эквивалентно 600, 900 и 1200 мг в сутки. Результаты показали, что при высоких экспозициях рифапентина значительно повышалась его бактерицидная активность, и частота пациентов с прекращением бактериовыделения (по методам посева на твердой и жидкой питательных средах) к концу интенсивной фазы была выше по сравнению с группой, где использовался рифампицин. При применении дозы 900 мг/сут наблюдалась удовлетворительная минимальная ингибирующая концентрация (МИК), высокий уровень бактерицидного эффекта и время до стабильного прекращения бактериовыделения по методу посева, сопоставимое с применением дозы 1200 мг/сут [9].

Согласно результатам фармакокинетического и фармакодинамического моделирования, максимальное повышение эффективности химиотерапии при замене рифампина на рифапентин наблюдалось при значениях площади под фармакокинетической кривой (AUC) рифапентина, соответствующих медианным значениям для суточных доз 900 мг и 1200 мг, что обеспечивает достаточную экспозицию для устойчивой бактерицидной активности. При этом, 900 мг ежедневно считается наиболее оптимальной для достижения максимального терапевтического эффекта при приемлемом уровне безопасности [20].

В частности, в упомянутом исследовании Study 31/A5349 [8] применялась фиксированная суточная доза рифапентина 1200 мг, не зависящая от массы тела (в исследование были включены участники с массой тела ≥ 55 кг). Однако высокие дозы рифапентина индуцируют ферменты цитохрома P450 и транспортные белки, включая изоформу CYP3A, что обуславливает клинически значимые лекарственные взаимодействия с широким спектром препаратов. К ним относятся, в частности, некоторые антиретровирусные препараты (АРТ) (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы интегразы), а также антикоагулянты [6], что ограничивает применение режима у пациентов с ВИЧ-инфекцией или полиморбидных, требуя коррекции схемы АРТ или подбора альтернативных противотуберкулезных препаратов.

Фторхинолоны второго (левофлоксацин) и четвертого (моксифлоксацин) поколения активно применяются в схемах лечения ЛЧ-ТБ. Их использование в коротких режимах терапии ЛЧ-ТБ объясняется выраженной бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis*, а также их способностью проникать в макрофаги и пораженные ткани [4]. Моксифлоксацин обладает более высокой противотуберкулезной активностью по сравнению с левофлоксацином, что связано с его большей липофильностью, более высоким объемом распределения в тканях и низкой МИК против *M. tuberculosis* [21]. Левофлоксацин обладает лучшей переносимостью, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, когда моксифлоксацин ассоциирован с удлинением интервала QT, что ограничивает его применение у пациентов с соответствующими факторами риска [19].

Результаты клинического применения четырехмесячного режима химиотерапии с использованием высокой суточной дозы рифапентина (1200 мг/сут) свидетельствуют о наличии ограничений к применению данной схемы, особенно у пациентов с коморбидной патологией [13]. В связи с этим актуальной остается разработка альтернативных укороченных режимов ХТ с благоприятным профилем безопасности и подтвержденной эффективностью.

Представляем предварительные результаты продолжающегося исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности лечения пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis* при применении нового короткого режима химиотерапии в течение четырех месяцев, включающего рифапентин в дозе 900 мг один раз в сутки вместо рифампицина и левофлоксацин вместо этамбутола, в сравнении с шестимесячным режимом химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом при применении четырехмесячного режима химиотерапии в сравнении с шестимесячным режимом.

Материалы и методы

Многоцентровое проспективно-ретроспективное когортное исследование проводилось в 12 субъектах России в следующих регионах: г. Москве; областях: Курской, Оренбургской, Астраханской, Новосибирской, Нижегородской, Липецкой, Кемеровской; Красноярском крае; республиках: Чувашии, Бурятии, Мордовии.

Критерии включения в исследование: пациенты, впервые выявленные или с рецидивом туберкулеза органов дыхания в возрасте 18 лет и старше; нали-

чие положительного результата микроскопического анализа мокроты на *M. tuberculosis* (МБТ) и сохраненная лекарственная чувствительность МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам по данным молекулярно-генетического метода (МГМ); наличие информированного согласия.

Критерии невключения: лица с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом и тяжелой сопутствующей патологией, распространенным туберкулезом легких, внелегочным туберкулезом.

Критерии исключения: при выявлении лекарственной устойчивости МБТ по результатам посева на жидкие питательные среды пациенты исключались из исследования и переводились на лечение по соответствующим режимам химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности МБТ; отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Группа сравнения (СР) включала пациентов, которые лечились по схеме: 60 доз ежедневного приема по схеме рифампицин, изониазид, пиразинамид и этамбутол, а затем 120 доз по схеме рифампицин и изониазид один раз в день.

Группа короткого режима (КР) включала пациентов, которые лечились по схеме: 60 доз ежедневно рифапентин (900 мг), изониазид, левофлоксацин, пиразинамид, затем – 60 доз по схеме ежедневно рифапентин (900 мг), левофлоксацин, изониазид. Дозы изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола и левофлоксацина рассчитывались на массу тела пациента в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [1]. С учетом различий во влиянии пищевых факторов на абсорбцию рифапентина и рифампицина, первый назначался в течение часа после приема пищи, тогда как второй – на голодный желудок [9, 15]. Все препараты в составе режима применялись ежедневно, под непосредственным контролем медицинского работника.

Перед включением в исследование у всех участников проводился сбор образцов мокроты для проведения микробиологического исследования методом люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетического исследования методом ПЦР-РВ с определением устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам, методом посева на жидкой и/или на плотной питательной среде с определением лекарственной устойчивости МБТ. Выполнялись общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиография, исследования крови на антитела к ВИЧ, HVB, HVC, компьютерная томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Все участники в группе КР проходили обследование на 2, 4, 12, 17 неделях лечения и после завершения на 6, 8, 10, 12 месяцах от включения в исследование. При контрольных обследованиях выполнялись: общий и биохимический анализы крови, КТ ОГК. Ежемесячно собирались образцы мокроты для микроскопического исследования и посева на МБТ, также проводилась оценка нежелательных реакций на противотуберку-

лезные препараты в течение основного курса лечения и каждые два месяца после завершения лечения в течение 6 месяцев. Фенотипическое исследование лекарственной чувствительности, охватывающее изониазид, рифампин и фторхинолоны, было выполнено на изолятах *M. tuberculosis*, выделенных до начала лечения по короткому режиму (до приема первой дозы), и по завершении не повторялось.

Оценка эффективности лечения при анализе проводилась по следующим критериям: прекращение бактериовыделения (микроскопия мокроты, посев на жидкие и плотные питательные среды), рентгенологическая картина, наличие нежелательных реакций на препараты. Эффективность завершеного курса лечения (на сроке 4 месяца в группе КР и 6 месяцев в группе СР) определялась у пациента устойчивым прекращением бактериовыделения (не менее двух отрицательных проб по методам микроскопии и посева), положительной клиническо-рентгенологической динамикой. Курс лечения считался неэффективным при сохранении бактериовыделения и отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики.

Для обобщения возрастно-половых и клинических характеристик пациентов были применены методы описательной статистики. Эффективность и безопасность лечения оценивали путем расчета различий между группами, дополняя анализ расчетом разницы в относительном риске (Relative risk) и в отношении шансов (Odds ratio), соответствующими 95% доверительными интервалами [14, 16, 17, 23].

Безопасность сравниваемых режимов лечения оценивали по частоте и характеру нежелательных явлений (НЯ). Тяжесть всех НЯ оценивали и классифицировали с использованием Общих терминологических критериев нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 5.0 [5], которые представляют собой стандартизованную систему для оценки степени тяжести побочных эффектов. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом, Протокол ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ № 8 от 08.09.2023. Все участники предоставили письменное информированное согласие.

Результаты исследования

В период с октября 2023 по август 2025 гг. был проведен скрининг для участия в исследовании, в КР было включено 68 участников, из которых 11 исключено из исследования по причине выявления спондилита, развития аллергической реакции на прием одной дозы рифапентина, прерывания лечения, выявления сахарного диабета и ВИЧ-инфекции, 57 участников продолжают участие в исследовании, из них 50 закончили лечение и результаты были проанализированы. В группу СР включено 60 участников. Сравнимые группы

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Table 1. Characteristics of the study groups

Характеристики	Группа КР 4 месяца ХТ, n = 50 абс. (%)	Группа СР 6 месяцев ХТ, n = 60 абс. (%)	Всего, n = 110 абс. (%)	p-value
Мужчины	32 (64)	39 (65)	71 (64,5)	1
Женщины	18 (36)	21 (35)	39 (35,5)	1
Средний возраст – SD ¹ , диапазон	40.5 (±9,8) 24-57	41.1 (±9,5) 24-57	37 (24-45)	0,74
Средняя масса тела (кг) SD – ИМТ ² средний	65.2 (±10,4) 21,5	64.8 (±9,7) 21,3	65 (±10,7) 21,4	0,83 0,75
Курение	22 (44)	28 (47)	50 (45,5)	0,85
Полость деструкции в легком				
нет	0	0	0	-
4 см и меньше	49 (98)	59 (98,3)	108 (98,2)	0,84
больше 4 см	1 (2)	1 (1,7)	2 (1,8)	1

¹ SD (*standard deviation*) – стандартное отклонение

² ИМТ – индекс массы тела

¹ SD – *standard deviation*

² BMI – *body mass index*

были репрезентативны и статистически однородны по основным демографическим и клиническим параметрам на момент включения в исследование. Не было выявлено значимых различий в распределении по полу ($p=1,0$), среднему возрасту ($p=0,74$), массе тела ($p=0,83$) и индексу массы тела ($p=0,75$). Между группами не было статистически значимых различий в распространенности курения ($p=0,85$) и в структуре распространенности поражения легочной ткани, определяемой по размерам полости деструкции ($p>0,84$) (табл.1).

Результаты оценки эффективности различных режимов химиотерапии представлены в табл. 2. Ста-

тистический анализ выявил значимо чаще успешное лечение в группе КР по сравнению с группой СР (92,0% против 76,6%; $p=0,038$). Величина отношения шансов (OR) для достижения эффективного результата составила 3,38 (95% ДИ: 1,101–13,042).

Показатель прекращения бактериовыделения по данным микроскопии в КР достиг 96,0% против 76,7% в группе СР ($p=0,005$). Аналогичная динамика наблюдалась по прекращению бактериовыделения (метод посева): 94,0% в группе КР против 73,3% в группе СР ($p=0,004$). Расчетные значения OR с 95% доверительным интервалом превышали единицу.

Таблица 2. Предварительные результаты лечения (исследование еще не завершено)

Table 2. Preliminary treatment outcomes (the study is still going on)

Результат лечения	Группа КР, (n=50) абс. (%)	Группа СР, (n=60) абс. (%)	Всего, (n=110) абс. (%)	p-value	OR ¹ , 95% ДИ
Эффективное	46 (92,0)	46 (76,6)	92 (83,6)	0,038	3,38 [1,101-13,042]
Неэффективное	4 (8,0)	14 (23,3)	18 (16,4)	0,038	0,296 [0,077-0,908]
- продолжили, не меняя схему лечения	3 (4,1)	8 (6)	11 (10)		
Индивидуальная схема лечения	0 (0)	3 (5)	3(2,7)		
- переведены на режим МЛУ-ТБ	1 (2,0)	3 (5)	4 (3,6)		
Прекращение бактериовыделения (микроскопия мокроты)	48 (96,0)	46 (76,7)	94 (85,5)	0,005	6,875 [1,741-49,02]
Прекращение бактериовыделения (посев мокроты)	47 (94,0)	44 (73,3)	91 (82,7)	0,004	5,413 [1,641-25,602]
Исключены из исследования	9	3 (5)	12 (10,9)		
- прервали лечение	1 (2,0)	3 (5)	4 (3,6)		

¹ OR (*odds ratio*) – отношение шансов

¹ OR – *odds ratio*

В оценку безопасности режимом химиотерапии были включены все пациенты за весь период наблюдения. Общая частота развития как минимум одной нежелательной реакции (НР) любой степени тяжести была выше в группе СР терапии по сравнению с группой КР (74,6% против 57,7%; $p=0,045$). Аналогична частота НР легкой и умеренной степени тяжести (1-2 степень по СТСАЕ) – 69,8% в группе СР против 53,8% в группе КР; $p=0,038$. При этом частота тяжелых НР (3 степень и выше), приведших к исключению из исследования, была сопоставимой между группами (4,8% в СР против 3,8% в КР; $p=0,803$). Структура НР по группам КР и СР различалась: кожные реакции (зуд – 25,4% против 0%, $p<0,001$; сыпь – 22,2% против 0%, $p<0,001$), гепатотоксические реакции (27,0% против 11,5% для бессимптомной формы, $p=0,032$; 23,8% против 3,8% для формы с диспепсией, $p=0,001$), диспепсические явления (тошнота – 44,4% против 25,0%, $p=0,026$) и метаболические нарушения (гиперурикемия – 55,6% против 38,5%,

$p=0,041$). Характерно, что только в группе СР регистрировалась токсическая офтальмопатия (14,3%, $p=0,003$). В группе КР спектр НР был уже, а их частота – ниже. При этом в группе КР чаще отмечались тендинопатии (7,7% против 0%, $p=0,021$) и реакции фотосенсибилизации (9,6% против 0%, $p=0,013$).

Выводы

Сравнительный анализ применения нового короткого (четырёхмесячного) режима ХТ лекарственно-чувствительного туберкулеза с включением в схему рифапентина в фиксированной дозе 900 мг в сутки, изониазида, левофлоксацина и пиразинамида показал лучшую эффективность и безопасность по сравнению с шестимесячным курсом ХТ. Предварительные результаты исследования эффективности и безопасности нового короткого (четырёхмесячного) режима указывают на возможность его применения в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Туберкулез. 2024 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 [Дата обращения: 01.11.2025].
2. Самойлова А.Г., Веселова Е.И., Ловачева О.В., Каминский Г.Д. Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 55-61. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61>
3. Bea S., Lee H., Kim J.H., Jang S.H., Son H., Kwon J.W., et al. Adherence and associated factors of treatment regimen in drug-susceptible tuberculosis patients // Front Pharmacol. – 2021. – № 12. – P.1-9.
4. Che Y., Song Q., Yang T., Ping G., Yu M. Fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* independent of fluoroquinolone use // Eur Respir J. – 2017. – № 50. – P. 1700-1708.
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017 [cited 2024 Oct 21]. Available at: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf> [Accessed 27.09.2024].
6. Dooley K.E., Bliven-Sizemore E.E., Weiner M., Lu Y., Nuermberger E.L., Hubbard W.C., et al. Safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of the antituberculosis drug rifapentine in healthy volunteers // Clin Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 91, № 5. – P. 881-888.
7. Dorman S.E., Goldberg S., Stout J.E., Muzanyi G., Johnson J.L., Weiner M., et al. Substitution of rifapentine for rifampin during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis: Study 29 of the tuberculosis trials consortium // J Infect Dis. – 2012. – Vol. 206, № 7. – P. 1030-1040.
8. Dorman S.E., Nahid P., Kurbatova E.V., Phillips P.P.J., Bryant K., Dooley K.E., et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384, № 18. – P. 1705-1718.
9. Dorman S.E., Savic R.M., Goldberg S., Stout J.E., Schluger N., Muzanyi G., et al. Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis: a randomized, dose-ranging trial // Am J Respir Crit Care Med. – 2015. – Vol. 191, № 3. – P. 333-343.
10. Duarte R., Munsiff S.S., Nahid P., Saukkonen J.J., Winston C.A., Abubakar I., et al. Updates on the treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis: an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline // Am J Respir Crit Care Med. – 2025. – № 211. – P. 15-33.

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez*. [Clinical guidelines. Tuberculosis]. 2024. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 Accessed November 1, 2025
2. Samoylova A.G., Veselova E.I., Lovacheva O.V., Kaminskiy G.D. The anti-tuberculosis antibiotic of rifapentine: perspectives of clinical use. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 55-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61>
3. Bea S., Lee H., Kim J.H., Jang S.H., Son H., Kwon J.W. et al. Adherence and associated factors of treatment regimen in drug-susceptible tuberculosis patients. *Front. Pharmacol.*, 2021, no. 12, pp. 1-9.
4. Che Y., Song Q., Yang T., Ping G., Yu M. Fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* independent of fluoroquinolone use. *Eur. Respir. J.*, 2017, no. 50, pp. 1700-1708.
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Bethesda, M.D. National Cancer Institute, 2017. Available: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf> Accessed September 27, 2024
6. Dooley K.E., Bliven-Sizemore E.E., Weiner M., Lu Y., Nuermberger E.L., Hubbard W.C. et al. Safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of the antituberculosis drug rifapentine in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2012, vol. 91, no. 5, pp. 881-888.
7. Dorman S.E., Goldberg S., Stout J.E., Muzanyi G., Johnson J.L., Weiner M. et al. Substitution of rifapentine for rifampin during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis: Study 29 of the tuberculosis trials consortium. *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 206, no. 7, pp. 1030-1040.
8. Dorman S.E., Nahid P., Kurbatova E.V., Phillips P.P.J., Bryant K., Dooley K.E. et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 384, no. 18, pp. 1705-1718.
9. Dorman S.E., Savic R.M., Goldberg S., Stout J.E., Schluger N., Muzanyi G. et al. Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis: a randomized, dose-ranging trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 3, pp. 333-343.
10. Duarte R., Munsiff S.S., Nahid P., Saukkonen J.J., Winston C.A., Abubakar I. et al. Updates on the treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis: an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2025, no. 211, pp. 15-33.

11. Goutelle S., Bahuau O., Genestet C., Millet A., Parant F., Dumitrescu O., et al. Exposure to rifampicin and its metabolite 25-deacetyl-rifampicin rapidly decreases during tuberculosis therapy // *Clin Pharmacokinet.* – 2025. – Vol. 64, № 3. – P. 387-396.
12. Hu Y., Liu A., Ortega-Muro F., Alameda-Martin L., Mitchison D., Coates A. High-dose rifampicin kills persisters, shortens treatment duration, and reduces relapse rate *in vitro* and *in vivo* // *Front Microbiol.* – 2015. – № 6. – P. 1-9.
13. Louie J.K., Agraz-Lara R., Velásquez G.E., Phillips A., Szumowski J.D. Experience with four-month rifapentine and moxifloxacin-based tuberculosis treatment in San Francisco // *Open Forum Infect Dis.* – 2024. – Vol. 11, № 4. – P. ofae178.
14. Noordzij M., Van Diepen M., Caskey F.C., Jager K.J. Relative risk versus absolute risk: one cannot be interpreted without the other // *Nephrol Dial Transplant.* – 2017. – Vol. 32, Suppl 2. – P.13-18.
15. Peloquin C.A., Namdar R., Singleton M.D., Nix D.E. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids // *Chest.* – 1999. – Vol. 115, № 1. – P. 12-18.
16. Redfors B. A case for using relative rather than absolute noninferiority margins in clinical trials // *JACC Adv.* – 2024. – № 3. – P. 1-8.
17. Roberts M.R., Ashrafzadeh S., Asgari M.M. Research techniques made simple: interpreting measures of association in clinical research // *J Invest Dermatol.* – 2019. – № 139. – P. 502-511.
18. Rosenthal I.M., Zhang M., Williams K.N., Peloquin C.A., Tyagi S., Vernon A.A., et al. Daily dosing of rifapentine cures tuberculosis in three months or less in the murine model // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. e344.
19. Rusu A., Munteanu A.C., Arbănași E.M., Uivarosi V. Overview of side-effects of antibacterial fluorquinolones: new drugs versus old drugs, a step forward in the safety profile? // *Pharmaceutics.* – 2023. – № 15. – P. 1-21.
20. Savic R.M., Weiner M., MacKenzie W.R., Engle M., Whitworth W.C., Johnson J.L., et al. Defining the optimal dose of rifapentine for pulmonary tuberculosis: exposure–response relations from two phase II clinical trials // *Clin Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 102, № 2. – P. 321-331.
21. Shee S., Singh S., Tripathi A., Thakur C., Kumar A.T., Das M., et al. Moxifloxacin-mediated killing of *Mycobacterium tuberculosis* involves respiratory downshift, reductive stress, and accumulation of reactive oxygen species // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2022. – Vol. 66, № 9. – P. e0059222.
22. Silva D.R., Mello F.C.Q., Migliori G.B. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new? // *J Bras Pneumol.* – 2020. – № 46. – P. 1-8.
23. Wang P., Peskoe S., Byrd R., Smith P., Breslin R., Chow S.C. Statistical evaluation of absolute change versus responder analysis in clinical trials // *Acta Mater Med.* – 2022. – Vol. 3, № 1. – P. 320-332.
24. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – Drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: WHO Press, 2022.
25. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report. Geneva: WHO Press, 2024.
11. Goutelle S., Bahuau O., Genestet C., Millet A., Parant F., Dumitrescu O., et al. Exposure to rifampicin and its metabolite 25-deacetyl-rifampicin rapidly decreases during tuberculosis therapy. *Clin. Pharmacokinet.*, 2025, vol. 64, no. 3, pp. 387-396.
12. Hu Y., Liu A., Ortega-Muro F., Alameda-Martin L., Mitchison D., Coates A. High-dose rifampicin kills persisters, shortens treatment duration, and reduces relapse rate *in vitro* and *in vivo*. *Front. Microbiol.*, 2015, no. 6, pp. 1-9.
13. Louie J.K., Agraz-Lara R., Velásquez G.E., Phillips A., Szumowski J.D. Experience with four-month rifapentine and moxifloxacin-based tuberculosis treatment in San Francisco. *Open Forum Infect. Dis.*, 2024, vol. 11, no. 4, pp. ofae178.
14. Noordzij M., Van Diepen M., Caskey F.C., Jager K.J. Relative risk versus absolute risk: one cannot be interpreted without the other. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2017, vol. 32, suppl 2, pp. 13-18.
15. Peloquin C.A., Namdar R., Singleton M.D., Nix D.E. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. *Chest*, 1999, vol. 115, no. 1, pp. 12-18.
16. Redfors B. A case for using relative rather than absolute noninferiority margins in clinical trials. *JACC Adv.*, 2024, no. 3, pp. 1-8.
17. Roberts M.R., Ashrafzadeh S., Asgari M.M. Research techniques made simple: interpreting measures of association in clinical research. *J. Invest. Dermatol.*, 2019, no. 139, pp. 502-511.
18. Rosenthal I.M., Zhang M., Williams K.N., Peloquin C.A., Tyagi S., Vernon A.A. et al. Daily dosing of rifapentine cures tuberculosis in three months or less in the murine model. *PLoS Med.*, 2007, vol. 12, no. 4, pp. e344.
19. Rusu A., Munteanu A.C., Arbănași E.M., Uivarosi V. Overview of side-effects of antibacterial fluorquinolones: new drugs versus old drugs, a step forward in the safety profile? *Pharmaceutics*, 2023, no. 15, pp. 1-21.
20. Savic R.M., Weiner M., MacKenzie W.R., Engle M., Whitworth W.C., Johnson J.L. et al. Defining the optimal dose of rifapentine for pulmonary tuberculosis: exposure–response relations from two phase II clinical trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2017, vol. 102, no. 2, pp. 321-331.
21. Shee S., Singh S., Tripathi A., Thakur C., Kumar A.T., Das M. et al. Moxifloxacin-mediated killing of *Mycobacterium tuberculosis* involves respiratory downshift, reductive stress, and accumulation of reactive oxygen species. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2022, vol. 66, no. 9, pp. e0059222.
22. Silva D.R., Mello F.C.Q., Migliori G.B. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new? *J. Bras. Pneumol.*, 2020, no. 46, pp. 1-8.
23. Wang P., Peskoe S., Byrd R., Smith P., Breslin R., Chow S.C. Statistical evaluation of absolute change versus responder analysis in clinical trials. *Acta Mater Med.*, 2022, vol. 3, no. 1, pp. 320-332.
24. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – Drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva, WHO Press, 2022.
25. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report. Geneva, WHO Press, 2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.+7 (495) 631-15-15

Тестов Вадим Витальевич

К. м. н., заместитель директора
по организационно-методической работе
E-mail: testov.vadim@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Vadim V. Testov

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Statistics and Reporting
Email: testov.vadim@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

Д. м. н., профессор, директор, заведующая кафедрой
фтизиатрии ИКМ ФГАОУ ВО
«РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: nmrc@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Гусева Валерия Александровна

Руководитель центра телемедицины
E-mail: gusevava@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3912-679X>

Зими́на Вера Николаевна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела
инфекционных заболеваний, профессор кафедры
фтизиатрии ФГБОУ «Кемеровский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
E-mail: vera-zim@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д.121
Тел.: +7 (8512) 66-94-80

Степанова Наталья Александровна

Д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии,
врач-фтизиатр ГБУЗ АО «Областной клинический
противотуберкулезный диспансер»
E-mail: stepaniida@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-5693-3462>

КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный
диспансер № 1»
660079 г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 26
Тел.: +7 (391) 290-68-78

Нестеренко Анна Викторовна

К. м. н., врач-фтизиатр, главный врач
E-mail: med@kkptd1.ru
<https://orcid.org/0009-0008-2453-3801>

ГКУЗ Республики Мордовия «Республиканский
медицинский центр фтизиопульмонологии»
430032, Республика Мордовия,
г. Саранск, ул. Ульянова, д. 34
Тел.: + 7 (8342) 32-01-16

Зубова Наталья Анатольевна

Д. м. н., заместитель главного врача
по организационно-методической работе
E-mail: zubovana1@yandex.ru

ГБУ Нижегородской области «Нижегородский областной
клинический центр фтизиопульмонологии»
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198
Тел.: + 7 (831) 234-05-04

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthisiology Department, Clinical Medicine Institute,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: nmrc@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Valeriya A. Guseva

Head of Telemedicine Center
Email: gusevava@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3912-679X>

Vera N. Zimina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Infectious
Diseases Department, Professor of Phthisiology Department,
Kemerovo State Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: vera-zim@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>

Astrakhan State Medical University,
Russian Ministry of Health
121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000
Phone: +7 (8512) 66-94-80

Natalya A. Stepanova

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiology Department, Phthisiologist,
Regional Clinical TB Dispensary
Email: stepaniida@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-5693-3462>

Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1,
26, 60 let Oktyabrya St., Krasnoyarsk, 660078
Phone: +7 (391) 290-68-78

Anna V. Nesterenko

Candidate of Medical Sciences,
Phthisiologist, Head Physician
Email: med@kkptd1.ru
<https://orcid.org/0009-0008-2453-3801>

Mordovia Republican Medical
Phthisiopulmonology Center
34 Ulyanova St., Saransk, Mordoviya Republic, 430032
Phone: + 7 (8342) 32-01-16

Natalya A. Zubova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Head Physician on Reporting and Statistics
Email: zubovana1@yandex.ru

Nizhnegorodsky Regional Clinical
Phthisiopulmonology Center
198, Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603093
Phone: + 7 (831) 234-05-04

Долгова Марина Александровна
Заместитель главного врача
по клинико-экспертной работе
E-mail: dolgova.marina65@yandex.ru

ОБУЗ «Областной клинический
противотуберкулезный диспансер»
305511, Курская обл., Курский р-н, д. Щетинка
Тел.: + 7 (4712) 34-45-06

Рачина Наталья Владимировна
К. м. н., главный врач
E-mail: rachina_nv@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5436-0966>

БУ Чувашской Республики «Республиканский
противотуберкулезный диспансер»
428015, Чувашская Республика,
г. Чебоксары, ул. Пирогова, д. 4 В
Тел.: + 7 (8352) 58-21-30

Андреев Михаил Анатольевич
Заместитель главного врача по медицинской части
E-mail: marina75misha69@mail.ru

ГБУЗ «Оренбургский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»
460008, г. Оренбург, Нежинское ш., 6
Тел.: + 7 (3532) 37-85-65

Скороварова Наталья Ивановна
Заместитель главного врача по медицинской части
E-mail: nataliskor@mail.ru

Marina A. Dolgova
Deputy Head Physician for Clinical
and Expert Activities
Email: dolgova.marina65@yandex.ru

Kursk Regional Clinical TB Dispensary
Village of Schetinka, Kursky Raion,
Kursk Region, 305511
Phone: + 7 (4712) 34-45-06

Natalia V. Rachina
Candidate of Medical Sciences, Head Physician
Email: rachina_nv@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5436-0966>

Chuvashia Republican TB Dispensary
4 Pirogov St., Cheboksary,
the Chuvash Republic, 428015
Phone: + 7 (8352) 58-21-30

Mikhail A. Andreev
Deputy Head Physician
for Medical Activities
Email: marina75misha69@mail.ru

Orenburg Regional Clinical TB Dispensary
6 Nezhinskoye Rd., Orenburg, 460008
Phone: + 7 (3532) 37-85-65

Natalya I. Skorovarova
Deputy Head Physician
for Medical Activities
Email: nataliskor@mail.ru

Поступила 03.10.2025

Submitted as of 03.10.2025



Возможности современных методов тестирования устойчивости к рифампицину в выявлении гетерорезистентности культур *Mycobacterium tuberculosis*

Л.С. ЛАВРЕНЧУК, Т.В. УМПЕЛЕВА, Д.В. БЕЛЯЕВ, Д.В. ДИАНОВ, Д.В. ВАХРУШЕВА

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка возможности современных методов тестирования устойчивости к рифампицину в выявлении гетерорезистентности культур *Mycobacterium tuberculosis*.

Материалы и методы. Искусственно созданы смеси чувствительного (H37Rv) и устойчивого (штамм 5521 с ШЛУ, с мутацией *rpoB* Ser531Leu) штаммов МБТ в пропорциях от 0% до 100%. Для тестирования устойчивости к рифампицину использованы фенотипические методы (БАСТЕС MGIT 960, метод пропорций на среде Миддлбрук 7Н10) и молекулярно-генетические тесты (ТБ-ТЕСТ, Амплитуб-МЛУ-РВ, АмплиТест МБТ-Резист I).

Результаты. Фенотипические методы выявили устойчивость к рифампицину при 1% резистентных клеток в смеси. Молекулярно-генетические методы показали переменный порог детекции: 5% (АмплиТест МБТ-Резист I), 20% (ТБ-ТЕСТ), 30% (Амплитуб-МЛУ-РВ). Показана возможность повышения чувствительности отечественных молекулярно-генетических тест-систем путем совершенствования программ интерпретации данных ПЦР, а также необходимость разработки алгоритмов диагностики ЛЧ МБТ с учетом ограничений используемых методов.

Ключевые слова: гетерорезистентность, *Mycobacterium tuberculosis*, рифампицин, лекарственная устойчивость, молекулярно-генетическая диагностика, фенотипические методы, мутация *rpoB* Ser531Leu.

Для цитирования: Лавренчук Л.С., Умпелева Т.В., Беляев Д.В., Дианов Д.В., Вахрушева Д.В. Возможности современных методов тестирования устойчивости к рифампицину в выявлении гетерорезистентности культур *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулез и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 17–23. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-17-23>

Potential of Modern Methods of Rifampicin Susceptibility Testing in Detection of Heteroresistance of *Mycobacterium tuberculosis* Cultures

L.S. LAVRECHUK, T.V. UMPELEVA, D.V. BELYAEV, D.V. DIANOV, D.V. VAKHRUSHEVA

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The objective: evaluation of potential of modern methods of rifampicin susceptibility testing in detection of heteroresistance of *Mycobacterium tuberculosis* cultures.

Subjects and Methods. Mixtures of susceptible (H37Rv) and resistant (strain 5521 with XDR, with the *rpoB* Ser531Leu mutation) *Mycobacterium tuberculosis* strains were artificially created in proportions from 0% to 100%. Phenotypic methods (BACTEC MGIT 960, proportion method on Middlebrook 7H10 medium) and molecular genetic tests (TB-TEST, Amplitub-MLU-RV, AmpliTest MBT-Resist I) were used to test resistance to rifampicin.

Results. Phenotypic methods revealed resistance to rifampicin with 1% resistant cells in the mixture. Molecular genetic methods showed variable detection thresholds: 5% (AmpliTest MBT-Resist I), 20% (TB-TEST), and 30% (Amplitub-MDR-RV). The authors demonstrate possibility of enhancing the sensitivity of domestic molecular genetic test systems by improving PCR data interpretation software, as well as the need to develop algorithms for tuberculosis diagnosing, taking into account limitations of the methods used.

Key words: heteroresistance, *Mycobacterium tuberculosis*, rifampicin, drug resistance, molecular genetic diagnostics, phenotypic methods, *rpoB* Ser531Leu mutation.

For citation: Lavrenchuk L.S., Umpeleva T.V., Belyaev D.V., Dianov D.V., Vakhrusheva D.V. Potential of modern methods of rifampicin susceptibility testing in detection of heteroresistance of *Mycobacterium tuberculosis* cultures. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 17–23. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-17-23>

Для корреспонденции:
Лавренчук Леонид Сергеевич
E-mail: leon5d@list.ru

Correspondence:
Leonid S. Lavrenchuk
Email: leon5d@list.ru

Введение

Одним из наименее изученных, но критически важным аспектом проблемы роста лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) является гетерорезистентность популяции возбудителя [13]. Единого определения термина «гетерорезистентность» не существует, но обычно под ним понимают популяцию клеток одной генетической линии, фактически клонов, полученных из одной колонии бактерий, в которой существуют как клетки, чувствительные к определенным препаратам, так и клетки, устойчивые к ним [3, 5]. В такой ситуации гетерорезистентность обусловлена индивидуальной изменчивостью отдельных клеток. В отличие от этого, в популяции могут присутствовать также бактерии с разным спектром лекарственной устойчивости, но принадлежащие разным штаммам одного и того же вида. В таком случае говорят о смешанной, поликлональной инфекции [12, 17]. В настоящее время принято, что при использовании MIRU-VNTR-типирования аллельное разнообразие в более чем одном локусе является критерием для дифференциации гетерорезистентности от поликлональной инфекции [7]. Кроме того, гетерорезистентность удается идентифицировать, например, с помощью цифровой капельной ПЦР (исследование Aung, et al.) гетерорезистентность к рифампицину была обнаружена в 5% случаях и в 10% выявлена с помощью секвенирования [6, 8, 9].

Специфика туберкулезного процесса, в частности, длительность существования микобактерий в организме хозяина, большое время генерации микобактерий, а также неадекватная химиотерапия (нерегулярный прием препаратов) способствуют появлению и нарастанию доли резистентных бактерий [2]. В очаге поражения в такой ситуации формируется гетерогенная популяция микобактерий с различной устойчивостью. Кроме того, при туберкулезе, по данным различных авторов, доля случаев смешанных инфекций, когда в организме одного и того же хозяина могут присутствовать микобактерии разных штаммов и генетических линий (в том числе с различным спектром лекарственной устойчивости), может достигать 15-20% [10, 15]. Для клинической практики (за исключением эпидемиологических исследований) определение конкретных причин гетерогенной резистентности микобактерий в образцах не имеет решающего значения, поскольку ключевым аспектом остается чувствительность применяемых диагностических методов. Поэтому в данном исследовании оба явления мы называем одним термином – гетерорезистентность (ГР).

Для микобактерий принято, что клинически значимой является устойчивость к критической

концентрации препарата, по меньшей мере 1% клеток от всей бактериальной популяции, в отличие от других бактерий, для которых принят порог в 0,1% резистентных клеток [4]. Предполагается, что в случае с туберкулезом терапия с использованием нескольких антибактериальных препаратов будет способна подавить размножение МБТ при содержании в популяции менее, чем 1% резистентных клеток [8].

Определение чувствительности МБТ к рифампицину является первоочередной задачей, поскольку от этого зависит выбор режима химиотерапии: режим для лекарственно-чувствительного туберкулеза, включая изониазид-резистентный туберкулез (при чувствительности возбудителя к рифампицину), или режим туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (при устойчивости возбудителя к рифампицину). Наличие гетерорезистентности может приводить к ложночувствительным результатам, неправильному назначению терапии и, как следствие, к клиническим неудачам, рецидивам, распространению резистентных возбудителей [11, 14, 17].

Последние исследования демонстрируют, что ГР к рифампицину не является редким явлением: она может выявляться у 7% (95% ДИ 2-14) пациентов с туберкулезом [16]. При этом, стандартные методы диагностики обладают разным пределом детекции ГР. Так, фенотипические методы (метод пропорций на плотной питательной среде BACTEC MGIT) основаны на детекции от 1% резистентных клеток. Молекулярно-генетические методы имеют более высокий порог детекции: 60% для Xpert MTB/RIF, 10% – Xpert MTB/RIF Ultra, 5% – GenoType MTBDRplus, 10% – для полногеномного секвенирования (WGS), 50% – для секвенирования гена *rpoB* [8, 9].

Данные о возможностях молекулярно-генетических тест-систем российского производства в детекции резистентности к рифампицину при ГР популяции МБТ отсутствуют.

Цель исследования

Оценить возможности современных методов тестирования устойчивости к рифампицину в выявлении гетерорезистентности культур *Mycobacterium tuberculosis*.

Материалы и методы

Описание эксперимента

Чтобы оценить возможности различных тестов лекарственной чувствительности к рифампицину, было принято решение смоделировать гетероре-

зистентность искусственным способом. Для этого из двух культур (чувствительной к рифампицину и устойчивой к нему) были приготовлены смеси в различных пропорциях: 0%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% и 100% устойчивой культуры. Такой подход позволяет установить минимальную долю устойчивых к рифампицину клеток в смеси, которую определенный лабораторный метод способен выявить. Каждое разведение было исследовано каждым методом трехкратно.

Бактериальные штаммы и характеристика лекарственной устойчивости

В исследовании использовали: референс-штамм *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294), чувствительный ко всем противотуберкулезным препаратам, и клинический штамм *M. tuberculosis* 5521, выделенный из мокроты пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом в лаборатории УНИИФ - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ (свидетельство о депонировании в ФГУН ГНЦ ПМБ № 1362). Фенотипическая лекарственная чувствительность штамма 5521 была определена двумя методами: методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена (к изониазиду 1 мг/л, рифампицину 40 мг/л, этамбутолу 2 мг/л, циклосерину 30 мг/л, офлоксацину 2 мг/л) и модифицированным методом пропорций в системе ВАСТЕС MGIT 960 (к левофлоксацину 1 мг/л, моксифлоксацину 0,5 мг/л, линезолиду 1 мг/л, бедаквилину 1 мг/л).

Генетический анализ штамма 5521 методом нанопорового секвенирования (MinION, Oxford Nanopore Technologies, Oxford, UK) выявил следующие мутации, ассоциированные с устойчивостью: *rpoB* Ser450Leu (Ser531Leu) (рифампицин), *katG* Ser315Thr (изониазид), *embB* Gln497Arg (этамбутол), *rpsL* Lys43Arg (стрептомицин), *fapG*1327delG (этионамид), *gyrA* Ala90Val (фторхинолоны), *alr* Met343Thr (циклосерин), *ethA* 327delG (этионамид), *atpE* Ile66Met (бедаквилин). Штамм был отнесен к генотипу Beijing B0/W148.

Приготовление бактериальных суспензий

Были приготовлены стандартизированные суспензии обоих штаммов с оптической плотностью 1.0 McFarland ($\approx 3 \times 10^8$ КОЕ/мл). Затем были созданы серии их смесей в следующих соотношениях (H37Rv%:5521%): 100:0, 99:1, 95:5, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 0:100 соответственно. Для каждой смеси выполнили десятикратные разведения до конечных концентраций 3×10^7 , 3×10^6 , 3×10^5 и 3×10^4 КОЕ/мл.

Тестирование чувствительности к рифампицину методом пропорций в системе ВАСТЕС MGIT 960 (критическая концентрация 0,5 мг/л): в пробирки с питательной средой, содержащей рифампицин, вносили по 0,5 мл суспензии культуры МБТ с концентрацией 3×10^7 КОЕ/мл (в трех повторностях).

В контрольные пробирки без препарата засевали 0,5 мл суспензии 3×10^5 КОЕ/мл.

Тестирование чувствительности к рифампицину методом пропорций на плотной среде Миддлбрука 7Н10 (критическая концентрация 1 мкг/мл): в чашки с питательной средой, содержащей рифампицин, засевали по 100 мкл суспензии 3×10^6 КОЕ/мл (в трех повторностях), контрольные чашки засевали суспензиями 3×10^6 и 3×10^4 КОЕ/мл, инкубировали при 37°C в течение 28 дней.

Молекулярно-генетический анализ

Из каждой исследуемой смеси (концентрация суспензии 3×10^6 КОЕ/мл) 1 мл отбирали в раствор «Амплитуб-Преп» (Синтол, Россия) и выделяли ДНК с использованием набора «Экстра-Туб» (Синтол, Россия), согласно инструкции производителя. Анализ мутаций в гене *rpoB* проводили: методом ПЦР в реальном времени набор «Амплитуб-МЛУ-РВ» (Синтол, Россия) и набор «АмплиТест МБТ-Резист-1» (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), а также методом биочипов – система «ТБ-ТЕСТ» («Биочип-ИМБ», Россия). Все исследования проводили в трех повторностях.

Результаты исследования

Фенотипические методы детекции гетерорезистентности

Исследование подтвердило высокую разрешающую способность фенотипических методов в выявлении резистентных субпопуляций МБТ (табл. 1).

Таблица 1. Результаты тестов устойчивости к рифампицину смешанной культуры МБТ методом пропорций на жидких (ВАСТЕС MGIT 960) и плотных (Миддлбрук 7Н10) питательных средах (S-чувствительность; R-устойчивость)

Table 1. Results of rifampicin susceptibility testing of mixed culture of Mycobacterium tuberculosis by the proportion method on liquid (BASTEC MGIT 960) and solid (Middlebrook 7H10) media (S-susceptible; R-resistant)

Штаммы		Методы	
H37Rv %	5521 %	ВАСТЕС MGIT960	пропорций на среде Миддлбрук 7Н10
100	0	S	S
99	1	R	R
95	5	R	R
90	10	R	R
80	20	R	R
70	30	R	R
60	40	R	R
50	50	R	R
0	100	R	R

Оба метода – ВАСТЕС MGIT 960 и метод пропорций на среде Миддлбука 7Н10 – показали способность детектировать устойчивость уже при наличии 1% резистентных клеток в суспензии.

По-видимому, это можно объяснить тем, что рифампицин обладает выраженным бактерицидным действием, что приводит к быстрой элиминации чувствительных клеток, и даже минимальное количество резистентных клеток (1%) получает селективное преимущество при культивировании на питательной среде. Результаты молекулярно-генетической диагностики показали значительную вариабельность в разрешающей способности разных методов (табл. 2).

Таблица 2. Результаты молекулярно-генетических методов детекции мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, в смеси чувствительного и устойчивого штаммов (wt – Wild type, дикий тип, отсутствие мутаций)

Table 2. Results of molecular genetic methods for detecting mutations associated with resistance to rifampicin in a mixture of susceptible and resistant strains (wt – Wild type, no mutations)

Штаммы		Тесты		
H37Rv %	5521 %	ТБ-ТЕСТ	РТ-ПЦР (Амплитуб-МЛУ-РВ)	РТ-ПЦР (АмплиТест МБТ-Резист) I
100	0	wt	wt	wt
99	1	wt	wt	wt
95	5	wt	wt	<i>rpoB</i> : S531L
90	10	wt	wt	<i>rpoB</i> : S531L
80	20	<i>rpoB</i> : S531L	wt	<i>rpoB</i> : S531L
70	30	<i>rpoB</i> : S531L	<i>rpoB</i> : S531L	<i>rpoB</i> : S531L
60	40	<i>rpoB</i> : S531L	<i>rpoB</i> : S531L	<i>rpoB</i> : S531L
50	50	<i>rpoB</i> : S531L	<i>rpoB</i> : S531L	<i>rpoB</i> : S531L
0	100	<i>rpoB</i> : S531L	<i>rpoB</i> : S531L	<i>rpoB</i> : S531L

Тест-система «ТБ-ТЕСТ» продемонстрировала порог детекции в 20% резистентных клеток. При этом, программное обеспечение прибора детектировало превышение уровня флюоресценции в ячейке с мутантным вариантом в 1,2 раза по сравнению с вариантом дикого типа, что видно на рис. 1. При 5% и 10% доли устойчивых клеток в смеси соотношение уровней флюоресценции составляло 0,23 и 0,51 соответственно, что было недостаточно для распознавания смесей самой системой, однако при отсутствии клеток с мутацией S531L соотношение уровней флюоресценции составляло около 0,1. Возможно, внесение изменений в программу интерпретации результатов гибридизации на чипе может позволить улавливать более низкие примеси мутантных клеток.

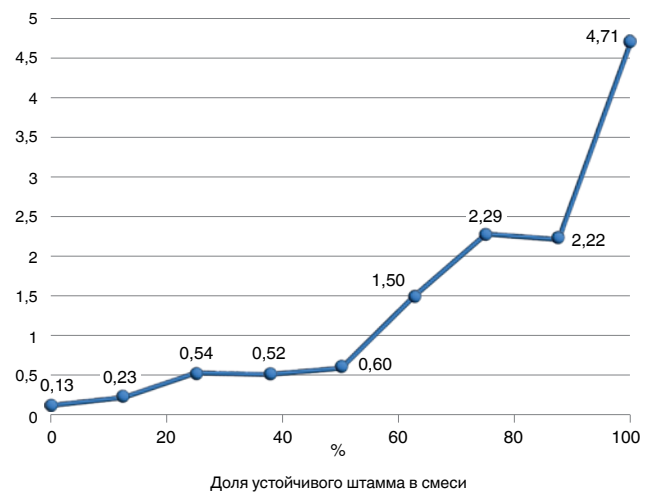


Рис. 1. Соотношение уровней флюоресценции ячейки с мутацией *rpoB* Ser531Leu и ячейки WT в исследуемых смесях

Fig. 1. Ratio of fluorescence levels of a cell with the *rpoB* Ser531Leu mutation to a WT cell in the tested mixtures

Порог детекции набора «Амплитуб-МЛУ-РВ» составил 30% резистентных клеток в двух повторностях и 20% – в третьей. При интерпретации результатов, полученных с использованием тест-системы «Амплитуб-МЛУ-РВ», согласно инструкции производителя действует следующее правило: если разница между пороговым циклом для канала, по которому определяется мутация, и каналом, по которому детектируется ген *rpoB*, составляет более 7 циклов, то исследуемый образец не содержит мутации. В нашем эксперименте не было получено «промежуточных» результатов: при доле мутантных клеток 20% флюоресценции для мутации *rpoB* S531L зафиксировано не было, а при 30% мутантных клеток пороговые циклы для гена *rpoB* и мутации *rpoB* S531L имели близкие значения. Можно предположить, что «промежуточные» значения могли бы быть получены при доле мутантных клеток между 20% и 30%. Но при существующих правилах интерпретации культура будет расценена как чувствительная к рифампицину, что может привести к ошибочному включению рифампицина в схему химиотерапии и к расхождению с результатами фенотипических исследований. Таким образом, для данной тест-системы кривая флюоресценции, полученная для мутации с любым значением порогового цикла, должна расцениваться как положительный результат на наличие мутации, ассоциированной с устойчивостью к рифампицину.

Анализ графиков флюоресценции, полученных при использовании тест-системы «АмплиТест МБТ-Резист I» (рис. 2), позволил установить, что при росте доли мутантных клеток в образце происходит резкий подъем кривой флюоресценции. При 1% мутантных клеток подъем кривой также присутствует, но является сложно различимым.

Заклучение

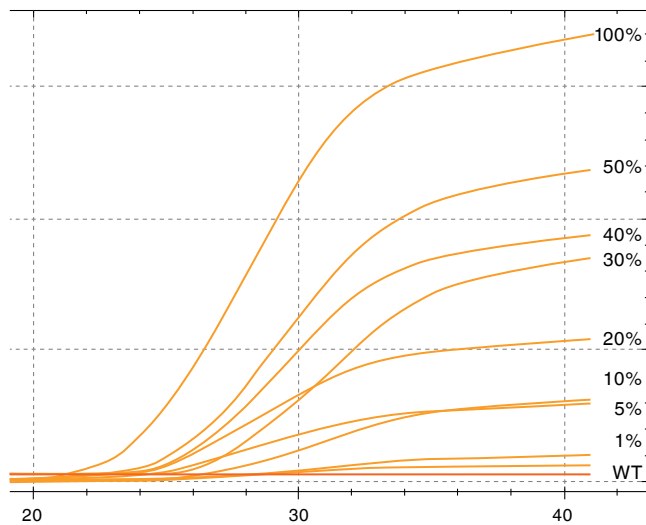


Рис. 2. Уровень флуоресценции при использовании тест-системы «АмплиТест МБТ-Резист I» в зависимости от доли клеток (% по оси ординат) с мутацией *rpoB Ser531Leu* в исследуемых смесях. По оси абсцисс – количество циклов ПЦР

Fig. 2. Fluorescence level when using the AmpliTest MBT-Resist I test system depending on the proportion of cells (% along the ordinate axis) with the *rpoB Ser531Leu* mutation in the tested mixtures. The abscissa axis shows the number of PCR cycles

Таким образом, разрешающая способность в выявлении в смешанной культуре резистентных к рифампицину клеток МБТ для различных молекулярно-генетических наборов отечественного производства варьировала в пределах от 5% до 30%. Наши исследования показали, что порог детекции для некоторых тест-систем может быть понижен путем внесения изменений в программы интерпретации результатов.

Экспертами ВОЗ молекулярно-генетические методы рекомендованы в качестве первоначального теста для выявления устойчивости МБТ к рифампицину. Результаты проведенного эксперимента показали, отечественные тест-системы не уступают по аналитической чувствительности при выявлении доли мутантного генотипа зарубежным аналогам, но требуют доработки программ интерпретации результатов для повышения разрешающей способности. Мы подтвердили высокую эффективность фенотипических методов в детекции гетерорезистентных субпопуляций *Mycobacterium tuberculosis*. Оба использованных метода – ВАСТЕС MGIT 960 и метод пропорций на среде Миддлбрук 7Н10 – показали способность выявлять устойчивость культуры к рифампицину даже при наличии в ней всего 1% резистентных клеток. Это свидетельствует об адекватности выбора критических концентраций рифампицина для МБТ, у которых устойчивость к рифампицину обусловлена мутацией *rpoB Ser531Leu*. Существенным ограничением применения фенотипических методов ТЛЧ является длительность получения результатов, а также возможность получения противоречивых результатов тестирования в случае наличия в исследуемых культурах мутаций с вариабельно проявляющейся фенотипической устойчивостью [1].

Для того, чтобы учитывать все возможные аспекты молекулярно-генетических и фенотипических методов тестирования ЛЧ МБТ, необходима разработка усовершенствованных алгоритмов диагностики с учетом ограничений используемого метода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев Д.В., Умпелева Т.В., Дианов Д.В., Лавренчук Л.С., Ботева Т.Ю., Вахрушева Д.В. Фенотипическая устойчивость к рифампицину у *Mycobacterium tuberculosis* с мутацией *rpoB Leu430Pro* // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 64-69.
2. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 11. – С. 9-14. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i11.465>
3. Гостев, В.В., Сидоренко, С.В. Гетерорезистентность: клиническое значение и методы выявления (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68, № 7. – С. 422.
4. Смирнова, Т.Г., Ларионова, Е.Е., Андреевская (Савинкова), С.Н., Севастьянова, Э.В., Черноусова, Л.Н. Тесты лекарственной чувствительности микобактерий. Часть 2. Метод пропорций на плотных питательных средах // Вестник Центрального Научно-Исследовательского Института Туберкулеза. – 2021. – № 3. – С. 79.

REFERENCES

1. Belyaev D.V., Umpeleva T.V., Dianov D.V., Lavrenchuk L.S., Boteva T.Yu., Vakhrusheva D.V. Phenotypic resistance to rifampicin of *Mycobacterium tuberculosis* with the *rpoB Leu430Pro* mutation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 64-69. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Ergeshov A.E., Bagdasaryan T.R., Chernousova L.N. Tuberculosis chemotherapy: problems and perspectives. *Vestnik Rossiiskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2012, vol. 67, no. 11, pp. 9-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i11.465>
3. Gostev V.V., Sidorenko S.V. Heteroresistance: clinical significance and detection methods (literature review). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2023, vol. 68, no. 7, pp. 422. (In Russ.)
4. Smirnova T.G., Larionova E.E., Andreevskaya (Savinkova) S.N., Sevastyanova E.V., Chernousova L.N. Drug susceptibility testing of mycobacteria. Part 2. The proportion method on solid growth media. *CTRI Bulletin*, 2021, no. 3, pp. 79. (In Russ.)

5. Andersson D.I., Nicoloff H., Hjort K. Mechanisms and clinical relevance of bacterial heteroresistance // *Nature Reviews. Microbiology*. – 2019. – Vol. 17, № 8. – P. 479
6. Aung Y.W., Faksri K., Sangka A., Tomanakan K., Namwat W. Heteroresistance of *Mycobacterium tuberculosis* in the Sputum Detected by Droplet Digital PCR // *Biology*. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 525.
7. Byrne A.S., Goudreau A., Bissonnette N., Shamputa I.C., Tahlan K. Methods for Detecting Mycobacterial Mixed Strain Infections—A Systematic Review // *Frontiers in Genetics*. – 2020. – № 11. – P. 600-692.
8. Danchuk S.N., Solomon O.E., Kohl T.A., Dreyer V., Barilar I., Utpatel C., Niemann, S., Soolingen D., van, Anthony R., van Ingen J., Michael J.S., Behr M.A. Challenging the gold standard: the limitations of molecular assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* heteroresistance // *Thorax*. – 2024. – Vol. 79, № 7. – P. 670.
9. Folkvardsen D.B., Thomsen, V.Ø., Rigouts L., Rasmussen E.M., Bang D., Bernaerts G., Werngren J., Toro J.C., Hoffner S., Hillemann D., Svensson E. Rifampin heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis* cultures as detected by phenotypic and genotypic drug susceptibility test methods // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2013. – Vol. 51, № 12. – P. 4220.
10. Hanekom M., Streicher E.M., Van de Berg D., Cox H., McDermid C., Bosman M., Gey van Pittius N.C., Victor T.C., Kidd M., van Soolingen D., van Helden P.D., Warren R.M. Population structure of mixed *Mycobacterium tuberculosis* infection is strain genotype and culture medium dependent // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e70178.
11. Kargarpour Kamakoli M., Sadegh H.R., Farmanfarmaei G., Masoumi M., Fateh A., Javadi G., Rahimi Jamnani F., Vaziri F., Siadat S.D. Evaluation of the impact of polyclonal infection and heteroresistance on treatment of tuberculosis patients // *Scientific Reports*. – 2017. – № 7. – P. 41410.
12. Mascellin M.T., Porowska B., De Angelis M., Oliva A. Antibiotic susceptibility, heteroresistance, and updated treatment strategies in *Helicobacter pylori* infection // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2017. – Vol. 11. – P. 2209.
13. Rinder H., Mieskes K.T., Löscher T. Heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. – 2001. – Vol. 5, № 4. – P. 339.
14. Shin S.S., Modongo C., Baik Y., Allender C., Lemmer D., Colman R.E., Engelthaler D.M., Warren R.M., Zetola N.M. Mixed *Mycobacterium tuberculosis* – Strain Infections Are Associated With Poor Treatment Outcomes Among Patients With Newly Diagnosed Tuberculosis, Independent of Pretreatment Heteroresistance // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 218, № 12. – P. 1974.
15. Warren R.M., Streicher E.M., Charalambous S., Churchyard G., van der Spuy G.D., Grant A.D., van Helden P.D., Victor T.C. Use of spoligotyping for accurate classification of recurrent tuberculosis // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2002. – Vol. 40, № 10. – P. 3851.
16. Ye M., Yuan W., Molaeipour L., Azizian K., Ahmadi A., Kouhsari E. Antibiotic heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review and meta-analysis // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 73.
17. Zheng C., Li S., Luo Z., Pi R., Sun H., He Q., Tang K., Luo M., Li Y., Couvin D., Rastogi N., Sun Q. Mixed Infections and Rifampin Heteroresistance among *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2015. – Vol. 53, № 7. – P. 2138.
5. Andersson D.I., Nicoloff H., Hjort K. Mechanisms and clinical relevance of bacterial heteroresistance. *Nature Reviews. Microbiology*, 2019, vol. 17, no. 8, pp. 479
6. Aung Y.W., Faksri K., Sangka A., Tomanakan K., Namwat W. Heteroresistance of *Mycobacterium tuberculosis* in the sputum detected by droplet digital PCR. *Biology*, 2023, vol. 12, no. 4, pp. 525.
7. Byrne A.S., Goudreau A., Bissonnette N., Shamputa I.C., Tahlan K. Methods for detecting mycobacterial mixed strain infections—a systematic review. *Frontiers in Genetics*, 2020, no. 11, pp. 600-692.
8. Danchuk S.N., Solomon O.E., Kohl T.A., Dreyer V., Barilar I., Utpatel C., Niemann, S., Soolingen D., van, Anthony R., van Ingen J., Michael J.S., Behr M.A. Challenging the gold standard: the limitations of molecular assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* heteroresistance. *Thorax*, 2024, vol. 79, no. 7, pp. 670.
9. Folkvardsen D.B., Thomsen, V.Ø., Rigouts L., Rasmussen E.M., Bang D., Bernaerts G., Werngren J., Toro J.C., Hoffner S., Hillemann D., Svensson E. Rifampin heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis* cultures as detected by phenotypic and genotypic drug susceptibility test methods. *Journal of Clinical Microbiology*, 2013, vol. 51, no. 12, pp. 4220.
10. Hanekom M., Streicher E.M., Van de Berg D., Cox H., McDermid C., Bosman M., Gey van Pittius N.C., Victor T.C., Kidd M., van Soolingen D., van Helden P.D., Warren R.M. Population structure of mixed *Mycobacterium tuberculosis* infection is strain genotype and culture medium dependent. *PloS One*, 2013, vol. 8, no. 7, pp. e70178.
11. Kargarpour Kamakoli M., Sadegh H.R., Farmanfarmaei G., Masoumi M., Fateh A., Javadi G., Rahimi Jamnani F., Vaziri F., Siadat S.D. Evaluation of the impact of polyclonal infection and heteroresistance on treatment of tuberculosis patients. *Scientific Reports*, 2017, no. 7, pp. 41410.
12. Mascellin M.T., Porowska B., De Angelis M., Oliva A. Antibiotic susceptibility, heteroresistance, and updated treatment strategies in *Helicobacter pylori* infection. *Drug Design, Development and Therapy*, 2017, vol. 11, pp. 2209.
13. Rinder H., Mieskes K.T., Löscher T. Heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, vol. 5, no. 4, pp. 339.
14. Shin S.S., Modongo C., Baik Y., Allender C., Lemmer D., Colman R.E., Engelthaler D.M., Warren R.M., Zetola N.M. Mixed *Mycobacterium tuberculosis* – strain infections are associated with poor treatment outcomes among patients with newly diagnosed tuberculosis, independent of pretreatment heteroresistance. *The Journal of Infectious Diseases*, 2018, vol. 218, no. 12, pp. 1974.
15. Warren R.M., Streicher E.M., Charalambous S., Churchyard G., van der Spuy G.D., Grant A.D., van Helden P.D., Victor T.C. Use of spoligotyping for accurate classification of recurrent tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, vol. 40, no. 10, pp. 3851.
16. Ye M., Yuan W., Molaeipour L., Azizian K., Ahmadi A., Kouhsari E. Antibiotic heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 73.
17. Zheng C., Li S., Luo Z., Pi R., Sun H., He Q., Tang K., Luo M., Li Y., Couvin D., Rastogi N., Sun Q. Mixed infections and rifampin heteroresistance among *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 2015, vol. 53, no. 7, pp. 2138.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ»
620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50
Тел.: +7(343)333-44-59

Лавренчук Леонид Сергеевич

Младший научный сотрудник
научно-исследовательского отдела микробиологии
и доклинических исследований
E-mail: leon5d@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute –
a Branch of National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases
50 XXII Parts "ezda St., Yekaterinburg, 620039
Phone: +7(343) 333-44-59

Leonid S. Lavrenchuk

Junior Researcher of Research Department
of Microbiology and Preclinical Studies
Email: leon5d@list.ru

Умпелева Татьяна Валерьевна

*Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского
отдела микробиологии и доклинических исследований
E-mail: tumpeleva@yandex.ru*

Беляев Данила Владимирович

*Младший научный сотрудник научно-исследовательского
клинического отдела
E-mail: d734698@yandex.ru*

Дианов Дмитрий Владиславович

*Младший научный сотрудник научно-исследовательского
отдела микробиологии и доклинических исследований
E-mail: dima.dianov.99@mail.ru*

Вахрушева Диана Владимировна

*Заведующая научно-исследовательским отделом
микробиологии и доклинических исследований
E-mail: vakhrusheva2023@yandex.ru*

Tatiana V. Umpeleva

*Leading Researcher of Research Department
of Microbiology and Preclinical Studies
Email: tumpeleva@yandex.ru*

Danila V. Belyaev

*Junior Researcher of Research
Clinical Department
Email: d734698@yandex.ru*

Dmitriy V. Dianov

*Junior Researcher of Research Department
of Microbiology and Preclinical Studies
Email: dima.dianov.99@mail.ru*

Diana V. Vakhrusheva

*Head of Research Department
of Microbiology and Preclinical Studies
Email: vakhrusheva2023@yandex.ru*

Поступила 02.07.2025

Submitted as of 02.07.2025



Факторы неблагоприятного течения сочетанного заболевания у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Е.И. ВЕСЕЛОВА, А.Б. ПЕРЕГУДОВА, В.В. ТИНЬКОВА, Т.Е. ТЮЛЬКОВА, О.В. ЛОВАЧЕВА, А.Г. САМОЙЛОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить ранние факторы неблагоприятного течения сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза для совершенствования подходов к лечению таких пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 105 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых впервые выявлен туберкулез и обнаружены в биологическом материале ДНК *M. tuberculosis* (МБТ) молекулярно-генетическим методом. Пациенты разделены на две группы: с благоприятным течением сочетания ВИЧ-инфекции и ТБ (78 человек) и неблагоприятным течением (27 человек).

Результаты. Определены значимые факторы, влияющие на течение сочетания ВИЧ-инфекции и ТБ и легкодоступные у каждого пациента (уровни лейкоцитов (x), гемоглобина (y), альбумина (z), железа (w)). Была построена дискриминантная модель, представляющая формулу $D = -8,263 - 0,110x + 0,012y + 0,197z + 0,024w$. Точность модели 83,3%. Если полученный показатель $D \geq -0,301$, то пациент имеет низкий риск неблагоприятного течения сочетанного заболевания, в случае $D < -0,301$, пациент имеет высокий риск неблагоприятного течения сочетанного заболевания ВИЧ-инфекции и туберкулеза. При неблагоприятном прогнозе выполнение расширенного молекулярно-генетического анализа лекарственной устойчивости МБТ позволит подобрать актуальную схему лечения ТБ. При отсутствии данных по МБТ следует использовать режимы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, неблагоприятное течение, прогноз, факторы, дискриминантная модель.

Для цитирования: Веселова Е.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Тюлькова Т.Е., Ловачева О.В., Самойлова А.Г. Факторы неблагоприятного течения сочетанного заболевания у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 24–29. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-24-29>

Factors Predicting an Unfavorable Course in the Patients with TB/HIV Co-infection

E.I. VESELOVA, A.B. PEREGUDOVA, V.V. TINKOVA, T.E. TYULKOVA, O.V. LOVACHEVA, A.G. SAMOYLOVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify early factors of unfavorable course of TB/HIV co-infection in order to improve approaches to treatment of such patients.

Subjects and Methods. The study included 105 HIV-positive patients diagnosed with tuberculosis for the first time and *M. tuberculosis* (MTB) DNA was detected in a biological sample by a molecular genetic test. Patients were divided into two groups: a group with a favorable course of TB/HIV co-infection (78 people) and a group with an unfavorable course (27 people).

Results. Significant factors influencing the course of TB/HIV co-infection and easily assessable in each patient (levels of leukocyte (x), hemoglobin (y), albumin (z), and iron (w)) were identified. A discriminant model was developed representing formula $D = -8.263 - 0.110x + 0.012y + 0.197z + 0.024w$. The accuracy of the model is 83.3%. If this parameter $D \geq -0.301$, then a patient has a low risk of an unfavorable course of the co-infection; if $D < -0.301$, a patient faces a high risk of an unfavorable course of TB/HIV co-infection. In case of an unfavorable prognosis, an extended molecular genetic testing of *M. tuberculosis* drug susceptibility will allow choosing an adequate anti-tuberculosis treatment regimen. If no data about *M. tuberculosis* are available, treatment regimens for drug-resistant tuberculosis should be used.

Key words: HIV infection, tuberculosis, unfavorable course, prognosis, factors, discriminant model.

For citation: Veselova E.I., Peregudova A.B., Tinkova V.V., Tyulkova T.E., Lovacheva O.V., Samoylova A.G. Factors predicting an unfavorable course in the patients with TB/HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 24–29. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-24-29>

Для корреспонденции:
Веселова Елена Игоревна
E-mail: drveselovae@mail.ru

Correspondence:
Elena I. Veselova
Email: drveselovae@mail.ru

Введение

Частота развития туберкулеза (ТБ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией преобладает в группе ее позднего выявления (количество CD4 Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл). В 2017 г. 21% выявленных лиц с ВИЧ-инфекцией уже имели поздние стадии заболевания, и эта доля ежегодно увеличивается: так, с 2010 по 2018 гг. она выросла в 1,9 раза, что увеличивает показатель смертности при ВИЧ-инфекции [4].

Эффективность лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией ниже, чем при туберкулезе у ВИЧ-негативных лиц. У впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2013-2014 гг. в Москве, эффективность лечения составила всего 56,0% у ВИЧ-положительных лиц и 84,2% – у ВИЧ-негативных, а при рецидивах туберкулеза – 47,4% и 68,4% соответственно [1]. Как известно, эффективность лечения ТБ зависит от лекарственной устойчивости возбудителя, так, при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) эффективность лечения составляет 34% для пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРТ), и 50% – для получающих эффективную АРТ [5].

Повышение эффективности лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом является одной из приоритетных задач для сохранения жизни и здоровья данной категории лиц.

Цель исследования

Определить ранние факторы неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции и туберкулеза для совершенствования подходов к лечению таких пациентов.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное исследование «случай-контроль», в которое включены пациенты с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза (ВИЧ/ТБ), проходившие лечение в инфекционном отделении ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России в 2018-2023 гг. (рис. 1).

По результатам анализа медицинской документации в исследование включено 105 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых впервые выявлен туберкулез и обнаружены в биологическом материале ДНК *M. tuberculosis* (МБТ) молекулярно-генетическим методом, и срок наблюдения которых в инфекционном отделении позволил оценить эффективность лечения ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Пациенты в исследовании разделены на две группы в зависимости от благоприятного/неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Благоприятным течением ВИЧ-инфекции и туберкулеза считалось сочетание:

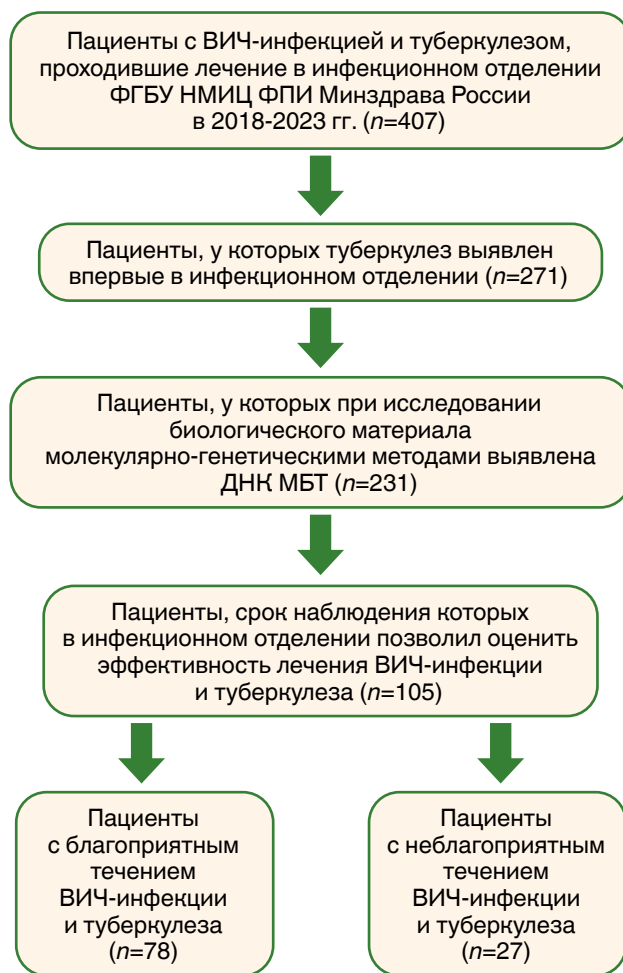


Рис. 1. Подбор пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Fig. 1. Selection of patients with HIV and tuberculosis

- прекращение выделения МБТ через 4-6 месяцев от начала лечения туберкулеза;
- снижения уровня вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) до неопределяемого уровня (менее 50 копий/мл) к концу 6-ти месяцев АРТ при начале одновременно с химиотерапией туберкулеза (ХТ ТБ) или сохранение уровня вирусной нагрузки на неопределяемом уровне в случае начала ХТ ТБ на фоне АРТ.

Неблагоприятным течением ВИЧ-инфекции и туберкулеза считалось сочетание или наличие одного из показателей:

- сохранялось выделение МБТ через 4-6 месяцев от начала ХТ ТБ;
- уровень вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) не снижался до неопределяемого уровня (менее 50 копий/мл) к концу 6-ти месяцев АРТ при начале одновременно с ХТ ТБ или повышался с неопределяемого до определяемого уровня (более 50 копий/мл) после начала ХТ ТБ на фоне АРТ.

В исследовании проанализированы по группам клиничко-лабораторные данные пациентов, вклю-

ченных в исследование; определены значимые факторы среди предполагаемых, влияющих на течение ВИЧ-инфекции и ТБ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ Excel, SPSS, MedCalc с использованием описательных статистик, таблиц сопряженности, непараметрических критериев (критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона), дискриминантного анализа. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Пациенты с благоприятным течением ВИЧ-инфекции и ТБ были включены в группу Г1 ($n=78$ человек). Пациенты с неблагоприятным течением составили группу Г2 ($n=27$ человек).

Характеристика пациентов Г1 и Г2 по ВИЧ-инфекции на момент включения в исследование представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов по ВИЧ-инфекции на момент включения в исследование

Table 1. Characteristics of patients with HIV infection at the time of inclusion in the study

Параметры, единицы измерения	Г1, $n = 78$	Г2, $n = 27$	p
Пол. мужчины/женщины, абс.	50/28	20/7	0,478
Средний возраст, $M \pm SD$ лет	41,5 \pm 5,8	37,6 \pm 6,9	0,25
Стадия ВИЧ-инфекции 4Б/4В, абс.	23/55	9/18	0,496
Средний уровень CD4 $M \pm SD$, кл/мкл	282,4 \pm 296,7	249,6 \pm 290,4	0,365
Средний уровень CD8 $M \pm SD$, кл/мкл	1053,0 \pm 751,1	1061,2 \pm 859,1	0,839
Среднее соотношение CD4/CD8	0,27 \pm 0,20	0,18 \pm 0,14	0,084
Средний уровень ВН, $M \pm SD \log_{10}$, копий/мл	3,17 \pm 1,97	3,31 \pm 2,44	0,724

В обеих группах пациенты были преимущественно трудоспособного возраста, преобладали мужчины, что характерно для пациентов с ВИЧ-инфекцией во всем мире [2], иммунологические и вирусологические показатели в группах были сопоставимыми и соответствовали поздним стадиям ВИЧ-инфекции [2]. Доля пациентов с тяжелым иммунодефицитом (CD4 Т-лимфоциты менее 200 кл/мкл) была сопоставима в группах Г1 и Г2 и составила 52,6% и 70,4% соответственно ($\chi^2=1,921$, $p=0,166$).

Поражение легких при туберкулезе было зарегистрировано у всех 105 пациентов, генерализованный туберкулез был у 44,4% (12/27) пациентов в Г2 и 35,9% (28/78) пациентов в Г1 ($\chi^2=0,312$, $p=0,577$). Из внелегочных локализаций наиболее часто встречалось поражение селезенки, кишечника, внутрибрюшных и периферических лимфатических узлов.

Таблица 2. Клинические формы туберкулеза легких у пациентов исследуемых групп

Table 2. Clinical forms of pulmonary tuberculosis in patients from the studied groups

Форма ТЛ	Г1, $n=78$		Г2, $n=27$		p
	абс.	%	абс.	%	
ИТ	24	30,8	7	25,9	0,818
ДТ	51	65,3	17	63,0	0,821
ФКТ	3	3,9	3	11,1	0,358

Примечание: ИТ – инфильтративный туберкулез, ДТ – диссеминированный туберкулез, ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез.

Note: IT – infiltrative tuberculosis, DT – disseminated tuberculosis, FCT – fibrous cavernous tuberculosis.

Клинические формы туберкулеза легких у пациентов по группам представлены в табл. 2.

В структуре клинических форм туберкулеза легких в обеих группах преобладал диссеминированный процесс: у 65,3% пациентов в Г1 и 63% пациентов в Г2, что указывает на частое позднее выявление ВИЧ-инфекции и развитие туберкулеза на фоне глубокого иммунодефицита. У пациентов с диссеминированным туберкулезом легких, в том числе в составе генерализованного туберкулеза, частота тяжелого иммунодефицита составила 61,5% (32/52) и 58,8% (10/17) в Г1 и Г2 соответственно ($p > 0,05$).

Хронический гепатит С (в том числе в сочетании с хроническим гепатитом В) встречался у 38,5% (30/78) пациентов в Г1 и 40,7% (40,7%) пациентов в Г2 ($\chi^2=0,000$; $p=0,985$).

Вторичные заболевания, которые регистрировались в группах пациентов, представлены в табл. 3.

У пациентов наиболее частым вторичным заболеванием была цитомегаловирусная инфекция 25,6% и 14,8% и кандидоз слизистой ротовой полости – 20,5 и 18,5% соответственно в Г1 и Г2, $p > 0,05$.

Таблица 3. Вторичные заболевания пациентов в группах

Table 3. Co-morbidities of patients from the studied groups

Вторичное заболевание	Г1, $n=78$		Г2, $n=27$		p
	абс.	%	абс.	%	
ЦМВ	20	25,6	4	14,8	0,316
ПЦП	3	3,8	1	3,7	0,583
СК	3	3,8	1	3,7	0,583
ТБИ	5	6,4	2	7,4	0,789
КРП	16	20,5	5	18,5	0,956
КП	3	3,8	0	0	0,406

Примечание: ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция, ПЦП – пневмоцистная пневмония, СК – саркома Капоши, ТБИ – тяжелые бактериальные инфекции, КРП – кандидоз слизистой ротовой полости, КП – кандидоз пищевода.

Note: CMV – cytomegalovirus infection, PCP – pneumocystis pneumonia, KS – Kaposi's sarcoma, SBI – severe bacterial infections, OC – oral candidiasis, ES – esophageal candidiasis.

Таблица 4. Терапия ВИЧ-инфекции на момент поступления в стационар в исследуемых группах

Table 4. HIV therapy at the time of admission to hospital in the studied groups

АРТ до поступления в стационар	Г1, n=78		Г2, n=27		p
	абс.	%	абс.	%	
Была	46	59,0	13	48,1	0,452
Не было	32	41,0	14	51,9	

На момент выявления туберкулеза не все пациенты в группах получали АРТ (табл. 4).

Разницы по числу пациентов, получавших АРТ, между группами не выявлено.

Приведенные данные свидетельствуют, что между исследуемыми группами не было статистически значимых различий по возрасту, полу, стадии ВИЧ-инфекции, уровню в крови CD4, CD8, CD4/CD8, ВН, частоте тяжелого иммунодефицита (менее 200 кл/мкл), частоте генерализованного и диссеминированного туберкулеза, хронического гепатита С, вторичных оппортунистических инфекций, что позволило провести дальнейший поиск различий для составления прогноза течения заболеваний.

Для выявления факторов благоприятного/неблагоприятного течения сочетанного заболевания ВИЧ-инфекции и ТБ у пациентов обеих групп изучили 36 клинико-лабораторных количественных показателей на момент поступления в стационар. Из них только 7 статистически значимо различались между группами (табл. 5).

Таблица 5. Сравнение средних значений количественных показателей в группах на момент поступления в стационар

Table 5. Comparison of average values of quantitative parameters in the groups at the time of admission to hospital

Показатель	Средний уровень (M±SD)		p
	Г1	Г2	
Гемоглобин, г/л	124,5±18,7	108,7±19,3	0,04
Эритроциты млн/мкл	4,22±0,78	3,89±0,59	0,037
Лейкоциты, тыс/мкл	6,07±2,3	8,09±3,8	0,049
Моноциты, %	10,5±3,8	7,6±2,8	0,034
Альбумин г/л	38,2±4,4	32,9±3,9	0,000
Железо, мкмоль/л	11,8±7,8	7,0±5,0	0,008
СРБ, мг/л	13,3±14,3	122,1±114,9	0,001

Распределение пяти представленных в таблице переменных было нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова): уровень гемоглобина (Hb), количество эритроцитов (RBC), количество лейкоцитов (Leu), уровень альбумина (Alb), уровень железа (Fe), p составил 0,21, 0,24, 0,078, 0,067, 0,062 соответственно). В связи с тем, что распределение моноцитов и СРБ не было нормальным, данные по-

казатели в дальнейший анализ включены не были. Точность модели при включении в нее 5 показателей составила 75,8%. Для повышения точности прогноза в качестве независимых переменных при повторном анализе выбраны 4 показателя: гемоглобин, лейкоциты, альбумин, железо.

Были выявлены значимые различия между средними значениями дискриминантной функции в группе пациентов с неблагоприятным течением и в группе пациентов с благоприятным течением (табл. 6).

Таблица 6. Значение и значимость Лямбды Уилкса при включении в анализ Hb, Leu, Alb, Fe

Table 6. The value and significance of Wilks' Lambda when including Hb, Leu, Alb, and Fe in the analysis

Критерий для функций	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Степень свободы	Значимость
1	0,643	16,756	4	0,002

Неблагоприятное течение сочетанного заболевания было связано: положительно – с количеством лейкоцитов, отрицательно – с уровнем гемоглобина, альбумина и железа (табл. 7). Это вполне объяснимо: большое количество лейкоцитов и нейтрофилов на фоне сниженного количества лимфоцитов свидетельствует о выраженной воспалительной реакции в отсутствие адекватного специфического иммунного ответа, тогда как низкие показатели гемоглобина, альбумина, железа характерны для пациентов с длительным течением хронических заболеваний и выраженным нарушением обменных процессов.

Таблица 7. Корреляции между факторным признаком (благоприятное/неблагоприятное течение заболевания) и включенными в анализ показателями

Table 7. Correlations between the factor parameters (favorable/unfavorable course of the disease) and parameters included in the analysis

Матрица структуры	
Показатели	Функция
Альбумин	0,880
Железо	0,540
Лейкоциты	-0,425
Гемоглобин	0,411

Таблица 8. Коэффициенты канонической дискриминантной функции

Table 8. Coefficients of the classical discriminant function

Показатели	Функция
Гемоглобин	0,012
Альбумин	0,197
Железо	0,024
Лейкоциты	-0,110
(Константа)	-8,263

По результатам анализа были определены нестандартизированные (канонические) коэффициенты дискриминантной функции (табл. 8), которые представляют собой множители при заданных значениях, включенных в анализ независимых переменных, входящих в дискриминантную функцию.

На основе этих коэффициентов была построена дискриминантная модель, представляющая формулу (1):

$$D = -8,263 - 0,110x + 0,012y + 0,197z + 0,024w,$$

где x – уровень лейкоцитов (*Leu*, тыс/мкл),

y – уровень гемоглобина (*Hb*, г/л),

z – уровень альбумина, (*Alb*, г/л),

w – уровень железа (*Fe*, мкмоль/л).

Точность модели 83,3%.

При замене x, y, z, w на конкретные переменные формула имеет вид:

$$D = -8,263 - 0,110Leu + 0,012Hb + 0,197Alb + 0,024Fe$$

$$D = -0,301.$$

Если при расчете D полученный показатель $\geq -0,301$, то пациент имеет низкий риск неблагоприятного течения сочетанного заболевания – ВИЧ-инфекции и туберкулеза, в случае если $D < -0,301$, то пациент имеет высокий риск неблагоприятного течения.

Построенная дискриминантная модель позволяет прогнозировать риск неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции и туберкулеза уже при поступле-

нии пациента в стационар. Определение прогноза у пациента является важным, поскольку позволяет изменять лечебно-диагностический алгоритм при риске неблагоприятного исхода. В ранее проведенных исследованиях показано, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией частота встречаемости и спектр мутаций, обуславливающих лекарственную устойчивость МБТ, выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов [3, 6]. Если в соответствии с дискриминантной моделью у пациента до начала лечения имеется высокий риск неблагоприятного течения, то определение расширенной ЛЧ МБТ быстрыми методами (молекулярно-генетическими) ему совершенно необходимо. В случае отсутствия информации по МБТ и отрицательных анализах на ДНК МБТ следует сразу использовать режимы химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Заключение

Анализ данных пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом позволил выявить факторы неблагоприятного течения сочетанного заболевания. Определение риска неблагоприятного течения на основании рутинных показателей (уровень лейкоцитов, гемоглобина, альбумина, железа) позволяет сразу назначить расширенное исследование лекарственной устойчивости по ДНК МБТ, обеспечивающее оптимальный подбор схемы химиотерапии ТБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А., Ситинцын М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 8-18. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>
2. Веселова Е.И., Карамов Э.В., Кудлай Д.А., Самойлова А.Г., Каминский Г.Д. Эффективность и безопасность антиретровирусной терапии у «наивных» пациентов с поздней стадии ВИЧ-инфекции // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 27-34.
3. Веселова Е.И., Панова А.Е., Каминский Г.Д., Самойлова А.Г. Мутации микобактерии туберкулеза, обуславливающие устойчивость к рифампицину и изониазиду, у пациентов с разным ВИЧ-статусом // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 52-53.
4. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2018 году. ЦНИИОИЗ, 2018. URL: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf [Дата обращения: 20.10.2025].
5. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
6. Loiseau C., Brites D., Reinhard M., Zürcher K., Borrell S., Ballif M., Fenner L., Cox H., Rutaiwa L.K., Wilkinson R.J., Yotebieng M., Carter E.J., Abimiku A., Marcy O., Gotuzzo E., Avihingsanon A., Zetola N., Doulla B., Böttger E.C., Egger M., Gagneux S. HIV Coinfection Is Associated with Low-Fitness *rpoB* Variants in Rifampicin-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. – 2020. – Vol. 64, № 10. – P. e00782-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00782-20>

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A., Sinityn M.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 8-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>
2. Veselova E.I., Karamov E.V., Kudlay D.A., Samoylova A.G., Kaminskiy G.D. Efficacy and safety of antiretroviral therapy in «naive» patients with late stage of HIV infection. *Therapy*, 2022, vol. 8, no. 3, pp. 27-34. (In Russ.)
3. Veselova E.I., Panova A.E., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G. Mutations of *Mycobacterium tuberculosis* causing resistance to rifampicin and isoniazid in the patients with different HIV status. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 1, pp. 52-53. (In Russ.)
4. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu*. [Epidemic tuberculosis situation in the Russian Federation in 2018]. TSNIOIZ Publ., 2018. Available: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf Accessed October 20, 2025
5. Global tuberculosis report, 2020. Geneva, World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
6. Loiseau C., Brites D., Reinhard M., Zürcher K., Borrell S., Ballif M., Fenner L., Cox H., Rutaiwa L.K., Wilkinson R.J., Yotebieng M., Carter E.J., Abimiku A., Marcy O., Gotuzzo E., Avihingsanon A., Zetola N., Doulla B., Böttger E.C., Egger M., Gagneux S. HIV coinfection is associated with low-fitness *rpoB* variants in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 10, pp. e00782-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00782-20>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.+7 (495) 631-15-15

Веселова Елена Игоревна

К. м. н., старший научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии
E-mail: drveselovae@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4339-126>

Перегудова Алла Борисовна

К. м. н., заведующая инфекционным отделением для лечения больных ВИЧ-инфекцией
E-mail: all-peregudova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5974-1319>

Тинькова Валентина Вячеславовна

К. м. н., заместитель главного врача по медицинской части
E-mail: tinkova_valentina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5974-1319>

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

Д. м. н., ведущий специалист отдела социально значимых инфекций
E-mail: tulkova2006@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2292-1228>

Ловачева Ольга Викторовна

Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

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, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Elena I. Veselova

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Research Department of Infectious Pathology
Email: drveselovae@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4339-126>

Alla B. Peregudova

Candidate of Medical Sciences, Head of Infectious Diseases Department for Treatment of HIV-Positive Patients
Email: all-peregudova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5974-1319>

Valentina V. Tinkova

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Head Physician for Medical Activities
Email: tinkova_valentina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5974-1319>

Tatyana E. Tyulkova

Doctor of Medical Sciences, Leading Specialist of Socially Important Infections Department
Email: tulkova2006@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2292-1228>

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher of Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

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 03.03.2025

Submitted as of 03.03.2025



Эффективность и безопасность рекомбинантного интерферона гамма при лечении туберкулеза органов дыхания с лекарственной устойчивостью

М.И. РОМАНОВА¹, А.В. АБРАМЧЕНКО^{1,2}, А.И. ГАЙДА¹, Г.Н. МОЖОКИНА¹, А.Г. САМОЙЛОВА¹,
И.А. ВАСИЛЬЕВА^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения рекомбинантного интерферона гамма в комплексной терапии туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. В исследование включено 84 пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом, путем рандомизации они разделены поровну на две группы: основную группу (ОГ) и контрольную (КГ). Пациенты обеих групп получали противотуберкулезную химиотерапию в соответствии с индивидуальной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ). Пациенты ОГ дополнительно получали рекомбинантного интерферона гамма (рИФН-γ) (внутримышечно, в дозе 500 000 МЕ 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 месяцев). Общий период наблюдения за пациентами составил 6 месяцев.

Результаты. В процессе лечения у пациентов обеих групп наблюдалось уменьшение клинических проявлений туберкулеза, но в ОГ это происходило быстрее. Прекращение бактериовыделения в ОГ зафиксировано в среднем через 18,6 дней лечения (микроскопия) и 16,8 дней (культуральное исследование) против 28,8 дней и 25,5 дней соответственно в КГ ($p < 0,05$). Ко 2-му месяцу лечения положительная рентгенологическая динамика установлена у 83,3% пациентов ОГ против 30,0% в КГ ($p < 0,05$). Через 6 месяцев лечения достигнуто рассасывание инфильтрации и очагов в легких у 92,9% пациентов в ОГ против 61,9% в КГ ($p < 0,05$). За весь период наблюдения нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 23 (54,8%) пациентов ОГ и у 17 (40,5%) пациентов КГ ($p > 0,05$). Всего отмечены 87 НЯ: у 48 пациентов ОГ и у 39 – в КГ. У большинства пациентов встречалось по 1-2 НЯ. Наиболее часто среди НЯ встречались отклонения от нормы в лабораторных показателях. У всех пациентов ОГ переносимость препарата рИФН-γ оценивалась как отличная. Исследование показало, что применение рИФН-γ в виде 3-месячного курса дополнительно к противотуберкулезной химиотерапии может сократить сроки и улучшить эффективность лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, комплексное лечение, химиотерапия, интерферон гамма, рекомбинантный интерферон гамма.

Для цитирования: Романова М.И., Абрамченко А.В., Гайда А.И., Можоккина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Эффективность и безопасность рекомбинантного интерферона гамма при лечении туберкулеза органов дыхания с лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 30–40. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-30-40>

Effectiveness and Safety of Recombinant Interferon Gamma in the Treatment of Drug-Resistant Respiratory Tuberculosis

M.I. ROMANOVA¹, A.V. ABRAMCHENKO^{1,2}, A.I. GAYDA¹, G.N. MOZHOKINA¹, A.G. SAMOYLOVA¹,
I.A. VASILYEVA^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness and safety of recombinant interferon gamma in the combination therapy of drug-resistant pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. 84 patients with drug-resistant tuberculosis were enrolled in the study, who were randomized equally into two groups: Main Group (MG) and Control Group (CG). In both groups, patients received anti-tuberculosis chemotherapy in accordance with the individual drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. Patients in MG additionally received recombinant interferon gamma (rIFN-γ) (intramuscularly, 500,000 IU once a day daily for 3 months). The patients were followed up for 6 months.

Results. During treatment in the patients from both groups, clinical manifestations of tuberculosis decreased, but in MG this occurred faster. In MG, sputum conversion was reported on average after 18.6 days of treatment (by smear) and 16.8 days (by culture) versus

28.8 days and 25.5 days, respectively, in the CG ($p < 0.05$). By the 2nd month of treatment, positive X-ray changes were observed in 83.3% of patients in MG versus 30.0% in CG ($p < 0.05$). After 6 months of treatment, infiltration and foci in the lungs resolved in 92.9% of patients in MG versus 61.9% in CG ($p < 0.05$). Over the entire follow-up period, adverse events (AEs) were recorded in 23 (54.8%) patients in MG and in 17 (40.5%) patients in CG ($p > 0.05$). A total of 87 AEs were reported: in 48 patients in MG and in 39 patients in CG. The majority of patients developed 1-2 AEs. The most common AEs were abnormal laboratory rates. In all patients from MG, the tolerability of rIFN- γ was assessed as excellent. The study revealed that rIFN- γ as a 3-month course in addition to anti-tuberculosis chemotherapy could shorten the treatment time and improve effectiveness of treatment in patients with drug-resistant tuberculosis.

Key words: drug-resistant tuberculosis, combination treatment, chemotherapy, interferon gamma, recombinant interferon gamma.

For citation: Romanova M.I., Abramchenko A.V., Gayda A.I., Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Effectiveness and safety of recombinant interferon gamma in the treatment of drug-resistant respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 30–40. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-30-40>

Для корреспонденции:
Романова Мария Игоревна
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru

Correspondence:
Maria I. Romanova
Email: RomanovaMI@nmrc.ru

Введение

Для повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) необходим комплексный подход, учитывающий особенности как возбудителя заболевания, так и пациента. В последние годы возрос интерес к поиску адъювантов терапии, способных повысить эффективность лечения МЛУ ТБ за счет восстановления функциональной активности иммунной системы [1]. Ранее проведенные исследования различных иммуномодуляторов подтвердили, что использование интерферонов имеет клиническую перспективу [3, 5, 13].

Провоспалительный цитокин — интерферон γ (ИФН- γ), продуцируемый в организме человека моноцитами, активированными макрофагами, CD4+ Th1-клетками, цитотоксическими CD8+ клетками и естественными киллерами, играет ключевую роль в формировании иммунитета против *M. tuberculosis* (МБТ) [18]. ИФН- γ участвует в образовании гранулемы, слиянии фагосомы с лизосомой, активирует индуцибельную синтазу оксида азота [11]. Недостаток продукции ИФН- γ иммунокомпетентными

клетками приводит к внутриклеточному размножению МБТ и прогрессированию туберкулеза [6, 10, 12]. Препарат рекомбинантного интерферона γ человека (рИФН- γ) является синтетическим и функциональным аналогом эндогенного интерферона- γ и выполняет функцию замещения цитокина: индуцирует антимикробные эффекторные ответы, включая фагоцитоз и аутофагию [11].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность применения рекомбинантного интерферона гамма в комплексной терапии туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью.

Материал и методы

Когортное исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. За период с апреля 2022 по ноябрь 2023 гг. в исследование включено 84 пациента. Все пациенты путем рандомизации были разделены поровну на две группы: основную (ОГ) и контрольную (КГ) (рис. 1).

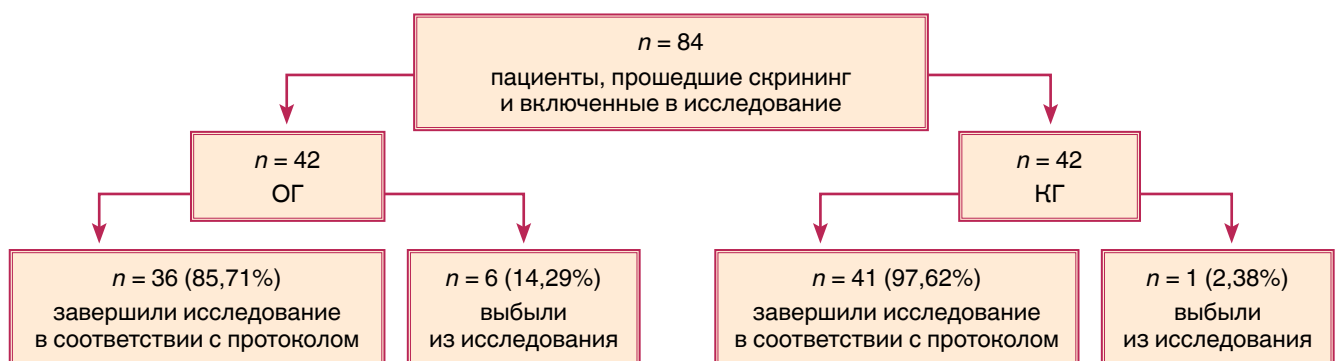


Рис. 1. Блок-схема исследования

Fig. 1. The study chart

Таблица 1. Характеристика пациентов изучаемых групп

Table 1. Characteristics of patients from the studied groups

Параметры		ОГ, n=42		КГ, n=42		p* между группами
		абс.	%	абс.	%	
Клиническая форма туберкулеза	инфильтративная	30	71,4	29	69,0	0,82
	диссеминированная/ генерализованная	5	11,9	6	14,3	
	фиброзно-кавернозная	6	14,3	5	11,9	
	туберкулема	-	-	1	2,4	
	очаговая	1	2,4	1	2,4	
ЛУ МБТ	МЛУ	29	69,0	26	61,9	0,87
	Пре-ШЛУ	8	19,1	10	23,8	
	ШЛУ	5	11,9	6	14,3	
Деструкция легочной ткани		30	71,4	24	57,1	0,17
Размер деструкции:						>0,05
	- до 2 см	17	56,7	14	53,3	
	- 2-4 см	8	26,7	6	25,0	
	- 4-6 см	5	16,6	4	16,7	
Характеристика поражения						>0,05
	- двустороннее	18	42,9	22	52,4	
	- одностороннее	24	57,1	20	47,6	
Сопутствующие заболевания		26	61,9	25	59,5	0,82

*p – методы X-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера

*p – Pearson's X-squared or Fisher's exact test

Пациенты обеих групп получали противотуберкулезную химиотерапию (ПХТ) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и индивидуальным спектром лекарственной чувствительности МБТ, полученным от пациента. Пациенты ОГ дополнительно к ПХТ получали препарат рИФН-γ, который вводили внутримышечно в дозе 500 000 МЕ 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 месяцев. Общий период наблюдения за пациентами обеих групп составил 6 месяцев.

Характеристика пациентов на старте наблюдения представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, по всем представленным параметрам группы были сопоставимы. Сравнительная характеристика выраженности интоксикационных и респираторных симптомов у пациентов ОГ и КГ представлена в табл. 2.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по всем представленным параметрам. Чаще всего в обеих группах среди интоксикационных проявлений наблюдались «слабость» и «снижение аппетита», а среди респираторных жалоб – «кашель» и выделение мокроты. Через 14 дней после начала лечения, а далее – ежемесячно, у пациентов фиксировали показатели физикального обследования, общего клинического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи, микроскопии и культурального исследования мокроты. Оценивали выраженность интоксикационных и респираторных симптомов с помощью полуколичественной

Таблица 2. Проявления и частота интоксикационных и респираторных симптомов у пациентов изучаемых групп

Table 2. Manifestations and frequency of intoxication and respiratory symptoms in patients from the studied groups

Симптомы	Частота выявления				p*
	ОГ, n=42		КГ, n=42		
	абс.	%	абс.	%	
Синдром туберкулезной интоксикации:	23	54,8	25	59,5	>0,05
повышение температуры	4	9,5	2	4,8	
слабость	18	42,9	18	42,9	
потливость	10	23,8	8	19,1	
снижение аппетита	10	23,8	12	28,6	
снижение массы тела	7	16,7	4	9,5	
Респираторный синдром:	39	92,9	41	97,6	
кашель	39	92,9	41	97,6	
мокрота	38	90,5	39	92,9	
одышка	7	16,7	10	23,8	
боль в груди	3	7,1	5	11,9	

*методы X-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера

*Pearson's X-squared or Fisher's exact test

оценки по 4-балльной системе: 0 – отсутствует, 1 – незначительная, 2 – умеренная, 3 – выраженная. В среднем общая выраженность интоксикационного и респираторного синдромов у пациента в ОГ составляло $4,6 \pm 2,8$, в КГ – $4,2 \pm 1,8$ балла. Каждые 2 месяца проводилась оценка рентгенологической динамики специфического процесса в легких. Признаками положительной рентгенологической динамики считались: рассасывание инфильтрации легочной ткани (частичное уменьшение консолидации или полное исчезновение), уменьшение количества очагов или полное исчезновение, частичное или полное «очищение» полости каверны, уменьшение толщины стенки каверны на 1,5 мм и более за счет уменьшения перифокальной инфильтрации, заживление полостей деструкции (каверн) или уменьшение размеров.

До начала лечения, а также через 3 и 6 месяцев лечения у 65 пациентов (37 из ОГ и 28 из КГ) исследовали ряд иммунологических показателей крови: относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов (CD3+, CD45+); Т-хелперов (CD3+, CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+, CD8+) и их соотношение (иммунорегуляторный индекс (ИРИ)). Исследование популяций лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлуорометрии на цитометре BD FACS Canto™ II (USA). На протяжении всего исследования в группах осуществлялась оценка безопасности проводимого лечения. Критериями оценки безопасности были: частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), развившихся в период лечения, анализ их связи с инъекциями рИФН-γ у пациентов ОГ. Безопасность оценивалась с помощью шкалы СТСАЕ [5]. Переносимость препарата рИФН-γ оценивалась как «отличная» (отсутствие нежелательных явлений или наличие одного или нескольких нежелательных явлений легкой степени выраженности, не требующих коррекции состояния), «хорошая» (наличие одного нежелательного явления средней степени выраженности, требующего коррекции состояния и не требующего отмены терапии), «удовлетворительная» (наличие одного или нескольких нежелательных явлений средней или тяжелой степени выраженности, требующих коррекции состояния и не купирующихся в течение 2-х суток, с выявленной связью с введением препарата) и «неудовлетворительная» (наличие одного или нескольких серьезных нежелательных явлений, требующих коррекции состояния, с выявленной связью с введением препарата и требующих его отмены).

В процессе лечения досрочно завершили участие в исследовании 6 пациентов ОГ: в связи с отзывом информированного согласия – 2, из-за несоблюдения требований протокола – 4 пациента. Пол-

ный курс внутримышечных инъекций получили 37 (88,1%) из 42 пациентов ОГ. В КГ досрочно завершил лечение на 2-м месяце 1 пациент в связи с необходимостью проведения хирургической операции.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в приложении SPSS Statistic версии 27 и NanoStat 1.6. Проведена описательная статистика, характеризующая субъектов, включенных в исследование. Статистическую значимость различий количественных данных оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Статистическую значимость номинальных параметров оценивали с помощью критерия χ^2 -Пирсона или точного критерия Фишера. Оценка динамики клинических проявлений заболевания проведена с помощью теста Манна-Уитни, который выполнен в языке R версии 4.1.2 с помощью функции wilcox. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

На фоне лечения в обеих группах наблюдалось постепенное уменьшение выраженности интоксикационных и респираторных симптомов, однако в ОГ отмечались более ранние положительные изменения. Уже через 1 месяц комплексного лечения в ОГ зафиксировано значимое снижение среднего балла клинических проявлений у пациента до $1,1 \pm 1,39$ (исходный уровень $4,6 \pm 2,8$ балла), тогда как в КГ этот показатель составил $1,98 \pm 1,83$ (исходный уровень $4,2 \pm 1,8$ балла) ($p = 0,02$). Преимущество ОГ перед КГ по этому показателю сохранялось вплоть до 5-го месяца лечения (табл. 3).

Таблица 3. Динамика регрессии интоксикационных и респираторных симптомов туберкулеза в баллах у пациентов ОГ и КГ

Table 3. Changes in regression of intoxication and respiratory symptoms of tuberculosis in scores in patients of MG and CG

Срок лечения	ОГ	КГ	p^*
	М±SD балл	М±SD балл	
До лечения	$4,6 \pm 2,8$	$4,2 \pm 1,8$	
1 месяц	$1,1 \pm 1,39$	$1,98 \pm 1,83$	0,02
2 месяца	$0,38 \pm 0,98$	$1,2 \pm 1,7$	0,01
3 месяца	$0,24 \pm 0,76$	$0,88 \pm 1,7$	0,03
4 месяца	$0,19 \pm 0,59$	$0,93 \pm 1,66$	0,01
5 месяцев	$0,45 \pm 1,56$	$0,81 \pm 1,58$	0,007
6 месяцев	$0,29 \pm 0,8$	$0,76 \pm 1,6$	0,07

*U-критерий Манна – Уитни; М±SD – среднее арифметическое и стандартное отклонение

*Mann – Whitney U-test; М±SD – arithmetic mean and standard deviation

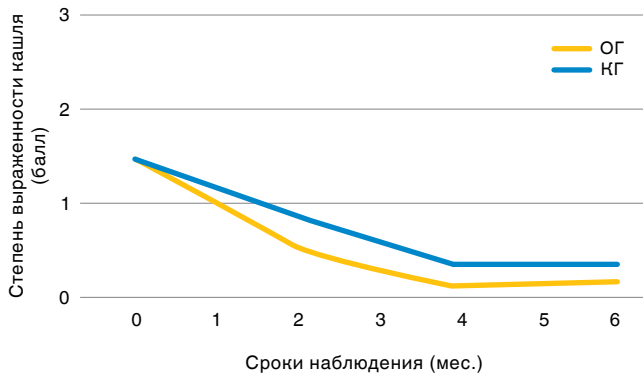


Рис. 2. Динамика снижения выраженности кашля в процессе лечения по группам. Статистически значимая разница ($p < 0,05$) между группами в выраженности кашля сохранялась до 6 мес. включительно

Fig. 2. Reduction in cough severity during treatment by groups. A statistically significant difference ($p < 0.05$) between the groups in the severity of cough persisted up to and 6 months inclusively

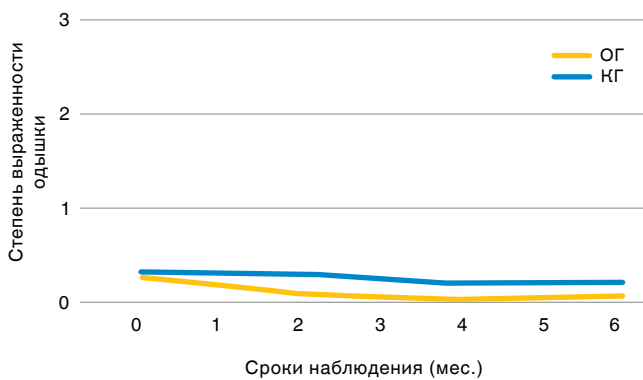


Рис. 3. Динамика снижения выраженности одышки в процессе лечения по группам. Статистически значимая разница ($p < 0,05$) между группами в выраженности одышки сохранялась до 5 мес. включительно

Fig. 3. Reduction in dyspnea severity during treatment by groups. A statistically significant difference ($p < 0.05$) between the groups in the severity of dyspnea persisted up to and 5 months inclusively

При детализации динамики регрессии интоксикационных и респираторных симптомов статистически значимые различия регистрировались, начиная со 2-го месяца, по таким жалобам, как выраженность кашля (рис. 2) и одышки (рис. 3).

Следует отметить, что у 3 (8,1%) из 37 пациентов ОГ через месяц после окончания курса рИФН-γ появились жалобы на кашель с мокротой и одышку. В это время у пациентов не было обострения интеркуррентных и сопутствующих заболеваний и, возможно, было связано с прекращением введения рИФН-γ. Одним из основных критериев эффективности лечения является прекращение бактериовыделения по данным микроскопических и культуральных методов. Через 14 дней лечения прекращение бактериовыделения (микроскопия) отмечалась у 88,1% пациентов ОГ и у 59,5% в КГ ($p < 0,05$) (табл. 4). Статистически значимые различия по этому показателю между группами сохранялись до 2-х месяцев.

Статистически значимое различие в частоте прекращения у пациентов бактериовыделения культуральными методами в исследуемых группах наблюдалось ко 2-му месяцу лечения. Полное прекращение бактериовыделения по данным обоих методов исследования было достигнуто только у пациентов ОГ (табл. 4, 5).

Сравнительный анализ сроков прекращения бактериовыделения (табл. 6) продемонстрировал значимые различия в эффективности терапии между ОГ и КГ, как при микроскопическом ($p = 0,01$), так и при культуральном ($p = 0,02$) исследовании мокроты. Средние сроки в ОГ – 18,6 дней по микроскопии против 28,8 дней в КГ и 16,8 дней по культуральному методу против 28,8 дней в КГ.

Результаты лучевых методов исследования продемонстрировали статистически значимые различия по времени регрессирования специфических изменений в исследуемых группах. Уже на втором месяце лечения положительная рентгенологическая динамика зарегистрирована у 83,3% пациентов в ОГ против 30,0% в КГ, $p < 0,05$. Показательной оказалась положительная рентгенологическая динамика у пациентов ОГ после завершения курса рИФН-γ

Таблица 4. Динамика % (нарастающим итогом) прекращения бактериовыделения (по методу микроскопии) у пациентов исследуемых групп

Table 4. Changes in % (cumulative total) of sputum conversion (by smear) in patients from the studied groups

Параметры	Группа	14 дней	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.
Прекращение в % бактериовыделения (по методу микроскопии)	ОГ	88,1	92,9	95,2	97,6	92,9	100	100
	КГ	59,5	69,0	81,0	90,5	88,1	92,9	88,1
p^*		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

* методы X-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера

*Pearson's X-squared or Fisher's exact test

Таблица 5. Динамика прекращения бактериовыделения в % (по культуральному методу) у пациентов исследуемых групп

Table 5. Changes of sputum conversion in % (by culture) in patients from the studied groups

Параметры	Группа	14 дней	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.
Прекращение % бактериовыделения (по культуральному методу)	ОГ	90,5	95,2	97,6	100	97,6	100	100
	КГ	71,4	78,6	81,0	92,9	97,6	97,6	95,2
p^*		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

* методы X-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера

*Pearson's X-squared or Fisher's exact test

Таблица 6. Время достижения клинического ответа по данным микроскопического и культурального методов исследования

Table 6. Time to achieve clinical response by smear and culture

Методы выявления МБТ	ОГ			КГ			p^*
	М	Me	IQR	М	Me	IQR	
Микроскопический метод (дни)	18,6	13,8	0	28,8	13,8	16,2	0,01
Культуральный метод (дни)	16,8	13,8	0	25,5	13,8	16,2	0,02

*метод Манна – Уитни; М – средняя арифметическая; Me – медиана; IQR – межквартильный размах

*Mann-Whitney method; M – arithmetic mean; Me – median; IQR – interquartile range

на 4-м месяце лечения – 90,5% против 45,2% в КГ ($p<0,05$); через 6 месяцев – 95,2% против 61,9% в КГ ($p<0,05$). Дополнительный детальный анализ положительной рентгенологической динамики показал, что рассасывание инфильтративных изменений и очаговой диссеминации через 4 месяца лечения

достигнуто у 71,4% пациентов ОГ против 45,2% – в КГ ($p<0,05$), к 6 месяцам (завершающий этап наблюдения) – у 92,9% пациентов ОГ против 61,9% ($p<0,05$) у пациентов в КГ. Эти данные доказывают, что включение рИФН-у в схему химиотерапии туберкулеза ускоряет регресс специфических изменений и обеспечивает более полное восстановление легочной ткани к окончанию курса лечения.

Был исследован иммунологический статус до начала лечения у 37 пациентов ОГ и 28 пациентов КГ, данные представлены в табл. 7.

Исходное состояние иммунного статуса у больных ОГ и КГ было сопоставимо, а средние значения показателей не выходили за референсные рамки. При оценке индивидуальных иммунограмм у 37,8% пациентов ОГ отмечалось повышение относительного содержания Т-зрелых лимфоцитов и у 24,3% – Т-цитотоксических лимфоцитов. ИРИ в пределах референсных значений был у 70,3%. Снижение содержания клеток Т-хелперов ниже референсного значения было выявлено только у 2 пациентов (559 кл./мкл и 301 кл./мкл). В КГ в пределах референсных значений ИРИ был у 78,6% пациентов.

Таблица 7. Показатели иммунологического статуса пациентов исследуемых групп на старте исследования

Table 7. Parameters of the immunological status of patients from the studied groups at the beginning of the study

Иммунологические показатели, ед. измер., референсные значения	ОГ, n = 37		КГ, n = 28		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Т-лимфоциты (CD3+, CD45+), %, 55–75	74,0±6,1	72,0–76,1	72,5±9,1	68,5–75,6	>0,05
Т-лимфоциты (CD3+, CD45+), кл./мкл 900–2200	1777,1±614,6	1572,2–1982,0	1527,9±615,4	1259,1–1740,4	
Т-хелперы, (CD3+, CD4+), % 35–65	46,8±7,4	44,4–49,3	45,5±8,1	42,1–48,6	
Т-хелперы (CD3+, CD4+), кл./мкл 600–1900	1111,3±342,0	997,3–1225,4	960,0±414,9	781,0–1109,6	
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+, CD8+), % 12–30	25,4±6,5	23,2–27,7	26,3±6,6	23,3–28,5	
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+, CD8+), кл./мкл 300–800	628,0±305,0	523,2–732,8	558,1±257,6	444,0–640,1	
ИРИ 1,2–2,5	2,0±0,8	1,8–2,3	1,8±0,6	1,6–2,1	

Примечание: M±SD – среднее арифметическое и стандартное отклонение

Note: M±SD – arithmetic mean and standard deviation

Таблица 8. Количественная характеристика показателей иммунологического статуса пациентов исследуемых групп через 3 месяца лечения

Table 8. Quantitative characteristics of the immunological status parameters of patients from the studied groups after 3 months of treatment

Иммунологические показатели, ед. измер., референсные значения	ОГ, n = 32		КГ, n = 26		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Т-лимфоциты (CD3+, CD45+), % 55–75	72,8±7,2	70,2–75,4	69,4±9,0	65,7–73,0	>0,05
Т-лимфоциты (CD3+, CD45+), кл./мкл 900–2200	1934,0±824,4	1636,8–2231,3	1608,8±663,3	1340,9–1876,7	
Т-хелперы (CD3+, CD4+), % 35–65	47,3±7,5	44,5–50,0	45,2±8,5	41,8–48,6	
Т-хелперы (CD3+, CD4+), кл./мкл 600–1900	1260,0±563,3	1056,6–1463,2	1005,4±382,3	851,0–1159,8	
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+, CD8+), % 12–30	24,9±6,5	22,6–27,5	24,7±6,7	22,0–27,4	
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+, CD8+), кл./мкл 300–800	656,8±338,7	534,6–778,8	581,7±335,9	446,1–717,4	
ИРИ 1,2–2,5	2,1±0,8	1,8–2,4	2,0±0,8	1,6–2,3	

Снижение количества клеток Т-хелперов ниже референсного значения было у 6 пациентов в диапазоне от 307 кл./мкл до 589 кл./мкл.

Контроль иммунологических параметров проводили через 3 и 6 месяцев лечения. Анализ полученных данных осуществлялся без восполнения пропущенных значений (Completer Set).

Анализ иммунного статуса через 3 месяца лечения не выявил в ОГ и КГ статистически значимых отклонений от показателей при включении в исследование (табл. 8).

При оценке индивидуальных иммунограмм пациентов в ОГ и КГ отмечалось сохранение основной тенденции по частоте отклонений от референсных значений относительных показателей: преобладало повышение Т-зрелых лимфоцитов и Т-цитотокси-

ческих лимфоцитов. Однако у 3 (11,5%) из 26 пациентов КГ содержание зрелых лимфоцитов было ниже нормы, и у 2 пациентов в каждой из групп отмечалось снижение относительного содержания Т-хелперов.

При этом в ОГ не было пациентов с количеством клеток Т-хелперов ниже референсных значений, а в КГ низкое содержание Т-хелперов сохранялось у 3 из 26 пациентов, $p < 0,05$. У 5 (15,6%) из 32 пациентов ОГ отмечался повышенный уровень Т-хелперов, а в КГ – только у 1 (3,8%) из 26. Анализ результатов исследования иммунного статуса через 6 месяцев лечения не выявил статистически значимых изменений показателей у пациентов ОГ и КГ (табл. 9).

Анализ частоты отклонений от референсных значений параметров индивидуальных иммунограмм

Таблица 9. Количественная характеристика показателей иммунологического статуса пациентов исследуемых групп через 6 месяцев лечения

Table 9. Quantitative characteristics of the immunological status parameters of patients from the studied groups after 6 months of treatment

Иммунологические показатели, ед. измер., референсные значения	ОГ, n = 31		КГ, n = 24		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Т-лимфоциты (CD3+, CD45+), % 55–75	70,7±7,4	67,9–73,4	68,6±8,8	65,0–72,7	>0,05
Т-лимфоциты (CD3+, CD45+), кл./мкл 900–2200	1795,5±730	1527,6–2063,5	1646,7±566,8	1432,6–1922,8	
Т-хелперы (CD3+, CD4+), % 35–65	44,2±8,4	41,1–47,3	43,9±8,8	40,2–47,8	
Т-хелперы (CD3+, CD4+), кл./мкл 600–1900	1137,7±538,6	940,1–1335,2	1054,2±418,6	892,1–1254,2	
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+, CD8+), % 12–30	25,7±6,9	23,2–28,3	25,3±6,0	22,6–27,8	
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+, CD8+), кл./мкл 300–800	633,0±284,5	528,6–737,3	610,7±220,7	515,2–706,1	
ИРИ 1,2–2,5	1,9±0,9	1,6–2,21	2,0±1,2	1,4–2,5	

Таблица 10. Характеристика нежелательных явлений у пациентов основной и контрольной групп

Table 10. Characteristics of adverse events in patients of Main and Control Groups

НЯ	ОГ, n = 42	КГ, n = 42	p-value
Общее количество НЯ	48	39	
Сезонные инфекции (ОРЗ)	2	-	-
Лабораторные отклонения	23	17	0,583
Нарушения дыхательной системы	2	-	
Нарушения мышечной, скелетной и соединительной ткани	5	4	0,789
Нарушения кожи и подкожно-жировой клетчатки	6	4	0,955
Нарушения нервной системы	1	6	0,049
Нарушения слуха и лабиринта	-	2	-
Нарушения почек и мочевыводящих путей	1	-	-
Психические нарушения	-	2	-
Травмы, интоксикации, осложнения процедур	1	-	-
Нарушения сердечной системы	1	-	-
Нарушение сосудистой системы	1	-	-
Желудочно-кишечные нарушения	5	4	0,789

пациентов ОГ показал, что не было снижения количества Т-зрелых лимфоцитов, однако в 9,7% случаев были снижены относительные и абсолютные показатели содержания Т-хелперов. В КГ наблюдалось снижение относительного содержания Т-зрелых лимфоцитов и Т-хелперов у 8,3% пациентов и у 16,6% – количество клеток Т-хелперов.

Оценка безопасности проводилась с помощью оценочной шкалы СТСАЕ. За весь период наблюдения отмечено 87 нежелательных явлений (НЯ): 48 у 23 пациентов ОГ и 39 у 17 пациентов КГ (табл. 10). Большинство НЯ (56) были 1 степени выраженности, 27 – 2 степени выраженности и 4 НЯ – 3 степени выраженности. Зарегистрировано 1 серьезное НЯ у пациента КГ (гнойный перитонит). У большинства пациентов встречалось по 1–2 НЯ (у 17 из ОГ и у 10 из КГ). По 1 пациенту из каждой группы имели по 6 НЯ.

Наиболее часто среди НЯ встречались отклонения от нормы лабораторных параметров, их доля составила: 47,9% в ОГ и 43,6% в КГ. Следует отметить, что у пациентов КГ наблюдалось больше НЯ со стороны нервной системы по сравнению с ОГ ($p < 0,05$). Отличная переносимость терапии с включением рИФН-γ отмечена у 97,6% (41) пациентов ОГ. Под отличной переносимостью понималось отсутствие НЯ или наличие одного или нескольких НЯ легкой степени тяжести, не требующих коррекции.

Обсуждение и заключение

При оценке эффективности лечения наблюдался более быстрый ответ на химиотерапию пациентов ОГ. Уже с первых недель лечения среди пациентов, получавших рИФН-γ, более часто фиксировалось прекращение бактериовыделения. Статистически значимое различие в прекращении бактериовыделения между группами сохранялось до 2-го месяца включительно. В ОГ сроки достижения прекращения бактериовыделения составили 18,6 дней при микроскопии и 16,8 дней при культуральном исследовании, что значимо меньше ($p < 0,05$), чем в КГ (28,8 и 25,5 дней соответственно). Аналогичные результаты были получены в исследованиях Condos R. (1997 г.) и Koh W.J. (2004 г.) [8, 14].

Положительная динамика уменьшения выраженности симптомов кашля, отделения мокроты и одышки у пациентов ОГ коррелирует с положительной рентгенологической динамикой. Начиная со 2-го месяца лечения, наблюдался более выраженный регресс специфических изменений в ОГ: на 2-ом месяце терапии положительная динамика зарегистрирована у 83,3% пациентов против 30,0% в КГ ($p < 0,05$), к 6-му месяцу у 95,2% против 61,9% соответственно, $p < 0,05$. Детальный анализ рентгенологической картины выявил, что к 6-му месяцу лечения полное или частичное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений достигнуто у 92,9% пациентов ОГ по сравнению с 61,9% в КГ ($p < 0,05$). В ряде ранее проведенных клинических исследований показаны аналогичные данные по влиянию ИФН-γ на уменьшение зон инфильтрации и деструкции в легочной ткани у больных туберкулезом [8, 13, 14, 16, 19]. В исследовании [2] было продемонстрировано влияние рИФН-γ на репаративные процессы в легких у морских свинок. Аналогичные результаты были получены в исследовании на мышцах, получавших комбинированную терапию с рИФН-γ, где определялась менее выраженная воспалительная инфильтрация легочной ткани [20].

Эффективность комбинированного лечения больных МЛУ ТБ сочеталась с отличной переносимостью рИФН-γ у пациентов ОГ. В трех исследованиях отмечена выраженная депрессия клеточного звена иммунитета, проявляющаяся снижением общего количества лимфоцитов и Т-лимфоцитов (CD3+), а также угнетением их функциональной активности, что было характерно для пациентов с распространенным деструктивным туберкулезом [9, 15, 17]. В мета-анализе [21] показано снижение соотношения CD4+ / CD8+ у больных туберкулезом, особенно у впервые выявленных больных, ранее не получавших лечение, по сравнению с показателями здоровых людей. В другом исследовании [4] отмечено, что количество клеток с маркерами CD3+, CD4+, CD8+ у больных туберкулезом с ограниченным поражением легочной ткани мало отличается от нормы, но при распространенных процессах наблюдается их выраженное их

снижение. На связь иммунологических нарушений с тяжестью и распространенностью процесса у больных туберкулезом указывает публикация [1].

Нами было отмечено, что у 70,8% пациентов с МЛУ ТБ перед началом терапии имелись некоторые отклонения иммунологических параметров, преимущественно в виде увеличения относительного количества зрелых Т-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов, что более характерно для продуктивного типа воспаления [1].

В нашем исследовании исходные иммунологические параметры в обеих группах были сопоставимы и находились в пределах референсных значений. Через 3 месяца терапии пациенты в группе ОГ, получавших рИФН-γ, не имели снижения Т-хелперов ниже нормы, тогда как в КГ таких было 3 из 26 пациентов, ($p < 0,05$). Повышение уровня Т-хелперов было у

15,6% пациентов ОГ против 3,8% в КГ. К 6-му месяцу лечения у 9,7% пациентов ОГ с распространенным туберкулезом вновь отмечалось снижение Т-хелперов, что, вероятно, связано с завершением курса рИФН-γ. В КГ нарушения сохранялись у 8,3–16,6% пациентов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости рассмотрения вопроса о продлении курса иммуномодулирующей терапии у пациентов с распространенными поражениями легких и сниженными показателями Т-хелперов до начала лечения.

В целом исследование показало, что применение рИФН-γ в виде 3-месячного курса ежедневных внутримышечных инъекций по 500 000 МЕ в дополнение к современной противотуберкулезной терапии может повысить эффективность и сократить сроки лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласаниянц Г.С., Рузанов Д.Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона-γ при туберкулезе // *Иммунология*. – 2022. – Т. 43, № 3. – С. 343-351.
2. Вахрушева Д.В., Красноборова С.Ю., Петрунина Е.М. Эффективность включения интерферона гамма в химиотерапию туберкулеза: экспериментальное исследование // *Иммунология*. – 2023. – Т. 44, № 2. – С. 209-218.
3. Ершов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – Т. 68, № 10. – Р. 46-52.
4. Мордык А.В., Цыганкова Е.А., Пузырева Л.В., Турица А.А. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы). *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2014. – № 1. – С. 126-130.
5. Суханов Д.С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции // *Терапевтический архив*. – 2013. – № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunotropnaya-terapiya-tuberkuleznoy-infektsii> [Дата обращения: 26.09.2024].
6. Abate G., Hoft D.F. Immunotherapy for tuberculosis: future prospects // *Immunotargets Ther.* – 2016. – № 5. – P. 37-45. <https://doi.org/10.2147/ITT.S81892>
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017. Available at: <http://ctep.cancer.gov> [Accessed 27.11.2025].
8. Condos R., Rom W.N. & Schluger N.W. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol // *Lancet*. – 1997. – № 349. – P.1513-1515.
9. Davoudi S., Rasoolinegad M., Younesian M., Hajiabdolbaghi M., Soudbakhsh A., Jafari S., EmadiKouchak H., Mehrpouya M., Lotfi H. CD4+ cell counts in patients with different clinical manifestations of tuberculosis // *Braz J Infect Dis.* – 2008. – Vol. 12, № 6. – P.483-486.
10. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis // *PLoS One*. – 2009. – Vol.4, № 9. – P.e6984.
11. Ehrt S., Schnappinger D., Bekiranov S., Drenkow J., Shi S., Gingeras T.R., Gaasterland T., Schoolnik G., Nathan C. Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and *Mycobacterium tuberculosis*: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocyte oxidase // *J. Exp. Med.* – 2001. – № 194. – P. 1123-1140. <https://doi.org/10.1084/jem.194.8.1123>

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Ruzanov D.Yu. Immunotherapeutic role of interferon-γ at tuberculosis. *Immunologiya*, 2022, vol. 43, no. 3, pp. 343-351. (In Russ.)
2. Vakhrusheva D.V., Krasnoborova S.Yu., Petrunina E.M. The effectiveness of interferon gamma inclusion in the tuberculosis chemotherapy: experimental study. *Immunologiya*, 2023, vol. 44, no. 2, pp. 209-218. (In Russ.)
3. Ershov F.I., Shuldyakov A.A., Romantsov M.G., Lyapina E.P., Soboleva L.A. Results and prospects of using interferon inducers in the treatment of infectious diseases. *Vestnik Rossiiskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2013, vol. 68, no. 10, pp. 46-52. (In Russ.)
4. Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Puzyreva L.V., Turitsa A.A. Anti-tuberculosis immunity and ways of its formation (literature review). *Dalnevostochniy Meditsinskiy Zhurnal*, 2014, no. 1, pp. 126-130. (In Russ.)
5. Sukhanov D.S. Immunotropic therapy for tuberculosis infection. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2013, no. 3, Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunotropnaya-terapiya-tuberkuleznoy-infektsii> Accessed September 26, 2024
6. Abate G., Hoft D.F. Immunotherapy for tuberculosis: future prospects. *Immunotargets Ther.*, 2016, no. 5, pp. 37-45. <https://doi.org/10.2147/ITT.S81892>
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017. Available: <http://ctep.cancer.gov> Accessed November 27, 2025
8. Condos R., Rom W.N., Schluger N.W. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet*, 1997, no. 349, pp. 1513-1515.
9. Davoudi S., Rasoolinegad M., Younesian M., Hajiabdolbaghi M., Soudbakhsh A., Jafari S., EmadiKouchak H., Mehrpouya M., Lotfi H. CD4+ cell counts in patients with different clinical manifestations of tuberculosis. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 12, no. 6, pp. 483-486.
10. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 9, pp. e6984.
11. Ehrt S., Schnappinger D., Bekiranov S., Drenkow J., Shi S., Gingeras T.R., Gaasterland T., Schoolnik G., Nathan C. Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and *Mycobacterium tuberculosis*: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocyte oxidase. *J. Exp. Med.*, 2001, no. 194, pp. 1123-1140. <https://doi.org/10.1084/jem.194.8.1123>

12. Ghanavi J., Farnia P., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 349-357.
13. Giosuè S., Casarini M., Ameglio F., Zangrilli P., Palla M., Altieri A.M., Bisetti A. Aerosolized interferon-alpha treatment in patients with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Eur Cytokine Netw.* – 2000. – Vol. 11, № 1. – P. 99-104.
14. Koh W.J., Kwon O.J., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Lee N.Y., Kim T.S., Lee K.S. Six-month therapy with aerosolized interferon-gamma for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // *J Korean Med Sci.* – 2004. – Vol. 19, № 2. – P.167-171.
15. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskii V.V., Churina E.G. T-lymphocyte-helper type 17 mediated regulation of antibacterial (antituberculosis) immunity // *Mol Biol (Mosk).* – 2013. – Vol. 47, № 6. – P. 883-890.
16. Maslennikov A.A., Obolonkova N.I. Efficacy of Ingaron in the complex therapy of patients with destructive bacterial excretion of pulmonary tuberculosis // *Network Journal «Scientific result». The series «Medicine and Pharmacy».* – 2016. – № 7. – P.10-16.
17. Ma Z., Li S., Liu Y., Li C., Wang X., Tang X., Dong R., Zheng S., Wang L. Serum lymphocytes and cytokines: diagnostic value and influence on the immune status in patients with pulmonary tuberculosis // *J Bras Pneumol.* – 2023. – Vol. 49, № 5. – P. e20230154.
18. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses // *Adv Immunol.* – 2007. – № 96. – P.41-101.
19. Suárez-Méndez R., García-García I., Fernández-Olivera N., Valdés-Quintana M., Milanés-Virelles M.T., Carbonell D., Machado-Molina D., Valenzuela-Silva C.M., López-Saura P. Adjuvant interferon gamma in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study // *BMC Infect Dis.* – 2004. – № 4. – P. 44.
20. Vasileva I. A., Samoilova A.G., Abramchenko A.V., Avdeev V.V., Vinokurov A.S., Romanova M.Y., Kayukova S.I. Efficacy of Interferon-γ (Ingaron) Against Tuberculosis in BALB/c Mouse Model. 2024. Available at: <https://www.preprints.org/manuscript/202406.1950> [Accessed 27.10.2025]
21. Yin Y., Qin J., Dai Y., Zeng F., Pei H., Wang J. The CD4+/CD8+ Ratio in Pulmonary Tuberculosis: Systematic and Meta-Analysis Article // *Iran J Public Health.* – 2015. – Vol. 44, № 2. – P.185-193.
12. Ghanavi J., Farnia P., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 349-357.
13. Giosuè S., Casarini M., Ameglio F., Zangrilli P., Palla M., Altieri A.M., Bisetti A. Aerosolized interferon-alpha treatment in patients with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Eur. Cytokine Netw.*, 2000, vol. 11, no. 1, pp. 99-104.
14. Koh W.J., Kwon O.J., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Lee N.Y., Kim T.S., Lee K.S. Six-month therapy with aerosolized interferon-gamma for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *J. Korean Med. Sci.*, 2004, vol. 19, no. 2, pp. 167-171.
15. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskii V.V., Churina E.G. T-lymphocyte-helper type 17 mediated regulation of antibacterial (antituberculosis) immunity. *Mol. Biol. (Mosk.)*, 2013, vol. 47, no. 6, pp. 883-890.
16. Maslennikov A.A., Obolonkova N.I. Efficacy of Ingaron in the complex therapy of patients with destructive bacterial excretion of pulmonary tuberculosis. *Network Journal Scientific Result. The Series Medicine and Pharmacy*, 2016, no. 7, pp. 10-16.
17. Ma Z., Li S., Liu Y., Li C., Wang X., Tang X., Dong R., Zheng S., Wang L. Serum lymphocytes and cytokines: diagnostic value and influence on the immune status in patients with pulmonary tuberculosis. *J. Bras. Pneumol.*, 2023, vol. 49, no. 5, pp. e20230154.
18. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv. Immunol.*, 2007, no. 96, pp. 41-101.
19. Suárez-Méndez R., García-García I., Fernández-Olivera N., Valdés-Quintana M., Milanés-Virelles M.T., Carbonell D., Machado-Molina D., Valenzuela-Silva C.M., López-Saura P. Adjuvant interferon gamma in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study. *BMC Infect. Dis.*, 2004, no. 4, pp. 44.
20. Vasileva I.A., Samoilova A.G., Abramchenko A.V., Avdeev V.V., Vinokurov A.S., Romanova M.Y., Kayukova S.I. Efficacy of interferon-γ (ingaron) against tuberculosis in BALB/c Mouse Model. 2024. Available: <https://www.preprints.org/manuscript/202406.1950> Accessed October 27, 2025
21. Yin Y., Qin J., Dai Y., Zeng F., Pei H., Wang J. The CD4+/CD8+ ratio in pulmonary tuberculosis: systematic and meta-analysis article. *Iran J. Public Health*, 2015, vol. 44, no. 2, pp. 185-193.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: +7 (495) 631-15-15*

Романова Мария Игоревна

*Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4132-0049>*

Абрамченко Анна Валентиновна

*Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, ассистент кафедры фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: av.abramchenko@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9621-9271>*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15*

Maria I. Romanova

*Junior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: RomanovaMI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4132-0049>*

Anna V. Abramchenko

*Junior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections, Assistant of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: av.abramchenko@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9621-9271>*

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>

Можокина 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>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

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

Васильева Ирина Анатольевна

Д. м. н., профессор, директор,
заведующая кафедрой фтизиатрии
ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: nmrc@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Anastasiya I. Gayda

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

Anastasiya G. Samoylova

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

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthisiology Department, Clinical Medicine Institute,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: nmrc@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Поступила 11.12.2024

Submitted as of 11.12.2024



Анализ предикторов неблагоприятных исходов лечения туберкулеза у коренных малочисленных народов Севера

Д.В. КОЧЕТКОВ¹, Ю.В. МИХАЙЛОВА², В.Г. КУДРИНА³

¹ ГБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной противотуберкулезный диспансер», г. Салехард, РФ

² ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить факторы, влияющие на результаты лечения у впервые выявленных больных туберкулезом из коренных малочисленных народов Севера (КМНС), проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование результатов лечения впервые выявленных пациентов, зарегистрированных для лечения по режимам лекарственно-чувствительного туберкулеза в ЯНАО за 2010-2022 гг. Выполнен факторный анализ предикторов неблагоприятного исхода химиотерапии у пациентов из числа КМНС.

Результаты. Среди пациентов из числа КМНС отмечается более низкая частота успешного лечения (58,79%) туберкулеза, чем среди некоренных постоянных жителей ЯНАО (68,45%; $p=0,001$) за счет высокой частоты последующего выявления лекарственной устойчивости возбудителя и перевода на соответствующий режим лечения ($p<0,0001$), высокой частоты неудач курса химиотерапии ($p=0,001$) у ряда пациентов, ассоциированной с наличием алкогольной зависимости (ОШ=2,80; $p=0,045$), позднего выявления туберкулеза ($p=0,01$). Для данной категории населения целесообразно обсудить ежегодную частоту флюорографического обследования на туберкулез.

Ключевые слова: туберкулез, факторы риска, коренные малочисленные народы Севера, результаты лечения, предикторы, неудачи лечения.

Для цитирования: Кочетков Д.В., Михайлова Ю.В., Кудрина В.Г. Анализ предикторов неблагоприятных исходов лечения туберкулеза у коренных малочисленных народов Севера // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 41–47. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-41-47>

Analysis of Predictors of Unfavorable Outcomes of Tuberculosis Treatment in Indigenous Population of the North

D.V. KOCHETKOV¹, YU.V. MIKHAYLOVA², V.G. KUDRINA³

¹ Yamalo-Nenets Regional TB Dispensary, Salekhard, Russia

² Russian Research Institute of Health, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study factors influencing treatment outcomes in new tuberculosis patients from indigenous populations of the North (IPN) living in the Yamalo-Nenets Autonomous Area (YNAA).

Subjects and Methods. A retrospective cohort study of treatment outcomes of new patients registered for treatment with drug-susceptible tuberculosis regimens in the Yamalo-Nenets Autonomous Area in 2010-2022 was conducted. A factor analysis of predictors of unfavorable chemotherapy outcomes in patients from indigenous population was performed.

Results. Among patients from indigenous population, there is a lower proportion of successful treatment (58.79%) than among non-native permanent residents (68.45%; $p = 0.001$) due to high level of consequent drug resistance detection and a higher proportion of patients transferred for treatment with relevant chemotherapy regimens ($p < 0.0001$), as well as a higher proportion of chemotherapy failures ($p = 0.001$), in some patients it was associated with alcohol dependence syndrome (aOR = 2.80; $p = 0.045$), and late detection of tuberculosis ($p = 0.01$). To reduce the proportion of treatment failures among indigenous populations, it is advisable to consider their annual fluorographic examination.

Key words: tuberculosis, risk factors, indigenous populations of the North, treatment outcomes, predictors, treatment failure.

For citation: Kochetkov D.V., Mikhaylova Yu.V., Kudrina V.G. Analysis of predictors of unfavorable outcomes of tuberculosis treatment in indigenous population of the North. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 41–47. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-41-47>

Для корреспонденции:
Кочетков Дмитрий Владимирович
E-mail: kochetkov-dv@optd.yamalmed.ru

Correspondence:
Dmitry V. Kochetkov
Email: kochetkov-dv@optd.yamalmed.ru

Введение

Туберкулез представляет серьезную угрозу для здоровья коренного населения по всему миру, особенно среди коренных малочисленных народов Крайнего Севера [10, 14, 17, 19]. В связи с этим выявление факторов, приводящих к неблагоприятному исходу лечения, является важным компонентом реализации программ по снижению распространенности туберкулеза (ТБ) [15]. К факторам, способствующим увеличению доли неблагоприятных исходов химиотерапии, в том числе прерывания лечения, относят низкий уровень доходов, отсутствие определенного места жительства, недостаточный уровень информированности о ТБ [4], пребывание в местах лишения свободы [2], наличие ВИЧ-инфекции [1, 7], употребление психоактивных веществ и злоупотребление алкоголем [12]. Проблема алкоголизма в условиях экологически агрессивной природной и техногенной среды северных регионов Российской Федерации остается актуальной, особенно среди мужского коренного населения [5]. Вместе с тем, недостаточно изучены факторы, приводящие к неблагоприятному исходу химиотерапии у пациентов Арктического региона из числа коренных малочисленных народов Крайнего Севера (КМНС).

Цель исследования

Изучить факторы, влияющие на результаты химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом среди КМНС Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование. В основную группу (ОГ) включены взрослые больные с впервые выявленным туберкулезом из числа КМНС (ненцы, ханты, селькупы), зарегистрированные для лечения по режимам лекарственно-чувствительного ТБ в 2010-2022 гг. Группу сравнения (ГС) составляли впервые выявленные больные ТБ из числа некоренных постоянных жителей (НПЖ) ЯНАО, зарегистрированные для лечения в тот же период. База данных сформирована на основании формы № 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза, с рецидивом туберкулеза», учетной формы № 01-ТБ/у – «Медицинская карта лечения больного туберкулезом», утвержденной Приказом Минздрава России от 13.02.2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» с региональными дополнениями. Критерием исключения из исследования являлось снятие диагноза туберкулеза в процессе лечения (рис. 1).

В данном исследовании использованы рекомендации ВОЗ об отнесении в качестве отдельного исхода к неудачам лечения случаев, зарегистрированных для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза, если позже пациенты были переведены для лечения по режимам лекарственно-устойчивого туберкулеза после получения дополнительных сведений [20].

При проведении исследования использованы дефиниции, соотносящиеся с терминологией в Приказе Минздрава России от 13.02.2004 г. № 50 «О вве-

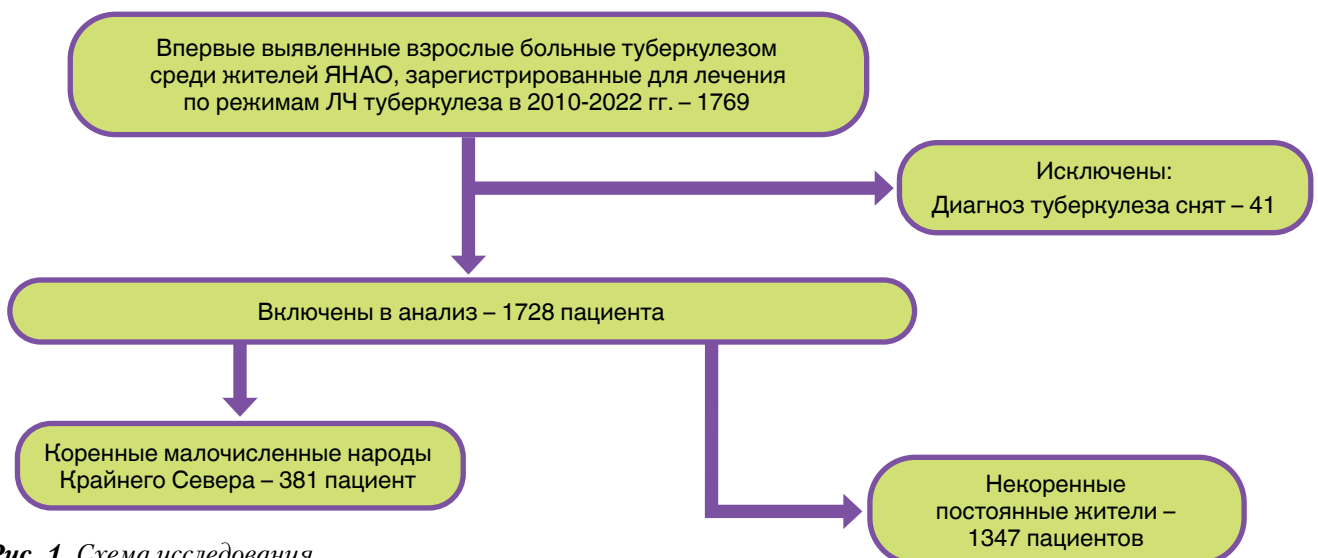


Рис. 1. Схема исследования
Fig. 1. The study organization chart

дении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза»:

- успешное лечение – сумма исходов: «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией», «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом», «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически»;
- неудача лечения – сумма исходов: «неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией», «неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом», «неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически»;
- умер – сумма исходов: «умер от туберкулеза» и «умер от других причин».

Анализ суммарного значения использован для нивелирования влияния ВИЧ-инфекции, когда пациент может умереть от туберкулеза, но случай смерти будет учтен как от болезни, вызванной ВИЧ. Разделение причин смерти, наступившей в ходе курса химиотерапии, также не предусмотрено и рекомендациями ВОЗ [20]. При анализе причин исхода «неудача лечения» изучено соотношение исходов «неудача лечения» и «успешное лечение» у пациентов основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) по частоте следующих предполагаемых факторов риска: мужской пол, возраст, проживание в сельской местности [8, 9], выявление заболевания при обращении за медицинской помощью [11], положительный ВИЧ-статус [6, 13, 16]; принадлежность к группам социального риска: отсутствие постоянного места работы [18], наличие алкоголизма, психических расстройств, пенитенциарный анамнез [15].

При проведении исследования учтены результаты тестирования лекарственной чувствительности возбудителя с использованием культуральных методов на плотных и/или жидких питательных средах.

Для статистической обработки данных рассчитывали медиану и квартильный размах, отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (95% ДИ) методом Уилсона. Для оценки достоверности различий использовали точный критерий Фишера, χ^2 , критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления

предикторов первичной лекарственной устойчивости к рифампицину выполнен логистический регрессионный анализ с расчетом скорректированного отношения шансов (сОШ). Статистическая обработка информации проводилась с использованием свободного программного обеспечения: R версии 4.3.1.

Результаты

Сравнительная характеристика исходов курса терапии у впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных для лечения по I/III режимам химиотерапии в ЯНАО за 2010-2022 гг., представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что значимо чаще исход «успешное лечение» был зарегистрирован в ГС, а исход «неудача лечения» и «переведен на режим ХТ ЛУ ТБ» – в ОГ.

При сравнении ОГ и ГС по частоте выявления ЛУ МБТ к изониазиду, рифампицину или их сочетанию (табл. 2) было обнаружено, что статистически значимая разница есть по рифампицину ($p=0,004$) и рифампицину в сочетании с изониазидом ($p=0,01$), но ее нет по изониазиду ($p=0,1$). Шанс обнаружения устойчивости к рифампицину и рифампицину в сочетании с изониазидом выше в ОГ в 1,8 и 1,7 раз соответственно, чем в ГС.

Следует учесть, что не у всех пациентов исследуемых групп было осуществлено тестирование ЛЧ МБТ, а всего лишь у 345/1347 (25,6%) пациентов ГС и у 150/381 (39,4%) ОГ.

При многофакторном анализе проведения логистической регрессии выявлено статистически значимое влияние возраста (сОШ=0,97; 95% ДИ [0,95-0,98], $p=0,0002$) и принадлежности к КМНС (сОШ=1,57; 95% ДИ [1,04-2,36], $p=0,03$) на риск выявления МБТ с лекарственной устойчивостью к рифампицину у впервые выявленных пациентов с туберкулезом. Таким образом, среди КМНС имеет место циркуляция МБТ с устойчивостью к рифампицину, а сами представители КМНС входят в группу риска по туберкулезу с первичной множественной лекарственной устойчивостью. Вероятно, перед началом лечения пациентам из числа КМНС следует проводить дополнительные мероприятия по

Таблица 1. Исходы курса лечения у пациентов исследуемых групп

Table 1. Treatment outcomes in patients of the study groups

Исходы курса лечения	ГС, n=1347		ОГ, n=381		p
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ	
Успешное лечение	922 (68,45)	65,92-70,87	224 (58,79)	53,79-63,62	0,001
Неудача лечения	124 (9,21)	7,78-10,87	56 (14,70)	11,50-18,61	<0,001
Переведен на режим ХТ ЛУ ТБ	75 (5,57)	4,46-6,92	44 (11,55)	8,72-15,15	<0,0001
Умер	79 (5,86)	4,73-7,25	18 (4,72)	3,01-7,34	0,5
Прервал курс	120 (8,91)	7,50-10,55	36 (9,45)	6,90-12,80	0,7
Выбыл	27 (2,00)	1,38-2,90	3 (0,79)	0,27-2,29	0,2

Таблица 2. Частота выявления устойчивости МБТ к рифампицину и/или изониазиду у пациентов исследуемых групп
Table 2. Frequency of detection of resistance to rifampicin and/or isoniazid in patients of the study groups

Препарат или сочетание	Группа	Число пациентов, прошедших тест на ЛУ МБТ	Лица с установленной		ОШ [95% ДИ]	p
			ЛУ МБТ абс. (%)	ЛЧ МБТ абс. (%)		
Изониазид	ГС	345	126 (36,5)	219 (63,5)	0,7 [0,5-1,1]	0,1
	ОГ	150	66 (44,0)	84 (56,0)		
Рифампицин	ГС	345	102 (29,6)	243 (70,4)	1,8 [1,2-2,7]	0,004
	ОГ	150	65 (43,3)	85 (56,7)		
Изониазид + рифампицин	ГС	345	91 (26,4)	254 (73,6)	1,7 [1,1-2,6]	0,01
	ОГ	150	57 (38,0)	93 (62,0)		

Примечание: ЛУ МБТ – МБТ с лекарственной устойчивостью; ЛЧ – МБТ с лекарственной чувствительностью.
Note: DR MBT – drug-resistant *M. tuberculosis*; DS – drug-susceptible *M. tuberculosis*.

выделению МБТ или ДНК МБТ для установления лекарственной устойчивости МБТ и назначения адекватного режима лечения.

Значимую долю среди неблагоприятных исходов лечения в ОГ составляла неудача лечения (табл. 1). В связи с этим проведен анализ возможных причин данного исхода (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что все учтенные факторы, за исключением синдрома зависимости от алкоголя, который приближался к статистической значимости, не оказывали влияния на исход лечения при условии, что лечение было завершено. Применение метода логистической регрессии с поправкой на возраст и пол подтверждает, что наличие синдрома зависимости от алкоголя является предиктором неудачи лечения (сОШ=2,80; 95% ДИ [0,98-7,57], $p=0,045$). Это подтверждают и ранее полученные данные [1, 2, 12]. В настоящее время проблема алкоголизма сохраняет свою актуальность, особенно в регионах с низкой плотностью населения, к которым относится и ЯНАО [3].

Комплекс мероприятий, направленных на снижение вреда от синдрома зависимости от алкоголя, позволит снизить долю неудач лечения данной категории пациентов до популяционного уровня, предотвратив неудачу лечения у 3-4 пациентов из числа КМНС ежегодно. Эти расчеты показывают, что обозначенный подход, однако, не решит проблему более высокой частоты неудач лечения туберкулеза среди коренного населения.

Отсутствие статистически значимого влияния на исход химиотерапии ТБ, наличия ВИЧ-инфекции и пенитенциарного анамнеза, возможно, связано с малым количеством таких пациентов в изучаемой совокупности. Гипотеза о том, что мужской пол является фактором риска неудачи лечения, не получила подтверждения, что, возможно, объясняется низким влиянием гендерной принадлежности и сочетается с относительно высокой долей женщин среди впервые выявленных пациентов, что является особенностью КМНС [6]. Проживание в сельской

Таблица 3. Влияние различных факторов на результаты лечения туберкулеза среди пациентов ОГ (n=280)

Table 3. The impact of various factors on tuberculosis treatment outcomes among patients from MG (n=280)

Фактор	Неудача лечения, n=56 абс. (%)	Успешное лечение, n=224 абс. (%)	ОШ [95% ДИ]	p
Пол				
Мужской	29 (52)	95 (42)	1,45 [0,78-2,74]	0,2
Женский	27 (48)	129 (58)		
Способ выявления				
При обращении	17 (30)	71 (32)	1,06 [0,54-2,15]	1,0
Активное	39 (70)	153 (68)		
Группа социального риска				
Не работает	33 (59)	126 (56)	1,12 [0,59-2,13]	0,8
Иное*	23 (41)	98 (44)		
Место проживания				
Село	50 (89)	186 (83)	1,70 [0,66-5,20]	0,3
Город	6 (11)	38 (17)		
Алкоголизм	7 (12)	11 (5)	2,75 [0,86-8,25]	0,06
Психические расстройства	1 (2)	10 (4)	0,39 [0,01-2,85]	0,7
ВИЧ-инфекция	1 (2)	11 (5)	0,35 [0,01-2,53]	0,5
Пенитенциарный анамнез**	3 (5)	5 (2)	2,51 [0,38-13,3]	0,2

*рабочий, служащий, учащийся, пенсионер

**исключены пациенты с отсутствием данных

*employed, employed by the state, student, retired

**patients excluded due to the lack of data

местности как предиктор неудачи лечения по своему влиянию в однофакторном анализе сопоставим с таковым в исследовании С.С. Саенко с соавт. [8], но также не оказал статистически значимого влияния на частоту неудач лечения из-за малого числа пациентов.

У пациентов ОГ с неудачей лечения 25% квартиль возраста составил 23 года, медиана – 29,5 лет, 75% квартиль – 39,75 лет, а при успешном лечении, соответственно, 24,75 года, 31 год, 44 года. Статистически значимых различий между показателями не выявлено ($p=0,3$).

Способ выявления туберкулеза (активно или при обращении) также не показал статистической значимости у пациентов с неудачей лечения. Однако отмечено влияние на результаты лечения длительности периода от предшествовавшего флюорографического обследования пациентов до обращения за медицинской помощью с симптомами туберкулеза ($n=79$). У пациентов с флюорографическим обследованием в промежутке менее года было выявлено лишь 4/39 (10,3%) случая неудач лечения, а у обследованных с промежутком более года было 12/40 (30,0%) случаев неудач лечения. Таким образом, меньший срок болезни сопровождается лучшим результатом лечения у впервые выявленных больных туберкулезом КМНС.

Ухудшение результатов лечения пациентов из числа коренных малочисленных народов Крайнего Севера, зарегистрированных на режимы лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза, ассоциировано с более высокой долей первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к рифампицину, в том числе при сочетании с изониазидом.

Кроме того, среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом из числа КМНС отмечается более высокая доля неудач лечения, у ряда пациентов ассоциированная с синдромом зависимости от алкоголя. Влияние на неудачи лечения срока более года от последнего флюорографического обследования до клинического проявления туберкулеза можно рассматривать как один из аргументов в пользу ежегодного обследования всех взрослых КМНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алказ Д.В., Басек Т.С., Джамшедов Д.Ш., Елкин А.В. Влияние медико-социальных факторов на исход хирургического лечения туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных пациентов // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 11-15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-11-15>
2. Гельберг И.С., Алексю Е.Н., Арцукевич Я.З., Циунчик А.В., Вольф С.Б., Демидик С.Н., Шейфер Ю.А., Масилевич А.М. Значение различных отягощающих факторов в эффективности лечения МЛУ-туберкулеза по данным непосредственных результатов. В сборнике: Актуальные проблемы медицины. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. – Гродно, 2019. – С. 151-155.
3. Громов А.В., Михайлова Ю.В., Стерликов С.А. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции, туберкулеза и вирусных гепатитов в территориях с низкой плотностью населения // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 2. – С. 95-122. – <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-2-95-122>
4. Ибрагимова Ч.Т., Хоффман С.А., Алимханов А.К., Ибраимова А.С. Оценка факторов, влияющих на поведение целевых групп при обращении за медицинской помощью и лечении туберкулеза // Здравоохранение Кыргызстана. – 2022. – № 2. – С. 70-77.
5. Козырева Т.В. Климатогеографические и социальные факторы, влияющие на состояние здоровья населения Ханты-Мансийского автономного округа - Югры (обзор публикаций) // Вестник угроведения. – 2016. – Т. 27, № 4. – С. 169-179.
6. Кочетков Д.В., Стерликов С.А., Панкова Я.Ю. Особенности заболеваемости туберкулезом коренного населения Ямало-Ненецкого автономного округа // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – № 1. – С. 465-482. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-1-465-482>
7. Русских О.Е., Савинцева Е.В., Кудлай Д.А., Кривошеева Ж.И. Эффективность и безопасность применения препарата бекваквлин в режимах лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской республике // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 80-86. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>
8. Саенко С.С. Совершенствование организации лечения больных туберкулезом в современных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2021. – 24 с.

REFERENCES

1. Alkaz D.V., Basek T.S., Dzhamshedov D.Sh., Elkin A.V. The impact of medical and social factors on outcomes of surgical treatment of pulmonary tuberculosis in HIV positive patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 11-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-11-15>
2. Gelberg I.S., Alekso E.N., Artsukevich Ya.Z., Tsiunchik A.V., Wolf S.B., Demidik S.N., Sheifer Yu.A., Masilevich A.M. The importance of various aggravating factors in the effectiveness of MDR tuberculosis treatment according to immediate results. *V sbornike: Aktualnye problemy meditsiny. Materialy yezhegodnoy itogovoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. [Topical Medical Problems. Abst. Book of Annual Scientific-Practical Conference]. Grodno, 2019, pp. 151-155. (In Russ.)
3. Gromov A.V., Mikhaylova Yu.V., Sterlikov S.A. Features of the epidemiology of HIV-infection, tuberculosis and viral hepatitis in territories with low population density. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*, 2023, no. 2, pp. 95-122. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-2-95-122>
4. Ibragimova Ch.T., Hoffman S.A., Alimakhunov A.K., Ibraimova A.S. Evaluation of factors affecting the behavior of target groups in health care-seeking and tuberculosis treatment. *Health Care of Kyrgyzstan*, 2022, no. 2, pp. 70-77. (In Russ.)
5. Kozyreva T.V. Climatic, geographic and social factors influencing the health status of the population of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug - Yugra (review of publications). *Vestnik Ugrovedeniya*, 2016, vol. 27, no. 4, pp. 169-179. (In Russ.)
6. Kochetkov D.V., Sterlikov S.A., Pankova Ya.Yu. Features of tuberculosis incidence in the indigenous population of the Yamalo-Nenets Autonomous Area. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*, 2024, no. 1, pp. 465-482. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-1-465-482>
7. Russkikh O.E., Savintseva E.V., Kudlay D.A., Krivosheeva Zh.I. Efficacy and safety of bedaquiline in treatment regimens in patients TB/HV co-infection in the Udmurt Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 80-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>
8. Saenko S.S. *Sovershenstvovaniye organizatsii lecheniya bolnykh tuberkulezom v sovremennykh usloviyakh. Avtoref. dis. kand. med. nauk.* [Improvement of organization of treatment of tuberculosis patients under current conditions. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2021, 24 p.

9. Саенко С.С., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Лехляйдер М.В., Пирогова Н.Д., Сурначева И.Ф., Гуденков М.А., Свичарская А.К., Подгайна О.А., Кононенко Ю.С., Новикова Т.В., Юхнова Е.А., Фролов Е.Г., Громов А.В., Гаевая И.С. Преди́кторы неблагоприятных исходов случаев лечения туберкулеза по I, II, III режимам химиотерапии // *Вестник ЦНИИТ*. – 2020. – № 3. – С. 24-34. <https://doi.org/10.7868/S2587667820030048>
9. Saenko S.S., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Lekhneider M.V., Pirogova N.D., Surnacheva I.F., Gudenkov M.A., Svicharskaya A.K., Podgaynaya O.A., Kononenko Yu.S., Novikova T.V., Yukhnova E.A., Frolov E.G., Gromov A.V., Gaevaya I.S. Predictors of unfavorable outcomes of tuberculosis cases treated with chemotherapy regimens I, II, III. *Vestnik TSNiIT*, 2020, no. 3, pp. 24-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2587667820030048>
10. Сорокина С.А., Загдын З.М. Социально-экономические, культурные и психологические факторы, влияющие на распространение туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов России (обзор) // *Медицинский Альянс*. – 2016. – № 3. – С. 24-29.
10. Sorokina S.A., Zagdyn Z.M. Social-economic, cultural and psychological factors affected the tuberculosis and HIV-infection spread among indigenous peoples in Russia (review). *Meditsinsky Alyans*, 2016, no. 3, pp. 24-29. (In Russ.)
11. Стерликов С.А., Галкин В.Б., Малиев Б.М., Широкова А.А., Хоротэтто В.А., Майжегешева А.С. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на результаты лечения взрослых пациентов с туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких*. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 33-40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40>
11. Sterlikov S.A., Galkin V.B., Maliev B.M., Shirokova A.A., Khorotetto V.A., Mayzhegishcheva A.S. Impact of active case finding on treatment outcomes in adult pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 7, pp. 33-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40>
12. Шейфер Ю.А., Гельберг И.С., Демидик С.Н., Вольф С.Б. Эффективность лечения рифампицин-устойчивого туберкулеза в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 46-51. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-1-46-51>
12. Sheifer Yu.A., Gelberg I.S., Demidik S.N., Wolf S.B. Effectiveness of rifampicin-resistant treatment tuberculosis in combination with the syndrome of dependence on alcohol. *Journal of Grodno State Medical University*, 2023, vol. 21, no. 1, pp. 46-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-1-46-51>
13. Aibana O., Slavuckij A., Bachmaha M., Krasiuk V., Rybak N., Flanigan T.P., Petrenko V., Murray M.B. Patient predictors of poor drug sensitive tuberculosis treatment out-comes in Kyiv Oblast, Ukraine // *F1000Research*. – 2019. – № 6. – P. 1873. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12687.3>
13. Aibana O., Slavuckij A., Bachmaha M., Krasiuk V., Rybak N., Flanigan T.P., Petrenko V., Murray M.B. Patient predictors of poor drug sensitive tuberculosis treatment out-comes in Kyiv Oblast, Ukraine. *F1000Research*, 2019, no. 6, pp. 1873. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12687.3>
14. Alvarez G.G., Zwerling A.A., Duncan C., Pease C., Van Dyk D., Behr M.A., Lee R.S., Mulpuru S., Pakhale S., Cameron D.W., Aaron S.D., Patterson M., Allen J., Sullivan K., Jolly A., Sharma M.K., Jamieson F.B. Molecular Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* To Describe the Transmission Dynamics Among Inuit Residing in Iqaluit Nunavut Using Whole-Genome Sequencing // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 72, № 12. – P. 2187-2195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa420>
14. Alvarez G.G., Zwerling A.A., Duncan C., Pease C., Van Dyk D., Behr M.A., Lee R.S., Mulpuru S., Pakhale S., Cameron D.W., Aaron S.D., Patterson M., Allen J., Sullivan K., Jolly A., Sharma M.K., Jamieson F.B. Molecular Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* to describe the transmission dynamics among Inuit residing in Iqaluit Nunavut using whole-genome sequencing. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, vol. 72, no. 12, pp. 2187-2195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa420>
15. Holden I.K., Lillebaek T., Seersholm N., Andersen P.H., Wejse C., Johansen I.S. Predictors for Pulmonary Tuberculosis Treatment Outcome in Denmark 2009–2014 // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 12995. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49439-9>
15. Holden I.K., Lillebaek T., Seersholm N., Andersen P.H., Wejse C., Johansen I.S. Predictors for pulmonary tuberculosis treatment outcome in Denmark 2009–2014. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 12995. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49439-9>
16. Kliiman K., Altraja A. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 1085-1094. <https://doi.org/10.1183/09031936.00155708>
16. Kliiman K., Altraja A. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB. *European Respiratory Journal*, 2009, vol. 33, no. 5, pp. 1085-1094. <https://doi.org/10.1183/09031936.00155708>
17. Lee R.S., Proulx J.F., McIntosh F., Behr M.A., Hanage W.P. Previously undetected super-spreading of *Mycobacterium tuberculosis* revealed by deep sequencing // *Elife*. – 2020. – Vol. 4, № 9. – P. e53245. <https://doi.org/10.7554/eLife.53245>
17. Lee R.S., Proulx J.F., McIntosh F., Behr M.A., Hanage W.P. Previously undetected super-spreading of *Mycobacterium tuberculosis* revealed by deep sequencing. *Elife*, 2020, vol. 4, no. 9, pp. e53245. <https://doi.org/10.7554/eLife.53245>
18. Sauer C.M., Sasson D., Paik K.E., McCague N., Celi L.A., Fernández I.S., Illigens M.W. Feature selection and prediction of treatment failure in tuberculosis // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207491>
18. Sauer C.M., Sasson D., Paik K.E., McCague N., Celi L.A., Fernández I.S., Illigens M.W. Feature selection and prediction of treatment failure in tuberculosis. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 11, pp. 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207491>
19. Springer Y.P., Kammerer J.S., Silk B.J., Langer A.J. Tuberculosis in Indigenous Persons - United States, 2009-2019 // *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*. – 2022. – Vol. 9, № 5. – P. 1750-1764. <https://doi.org/10.1007/s40615-021-01112-6>
19. Springer Y.P., Kammerer J.S., Silk B.J., Langer A.J. Tuberculosis in indigenous persons - United States, 2009-2019. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*, 2022, vol. 9, no. 5, pp. 1750-1764. <https://doi.org/10.1007/s40615-021-01112-6>
20. Tuberculosis surveillance. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use. Module 1.- Geneva: WHO, 2024. – 85 p.
20. Tuberculosis surveillance. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use. Module 1. Geneva, WHO, 2024, 85 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной
противотуберкулезный диспансер»
629002, Ямало-Ненецкий автономный округ,
г. Салехард, ул. Мичурина, д. 6.
Тел.: +7 (34922) 3-20-37

Кочетков Дмитрий Владимирович
Врач-методист
E-mail: kochetkov-dv@optd.yamalmed.ru
<https://orcid.org/0009-0006-2882-6738>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Yamalo-Nenets Regional
TB Dispensary
6 Michurina St., Salekhard,
Yamalo-Nenets Autonomous Area, 629002
Phone: +7 (34922) 3-20-37

Dmitry V. Kochetkov
Supervising Physician
Email: kochetkov-dv@optd.yamalmed.ru
<https://orcid.org/0009-0006-2882-6738>

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11
Тел.: +7(495) 618-31-83

Михайлова Юлия Васильевна

Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник –
руководитель проектов, заслуженный деятель
науки России
E-mail: mikhaylova@mednet.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6779-726X>

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Тел.: +7 (495) 680-05-99

Кудрина Валентина Григорьевна

Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой медицинской
статистики и цифрового здравоохранения,
заслуженный врач России
E-mail: kudrinu@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4329-1165>

Russian Research Institute of Health,
Russian Ministry of Health
11 Dobrolyubova St., Moscow, 127254
Phone: +7(495) 618-31-83

Yulia V. Mikhaylova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head Researcher – Project Manager,
Honored Researcher of Russia
Email: mikhaylova@mednet.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6779-726X>

Russian Medical Academy of On-going Professional
Education, Russian Ministry of Health
2/1 Build. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993
Phone: +7 (495) 680-05-99

Valentina G. Kudrina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Medical Statistics
and Digital Health Care,
Honored Doctor of Russia
Email: kudrinu@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4329-1165>

Поступила 18.09.2024

Submitted as of 18.09.2024



Гепатотоксичность некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и возможности ее профилактики

Э.Р. ПЕРЕВЕРЗЕВА¹, С.Г. ЯЗЕРЯН¹, Г.Н. МОЖОКИНА^{1,2}, В.А. ПОЛОЗКОВА¹, М.И. ТРЕЩАЛИН¹, А.Г. САМОЙЛОВА²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», Москва, РФ

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнительная оценка гепатотоксичности комбинаций противотуберкулезных препаратов (ПТП), в том числе рекомендуемых для коротких курсов химиотерапии, анализ протекторных свойств семакса и аскорбигена.

Материалы и методы. Исследование состояло из 2-х экспериментов, которые различались по комбинации ПТП и препарату сопровождения. В 1-м эксперименте крысы опытных групп получали Mxf Lzd Pto Cs Z и Mxf Lzd Pto Cs Z + семакс; во 2-м эксперименте – Mxf Lzd Pto Bdq Cfz и Mxf Lzd Pto Bdq Cfz + аскорбиген. Крысы контрольных групп получали перорально 1%-ный крахмальный гель. Длительность введения составила 14 дней во всех группах. Гепатотоксичность оценивали по биохимическим показателям и патоморфологическим критериям.

Результаты. У крыс, получавших Mxf Lzd Pto Cs Z, определяли статистически значимое повышение активности трансаминаз и содержания общего билирубина, выраженные изменения ткани печени по сравнению с контрольной группой. У крыс, получавших Mxf Lzd Pto Bdq Cfz, на фоне повышения активности трансаминаз патоморфологические изменения печени были менее выражены. Применение семакса и аскорбигена способствовало нормализации ферментативной активности и снижению повреждения ткани печени. Показано, что токсикомодифицирующие свойства аскорбигена более выражены, однако гепатопротекторный потенциал семакса проявился при более глубоких структурных нарушениях печени.

Ключевые слова: химиотерапия туберкулеза, препараты, нежелательные явления, профилактика, модификаторы токсичности.

Для цитирования: Переверзева Э.Р., Язерян С.Г., Можоккина Г.Н., Полозкова В.А., Трещалин М.И., Самойлова А.Г. Гепатотоксичность некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и возможности ее профилактики // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 48–56. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-48-56>

Hepatotoxicity of Certain Drug Combinations for Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis and Possibilities of its Prevention

E.R. PEREVERZEVA¹, S.G. YAZERYAN¹, G.N. MOZHOKINA^{1,2}, V.A. POLOZKOVA¹, M.I. TRESCHALIN¹, A.G. SAMOYLOVA²

¹ G.F. Gause Research Institute for Development of New Antibiotics, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: comparative assessment of hepatotoxicity of combinations of anti-tuberculosis drugs (ATBDs) including those recommended for short-course chemotherapy and analysis of protective properties of Semax and ascorbigen.

Subjects and Methods. The study consisted of 2 experiments with different combinations of anti-tuberculosis drugs and the accompanying drug. In Experiment 1, rats in the experimental groups received Mxf Lzd Pto Cs Z and Mxf Lzd Pto Cs Z + Semax; in Experiment 2, they received Mxf Lzd Pto Bdq Cfz and Mxf Lzd Pto Bdq Cfz + ascorbigen. Rats in control groups were administered 1% starch gel orally. The duration of administration made 14 days in all groups. Hepatotoxicity was assessed by biochemical parameters and pathomorphological criteria.

Results. In rats, receiving Mxf Lzd Pto Cs Z, a statistically significant increase in transaminase and total bilirubin levels as well as profound changes in liver tissue were detected versus Control Group. In rats receiving Mxf Lzd Pto Bdq Cfz, despite the elevated transaminase activity, pathomorphological changes in the liver were less severe. The use of Semax and ascorbigen contributed to the improvement of enzymatic activity and lower liver tissue damage. It has been shown that the toxicity modifying properties

of ascorbigen are more pronounced, however, the hepatoprotective potential of Semax was manifested when the structural liver disorders were more severe.

Key words: anti-tuberculosis chemotherapy, drugs, adverse events, prevention, toxicity modifiers.

For citation: Pereverzeva E.R., Yazeryan S.G., Mozhokina G.N., Polozkova V.A., Treschalin M.I., Samoylova A.G. Hepatotoxicity of certain drug combinations for treatment of drug-resistant tuberculosis and possibilities of its prevention. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 48–56. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-48-56>

Для корреспонденции:

Можокина Галина Николаевна
E-mail: mojokina@mail.ru

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email: mojokina@mail.ru

Введение

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в повышении эффективности и сокращении продолжительности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [6]. Эти позитивные изменения во многом обусловлены внедрением новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) (бедаквилин, деламамид, претоманид), перепрофилированием линезолида и клофазимина и инновационных комбинаций, которые продемонстрировали повышенную эффективность [10]. Однако, по мнению ряда авторов, возросшая эффективность и более короткая продолжительность лечения не гарантируют более безопасный профиль схем [11].

Из нежелательных явлений (НЯ), связанных с химиотерапией МЛУ-ТБ, наиболее распространенными остаются гепатотоксические и диспептические нарушения, которые чаще встречаются у пациентов, находящихся на новых полностью пероральных коротких режимах химиотерапии по сравнению с ранее используемыми [17].

Для экспериментального исследования нами были выбраны две схемы из 5 ПТП каждая. Обе включали моксифлоксацин (Mxf), линезолид (Lzd) и протионамид (Pto), но в первом эксперименте их дополняли циклосерин (Cs) и пиразиnamид (Z), а во втором – бедаквилин (Bdq) и клофазимин (Cfz), рекомендованные для включения в схемы коротких режимов. Для всех ПТП, за исключением Lzd и Cs, характерны гепатотоксичность разной степени выраженности и гастроинтестинальная токсичность, особенно для Cfz (боль в животе, тошнота, диарея, рвота, реж непроходимость кишечника, кровотечения) [3].

Профилактика риска гепатотоксических реакций при использовании новых современных комбинаций актуализирует необходимость обоснования применения и выбора гепатопротекторов. Большинство зарубежных исследователей не разделяет мнения о целесообразности применения гепатопротекторов профилактически вследствие малой эффективности [20]. Однако эти исследования

проведены при лечении пациентов ПТП первого ряда, а гепатопротекторы были на основе растительного сырья (силимарин, глицирризиновая кислота) [9]. В настоящее время список лекарств из разных фармакологических групп, обладающих гепатопротекторным действием, достаточно широк. Наибольший интерес представляют препараты, обладающие положительным плейотропным, в том числе и гепатопротекторным действием. Так, Huang СК, et. al. [12] показали, что статины снижают риск развития лекарственного гепатита у пациентов, получающих ПТП первого ряда. При этом сами статины могут вызывать идиосинкразическое поражение печени у 1,9-5,5% пациентов [8]. В качестве гепатопротекторов нас заинтересовали препараты семакс и аскорбиген, обладающие широким спектром активности и собственной низкой потенциальной токсичностью.

Лекарственный препарат семакс – синтетический пептид, созданный на основе фрагмента АКГГ4-7 (Met-Glu-His-Phe), относится к группе ноотропов, обладает всеми свойствами регуляторных пептидов: поддерживает гемостаз, регулирует процессы воспаления и регенерации. Семакс способен изменять активность или плотность рецепторов серотонина, глутамата и γ -аминомасляной кислоты в разных структурах мозга, с чем связано его нейропротекторное действие [16]. Гепатопротекторные свойства семакса были продемонстрированы на модели поражения печени, вызванного изониазидом и рифампицином в сочетании с этанолом [7].

Для комбинации Mxf Lzd Pto Bdq в качестве модификатора токсичности мы выбрали аскорбиген. Аскорбиген – синтетический аналог пищевых индолов, получаемых из растений семейства крестоцветных. Он обладает выраженным антиоксидантным действием за счет активации ферментов I и II фаз метаболизма ксенобиотиков в печени и слизистой оболочке кишечника [14]. По антиоксидантной активности превосходит аскорбиновую кислоту [18]. Применение препаратов пищевых индолов у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами ускоряло нормализацию АЛТ, АСТ, билирубина при исходно сниженной активности

монооксигеназной системы печени [2]. Свойства аскорбигена ослаблять токсические эффекты цитостатиков были продемонстрированы на мышах, получавших противоопухолевый препарат циклофосфамид (ЦФ). Пероральное применение аскорбигена в виде 14-дневного курса в разовой дозе 100 мг/кг приводило к ускорению процессов репарации повреждений слизистой оболочки тонкой кишки, вызываемых введением ЦФ. У животных, получавших ЦФ в сочетании с аскорбигеном, диарея была кратковременной, снижения массы тела животных не наблюдалось. Введение аскорбигена неполовозрелым мышам с неспецифическим энтеритом в течение 3 дней полностью прекращало диарею, продолжение введения до 10 дней способствовало улучшению количественных показателей микрофлоры кишечника [5]. В эксперименте на крысах было показано снижение гастроинтестинальной токсичности рифабутина при его сочетанном применении с аскорбигеном [4].

Цель исследования

Сравнительная оценка гепатотоксичности комбинаций ПТП, в том числе рекомендуемых для коротких курсов химиотерапии, и анализ протекторных свойств семакса и аскорбигена.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными [Европейская Конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей, Правила Надлежащей Лабораторной Практики <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/>]. Работа проведена на 60 беспородных крысах-самках массой тела 200-220 г, полученных из питомника филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «НИИНА» при температуре воздуха 18-22°C и относительной влажности 50-65% в стандартных клетках по 5 голов в каждой на стандартном пищевом рационе брикетированных

экструдированных кормов и со свободным доступом к питьевой воде.

Исследование состояло из 2 экспериментов, которые различались по комбинации ПТП и модификатору токсичности (табл. 1). В каждом опыте крыс делили на 3 группы (контрольная и 2 опытные) по 10 животных в каждой. Крысы контрольных групп (К1 и К2) получали перорально 1%-ный крахмальный гель в течение 14 дней. Во всех опытных группах взвеси из пяти препаратов готовили перед введением таким образом, чтобы в конечной смеси содержалась доза каждого, необходимая для введения крысе. Взвесь препаратов в 1%-ном крахмальном геле вводили перорально ежедневно в течение 14 суток. Дозы ПТП соответствовали терапевтическим дозам для человека в пересчете для крыс с использованием коэффициента поверхности тела. Крысам вторых опытных групп за 30 минут до получения смеси ПТП вводили модификатор токсичности: в первом эксперименте – капли семакс (АО «ИНПЦ «Пептоген», Россия) в дозе 50 мкг/кг для человека, во втором эксперименте – препарат аскорбиген (экспериментальный препарат из лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА»).

На протяжении исследования ежедневно проводили оценку состояния и поведения животных. На 2-е сутки после последнего введения препаратов у крыс брали кровь для биохимического исследования и выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. Функциональную активность печени оценивали по величине следующих показателей: АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, общий белок, определенных с помощью автоматического биохимического анализатора ChemWell (Awareness Technology, США). При вскрытии животных макроскопически оценивали состояние печени, желудка и кишечника, определяли массовый коэффициент печени (отношение массы органа к массе тела). Участки печени, желудка, всех отделов кишечника для патоморфологического исследования фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Гистологические препараты готовили по стандартной методике, короткие серии срезов окрашивали

Таблица 1. Дизайн экспериментов (№ 1 и № 2)

Table 1. Design of experiments (No. 1 and 2)

№	Опытная группа, количество крыс, (n)	Схема ПТП, разовые дозы (мг/кг)	Модификатор, разовая доза (мг/кг), путь введения	Контрольная группа, (n)
1	1.1 (n=10)	Mxf(36) Lzd(54) Pto(90) Cs(90) Z(250)	–	К1, (n=10) крахмальный гель 1%
	1.2 (n=10)	Mxf(36) Lzd(54) Pto(90) Cs(90) Z(250)	семакс раствор 0,1%, 0,2 мг/кг интраназально	
2	2.1 (n=10)	Mxf(36) Lzd(54) Pto(90) Bdq(36) Cfz(27)	–	К2, (n=10) крахмальный гель 1%
	2.2 (n=10)	Mxf(36) Lzd(54) Pto(90) Bdq(36) Cfz(27)	аскорбиген раствор 4%, 100 мг/кг перорально	

Таблица 2. Градация интенсивности патологических изменений в печени крыс

Table 2. Gradation of pathological changes intensity in the liver of rats

Патологические изменения	Градация интенсивности изменений (в баллах)
Вакуольная дистрофия очаговая	1
Вакуольная дистрофия тотальная	3
Баллонная дистрофия очаговая	2
Баллонная дистрофия тотальная	6
Мелкие микронекрозы единичные	3
Мелкие микронекрозы множественные	6
Крупные микронекрозы единичные	4
Крупные микронекрозы множественные	8

гематоксилин-эозином и подвергали световой микроскопии при увеличении $\times 10$. Дополнительно патоморфологическую картину печени оценивали по полуколичественной шкале: каждый патологический признак ранжировали по степени его выраженности (табл. 2).

В каждом гистологическом препарате подсчитывали частоту встречаемости каждого признака и степень его выраженности. Сумма баллов соответствовала степени выраженности патологических изменений в печени.

Статистическую обработку количественных данных проводили по критерию t Фишера-Стьюдента, предварительно проверив на нормальность распределения, при помощи компьютерных программ StatPlus 2006 и Microsoft Excel. Для всех изученных показателей были подсчитаны среднее арифметическое и ошибка средней арифметической ($M+m$). Различия определяли как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Таблица 3. Биохимические показатели сыворотки крови крыс

Table 3. Blood serum biochemistry in rats

Группа	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Билирубин общий (мкмоль/л)	Билирубин прямой (мкмоль/л)
Эксперимент 1				
Контроль, К1	44,9 \pm 2,6	138,1 \pm 14,2	1,74 \pm 0,14	1,2 \pm 0,10
Опытная 1.1	*61,6 \pm 4,4	*198,2 \pm 11,6	*2,11 \pm 0,15	1,22 \pm 0,06
Опытная 1.2 (ПТП+семакс)	50,4 \pm 9,0	167,6 \pm 9,9	1,75 \pm 0,20	1,13 \pm 0,04
Эксперимент 2				
Контроль, К2	46,1 \pm 9,8	142,0 \pm 21,0	1,83 \pm 0,85	1,20 \pm 0,41
Опытная 2.1	*74,2 \pm 17,2	*237,6 \pm 59,8	1,95 \pm 0,83	1,28 \pm 0,21
Опытная 2.2 (ПТП+аскорбиген)	59,10 \pm 14,0	188,2 \pm 32,3	1,58 \pm 0,80	1,23 \pm 0,76

*различия с контрольной группой значимы, $p \leq 0,05$

*Differences from Control Group are significant, $p \leq 0.05$

1. Результаты биохимического исследования крови крыс

При биохимических исследованиях функционального состояния печени в экспериментах 1 и 2 у крыс опытных групп 1.1 и 2.1 по сравнению с соответствующими контрольными группами было выявлено статистически значимое повышение уровня активности трансаминаз, а в группе 1.1 еще и уровня общего билирубина. По другим показателям (прямой билирубин, щелочная фосфатаза, общий белок) различия с контрольными группами были незначимыми. У крыс из опытных групп 1.2 и 2.2, получавших ПТП и модификаторы токсичности, отклонений показателей от контролей не было (табл. 3).

2. Результаты исследования массовых коэффициентов печени

В эксперименте 1 массовые коэффициенты печени крыс обеих опытных групп не отличались от контроля (табл. 4). В эксперименте 2 в опытной группе 2.1 было увеличение массового коэффициента печени, однако использование аскорбигена способствовало его снижению до уровня контроля.

Таблица 4. Массовые коэффициенты печени крыс

Table 4. Weight coefficients of the rat livers

Эксперимент №, (модификатор)	массовый коэффициент печени крыс в группах		
	К1	Опытная 1.1	Опытная 1.2
1 (семакс)	3,58 \pm 0,59	3,96 \pm 0,38	3,95 \pm 0,28
2 (аскорбиген)	К2	Опытная 2.1	Опытная 2.2
	2,68 \pm 0,13	3,24 \pm 0,37*	2,91 \pm 0,18

*различия с контролем значимы, $p \leq 0,05$

*Differences from Control Group are significant, $p \leq 0.05$

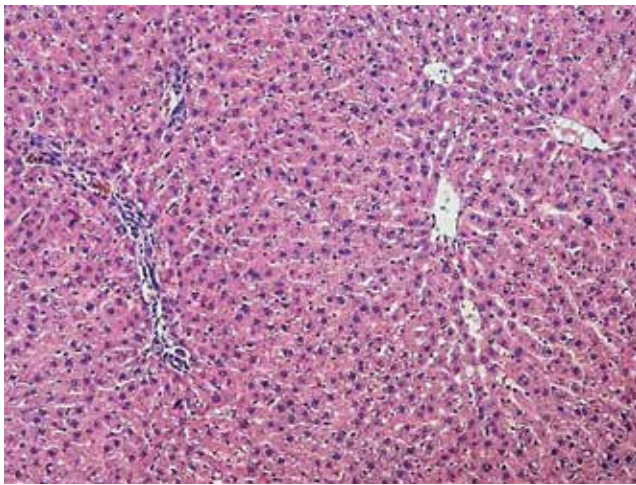


Рис. 1. Печень крысы. Контроль. $\times 10$, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 1. The liver of the rat. Control sample. $\times 10$, staining with hematoxylin-eosin

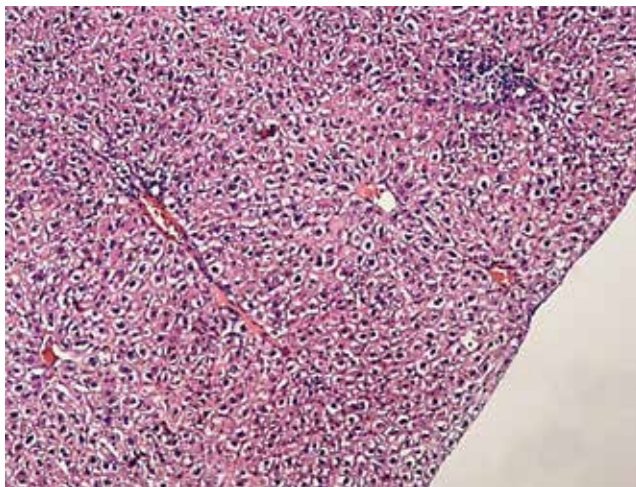


Рис. 2. Печень крысы, получавшей Mxf Lzd Pto Cs Z. Тотальная баллонная дистрофия гепатоцитов. Очаг микронекроза. $\times 10$, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 2. Liver of a rat receiving Mxf Lzd Pto Cs Z. Total ballooning degeneration of hepatocytes. Micronecrosis focus. $\times 10$, staining with hematoxylin-eosin

3. Результаты патоморфологического исследования печени

3.1. Результаты патоморфологического исследования печени крыс в эксперименте 1

В печени животных контрольной группы был отмечен слабый отек вокруг единичных центральных вен, в остальном – структура печени без особенностей (рис. 1).

У большинства животных опытной группы 1.1 были выявлены очаги вакуольной дистрофии гепатоцитов различных размеров и степени выраженности, вплоть до баллонной дистрофии. У 4 из 5 крыс была зарегистрирована тотальная баллонная

дистрофия гепатоцитов (рис. 2). Вблизи триад определялись множественные микронекрозы разных размеров.

В печени крыс опытной группы 1.2 были также обнаружены очаги вакуольной дистрофии разных размеров вокруг триад и центральных вен, единичные мелкие микронекрозы. На фоне вакуольной дистрофии встречались небольшие группы клеток в состоянии баллонной дистрофии. У 2 из 5 животных была отмечена тотальная баллонная дистрофия. У других 2 крыс структура печени не отличалась от таковой в контрольной группе.

Для полуколичественной оценки частоту выявления каждого патологического признака в гистологических препаратах печени крыс (табл. 5) умножали на показатель градации интенсивности (табл. 2), затем суммировали эти данные для получения общего балла для каждой группы. В группе 1.1 общий балл составил 86, в группе 1.2 – 35.

Таблица 5. Выраженность патологических изменений в печени крыс опытных групп в эксперименте 1

Table 5. Severity of pathological changes in the liver of rats of experimental groups in Experiment 1

Патологический признак, степень распространенности	Частота выявления признака	
	Группа 1.1	Группа 1.2
Вакуольная дистрофия:		
очаговая	2	5
тотальная	3	1
Баллонная дистрофия:		
очаговая	2	0
тотальная	4	2
Мелкие микронекрозы:		
единичные	1	1
множественные	4	2
Крупные микронекрозы:		
единичные	3	0
множественные	1	0

3.2. Результаты патоморфологического исследования печени крыс в эксперименте 2

В печени животных контрольной группы патологические признаки не обнаружены. В опытной группе 2.1 у 1 из 5 животных был отмечен умеренный отек вокруг центральных вен, еще у 1 – отек был выражен. У 4 крыс были обнаружены мелкие множественные очаги микронекроза в различных зонах (рис. 3).

У 1 животного был найден крупный очаг микронекроза под капсулой органа, у 1 крысы – очаги вакуольной дистрофии разных размеров вблизи триад, между триадами и центральными венами. В опытной группе 2.2 у 2 из 5 животных были найдены единичные и множественные микронекрозы вблизи триад, у 3 из 5 – структура печени не отличалась от контроля. При полуколичественной оценке патологических признаков в печени крыс с учетом

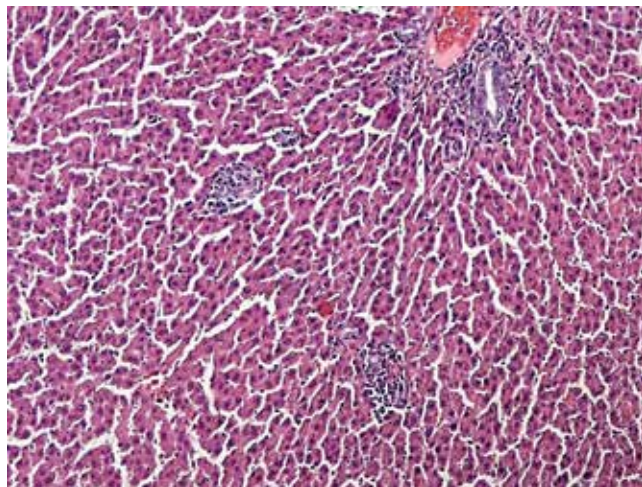


Рис. 3. Печень крысы из группы 2.1, получавшей Mxf Lzd Pto Bdq Cfz. Множественные мелкие очаги некроза гепатоцитов. $\times 10$, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 3. The liver of rat from Group 2.1 receiving Mxf Lzd Pto Bdq Cfz. Multiple small foci of hepatocyte necrosis. $\times 10$, staining with hematoxylin-eosin

Таблица 6. Выраженность патологических изменений в печени крыс опытных групп в эксперименте 2

Table 6. Severity of pathological changes in the liver of rats of experimental groups in Experiment 2

Патологический признак, степень распространенности	Частота выявления признака	
	Группа 2.1	Группа 2.2
Вакуольная дистрофия: очаговая тотальная	1 0	0 0
Баллонная дистрофия: очаговая тотальная	0 0	0 0
Мелкие микронекрозы: единичные множественные	0 4	1 1
Крупные микронекрозы: единичные множественные	3 1	0 0

их выраженности и распространенности (табл. 6) суммарный балл в группе 2.1 составил 45, в группе 2.2 – 9 баллов.

4. Сравнение гепатотоксичности комбинаций ПТП и гепатопротекторного потенциала семакса и аскорбигена

При анализе биохимических показателей печени крыс опытной группы 1.1, получавших Mxf Lzd PtoCsZ, установлено достоверное, но не резко выраженное по сравнению с контрольной группой K1, повышение активности АЛТ (на 37,2%), АСТ (на 43,5%) и содержания общего билирубина (на 21,3%), что, вероятно, обусловлено присутствием в комбинации наиболее гепатотоксичных

препаратов Pto и Z [15]. Функциональные изменения печени сочетались с морфологическими проявлениями в виде белковой дистрофии разной степени выраженности, вплоть до баллонной, и микронекрозами, преимущественно – мелкими множественными. Суммарный индекс поражения составил 86 баллов. При применении семакса (опытная группа 1.2) наблюдалась нормализация биохимических показателей и снижение в 2,5 раза выраженности патологических изменений в ткани печени, причем у 2 крыс картина печени соответствовала контролю. Гепатопротекторный эффект семакса может быть обусловлен антицитолитическими и антиоксидантными свойствами и его способностью ускорять репарацию клеточных повреждений [13].

У крыс из группы 2.1, получавших Mxf Lzd Pto Bdq Cfz, активность АЛТ повысилась на 61%, а АСТ – на 67,3% от уровня контрольных показателей, что приблизительно в 1,5–2 раза выше, чем у животных группы 1.1, получавших первую комбинацию, что, по-видимому, связано с наличием в составе схемы бедаквилина. Подтверждением этого предположения могут служить данные Wu J., et. al. [19], которые методом сетевой фармакологии предсказали наличие 76 потенциальных целей для повреждения печени, связанных с бедаквилином. Для клофазимина также характерна гепатотоксичность, которая может приводить к увеличению печени, что подтвердилось увеличением массового коэффициента печени крыс. Функциональные изменения печени сочетались с морфологическими проявлениями в виде очагов микронекроза, преимущественно мелких, множественных в различных зонах. Суммарный индекс поражения составил 45 баллов.

При применении использования аскорбигена наблюдалась нормализация биохимических показателей и снижение в 5 раз выраженности патологических изменений в ткани печени, причем у 3 из 5 крыс картина печени соответствовала контролю. Суммарный индекс поражения печени при использовании в качестве модификатора токсичности аскорбиген составил 9 баллов. Гепатопротекторный эффект аскорбигена может быть обусловлен антиоксидантными и антитоксическими свойствами [14, 18].

Влияние клофазимина на желудочно-кишечный тракт играет не меньшую роль в реализации переносимости противотуберкулезной терапии [1]. В нашем эксперименте введение крысам комбинации, включающей Cfz, приводило к глубокой очаговой атрофии слизистой оболочки желудка, которая выражалась в ее истончении и замещении железистого эпителия покровно-ямочным по сравнению с группой контроля (рис. 4, 5).

В железах были отмечены уменьшение количества главных клеток и деструкция обкладочных клеток в области тела желез.

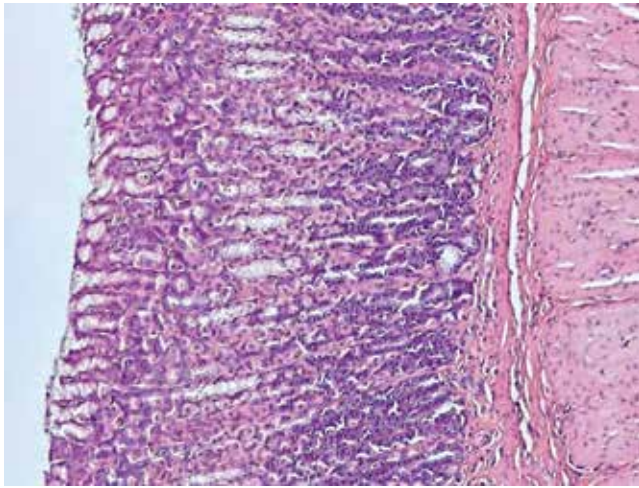


Рис. 4. Желудок крысы. Контроль. $\times 10$, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 4. The stomach of a rat. Control sample. $\times 10$, staining with hematoxylin-eosin

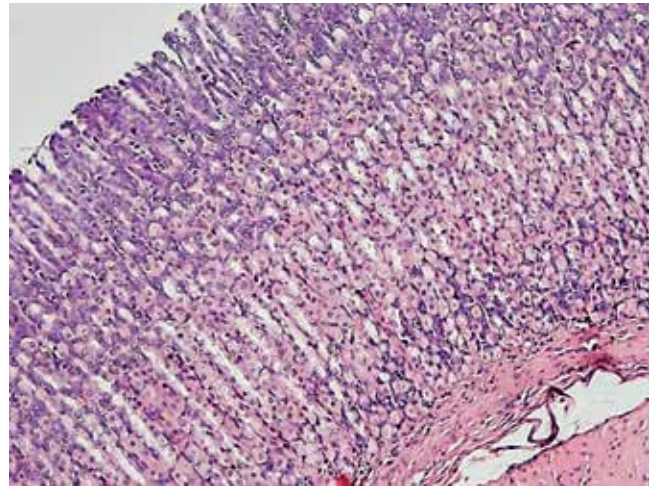


Рис. 6. Желудок крысы, получавшей Mxf Lzd Pto Bdq Cfz и аскорбиген. Умеренная атрофия слизистой оболочки. $\times 10$, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 6. The stomach of a rat receiving Mxf Lzd Pto Bdq Cfz and ascorbigen. Moderate atrophy of the mucous membrane. $\times 10$, staining with hematoxylin-eosin

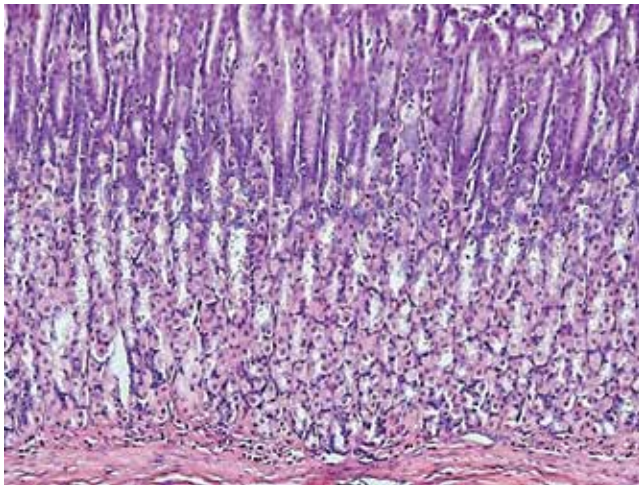


Рис. 5. Желудок крысы, получавшей Mxf Lzd Pto Bdq Cfz. Глубокая атрофия слизистой оболочки. $\times 10$, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 5. The stomach of a rat receiving Mxf Lzd Pto Bdq Cfz. Profound atrophy of the mucous membrane. $\times 10$, staining with hematoxylin-eosin

У животных, получавших комплекс ПТП в сочетании с аскорбигеном, была выявлена умеренная очаговая атрофия слизистой оболочки желудка с замещением его на отдельных участках покровно-ямочным эпителием (рис. 6).

Избыток обкладочных клеток в области дна и тела желез был менее выражен по сравнению

с животными, получавшими только ПТП. Просвет тонкой и толстой кишки у животных, получавших комбинацию Mxf, Lzd, Pto Bdq Cfz, был резко растянут, в строме отдельных ворсин и в собственной пластинке слизистой оболочки встречались лимфогистиоцитарные инфильтраты. При сочетанном использовании ПТП с аскорбигеном структура слизистой оболочки кишечника не отличалась от контроля.

Таким образом, применение аскорбигена привело к нормализации ферментативной активности печени, улучшению морфологической структуры печени и желудочно-кишечного тракта.

Заключение

Проведенное экспериментальное исследование не выявило значительной гепатотоксичности комбинации ПТП с включением бедаквилина и клофазимина у крыс, которая купировалась применением аскорбигена: нормализовалась ферментативная активность, улучшилась морфологическая структура печени и желудочно-кишечного тракта. Показано, что гепатопротекторный потенциал семакса был менее выражен, однако он проявился при более глубоких структурных нарушениях печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Самойлова А.Г., Васильева И.А. Клиническая эффективность и безопасность клоfazимина в схемах лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью (метаанализ) // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 20-29
2. Гичев Ю.Ю. Влияние пищевых индолов на активность монооксигеназной системы печени у больных вирусными гепатитами. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – 2005, Москва.
3. Можожина Г.Н., Самойлова А.Г. Клоfazимин: история и перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70.
4. Переверзева Э.Р., Трещалин М.И., Трещалин И.Д. Аскорбиген-модификатор токсичности рифабутин // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – № 65. – С. 9-10.
5. Преображенская М.Н., Бухман В.М., Переверзева Э.Р., Королев А.М., Резникова М.И., Трещалин М.И., Трещалин И.Д., Мирчинк Е.П., Бодягин Д.А., Садовников С.В., Соснов А.В. Способ повышения неспецифической резистентности организма. – Патент РФ № 2235543 от 10 сентября 2004 г.
6. Русских А.Е., Кутузова Д.М., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 57-66.
7. Федоров В.Н., Петровский А.К., Смирнов Н.А., Федорова Т.Б. и др. Гепатопротективная активность олигопептидов, синтезированных на основе N-пролин-глицин-пролин // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 565, № 5. – С. 233-236.
8. Björnsson E.S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents // *Liver Int.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 173-178.
9. Chen Q., Hu A., Ma A., Jiang F., Xiao Y., Chen Y., Huang R., Yang T., Zhou J. Effectiveness of Prophylactic Use of Hepatoprotectants for Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Population-Based Cohort Analysis Involving 6,743 Chinese Patients // *Front Pharmacol.* – 2022. – Vol. 20, № 13. – P. 813682.
10. Dookie N., Ngema S.L., Perumal R., Naicker N., Padayatchi N., Naidoo K. The changing paradigm of drug-resistant tuberculosis treatment: successes, pitfalls, and future perspectives // *Clin Microbiol Rev.* – 2022. – № 35. – P. e0018019.
11. Esmail A., Oelofse S., Lombard C., Perumal R., Mbuthini L., Dheda K. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study) // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2022. – Vol. 205, № 10. – P. 1214-1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1779OC>
12. Huang C.K., Huang J.Y., Chang C.H., Tsai S.J., Shu C.C., Wang H.C., Chien K.L. The effect of statins on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury among patients with active tuberculosis: A cohort study // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2024. – Vol. 57, № 3. – P. 498-508.
13. Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., Shepeleva O.M., Kryukov A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Influence of ACTG4-7-PGP (Semax) on Morphofunctional State of Hepatocytes in Chronic Emotional and Painful Stress // *Bull Exp Biol Med.* – 2017. – Vol. 163, № 1. – P. 105-108.
14. Kravchenko L.V., Avren'eva L.I., Guseva G.V., Posdnyakov A.L., Tutel'yan V.A. Effect of nutritional indoles on activity of xenobiotic metabolism enzymes and T-2 toxicity in rats // *Bull Exp Biol Med.* – 2001. – Vol. 131, № 6. – P. 544-547.
15. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Menzies D. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 383-394.
16. Lebedeva I.S., Panikratova Ya.R., Sokolov O.Yu., Kupriyanov D.A., Rumshiskaya A.D., Kost N. V., Myasoedov N.F. Effects of Semax on the Default Mode Network of the Brain // *Bull Exp Biol Med.* – 2018. – Vol. 165, № 5. – P. 653-656.
17. Song L., Zhang Y., Sun F., Lan Y., Tong J., Ge S., Feng Z., Li R., Yu H., Li Y., Zhang W. Assessing hepatotoxicity in novel and standard short regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: Insights from the TB-TRUST and TB-TRUST-plus trials // *Int J Infect Dis.* – 2024. – № 148. – P. 107230.
18. Tai A., Fukunaga K., Ohno A., Ito H. Antioxidative properties of ascorbigen in using multiple antioxidant assays // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2014. – Vol. 78, № 10. – P. 1723-1730.
19. Wu J., Pan H., Shen L., Zhao M. Assessing the safety of bedaquiline: insight from adverse event reporting system analysis // *Front Pharmacol.* – 2024. – № 15. – P. 1382441.
20. Xu L., Zhang F., Xu C., Liu K.G., Wu W., Tian Y.X. Is the Prophylactic Use of Hepatoprotectants Necessary in Anti-Tuberculosis Treatment? // *Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 62, № 5. – P. 269-278.

REFERENCES

1. Gayda A.I., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Clinical efficacy and safety of clofazimine in treatment regimens for drug resistant tuberculosis (meta-analysis). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 20-29. (In Russ.)
2. Gichev Yu.Yu. *Vliyaniye pishchevykh indolov na aktivnost monoooksigenaznoy sistemy pecheni u bolnykh virusnymi gepatitami. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [The effect of dietary indoles on the activity of the liver monoxygenase system in viral hepatitis patients. Synopsis of Cand. Diss.]. 2005, Moscow.
3. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 64-70. (In Russ.)
4. Pereverzeva E.R., Treschalin M.I., Treschalin I.D. Ascorbigen as a rifabutin toxicity modifier. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2020, no. 65, pp. 9-10. (In Russ.)
5. Preobrazhenskaya M.N., Bukhman V.M., Pereverzeva E.R., Korolev A.M., Reznikova M.I., Treschalin M.I., Treschalin I.D., Mirchink E.P., Bodyagin D.A., Sadovnikov S.V., Sosnov A.V. *Sposob povysheniya nespecificheskoy rezistentnosti organizma.* [A method for increasing the body's nonspecific resistance]. Patent no. 2235543 as of September 10, 2004.
6. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57-66. (In Russ.)
7. Fedorov V.N., Petrovskiy A.K., Smirnov N.A., Fedorova T.B. et al. Hepatoprotective activity of oligopeptides synthesized on the basis of N-proline-glycine-proline. *Meditsinskiy Almanakh*, 2018, vol. 565, no. 5, pp. 233-236. (In Russ.)
8. Björnsson E.S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int.*, 2017, vol. 37, no. 2, pp. 173-178.
9. Chen Q., Hu A., Ma A., Jiang F., Xiao Y., Chen Y., Huang R., Yang T., Zhou J. Effectiveness of prophylactic use of hepatoprotectants for tuberculosis drug-induced liver injury: a population-based cohort analysis involving 6,743 Chinese Patients. *Front. Pharmacol.*, 2022, vol. 20, no. 13, pp. 813682.
10. Dookie N., Ngema S.L., Perumal R., Naicker N., Padayatchi N., Naidoo K. The changing paradigm of drug-resistant tuberculosis treatment: successes, pitfalls, and future perspectives. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2022, no. 35, pp. e0018019.
11. Esmail A., Oelofse S., Lombard C., Perumal R., Mbuthini L., Dheda K. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NExT Study). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2022, vol. 205, no. 10, pp. 1214-1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1779OC>
12. Huang C.K., Huang J.Y., Chang C.H., Tsai S.J., Shu C.C., Wang H.C., Chien K.L. The effect of statins on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury among patients with active tuberculosis: a cohort study. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2024, vol. 57, no. 3, pp. 498-508.
13. Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., Shepeleva O.M., Kryukov A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Influence of ACTG4-7-PGP (Semax) on morphofunctional state of hepatocytes in chronic emotional and painful stress. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2017, vol. 163, no. 1, pp. 105-108.
14. Kravchenko L.V., Avren'eva L.I., Guseva G.V., Posdnyakov A.L., Tutel'yan V.A. Effect of nutritional indoles on activity of xenobiotic metabolism enzymes and T-2 toxicity in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2001, vol. 131, no. 6, pp. 544-547.
15. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Menzies D. Collaborative group for the meta-analysis of individual patient data in mdr-tb treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 383-394.
16. Lebedeva I.S., Panikratova Ya.R., Sokolov O.Yu., Kupriyanov D.A., Rumshiskaya A.D., Kost N. V., Myasoedov N.F. Effects of semax on the default mode network of the brain. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2018, vol. 165, no. 5, pp. 653-656.
17. Song L., Zhang Y., Sun F., Lan Y., Tong J., Ge S., Feng Z., Li R., Yu H., Li Y., Zhang W. Assessing hepatotoxicity in novel and standard short regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: Insights from the TB-TRUST and TB-TRUST-plus trials. *Int. J. Infect. Dis.*, 2024, no. 148, pp. 107230.
18. Tai A., Fukunaga K., Ohno A., Ito H. Antioxidative properties of ascorbigen in using multiple antioxidant assays. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2014, vol. 78, no. 10, pp. 1723-1730.
19. Wu J., Pan H., Shen L., Zhao M. Assessing the safety of bedaquiline: insight from adverse event reporting system analysis. *Front. Pharmacol.*, 2024, no. 15, pp. 1382441.
20. Xu L., Zhang F., Xu C., Liu K.G., Wu W., Tian Y.X. Is the prophylactic use of hepatoprotectants necessary in anti-tuberculosis treatment? *Chemotherapy*, 2017, vol. 62, no. 5, pp. 269-278.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
(НИИНА)
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1
Тел.: +7 (499) 246-99-80

Язерян София Георгиевна

Аспирант
E-mail: sofiya.yazeryan@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Полозкова Василиса Антоновна

К. б. н., научный сотрудник
E-mail: vasilisa2006@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

Трещалин Михаил Иванович

К. б. н., научный сотрудник
E-mail: funky@beatween.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5652-8686>

Переверзева Элеонора Рафаиловна

Д. б. н., главный научный сотрудник
E-mail: pereverzeva-ella@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. +7 (495) 631-15-15

Можокина Галина Николаевна

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

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:

G.F. Gause Research Institute for Development
of New Antibiotics
11 Bd. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119021
Phone: +7 (499) 246-99-80

Sophia G. Yazeryan

Post-Graduate Student
Email: sofiya.yazeryan@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Vasilisa A. Polozkova

Candidate of Biological Sciences, Researcher
Email: vasilisa2006@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

Mikhail I. Treshalin

Candidate of Biological Sciences, Researcher
Email: funky@beatween.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5652-8686>

Eleonora R. Pereverzeva

Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher
Email: pereverzeva-ella@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory
of Immunopathology and Immunodiagnosics of Tuberculosis
Infection, Leading Researcher of Pharmacology
and Chemotherapy Laboratory, G.F. Gause Research Institute
for Development of New Antibiotics
Email: mojokina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Anastasiya G. Samoilova

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

Поступила 19.01.2025

Submitted as of 19.01.2025



Опыт двухэтапного эндопротезирования коленного сустава при туберкулезном и неспецифическом гоните

В.С. ЗУБИКОВ, И.А. ГЕРАСИМОВ, Е.О. ПЕРЕЦМАНАС

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка применения двухэтапного эндопротезирования при лечении деструктивной формы септического гонита туберкулезной и неспецифической этиологии, включая ВИЧ-позитивных пациентов.

Материалы и методы. В исследование вошли 15 пациентов с деструктивной формой септического гонита как неспецифической или/и туберкулезной этиологии, которым проводилось хирургическое лечение. У 7/15 (46,67%) пациентов была туберкулезная этиология заболевания, у 8 (53,33%) – неспецифическая, ВИЧ-позитивный статус имели 5/15 (33,33%) пациентов. У пациентов планировалось двухэтапное эндопротезирование с использованием цементных артикулирующих спейсеров, насыщенных антимикробными препаратами по лекарственной чувствительности возбудителя. У 10 пациентов (66,67%) выполнен полный цикл двухэтапного эндопротезирования, в 5 случаях (33,33%) – только первый этап.

Результаты. Во всех 15 случаях у пациентов получена стойкая эрадикация инфекции. У 10 пациентов, закончивших весь цикл хирургического лечения, по шкале KSS получено статистически значимое улучшение показателей с $35,4 \pm 15,4$ до $78,2 \pm 15,1$ ($p < 0,05$), сроки наблюдения – от 1 года до 14 лет. Не отмечено значимого влияния ВИЧ-инфекции на полученные результаты лечения.

Ключевые слова: септический гонит, туберкулезный артрит, двухэтапный метод эндопротезирования, цементные спейсеры.

Для цитирования: Зубиков В.С., Герасимов И.А., Перецманас Е.О. Опыт двухэтапного эндопротезирования коленного сустава при туберкулезном и неспецифическом гоните // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 58–65. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-58-65>

Two-Stage Knee Arthroplasty in Tuberculous and Non-Specific Gonitis

V.S. ZUBIKOV, I.A. GERASIMOV, E.O. PERETSMANAS

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the use of two-stage arthroplasty in the treatment of a destructive form of septic gonitis of tuberculous and non-specific etiology including HIV-positive patients.

Subjects and Methods. 15 patients with a destructive form of septic gonitis of both non-specific and tuberculous etiology were enrolled in the study, all those patients underwent surgical treatment. In 7/15 (46.67%) patients, the disease was caused by *M. tuberculosis*, in 8 (53.33%) it was a non-specific disease, and 5/15 (33.33%) patients were HIV-positive. The patients were planned to undergo a two-stage endoprosthetics using cemented articulating spacers saturated with antimicrobial drugs, according to the drug susceptibility of the pathogen. 10 patients (66.67%) underwent a full cycle of two-stage endoprosthetics, and 5 cases (33.33%) underwent the first stage only.

Results. In all 15 cases, sustained eradication of the infection was achieved. In 10 patients who completed the entire cycle of surgical treatment, a statistically significant improvement in the KSS scores was obtained from 35.4 ± 15.4 to 78.2 ± 15.1 ($p < 0.05$), the observation period ranged from 1 year to 14 years. No significant impact of HIV infection on the treatment results was observed.

Key words: Septic gonitis, tuberculous arthritis, two-stage method of endoprosthetics, cemented spacers.

For citation: Zubikov V.S., Gerasimov I.A., Peretsmanas E.O. Two-stage knee arthroplasty in tuberculous and non-specific gonitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 58–65. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-58-65>

Для корреспонденции:
Зубиков Владимир Сергеевич
E-mail: zubikovladimir@gmail.com

Correspondence:
Vladimir S. Zubikov
Email: zubikovladimir@gmail.com

Введение

Эндопротезирование коленного сустава в условиях существующей или имевшейся ранее локальной инфекции представляет серьезную проблему из-за риска реактивации инфекции в области установленного импланта. Необходимость установки эндопротеза в хирургически saniрованный очаг инфекции возникает в двух ситуациях: перипротезная инфекция искусственного сустава или септический гонит. В обеих ситуациях для снижения риска возникновения или рецидива инфекции в области установленного имплантата применяется метод двухэтапного эндопротезирования сустава с использованием спейсера из полиметилметакрилового цемента, насыщенного антимикробным препаратом. Указанный метод хорошо изучен при перипротезной инфекции коленного сустава и в значительно меньшей степени – при септическом гоните, когда имеет место инфекция нативного сустава. На наш взгляд, «перипротезную инфекцию» и «септический артрит», несмотря на схожесть современных подходов к лечению, есть основания рассматривать как отдельные нозологические формы. Так, в зарубежной литературе для них уже используется разная терминология. Перипротезная инфекция обозначается как PJI (prosthetic joint infection), а инфекционный или септический артрит – как SA (septic arthritis) [10, 11, 22]. Также в доступной литературе нами не найдено публикаций, объединяющих проблемы хирургического лечения этих двух заболеваний в одном оценочном ряду. Очевидно, что подходы к двухэтапному эндопротезированию коленного сустава в ситуации «перипротезной инфекции» и «септического артрита» должны отличаться в связи с существующей разницей в клинико-морфологических характеристиках, особенно на первом этапе, при установке артикулирующего цементного спейсера, насыщенного антимикробным препаратом.

В системных ревью, опубликованных в зарубежной печати, методике двухэтапной артропластики при септическом артрите коленного сустава дается высокая оценка [16, 24]. Некоторыми авторами также подчеркивается безальтернативность применению двухэтапной артропластики при септическом артрите [12]. По поводу возможных сроков установки эндопротеза после перенесенного септического гонита в литературе нет однозначного мнения, но подчеркивается, что активность инфекционного процесса часто остается неясной и трудноопределяемой [15], что может неблагоприятно сказаться на результатах эндопротезирования [19, 21]. Количество публикаций по проблеме двухэтапного эндопротезирования при септическом гоните невелико и принадлежит ограниченному кругу авторов, хотя география работ достаточно широка (табл. 1).

В доступной литературе описан лишь единственный случай применения двухэтапного метода лечения при септическом гоните туберкулезной этиологии, где

Таблица 1. Использование метода двухэтапного эндопротезирования коленного сустава при септическом гоните в мировой практике (по данным литературы)

Table 1. The use of the two-stage knee arthroplasty for septic gonitis in a global practice (according to literature data)

Авторы	Год публикации	Страна	Число случаев
Nazarian D.G. и соавт. [12]	2003	США	14
Bauer T. и соавт. [5]	2010	Франция	17
Shaikh A. A. и соавт. [22]	2014	Южная Корея	13
Yi C. и соавт. [24]	2015	Китай	17
Зубиков В.С. и соавт. [1]	2019	Россия	6
Ху С. И соавт. [23]	2019	Китай	19
Kunze K.N. и соавт. [9]	2020	США	30
Ni M. и соавт. [13]	2020	Китай	23
Pietsch M. соавт. [15]	2021	Австрия	16
Russo A. и соавт. [18]	2021	Италия	22
Russo A. и соавт. [20]	2024	Италия	53
Кокорин Н.А. и соавт. [2]	2024	Россия	31

туберкулез сустава был выявлен случайно при исследовании операционного материала, а ведущим диагнозом до операции был «вилондулярный синовит» [21].

Цель исследования

Оценка эффективности методики двухэтапного эндопротезирования при лечении деструктивной формы септического гонита туберкулезной или неспецифической этиологии, включая ВИЧ-позитивных пациентов.

Материалы и методы

Проведено когортное проспективное моноцентровое исследование, включающее оценку результатов хирургического лечения 15 пациентов с деструктивной формой септического гонита неспецифической или туберкулезной этиологии в активной фазе. В исследование были включены пациенты, которым проводилось хирургическое лечение с применением двухэтапной методики эндопротезирования коленного сустава с использованием на первом этапе артикулирующих спейсеров, изготовленных из костного цемента, насыщенного антимикробным препаратом. Выбор этого препарата осуществлялся в соответствии с результатами определения лекарственной чувствительности выделенного инфекционного агента. При туберкулезной этиологии гонита для насыщения костного цемента подбирали препарат, входящий в схему химиотерапии у данного пациента. Результаты оценивали клинически и лабораторно, подтверждая факт

эрадикации инфекции функционально, используя шкалу KSS (Knee Society Score). Все операции выполнены одной группой хирургов за период с 2010 по март 2024 гг.

Возраст пациентов на момент начала хирургического лечения составлял от 41 до 68 лет, средний показатель $54 \pm 6,2$ года. Преобладали пациенты мужского пола – 11/15 (73,3%).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. У 7/15 (46,67%) пациентов была туберкулезная этиология заболевания, у 8 (53,33%) – неспецифическая. Имели ВИЧ-положительный статус 5/15 (33,33%) пациентов: 3 (20%) – с туберкулезным гонитом, 2 (13,33%) – с неспецифическим. У всех ВИЧ-положительных пациентов была 4Б стадия ВИЧ-инфекции в фазе ремиссии на фоне антиретровирусной терапии. Вирусная нагрузка в периферической крови к моменту операции не определялась. Уровень CD4+ лимфоцитов находился в пределах от 452 до 834, в среднем 614 ± 181 кл/мкл. У 14/15 (93,33%) пациентов причиной развития гонита была эндогенная инфекция с последующим гематогенным распространением. У 1 (6,67%) пациента гонит развился после огнестрельного ранения. У 5 (71,43%) из 7 пациентов с гонитом, обусловленным *Mycobacterium tuberculosis*, был генерализованный туберкулез, то есть были поражения и других систем: легкие – 4 (57,14%) случая, менингит – 1 (14,29%) случай. Еще у 1 (14,29%) пациента при туберкулезе коленного сустава был хронический псориаз гонит второго сустава.

Из 8 пациентов с неспецифическим гонитом у 2 (25%) был септический артрит тазобедренного сустава (в анамнезе), у 1 (12,5%) – хронический гепатит С, у 1 (12,5%) – сахарный диабет 2 типа.

Давность заболевания до начала хирургического лечения составила от 1 до 9 месяцев, среднее значение

$5,54 \pm 2,87$ месяца, что зависело от этиологии и характера течения инфекционного гонита. Так, при туберкулезе множественных локализаций воспалительный процесс в суставе развивался медленно и гипореактивно на фоне проводимой химиотерапии. Всем больным до начала хирургического лечения выполнялась трепанобиопсия костей коленного сустава и пункция для микробиологического, молекулярно-генетического и гистологического анализа полученных образцов. У 7/15 (46,67%) пациентов выявлен туберкулезный гонит. В 8/15 (53,33%) случаев туберкулез был исключен и диагностирован неспецифический артрит. При этом в 5/8 (62,5%) наблюдениях отмечался рост *Staphylococcus aureus* с широким спектром чувствительности к антибиотикам (MSSA); у 3/8 (37,5%) пациентов верифицировать инфекцию не удалось, так как они были консультированы уже на фоне проводимой антимикробной терапии препаратами широкого спектра действия. При этом установленный диагноз «септического гонита» не вызывал сомнений.

Применение противотуберкулезных препаратов в составе костного цемента было обосновано проведенной нами серией экспериментальных работ [3, 4]. При туберкулезе коленного сустава цементный артикулирующий спейсер насыщали: амикацином (2 случая), изониазидом+гидроксиметилхиноксалиндиоксидом (2 случая), линезолидом (2 случая), циклосерином (1 случай).

В 2018 г. совместно с Российским химико-технологическим университетом им. Д.И. Менделеева нами были выполнены экспериментальные исследования по изучению элюционных свойств циклосерина после насыщения им полиметилметакрилового (ПМА) цемента. Установлен достаточно высокий уровень выделения данного препарата из ПМА цемента в окружающую жидкую среду в течение 28 суток при температуре 37°C (рис. 1).

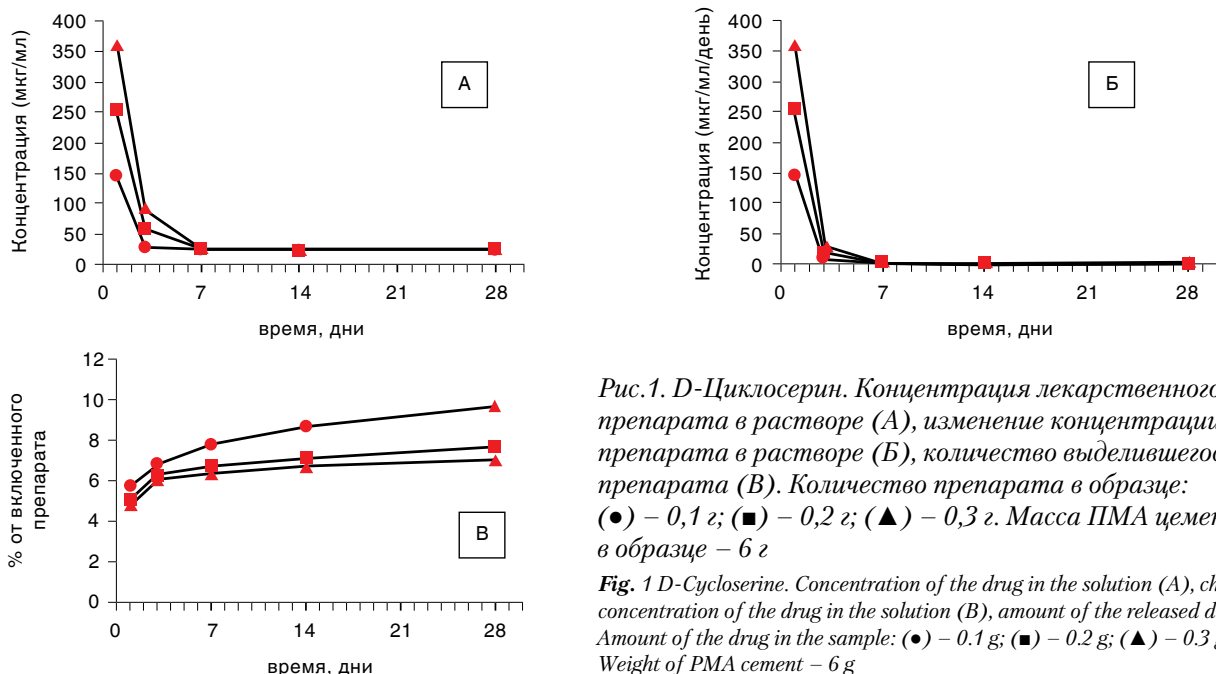


Рис. 1. D-Циклосерин. Концентрация лекарственного препарата в растворе (А), изменение концентрации препарата в растворе (Б), количество выделившегося препарата (В). Количество препарата в образце: (●) – 0,1 г; (■) – 0,2 г; (▲) – 0,3 г. Масса ПМА цемента в образце – 6 г

Fig. 1 D-Cycloserine. Concentration of the drug in the solution (A), change in concentration of the drug in the solution (B), amount of the released drug (C). Amount of the drug in the sample: (●) – 0.1 g; (■) – 0.2 g; (▲) – 0.3 g. Weight of PMA cement – 6 g

Рис. 2. Пациент X. 42 лет.
Двухэтапное эндопротезирование
при деструктивном
туберкулезном гоните:

а) фрагменты компьютерной
томографии правого коленного
сустава

б) интраоперационный вид
коленного сустава

в) рентгенограммы коленного
сустава после первого этапа
хирургического лечения,
установлен цементный
артикулирующий спейсер
с циклосерином

г) рентгенограммы
с установленным
эндопротезом после
второго этапа хирургического
лечения

Fig. 2. Patient Kh. 42 years old. Two-stage
endoprosthetics for destructive tuberculous
gonitis:

a) Fragments of computed tomography
of the right knee joint

b) Intraoperative view of the knee
joint

c) X-rays of the knee joint after the first stage of surgical treatment, a cemented articulating spacer with cycloserine was installed

d) X-rays with the endoprosthesis installed after the second stage of surgical treatment



При неспецифической этиологии гонита, в зависимости от результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, ПМА цемент при изготовлении артикулирующего спейсера насыщали: гентамицином – 6/8 (75%) случаев, ванкомицином и линезолидом – по 1 (12,5%) случаю. Цементный спейсер промышленного производства, насыщенный гентамицином, использовался только в начале выполнения работы, в 1 случае. В дальнейшем такие спейсеры нами не применялись, так как были массивными, обладали значительной толщиной, что требовало при установке их избыточной резекции костной ткани. В остальных случаях нами использовался артикулирующий цементный спейсер, который изготавливали интраоперационно. ПМА цемент насыщали антимикробным препаратом, смешивая лекарственное вещество с порошком полимера до добавления жидкого мономера.

Из 15 клинических случаев в 10 (66,67%) был выполнен полный цикл двухэтапного хирургического лечения, в 5 (33,33%) случаях выполнен только первый этап – установка цементного артикулирующего спейсера. Критериями, позволяющими осуществить проведение второго этапа хирургического лечения (удаление спейсера и установка эндопротеза), были: клинические признаки эрадикации инфекции (отсутствие воспаления в области оперированного сустава); длительное (не менее 3-х месяцев) отсутствие признаков общей интоксикации; норма-

лизация лабораторных показателей (гемоглобин и лейкоциты крови, СОЭ, С-реактивный белок); отрицательные результаты микробиологического исследования пунктата коленного сустава). Временной промежуток между этапами составил от 1,5 до 9 месяцев, среднее значение $5,1 \pm 2,9$ месяца. Длительность интервала между этапами зависела иногда и от организационных факторов.

Конструкцию эндопротеза, установленного на втором этапе хирургического лечения, выбирали в зависимости от выраженности деструктивных костных изменений в суставе и состояния связочного аппарата. При отсутствии стойкой контрактуры и глубоких костных дефектов за счет щадящей резекции суставных поверхностей и установки спейсера минимально-достаточной толщины у 4 (40,0%) пациентов из 10 удалось установить эндопротезы несвязанного типа. В 5/10 (50,0%) случаях при неблагоприятных анатомических условиях устанавливали эндопротезы полусвязанного типа с дополнительными ножками в каналах бедренной и большеберцовой костей, 1/10 (10,0%) пациенту установлен эндопротез задне-стабилизированного типа только с большеберцовой ножкой.

Как пример, приводим случай двухэтапного эндопротезирования у больного X., 42 лет, с деструктивным туберкулезным гонитом, развившимся на фоне противотуберкулезной химиотерапии фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (рис. 2). На момент



Рис. 3. Пациент Ш., 47 лет.
Двухэтапное эндопротезирование
при неспецифическом гоните
с выраженными деструктивными
изменениями:

а) внешний вид коленного сустава при
госпитализации

б) рентгенограммы коленного сустава
до начала лечения

в) интраоперационный вид
коленного сустава на первом этапе
хирургического лечения

г) рентгенограммы коленного сустава
с установленным артикулирующим спейсером (цементный спейсер промышленного производства,
насыщенный гентамицином)

д) рентгенограммы коленного сустава с установленным эндопротезом после второго этапа хирургического
лечения

Fig. 3. Patient Sch. 47 years old. Two-stage endoprosthetics for non-specific gonitis with pronounced destructive changes:

a) Appearance of the knee joint by the admission to hospital

b) X-rays of the knee joint prior to treatment

c) Intraoperative view of the knee joint at the first stage of surgical treatment

d) X-rays of the knee joint with an articulating spacer in place (a commercially produced cement spacer impregnated with gentamicin)

e) X-rays of the knee joint with an installed endoprosthesis after the second stage of surgical treatment

госпитализации пациенту был установлен диагноз: Генерализованный туберкулез. Туберкулезный правосторонний гонит, артритическая фаза 3. МБТ (-). Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе обсеменения и частичной кальцинации, МБТ (-).

Далее представлены данные по двухэтапному эндопротезированию коленного сустава у пациента Ш. с неспецифическим гонитом, осложненным сгибательной контрактурой, варусной деформацией, рубцовыми и трофическими изменениями мягких тканей (рис. 3).

Результаты

Наиболее полная оценка результатов лечения была выполнена у пациентов с завершённым циклом двухэтапного хирургического лечения (10 случаев). Во всех случаях у пациентов получен по-

ложительный итоговый результат со стойкой эрадикацией инфекции и восстановлением функции и опороспособности поражённой нижней конечности. Движения в коленном суставе улучшились или существенно восстановились у всех пациентов, при этом объём восстановленной амплитуды движений в суставе зависел от исходных клинических данных. Отмечено значительное улучшение показателей по шкале KSS после проведенного двухэтапного хирургического лечения: с $35,4 \pm 15,4$ до $78,2 \pm 15,1$ ($p < 0,05$). Сроки наблюдения за пациентами составили от 1 года до 14 лет. В 5 незавершённых случаях при выполнении только первого этапа хирургического лечения, после установки артикулирующего цементного спейсера, у всех больных отмечены клинические признаки эрадикации инфекции коленного сустава. Функциональные результаты в этой группе пациентов формально не оценивали.

Заклучение

Представленный опыт двухэтапного эндопротезирования коленного сустава с использованием цементных артикулирующих спейсеров, насыщенных антимикробными препаратами, при туберкулезном или неспецифическом гоните свидетельствует об эффективности метода, позволяющего получить стойкие положительные результаты лечения. Насыщение полиметилметакрилового цемента при изготовлении спейсера антимикробным препаратом, согласно лекарственной чувствительности инфекционного агента, позволяет добиться излечения воспаления и в дальнейшем установить эндопротез. В исследуемой когорте пациентов нами не отмечено значимое влияние ВИЧ-инфекции на полученные результаты лечения. Наш опыт применения метода двухэтапного эндопротезирования коленного сустава при септическом гоните туберкулезной и неспецифической этиологии позволяет указать на преимущество использования интраоперационно изготовленных цементных артикулирующих спейсеров по сравнению с промышленно изготовленными премоделированными образцами. Пространство для установки артикулирующего спейсера при «септическом гоните» должно быть сформировано путем резекции нативного сустава, в отличие от случаев «перипротезной инфекции», где пространство для спейсера образуется после удаления инфицированного эндопротеза. В соответствии с нашим клиническим опытом, премоделированные цементные спейсеры промышленного производства из-за их большой толщины следует использовать только

для установки на место удаленного эндопротеза. В случаях, осложненных контрактурой сустава и артрофиброзом, необходимая толщина спейсера должна быть смоделирована в ходе самой операции, для чего возможно использование компонентов из набора для эндопротезирования коленного сустава и изолирующих пленок. Наш собственный опыт по двухэтапной методике эндопротезирования коленного сустава при септическом гоните свидетельствует в пользу применения спейсера, состоящего из двух артикулирующих цементных компонентов (cement-on-cement), так как при этом формируется максимальная по площади цементная поверхность, с которой в полость сустава элюирует антимикробный препарат. В литературе есть упоминание о применении некоторыми авторами «спейсера», состоящего из металл-полимерных компонентов эндопротеза [21, 24]. На наш взгляд, антимикробная активность подобного «спейсера» ничем не отличается от первично установленного эндопротеза. Поэтому непонятно, для чего авторы используют двухэтапную методику, а не сразу устанавливают необходимый эндопротез.

При туберкулезе коленного сустава двухэтапное эндопротезирование должно осуществляться на фоне общей противотуберкулезной химиотерапии. Препараты, вводимый в ПМА цемент при изготовлении спейсера, должен входить в схему этой химиотерапии. Следует отметить, что до настоящего времени не существуют промышленных технологий насыщения ПМА цемента противотуберкулезными препаратами, поэтому на практике возможно только их интраоперационное применение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

Информированное согласие пациентов на опубликование изображений и/или информации о них в научной статье. Пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинских данных и фотографий.

Informed consent of patients for publication of images and/or information about them in a scientific article. Patients provided a written informed consent to participate in the study and to publish their medical data and photographs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубиков В.С., Перецманас Е.О., Герасимов И.А. Опыт хирургического лечения туберкулезного и неспецифического артрита методом двухэтапной артропластики с использованием артикулирующих цементных спейсеров, насыщенных антибиотиками // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 25-33.
2. Кокорин Н.А., Малюченко Л.И., Яковлев В.В., Николаев Н.С. Результат лечения первичных гонитов методом двухэтапного эндопротезирования // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2024. – Т. 18, № S1.1. – С.89.
3. Перецманас Е.О., Герасимов И.А., Зубиков В.С., Есин И.В. Применение антимикробных препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью, в составе костного цемента // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 53-55.

REFERENCES

1. Zubikov V.S., Peretsmanas E.O., Gerasimov I.A. The experience of surgical treatment of tuberculosis and non-specific arthritis with two-stage arthroplasty using articulating cement spacers saturated with antibiotics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 25-33. (In Russ.)
2. Kokorin N.A., Malyuchenko L.I., Yakovlev V.V., Nikolaev N.S. The result of treatment of primary gonitis using the two-stage endoprosthesis replacement. *Diagnosticheskaya I Interventsionnaya Radiologiya*, 2024, vol. 18, no. S1.1, pp. 89. (In Russ.)
3. Peretsmanas E.O., Gerasimov I.A., Zubikov V.S., Esin I.V. Antimicrobial agents with anti-tuberculosis activity added to bone cement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021. vol. 99, no. 9, pp. 53-55. (In Russ.)

4. Перецманас Е.О., Артыкухов А.А., Штильман М.И., Есин И.В., Зубиков В.С., Герасимов И.А. Исследование элюционных характеристик противотуберкулезных препаратов, смешанных с костным цементом // *Туберкулез и болезни легких*. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 30-35.
4. Peretsmanas E.O., Artyukhov A.A., Shtilman M.I., Esin I.V., Zubikov V.S., Gerasimov I.A. Study of the elution characteristics of anti-tuberculosis drugs mixed with bone cement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)
5. Bauer T., Lacoste S., Lhotellier L., Mamoudy P., Lortat-Jacob A., Hardy P. Arthroplasty following a septic arthritis history: a 53 cases series // *Orthop Traumatol Surg Res.* – 2010. – Vol. 96, № 8. – P. 840-843. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2010.06.009>
5. Bauer T., Lacoste S., Lhotellier L., Mamoudy P., Lortat-Jacob A., Hardy P. Arthroplasty following a septic arthritis history: a 53 cases series. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, 2010, vol. 96, no. 8, pp. 840-843. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2010.06.009>
6. Elsissy J.G., Liu J.N., Wilton P.J., Nwachuku I., Gowd A.K., Amin N.H. Bacterial septic arthritis of the adult native knee Joint: a review // *JBJS Rev.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e0059. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.19.00059>
6. Elsissy J.G., Liu J.N., Wilton P.J., Nwachuku I., Gowd A.K., Amin N.H. Bacterial septic arthritis of the adult native knee joint: a review. *JBJS Rev.*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. e0059. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.19.00059>
7. Hassan A.S., Rao A., Manadan A.M., Block J.A. Peripheral bacterial septic arthritis: review of diagnosis and management // *J Clin Rheumatol.* – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 435-442.
7. Hassan A.S., Rao A., Manadan A.M., Block J.A. Peripheral bacterial septic arthritis: review of diagnosis and management. *J. Clin. Rheumatol.*, 2017, vol. 23, no. 8, pp. 435-442.
8. Hooper J., Arora P., Kappagoda S., Huddleston J.I., Goodman S.B., Amanatullah D.F. Articulating vs static spacers for native knee infection in the setting of degenerative joint disease // *Arthroplasty Today.* – 2021. – № 8. – P. 138-144.
8. Hooper J., Arora P., Kappagoda S., Huddleston J.I., Goodman S.B., Amanatullah D.F. Articulating vs static spacers for native knee infection in the setting of degenerative joint disease. *Arthroplasty Today*, 2021, no. 8, pp. 138-144.
9. Kunze K.N., Sadauskas A.J., Kernzer B., Levine B.R. Two-stage primary arthroplasty of native hips and knees that had previously failed treatment for septic arthritis: a single-center experience // *Arthroplast Today.* – 2020. – Vol. 6, № 3. – P. 431-436. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2020.05.012>
9. Kunze K.N., Sadauskas A.J., Kernzer B., Levine B.R. Two-stage primary arthroplasty of native hips and knees that had previously failed treatment for septic arthritis: a single-center experience. *Arthroplasty Today*, 2020, vol. 6, no. 3, pp. 431-436. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2020.05.012>
10. Luo H., He C., Zhao Y., Yang G., Hong H. Outcomes of single- vs two-stage primary joint arthroplasty for septic arthritis: a systematic review and meta-analysis // *EFORT Open Rev.* – 2023. – Vol. 8, № 9. – P. 672-679.
10. Luo H., He C., Zhao Y., Yang G., Hong H. Outcomes of single- vs two-stage primary joint arthroplasty for septic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *EFORT Open Rev.*, 2023, vol. 8, no. 9, pp. 672-679.
11. Mishra A., Kumar S., Singh H.K., Panda I., Cockshott S., Tambe A. Two-Stage Primary Arthroplasty in the Infected Native Knee: A Systematic Review and Pooled Analysis // *Indian J Orthop.* – 2021. – Vol. 55, № 5. – P. 1256-1266.
11. Mishra A., Kumar S., Singh H.K., Panda I., Cockshott S., Tambe A. Two-stage primary arthroplasty in the infected native knee: a systematic review and pooled analysis. *Indian J. Orthop.*, 2021, vol. 55, no. 5, pp. 1256-1266.
12. Nazarian D.G., de Jesus D., McGuigan F., Booth R.E., Jr. A two-stage approach to primary knee arthroplasty in the infected arthritic knee // *J Arthroplasty.* – 2003. – Vol. 18, Suppl. 7. – P. 16-21. [https://doi.org/10.1016/s0883-5403\(03\)00343-7](https://doi.org/10.1016/s0883-5403(03)00343-7)
12. Nazarian D.G., de Jesus D., McGuigan F., Booth R.E., Jr. A two-stage approach to primary knee arthroplasty in the infected arthritic knee. *J. Arthroplasty*, 2003, vol. 18, suppl. 7, pp. 16-21. [https://doi.org/10.1016/s0883-5403\(03\)00343-7](https://doi.org/10.1016/s0883-5403(03)00343-7)
13. Ni M., Fu J., Deng T., et al. Clinical effects of staged joint replacement in patients with septic arthritic knee // *J Orthop Surg Res.* – 2020. – № 1. – P. 525. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-02062-1>
13. Ni M., Fu J., Deng T. et al. Clinical effects of staged joint replacement in patients with septic arthritic knee. *J. Orthop. Surg. Res.*, 2020, no. 1, pp. 525. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-02062-1>
14. Ohlmeier M., Delgado G., Calderon C.A., Hartwig C.H., Gehrke T. & Citak M. Are patients with a history of septic arthritis undergoing total knee arthroplasty at higher risk for revision surgery? A single-center study // *Journal of Arthroplasty* – 2020. Vol. 35, № 7. – P. 1857-1861.
14. Ohlmeier M., Delgado G., Calderon C.A., Hartwig C.H., Gehrke T. & Citak M. Are patients with a history of septic arthritis undergoing total knee arthroplasty at higher risk for revision surgery? A single-center study. *Journal of Arthroplasty*, 2020, vol. 35, no. 7, pp. 1857-1861.
15. Pietsch M., Hohegger M., Djahani O., et al. A two-stage approach to primary TKA using articulating antibiotic-loaded spacers improve function and eradicate infection in septic arthritic knees // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2021. – Vol. 29, № 10. – P. 3186-3194. <https://doi.org/10.1007/s00167-020-06106-1>
15. Pietsch M., Hohegger M., Djahani O. et al. A two-stage approach to primary TKA using articulating antibiotic-loaded spacers improve function and eradicate infection in septic arthritic knees. *Knee Surg. Sports. Traumatol. Arthrosc.*, 2021, vol. 29, no. 10, pp. 3186-3194. <https://doi.org/10.1007/s00167-020-06106-1>
16. Portier E., Zeller V., Kerroumi Y., Heym B., Marmor S., Chazerain P. Arthroplasty after septic arthritis of the native hip and knee: retrospective analysis of 49 joints // *J Bone Jt Infect.* – 2022. – Vol. 7, № 2. – P. 81-90.
16. Portier E., Zeller V., Kerroumi Y., Heym B., Marmor S., Chazerain P. Arthroplasty after septic arthritis of the native hip and knee: retrospective analysis of 49 joints. *J. Bone Jt. Infect.*, 2022, vol. 7, no. 2, pp. 81-90.
17. Ross J.J. Septic arthritis of native joints // *Infect Dis Clin North Am.* – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 203-218. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.001>
17. Ross J.J. Septic arthritis of native joints. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2017, vol. 31, no. 2, pp. 203-218. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.001>
18. Russo A., Cavagnaro L., Chiarlone F., Clemente A., Romagnoli S., Burastero G. Clinical outcomes and survivorship of two-stage total hip or knee arthroplasty in septic arthritis: a retrospective analysis with a minimum five-year follow-up // *Int Orthop.* – 2021. – Vol. 45, № 7. – P. 1683-1691. <https://doi.org/10.1007/s00264-021-05013-5>
18. Russo A., Cavagnaro L., Chiarlone F., Clemente A., Romagnoli S., Burastero G. Clinical outcomes and survivorship of two-stage total hip or knee arthroplasty in septic arthritis: a retrospective analysis with a minimum five-year follow-up. *Int. Orthop.*, 2021, vol. 45, no. 7, pp. 1683-1691. <https://doi.org/10.1007/s00264-021-05013-5>
19. Russo A., Cavagnaro L., Alessio-Mazzola M., Felli L., Burastero G., Formica M. Two-stage arthroplasty for septic arthritis of the hip and knee: A systematic review on infection control and clinical functional outcomes // *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma.* – 2021. – Vol. 24. – P. 101720.
19. Russo A., Cavagnaro L., Alessio-Mazzola M., Felli L., Burastero G., Formica M. Two-stage arthroplasty for septic arthritis of the hip and knee: A systematic review on infection control and clinical functional outcomes. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 2021, vol. 24, pp. 101720.
20. Russo A., Migliorini F., Giustra F., Bosco F., Massè A., Burastero G. Two-stage total joint replacement for hip or knee septic arthritis: post-traumatic etiology and difficult-to-treat infections predict poor outcomes // *Arch Orthop Trauma Surg.* – 2024. – Vol. 144, № 12. – P. 5111-5119. <https://doi.org/10.1007/s00402-024-05249-x>
20. Russo A., Migliorini F., Giustra F., Bosco F., Massè A., Burastero G. Two-stage total joint replacement for hip or knee septic arthritis: post-traumatic etiology and difficult-to-treat infections predict poor outcomes. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2024, vol. 144, no. 12, pp. 5111-5119. <https://doi.org/10.1007/s00402-024-05249-x>
21. Samade R., Voskuil R.T., Scharschmidt T.J. Two-stage TKA for tuberculosis septic arthritis of the knee masquerading as pigmented villonodular synovitis: A case report // *Knee.* – 2022. – № 38. – P. 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2022.07.003>
21. Samade R., Voskuil R.T., Scharschmidt T.J. Two-stage TKA for tuberculosis septic arthritis of the knee masquerading as pigmented villonodular synovitis: A case report. *Knee*, 2022, no. 38, pp. 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2022.07.003>
22. Shaikh A.A., Ha C.W., Park Y.G., Park Y.B. Two-stage approach to primary TKA in infected arthritic knees using intraoperatively molded articulating cement spacers // *Clin Orthop Relat Res.* – 2014. – Vol. 472, № 7. – P. 2201-2207.
22. Shaikh A.A., Ha C.W., Park Y.G., Park Y.B. Two-stage approach to primary TKA in infected arthritic knees using intraoperatively molded articulating cement spacers. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2014, vol. 472, no. 7, pp. 2201-2207.

23. Xu C., Kuo F.C., Kheir M., Li X., Chai W., Chen J.Y. Outcomes and predictors of treatment failure following two-stage total joint arthroplasty with articulating spacers for evolutive septic arthritis // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 272. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2652-7>
24. Yi C., Yiqin Z. Q., et al. Two-stage primary total knee arthroplasty with well-designed antibiotic-laden cement spacer block for infected osteoarthritic knees: the first case series from China // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 755-761. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.252.14>. E.O
23. Xu C., Kuo F.C., Kheir M., Li X., Chai W., Chen J.Y. Outcomes and predictors of treatment failure following two-stage total joint arthroplasty with articulating spacers for evolutive septic arthritis. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 272. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2652-7>
24. Yi C., Yiqin Z.Q., et al. Two-stage primary total knee arthroplasty with well-designed antibiotic-laden cement spacer block for infected osteoarthritic knees: the first case series from China. *Surg. Infect (Larchmt)*, 2015, vol. 16, no. 6, pp. 755-761. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.252.14>. E.O

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) 631-15-15

Зубиков Владимир Сергеевич

Д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник
научного отдела костно-суставной патологии
E-mail: zubikovvladimir@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2211-8400>

Герасимов Илья Александрович

К. м. н., врач-травматолог-ортопед отделения
для больных туберкулезом внелегочной локализации
E-mail: ilya-1559@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4388-155X>

Перецманас Евгений Оркович

Д. м. н., руководитель научного отдела
костно-суставной патологии
E-mail: peretsmanas58@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7140-3200>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15*

Vladimir S. Zubikov

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Research Department
of Osteoarticular Pathology
Email: zubikovvladimir@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2211-8400>*

Ilya A. Gerasimov

*Candidate of Medical Sciences, Traumatologist
and Orthopedist of Extrapulmonary Tuberculosis Department
Email: ilya-1559@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4388-155X>*

Evgeniy O. Peretsmanas

*Doctor of Medical Sciences, Head of Research Department
of Osteoarticular Pathology
Email: peretsmanas58@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7140-3200>*

Поступила 02.02.2025

Submitted as of 02.02.2025



Функциональные исходы экстраплевральной торакопластики по поводу деструктивного туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией

Г.А. ЯКОВЛЕВ¹, П.М. ИОНОВ¹, Д.В. АЛКАЗ¹, Г.М. БОЯРКИН^{1,2}, Т.С. БАСЕК^{1,2}, А.В. ЕЛЬКИН^{1,2}

¹ ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

² Спб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить у больных ВИЧ-инфекцией функциональные исходы экстраплевральной торакопластики по поводу деструктивного туберкулеза через 6 месяцев после операции.

Материалы и методы. Ретроспективно было сформированы две группы пациентов, перенесших экстраплевральную торакопластику (ЭПТ) по поводу деструктивного туберкулеза легких: в основную группу (ОГ) вошли 49 пациентов с ВИЧ-инфекцией, в группу сравнения (ГС) были выбраны 49 пациентов без ВИЧ-инфекции, сопоставимые с ОГ по возрасту, полу, распространенности туберкулеза легких. У пациентов обеих групп были оценены следующие показатели: динамика одышки, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекс Тиффно, показатели капиллярного легочного кровотока (КЛК).

Результаты. В группе ОГ операция экстраплевральной торакопластики способствовала ликвидации полости деструкции к сроку 6 месяцев у 30,6% (15/49 пациентов), прекращению бактериовыделения у 46,9% (23/49 пациентов). Эти показатели значительно не отличались от таковых у пациентов группы сравнения (с ВИЧ-отрицательным статусом). Ухудшение результатов спирометрии зафиксировано у 28,3±14,6% пациентов в ОГ и у 29,5±14,6% в ГС, $p>0,05$; КЛК сохранялся на дооперационном уровне в обеих группах. У 14 (28,6%) больных ОГ при недостаточном эффекте ЭПТ (сохранение полостей распада и бактериовыделения) выявлено существенное уменьшение степени одышки после операции без значимых изменений дооперационных показателей спирометрии. Это позволяет считать операцию ЭПТ безопасной в функциональном отношении.

Ключевые слова: экстраплевральная торакопластика, деструктивный туберкулез легких, ВИЧ-инфекция, функциональные исходы, одышка, вентиляционные нарушения, перфузионная сцинтиграфия легких.

Для цитирования: Яковлев Г.А., Ионов П.М., Алказ Д.В., Бояркин Г.М., Басек Т.С., Елькин А.В. Функциональные исходы экстраплевральной торакопластики по поводу деструктивного туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 66–73. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-66-73>

Functional Outcomes of Extrapleural Thoracoplasty in Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis and HIV

G.A. YAKOVLEV¹, P.M. IONOV¹, D.V. ALKAZ¹, G.M. BOYARKIN^{1,2}, T.S. BASEK^{1,2}, A.V. ELKIN¹

¹ North-Western State Medical University Named after I.I. Mechnikov, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

² City Tuberculosis Hospital no. 2, St. Petersburg Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the functional outcomes of extrapleural thoracoplasty among patients with destructive tuberculosis and comorbid human immunodeficiency virus (HIV) 6 months after the performed surgery.

Subjects and Methods. 49 HIV/TB co-infected patients were subjected to a retrospective study 6 months after the extrapleural thoracoplasty. A control group comprised similar 49 patients with destructive pulmonary tuberculosis but without HIV infection. The following functional characteristics were analyzed: dynamics of dyspnea, vital capacity of lungs (VC), forced expiratory volume of the air exhaled in the first second (FEV1), the Tiffeneau-Pinelli index and indicators of the pulmonary capillary blood flow (PCB).

Results. In MG, extrapleural thoracoplasty contributed to the healing of cavities by 6 months in 30.6% (15/49 patients) and sputum conversion in 46.9% (23/49 patients). Those parameters did not differ significantly from those in patients from Comparison Group (with HIV-negative status). Deterioration of spirometry results was recorded in 28.3±14.6% of patients in MG and 29.5±14.6% in CG, $p>0.05$; PCB remained at the preoperative level in both groups. A subgroup of 14 (28.6%) patients with limited (insufficient) effect after extrapleural thoracoplasty showed a significant decrease in the degree of dyspnea as well no significant changes in the spirometric values. Thus, extrapleural thoracoplasty can be considered functionally safe.

Key words: extrapleural thoracoplasty, destructive tuberculosis, HIV, functional outcomes, dyspnea, embarrassment of ventilation, ventilation perfusion scan.

For citation: Yakovlev G.A., Ionov P.M., Alkaz D.V., Boyarkin G.M., Basek T.S., Elkin A.V. Functional outcomes of extrapleural thoracoplasty in patients with destructive pulmonary tuberculosis and HIV. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 66–73. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-66-73>

Для корреспонденции:
Яковлев Глеб Анатольевич
E-mail: goodyakovlev@yahoo.com

Correspondence:
Gleb A. Yakovlev
Email: goodyakovlev@yahoo.com

Введение

Одной из важнейших задач фтизиатрической службы является повышение эффективности лечения больных туберкулезом, в том числе больных с деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией. У этих пациентов туберкулез часто характеризуется значительной распространенностью, а также наличием хронических легочных заболеваний (хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких). Эти факторы обуславливают низкие функциональные резервы, которые ограничивают возможность применения резекционных операций для лечения туберкулеза легких. Альтернативой резекционным операциям может быть экстраплевральная торакопластика (ЭПТ), разработанная на рубеже XIX и XX вв. и используемая до настоящего времени [5, 7], в том числе и у ВИЧ-позитивных пациентов [1, 3, 8], при этом функциональные исходы этих операций мало исследованы [2, 4, 6].

Цель исследования

Изучить у больных ВИЧ-инфекцией клинические и функциональные исходы экстраплевральной торакопластики по поводу деструктивного туберкулеза легких через 6 месяцев после операции.

Материалы и методы

Произведен ретроспективный анализ данных историй болезни 49 больных после ЭПТ по поводу деструктивного туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, составивших основную группу (ОГ). Группа сравнения (ГС) сформирована из 49 больных после ЭПТ по поводу деструктивного туберкулеза легких без ВИЧ-инфекции. Пациенты проходили лечение на базе кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова (городская туберкулезная больница № 2) в период с 2009 по 2023 гг. Всем пациентам произведена экстраплевральная торакопластика с объемом декостации от 4 до 6 ребер. Большинству (79,6%) пациентов обеих групп произведена пятиреберная торакопластика.

Показанием для выполнения данной операции служили сохраняющиеся деструктивные изменения

легочной ткани и бактериовыделение после 6 месяцев и более противотуберкулезной химиотерапии, подобранной с учетом лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* (МБТ). У всех больных были противопоказания (выраженные вентиляционные нарушения и/или распространенный туберкулезный процесс) для выполнения резекционных операций легких. Стадии ВИЧ-инфекции определены в соответствии с классификацией, утвержденной приказом Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 166 от 17.03.2006.

Дыхательная недостаточность оценивалась по выраженности одышки в соответствии со шкалой Modified Medical Research Council (mMRC).

Показатели спирометрии определялись и трактовались в соответствии с методическим руководством «Спирометрия», утвержденным Российским респираторным обществом, Российской ассоциацией специалистов функциональной диагностики, Российским научно-медицинским обществом терапевтов в 2023 г. Были проанализированы показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), выраженный в абсолютных значениях и в процентах от должных величин (ДВ), а также соотношение ОФВ1/ЖЕЛ (индекс Тиффно), рассчитанный по формуле $[ОФВ1/ЖЕЛ \times 100]$. Вентиляционные нарушения разделены на: легкие (70% и более ДВ), умеренные (60-69% ДВ), умеренно тяжелые (50-59% ДВ), тяжелые (35-49% ДВ) и очень тяжелые (менее 35% ДВ). После экстраплевральной торакопластики спирометрия проводилась только через 6 месяцев.

Перфузионная сцинтиграфия легких выполнена в соответствии с Евразийскими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023) на гамма-камере «Омега 500» («Technicare» США-Германия) для определения капиллярного легочного кровотока (КЛК) за 3-4 недели до и через 6 месяцев после ЭПТ. Эффективность ЭПТ оценивали через 6 месяцев после ее выполнения по рентгенологическим данным (ликвидация или существенное уменьшение размеров полости распада) и бактериологическим характеристикам (прекращение или уменьшение интенсивности бактериовыделения). Бактериологические иссле-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в группах

Table 1. Patients data

Характеристики	Основная группа, (n=49)	Группа сравнения, (n=49)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Возраст (годы)	39,5 ± 5,4	42,6 ± 13,6	>0,05
Лица мужского пола	36 (73,5)	42 (85,7)	>0,05
Лица женского пола	13 (26,5)	7 (14,3)	>0,05
В браке	13 (26,5)	23 (46,9)	>0,05
Работают	9 (18,4)	16 (32,7)	>0,05
Табакокурение	45 (91,8)	37 (75,5)	>0,05
Активное наркопотребление	33 (67,3)	6 (12,2)	<0,05
Срок заболевания туберкулезом (годы)	6,7 ± 5,1	4,8 ± 4,5	<0,05
Форма туберкулеза			
Фиброзно-кавернозная	39 (79,6)	42 (85,7)	>0,05
Кавернозная	1 (2,0)	6 (12,2)	<0,05
Диссеминированная	9 (18,4)	1 (2,0)	<0,05
Бактериовыделение			
Посев	39 (79,6)	32 (65,3)	>0,05
Характеристики лекарственной устойчивости МБТ			
Лекарственная чувствительность сохранена	2 (4,1)	14 (28,6)	<0,05
Моно- и поли-резистентность	3 (6,1)	4 (8,2)	>0,05
МЛУ	14 (28,6)	15 (30,6)	>0,05
ШЛУ	30 (61,2)	16 (32,7)	<0,05
Распространенность специфического поражения			
Одностороннее поражение	1 (2,0)	9 (18,4)	<0,05
Деструкция верхних долей правого и левого легкого + очаговая диссеминация правого легкого	16 (32,7)	11 (22,4)	>0,05
Деструкция верхних долей правого и левого легкого + очаговая диссеминация левого легкого	15 (30,6)	18 (36,7)	>0,05
Деструкция верхних долей правого и левого легкого + двусторонняя очаговая диссеминация	17 (34,7)	11 (22,4)	>0,05
Характеристики ВИЧ-инфекции			
Длительность заболевания (годы)	9,8 ± 5,5	-	-
4Б стадия	21 (42,9)	-	-
4В стадия	28 (57,1)	-	-
Принимает АРТ	37 (75,5)	-	-
Отказ от АРТ	12 (24,5)	-	-
Сопутствующие заболевания			
Заболевания трахеобронхиального дерева (установленные рентгенологически и эндоскопически)			
Хронический бронхит	26 (53,1)	27 (55,1)	>0,05
Эмфизема легких + хронический бронхит	17 (34,7)	18 (36,7)	>0,05
Бронхоэктазы вторичные + эмфизема легких	1 (2,0)	1 (2,0)	>0,05
Категория больных ХОБЛ по GOLD 2011			
A	8 (16,3)	10 (20,4)	>0,05
B	9 (18,4)	13 (26,5)	>0,05
C+D	7 (14,3)	2 (4,1)	>0,05
Хронические вирусные гепатиты			
ХВГ В	0	3 (6,1)	<0,05
ХВГ С	30 (61,2)	10 (20,4)	<0,05
ХВГ В + ХВГ С	9 (18,4)	1 (2,0)	<0,05

дования мокроты выполнялись всем пациентам до ЭПТ и после каждые 2 месяца, в том числе и через 6 месяцев. Для выявления *M. tuberculosis* включали: световую микроскопию с окраской препарата по Цилю-Нильсену, посевы на жидкие среды, молекулярно-генетические методы (GeneXpert MTB/RIF). Через 6 месяцев после операции проведено исследование выраженности одышки, показателей ЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно и КЛК.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы SPSS Statistics 26 for Windows. Рассчитаны средние значения показателей и стандартное отклонение, независимые выборки сравнивались при помощи параметрических (t) и непараметрических критериев (U, ϕ^* -критерий, χ^2). Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Таблицы и графики расчетов выполнены в программе Microsoft Office 365. Общая характеристика пациентов: в обеих группах преобладали лица мужского пола, в ОГ их было 36 (73,5%), в КГ – 42 (85,7%), $p > 0,05$. Группы были сопоставимы по возрасту пациентов, средний возраст в ОГ составил $39,5 \pm 5,4$ лет, в КГ – $42,5 \pm 13,6$ года, $p > 0,05$. В ОГ давность заболевания туберкулезом была больше, в среднем $6,7 \pm 5,1$ лет (от 1 года до 17 лет), в КГ – $4,8 \pm 4,5$ лет (от 1 года до 19 лет), $p < 0,05$. Табакокурение как один из факторов, потенцирующих хроническую обструктивную

болезнь легких (ХОБЛ) и оказывающих отрицательное воздействие на результаты спирометрии, отмечалось в обеих группах с высокой частотой – у 45 (91,8%) пациентов в ОГ и у 37 (75,5%) – в КГ, $p > 0,05$. Основные характеристики туберкулезного процесса, стадии ВИЧ-инфекции и сопутствующие заболевания легких отражены в табл.1.

Из табл. 1 следует, что по клиническим формам туберкулеза и распространенности деструктивного поражения, очагового обсеменения, группы значимо не отличались. В группах преобладало двустороннее поражение легочной ткани. Следует отметить, что пациенты с ХОБЛ часто имели крайне низкие показатели ЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно (менее 35%). У пациентов ОГ значимо чаще к моменту операции сохранялось бактериовыделение, имелась множественная или пре-широкая лекарственная устойчивость (МЛУ и пре-ШЛУ) возбудителя, чаще выявлялись хронические вирусные гепатиты, в ОГ – у 39 (79,6%) пациентов, в КГ – у 11 (22,4%), $p < 0,05$. На употребление наркотиков указали 33 (67,3%) пациента ОГ и только 6 (12,2%) – в КГ, $p < 0,05$. Дооперационные характеристики выраженности одышки в совокупности с результатами спирометрии отражены в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что показатели у пациентов обеих групп значимо не отличались. При

Таблица 2. Характеристики одышки и спирометрические значения по группам до операции

Table 2. Data before thoracoplasty on dyspnea, spirometry by the groups

Показатель	Степень нарушений	Основная группа, (n=49)	Группа сравнения, (n=49)
		абс. (%)	абс. (%)
Одышка по mMRC	1 – Легкая	12 (24,5)	14 (28,6)
	2 – Средняя	18 (36,7)	20 (40,8)
	3 – Тяжелая	16 (32,7)	12 (24,5)
	4 – Очень тяжелая	3 (6,1)	3 (6,1)
ЖЕЛ	Средние показатели (л)	$2,6 \pm 0,7 - 3,2 \pm 1,1$	$2,7 \pm 0,9 - 3,4 \pm 1,4$
	Легкая (>70% ДВ)	17 (34,7)	19 (38,8)
	Умеренная (60-69% ДВ)	9 (18,4)	11 (22,4)
	Умеренно тяжелая (50-59% ДВ)	9 (18,4)	8 (16,3)
	Тяжелая (35-49% ДВ)	3 (6,1)	9 (18,4)
	Очень тяжелая (<35% ДВ)	11 (22,4)	2 (4,1)
ОФВ (1)	Средние показатели (л)	$1,6 \pm 0,5 - 2,0 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,7 - 2,3 \pm 1,1$
	Легкая (>70% ДВ)	11 (22,4)	16 (32,7)
	Умеренная (60-69% ДВ)	6 (12,2)	11 (22,4)
	Умеренно тяжелая (50-59% ДВ)	12 (24,5)	5 (10,2)
	Тяжелая (35-49% ДВ)	11 (22,4)	13 (26,5)
	Очень тяжелая (<35% ДВ)	9 (18,4)	4 (8,2)
Индекс Тиффно	Средние показатели (л)	$62,7 \pm 14,7 - 74,0 \pm 25,3$	$67,1 \pm 12,5 - 76,0 \pm 17,9$
	Легкая (> 70% ДВ)	21 (42,9)	26 (53,1)
	Умеренная (60-69% ДВ)	11 (22,4)	10 (20,4)
	Умеренно тяжелая (50-59% ДВ)	4 (8,2)	5 (10,2)
	Тяжелая (35-49% ДВ)	9 (18,4)	6 (12,2)
	Очень тяжелая (<35% ДВ)	4 (8,2)	2 (4)

Примечание: статистически значимых различий между группами не зафиксировано по всем изученным показателям, $p > 0,05$.

Note: No statistically significant differences were reported between the groups for all studied indicators. $p > 0,05$.

одностороннем поражении легких у 1 (2,0%) пациента ОГ и у 9 (10,2%) ГС имели место легкие и умеренно тяжелые вентиляционные нарушения. У этих больных отмечалась панлобулярная эмфизема легких в совокупности с вторичными бронхоэктазами, что являлось дополнительными противопоказаниями к резекции легкого. Больные с двусторонним поражением и тяжелыми, очень тяжелыми и крайне тяжелыми вентиляционными нарушениями присутствовали в обеих группах с одинаковой частотой (15 (30,6%) – в ОГ и 16 (32,7%) – в ГС, $p>0,05$). У этих пациентов выявлены значительные изменения КЛК в легком с наибольшим деструктивным поражением. Средние значения КЛК у пациентов ОГ составили $24,7 \pm 21,9\%$, в ГС – $39,6 \pm 35,8\%$, $p>0,05$. Пациенты ОГ имели поздние стадии ВИЧ-инфекции (4Б у 21 (42,9%) и 4В у 28 (57,1%)). Данные о снижении КЛК в легком с деструкцией в совокупности с низкими значениями спирометрии и рентгенологической картиной распространенного туберкулезного процесса послужили основанием для отказа от резекции легких и определили показания к ЭПТ в обеих группах пациентов.

Результаты

Через 6 месяцев после операции эффективность ЭПТ в обеих группах пациентов оказалась практически одинаковой. По результатам КТ ОГК закрытие каверн произошло у 15 (30,6%) больных ОГ и у 17 (34,7%) больных ГС, $p>0,05$. Существенное уменьшение размеров деструкции (более чем на $\frac{2}{3}$) зафиксировано у 20 (40,8%) больных ОГ

и у 21 (42,9%) пациента ГС, $p>0,05$. Рассасывание очагов бронхогенного обсеменения отмечалось у 16 (32,7%) больных ОГ и у 26 (53,1%) пациентов ГС, $p>0,05$. Прекращение бактериовыделения отмечено у 23 (46,9%) пациентов в ОГ и у 24 (49,0%) в ГС, $p>0,05$. Уменьшение интенсивности бактериовыделения произошло у 16 (32,7%) в ОГ и у 8 (16,2%) пациентов в ГС, $p>0,05$.

В обеих группах были пациенты с незначительным эффектом ЭПТ: 14 (28,6%) – в ОГ и 11 (22,4%) – в ГС, несмотря на уменьшение интенсивности бактериовыделения, полости деструкции существенно не уменьшились, очаговое обсеменение оставалось на уровне до операции. Все эти пациенты были с длительным сроком заболевания (более 5 лет), которые многократно прерывали лечение.

Показатели спирометрии были также оценены в зависимости от достигнутого результата операции. На основании суммарного эффекта ЭПТ в каждой из групп пациентов сформированы по две подгруппы. Подгруппа ОГ-I – 35/49 (71,4%) пациентов с выраженным эффектом операции – это преимущественно больные с односторонней деструкцией и двусторонним очаговым обсеменением. Подгруппа ОГ-II – 14/49 (28,6%) пациентов с незначительным эффектом операции или его отсутствием. Это были пациенты преимущественно с двусторонним деструктивным поражением легких. Подгруппа ГС-I – 38/49 (77,6%) пациентов со значительным эффектом ЭПТ и подгруппа ГС-II – 11/49 (22,4%) с незначительным эффектом или его отсутствием. Динамика выраженности одышки после операции в подгруппах отражена в табл. 3.

Таблица 3. Динамика субъективного ощущения одышки по mMRC

Table 3. Changes in the subjective feeling of dyspnea by mMRC

Степень одышки	До операции				После операции			
	абс. (%)							
	Основная группа, n= 49		Группа сравнения, n=49		Основная группа, n=49		Группа сравнения, n=49	
Легкая (1)	12 (24,5)		14 (28,6)		24 (49,0)**		16 (32,7)	
Средняя (2)	18 (36,7)		20 (40,8)		17 (34,7)		26 (53,1)*	
Тяжелая и очень тяжелая (3+4)	19 (38,8)		15 (30,6)		8 (16,3)**		7 (14,3)**	
Степень одышки	Подгруппа ОГ-I, (n=35)	Подгруппа ОГ-II, (n=14)	Подгруппа ГС-I, (n=38)	Подгруппа ГС-II, (n=11)	Подгруппа ОГ-I, (n=35)	Подгруппа ОГ-II, (n=14)	Подгруппа ГС-I, (n=38)	Подгруппа ГС-II, (n=11)
Легкая (1)	10 (20,4)	2 (4,1)	14 (28,6)	2 (4,1)	18 (36,7) **	6 (12,2)	12 (24,5)	4 (8,2)
Средняя (2)	16 (32,7)	2 (4,1)	18 (36,7)	1 (2,0)	11 (22,4)	6 (12,2)	20 (40,8)*	6 (12,2)**
Тяжелая и очень тяжелая (3+4)	9 (18,4)	10 (20,4)	6 (12,2)	8 (16,3)	6 (12,2)	2 (4,1)**	6 (12,2)	1 (2,0)**

*наличие статистически значимых различий ($p<0,05$) между группами или подгруппами ОГ и ГС до операции, а также после операции (например: 11 (22,4%) против 20 (40,8%))

**наличие статистически значимых различий ($p<0,05$) между группами или подгруппами ОГ до и после операции, группами или подгруппами ГС до и после операции (например: 10 (20,4%) против 2 (4,1%))

*Statistically significant differences ($p<0,05$) between MG and CG groups or subgroups before surgery, as well as after surgery (for example: 11 (22.4%) versus 20 (40.8%))

**Statistically significant differences ($p<0,05$) between MG groups or subgroups before and after surgery, CG groups or subgroups before and after surgery (for example: 10 (20.4%) versus 2 (4.1%))

Таблица 4. Показатели ЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно, КЛК до и после операции экстраплевральной торакопластики
Table 4. Changes in VC, FEV1, the Tiffeneau-Pinelli index and PCB before and after extrapleural thoracoplasty

Показатели (единицы измерения)	До операции (среднее арифметическое)				6 месяцев после операции (среднее арифметическое)			
	Основная группа, (n=49)		Группа сравнения, (n=49)		Основная группа, (n=49)		Группа сравнения, (n=49)	
	Подгруппа ОГ-I, (n=35)	Подгруппа ОГ-II, (n=14)	Подгруппа ГС-I, (n=38)	Подгруппа ГС-II, (n=11)	Подгруппа ОГ-I, (n=35)	Подгруппа ОГ-II, (n=14)	Подгруппа ГС-I, (n=38)	Подгруппа ГС-II, (n=11)
ЖЕЛ (л)	3,3±1,0	1,8±0,7	3,4±0,9	1,7±0,5	2,8±1,0**	1,9±0,6	3,2±1,1	2,0±0,4
ОФВ1 (л)	2,3±0,8	1,4±0,5	2,5±0,8	1,3±0,4	1,9±0,9**	1,5±0,4	2,5±0,8	1,3±0,3
Индекс Тиффно (%)	73,7±17,2	53,5±29,5	76,3±11,9	44,5±2,8	73,1±16,0	46,2±4,8	75,0±13,7	47,3±1,6
КЛК на стороне торакопластики (%)	24,1±9,8		27,6±11,3		28,3±14,6		29,5±14,6	

*наличие статистически значимых различий ($p<0,05$) между группами или подгруппами ОГ и ГС до операции (не наблюдалось), а также после операции (не наблюдалось)

**наличие статистически значимых различий ($p<0,05$) между группами или подгруппами ОГ до и после операции, группами или подгруппами ГС до и после операции (например: 3,3±1,0 против 2,8±1,0)

*Statistically significant differences ($p<0.05$) between MG and CG groups or subgroups before surgery (not observed), as well as after surgery (not observed)

**Statistically significant differences ($p<0.05$) between MG groups or subgroups before and after surgery, CG groups or subgroups before and after surgery (for example: 3.3±1.0 versus 2.8±1.0)

Изменения показателей ЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно и значения КЛК после операции приведены в табл. 4.

Материалы таблиц свидетельствуют, что ЭПТ привела к разнонаправленному влиянию на показатели, характеризующие функцию внешнего дыхания. Статистически значимое уменьшение интенсивности одышки отмечено в обеих подгруппах ОГ. В подгруппе ГС-II с незначительным эффектом ЭПТ отмечена аналогичная динамика. В подгруппе ГС-I произошло статистически значимое увеличение частоты пациентов со средней степенью одышки (до 20 (40,8%) с 18 (36,7%) за счет пациентов с легкой степенью одышки. Снижение показателей ЖЕЛ и ОФВ1 после операции наблюдалась в подгруппе ОГ-I при субъективном уменьшении интенсивности одышки. У пациентов подгруппы ОГ-II (с недостаточным эффектом после операции) не наблюдалось усиления одышки и ухудшения показателей спирометрии. Динамика КЛК в обеих группах до и после операции была незначительной и статистически незначимой. Послеоперационные осложнения развивались редко, носили устраняемый характер, не требовали повторных операций и лечебных и диагностических мероприятий под наркозом. Обострение хронического бронхита произошло у 3/49 (6,1%) больных ОГ и у 2/49 (4,1%) пациентов ГС, $p>0,05$. Пневмония зафиксирована в ОГ у 3/49 (6,1%) пациентов и в ГС – у 2/49 (4,1%), $p>0,05$. Послеоперационные системные и инфекционные осложнения не отразились на исходе операции. Влияния неспецифических послеоперационных осложнений на течение туберкулеза легких не отмечено. Послеоперационная летальность отсутствовала.

Установлено, что 23/49 (46,9%) пациентам ОГ и 22/49 (44,9%) ГС операция ЭПТ выполнялась на фоне вентиляционных нарушений при показателях ЖЕЛ и ОФВ1 менее 60% от должных величин. Пациенты обеих групп имели значительное снижение капиллярного легочного кровотока в зоне основного поражения (в ОГ – 24,1±9,8%, в ГС – 27,6±11,3%). Через 6 месяцев после операции положительная динамика легочного процесса достигнута у 35 (71,4%) больных ОГ и у 38 (76,6%) в ГС. Операция ЭПТ, несмотря на субъективное отсутствие у пациентов усиления одышки, привела к ухудшению результатов спирометрии у 28,3±14,6% пациентов в ОГ и у 29,5±14,6% в ГС, $p>0,05$).

По данным проведенного исследования можно заключить, что операция экстраплевральной торакопластики, проведенная больным с распространенным деструктивным туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции (стадии 4Б и 4В) при значительных исходных вентиляционных нарушениях, не приводит к фатальному нарастанию дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде и спустя 6 месяцев. Большинство пациентов отмечали субъективное уменьшение одышки через 6 месяцев при разнонаправленной динамике показателей спирометрии. Эти данные свидетельствуют, что данная операция в функциональном плане безопасна и может быть рекомендована больным деструктивным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при невозможности или высоком риске резекции легких. При этом большинство больных с ухудшением показателей ЖЕЛ и ОФВ1 в послеоперационном периоде не проходили функциональной (дыхательной) реабилитации, продолжали курить, не продолжали лечение по поводу ХОБЛ.

Выводы

1. Операция экстраплевральной торакопластики у больных деструктивным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией способствовала к сроку 6 месяцев ликвидации полости деструкции у 30,6% (15/49 пациентов), прекращению бактериовыделения у 46,9% (23/49 пациентов). Эти показатели не отличались от таковых у пациентов с ВИЧ-отрицательным статусом.

2. Отмечено разнонаправленное влияние операции на функциональные показатели: субъективное уменьшение у пациентов чувства одышки; ухудшение результатов спирометрии зафиксировано

у $28,3 \pm 14,6\%$ пациентов в группе с ВИЧ-инфекцией и у $29,5 \pm 14,6\%$ в группе пациентов с ВИЧ-отрицательным статусом, $p > 0,05$); КЛК сохранялся на дооперационном уровне в обеих группах.

3. У больных с ограниченным эффектом экстраплевральной торакопластики (уменьшение полости деструкции менее чем на 2/3, продолжающееся бактериовыделение) через полгода после операции исходные клинические характеристики одышки значимо не менялись, показатели спирометрии (ЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно) и КЛК сохранялись на дооперационном уровне, что свидетельствует о достаточной функциональной безопасности этой операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

Соответствие нормам этики: все авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Compliance with ethical standards: The authors confirm that all the participants' rights were respected. It includes obtaining informed consent if applicable.

Благодарность: авторы выражают благодарность ректору СЗГМУ им. И.И. Мечникова проф. Сайганову С.А., а также администрации туберкулезной больницы № 2.

Acknowledgments: The authors express their deepest gratitude to Prof. Saiganov S., Rector of North-Western State Medical University Named after I.I. Mechnikov, and administration of Tuberculosis Hospital no. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алказ Д.В., Басек Т.С., Пашина Ю.И., Джамshedов Д.Ш., Пантелеев А.М., Елькин А.В. Частота и характер осложнений после резекций легких по поводу туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вестник Хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 5. – С. 74-79. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-5-74-79>
2. Белов С.А., Григорюк А.А. Влияние различных способов торакопластики на дыхательную и сердечную деятельность при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 63, № 5. – С. 449-452. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2021-63-5-449-452>
3. Елькин А.В., Басек Т.С., Бояркин Г.М., Ионов П.М., Алказ Д.В., Яковлев Г.А. Результаты торакальных операций у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 64-70. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-64-70>
4. Красникова Е.В., Багиров М.А., Ловачева О.В., Попова Л.А., Садовникова С.С., Карпина Н.Л. Эффективность экстраплевральной plombировки силиконовым имплантом у больных деструктивным туберкулезом легких и ее влияние на функциональное состояние легких и газовый состав крови // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 16-25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-16-25>
5. Левин А.В., Кагаловский Г.М. Щадящая коллапсохирургия. Барнаул: Изд-во Алтайского гос. тех. ун-та, 2000.
6. Пьянзова Т.В., Васильева И.А., Джангильдин Ю.Т. Оценка функциональных ограничений у пациентов фтизиатрического профиля при тяжелом течении заболевания // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 37-44. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-37-44>
7. Суздальницкий А.Е., Петров С.И., Петухов В.П., Новицкая О.Н., Жукова О.В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 43-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-43-50>
8. Яковлев Г.А., Ионов П.М., Алказ Д.В., Басек Т.С., Бояркин Г.М., Елькин А.В. Показания к экстраплевральной торакопластике у больных деструктивным туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 44-51. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-44-51>

REFERENCES

1. Alkaz D.V., Basek T.S., Pashina Yu.I., Dzhamshekov D.Sh., Panteleev A.M., Elkin A.V. Frequency and nature of complications after lung resections for tuberculosis in HIV-infected patients. *Grekov's Bulletin of Surgery*, 2018, vol. 177, no. 5, pp. 74-79. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-5-74-79>
2. Belov S.A., Grigoryuk A.A. Influence of different methods of thoracoplasty on respiratory and cardiac activity in fibrocavernous pulmonary tuberculosis. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2021, vol. 63, no. 5, pp. 449-452. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2021-63-5-449-452>
3. Elkin A.V., Basek T.S., Boyarkin G.M., Ionov P.M., Alkaz D.V., Yakovlev G.A. Results of thoracic surgery in HIV-infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 64-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-64-70>
4. Krasnikova E.V., Bagirov M.A., Lovacheva O.V., Popova L.A., Sadovnikova S.S., Karpina N.L. Efficacy of extrapleural plombage with silicone plug in destructive pulmonary tuberculosis patients and its impact on pulmonary functions and blood gases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 3, pp. 16-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-16-25>
5. Levin A.V., Kagalovskiy G.M. *Schadyashhaya kollapsokhirurgiya*. [Sparing collapse surgery]. Barnaul, Izd-vo Altayskogo Gos. Tekh. Un-ta Publ., 2000.
6. Pyanzova T.V., Vasilyeva I.A., Dzhangildin Yu.T. Dzhangildin Evaluation of functional disorders in tuberculosis patients with the severe course of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 3, pp. 37-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-37-44>
7. Suzdalnitskiy A.E., Petrov S.I., Petukhov V.P., Novitskaya O.N., Zhukova O.V. Immediate and postponed results of surgery of tuberculosis in patients with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 43-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-43-50>
8. Yakovlev G.A., Ionov P.M., Alkaz D.V., Basek T.S., Boyarkin G.M., Elkin A.V. Indications for extrapleural thoracoplasty in HIV-positive patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 44-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-44-51>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ.
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Тел.: +7 (812) 322-02-11

Яковлев Глеб Анатольевич

Аспирант кафедры фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии
E-mail: goodyakovlev@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0002-8803-0161>

Ионов Павел Михайлович

Аспирант кафедры фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии
E-mail: ionovpm@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9164-8889>

Алказ Денис Васильевич

Аспирант кафедры фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии
E-mail: denis.a1kaz@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5228-818X>

Бояркин Григорий Михайлович

К. м. н., ассистент кафедры
фтизиопульмонологии и торакальной хирургии,
врач-торакальный хирург отделения № 2
(туберкулезное легочно-хирургическое)
СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2»
E-mail: dr-greg@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3211-6772>

Басек Тауфик Садыкович

К. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии, врач-торакальный хирург
отделения № 2 (туберкулезное легочно-хирургическое)
СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2»
E-mail: basekts@mail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2434-3206>

Елькин Алексей Владимирович

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой
фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Электронная почта: aleksei.elkin@szgmu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7107-4195>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

North-Western State Medical University named after I.I.
Mechnikov, Russian Ministry of Health
41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015
Phone: +7 (812) 322-02-11

Gleb A. Yakovlev

Post Graduate Student of Phthisiopulmonology
and Thoracic Surgery Department
Email: goodyakovlev@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0002-8803-0161>

Pavel M. Ionov

Post Graduate Student of Phthisiopulmonology
and Thoracic Surgery Department
Email: ionovpm@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9164-8889>

Denis V. Alkaz

Post Graduate Student of Phthisiopulmonology
and Thoracic Surgery Department
Email: denis.a1kaz@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5228-818X>

Grigory M. Boyarkin

Candidate of Medical Sciences, Assistant of
Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department,
Thoracic Surgeon of Department no. 2 (Tuberculosis
Pulmonary Surgery), City Tuberculosis Hospital no.2
Email: dr-greg@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3211-6772>

Taufik S. Basek

Candidate of Medical Sciences, Assistant of
Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department,
Thoracic Surgeon of Department no. 2 (Tuberculosis
Pulmonary Surgery), City Tuberculosis Hospital no.2
Email: basekts@mail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2434-3206>

Aleksey V. Elkin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of
Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Email: aleksei.elkin@szgmu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7107-4195>

Поступила 12.12.2024

Submitted as of 12.12.2024



Возможности лечения посттуберкулезного стеноза бронхов у детей

А.Д. ПАХЛАВОНОВА, М.А. РУСАКОВ, О.В. ЛОВАЧЕВА, Н.И. КЛЕВНО, С.М. КАВТАРАШВИЛИ, Т.А. НАУМОВА, А.В. КАЗАКОВ

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

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай успешного лечения у пациентки 13 лет посттуберкулезного стеноза левого главного бронха 3-4 степени с помощью самофиксирующегося эндопротеза. В результате химиотерапии туберкулеза продолжительностью 24 месяца, и эндопротезирования продолжительностью 18 месяцев удалось вылечить туберкулез легких и бронхов, восстановить функцию ЛГБ, избежать органосохраняющей операции у ребенка. Метод лечения с помощью самофиксирующихся эндопротезов во фтизиатрической детской практике применен впервые.

Ключевые слова: туберкулез, дети, туберкулез бронха, посттуберкулезный стеноз бронха, лечение, самофиксирующийся эндопротез.

Для цитирования: Пахлавонова А.Д., Русаков М.А., Ловачева О.В., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М., Наумова Т.А., Казаков А.В. Возможности лечения посттуберкулезного стеноза бронхов у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 74–81. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-74-81>

Possibilities of Treatment of Post-Tuberculous Bronchial Stenosis in Children

A.D. PAKHLAVONOVA, M.A. RUSAKOV, O.V. LOVACHEVA, N.I. KLEVNO, S.M. KAVTARASHVILI, T.A. NAUMOVA, A.V. KAZAKOV

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of successful treatment of a 13-year-old female patient with post-tuberculous stenosis of the left main bronchus of grade 3-4 using a self-fixing endoprosthesis. As a result of 24 months of anti-tuberculosis chemotherapy and 18 months of endoprosthetics, it was possible to cure tuberculosis of the lungs and bronchi, restore the function of the left main bronchus, and avoid organ-removing surgery in the child. The method of treatment with self-fixing endoprostheses in a pediatric phthisiological practice was used for the first time.

Key words: tuberculosis, children, bronchial tuberculosis, post-tuberculous bronchial stenosis, treatment, self-fixing endoprosthesis.

For citation: Pakhlavonova A.D., Rusakov M.A., Lovacheva O.V., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Naumova T.A., Kazakov A.V. Possibilities of treatment of post-tuberculous bronchial stenosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 74–81. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-74-81>

Для корреспонденции:

Пахлавонова Азиза Дамировна
E-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

Correspondence:

Aziza D. Pakhlavonova
Email: azizapakhlavonova@yandex.ru

Введение

Туберкулез у детей старшего возраста и подростков при позднем выявлении склонен к прогрессированию и развитию осложнений. Одним из осложнений туберкулеза легких является поражение бронхов. Туберкулез бронхов часто приводит к формированию клинически значимых стенозов. В систематическом обзоре (2023 г.) приведены данные по формированию посттуберкулезных изменений у детей и подростков в результате лечения

3529 пациентов [6]. По данным зарубежных авторов, наиболее распространенным осложнением туберкулеза органов дыхания является ателектаз, причиной которого, как правило, служат эндобронхиальные поражения вследствие сдавления увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами или специфического воспаления в стенке бронха [3, 13]. По данным публикаций, посттуберкулезный трахеобронхиальный стеноз разной степени выраженности отмечается у 68% взрослых пациентов с туберкулезом легких, несмотря на адекватную

химиотерапию. У детей чаще встречаются бронхоnodулярные свищи, которые могут приводить к формированию посттуберкулезных трахеобронхиальных стенозов [4, 8, 9, 14]. Частота сдавления трахеи и бронхов варьировала от 8% до 38% у детей младше 15 лет [5, 7, 12]. При этом выраженный стеноз крупных бронхов у детей с туберкулезом является редким осложнением. Эндоскопические вмешательства в виде электрокоагуляции, лазерной или баллонной дилатации применяются в случаях стойкого ателектаза и трахеобронхиального стеноза [1, 5]. В 2006 г. Ryu Y.J., et al. опубликовали данные об использовании силиконовых стентов для лечения посттуберкулезного трахеобронхиального стеноза у взрослых пациентов. Авторы отмечают, что бронхоскопическое вмешательство, включая стентирование силиконовым эндопротезом, является успешным и безопасным методом лечения посттуберкулезного трахеобронхиального стеноза [10]. По данным Zi-Qing Zhou, et al. пациентам с выраженными рубцовыми посттуберкулезными стенозами установка саморасширяющихся металлических стентов SEMS на 2-4 недели может служить первым этапом перед установкой силиконового эндопротеза в среднем на 14 месяцев, достигая стабильного клинического состояния у 70,7% пациентов [14]. Данных об использовании силиконовых эндопротезов при комплексном лечении посттуберкулезных стенозов бронхов у детей обнаружить не удалось. Приводим свое клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ю. 2009 г.р. Из анамнеза: девочка из неблагополучной семьи, мать страдала алкогольной зависимостью, умерла в 2017 г. (цирроз печени). Живет в семье опекуна с 2018 г. В процессе оформления опекуна выявлена положительная реакция на кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) от 26.11.2018 г. – папула 10 мм (медицинская документация до оформления

опеки отсутствует). Взята на диспансерное наблюдение (ДН) в ПТД с декабря 2018 г. по VI группе с диагнозом латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ), получала профилактическое лечение двумя препаратами (изониазид, пиразинамид (H+Z)), в 2020 г. снята с ДН, КТ органов грудной клетки (ОГК) не проводилось.

В конце февраля 2021 г. (в возрасте 12 лет) с жалобами на продуктивный кашель, одышку при физической нагрузке, слабость обратилась к педиатру. При дообследовании на обзорной рентгенограмме ОГК выявлены изменения в виде участка консолидации в верхней доле левого легкого (рис. 1А). Госпитализирована с диагнозом: левосторонняя полисегментарная пневмония. На фоне лечения отмечалась отрицательная клинико-рентгенологическая динамика: появление дополнительных теней и формирование ателектаза в пределах верхней доли левого легкого (рис. 1Б).

Учитывая отрицательную динамику, консультирована врачом-фтизиатром, проведено дообследование: проба с АТР – папула 15 мм + отек 20 мм, исследование мокроты на МБТ от 23.03.21 г. методом ПЦР РВ обнаружена ДНК МБТ, МЛУ (изониазид (H), рифампицин (R)). Госпитализирована в детское туберкулезное отделение по месту жительства. Решением ВК от 25.03.21 г. выставлен клинический диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, фаза распада и обсеменения, КУМ (+), ДНК МБТ (+), МЛУ (H,R). Начато лечение 5 ПТП: амикацин, пиразинамид, протионамид, ПАСК, теризидон. Через 2 мес. получен результат посева мокроты, установлена лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ к изониазиду, рифампицину, пиразинамиду, этамбутолу, стрептомицину (H R Z E S). Выполнена КТ ОГК: верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме, сохраняется ателектаз S3, очаговые тени S1-2 (рис. 2А). На фоне лечения сохранялись жалобы на кашель и одышку, в связи с чем направлена для дальнейшего лечения в НМИЦ ФПИ.



Рис. 1. Пациентка Ю. Обзорная рентгенография ОГК. А – при выявлении изменений.

Б – отрицательная динамика на фоне лечения пневмонии

Fig. 1. Patient Yu. Plain chest X-ray.

A – At the moment when changes were detected
B – Progression of the disease during treatment of pneumonia



Рис. 2. Пациентка Ю. КТ ОГК (фронтальная реконструкция).

А – 02.06.2021 г. через 2 мес. лечения туберкулеза по месту жительства

Б – 09.08.2021 г. через 2 мес. после коррекции лечения в НМИЦ ФПИ

Fig. 2. Patient Yu. Chest CT (frontal reconstruction)

А – 02.06.2021 in 2 months of tuberculosis treatment at the place of residence

Б – 09.08.2021 in 2 months after treatment adjustment in National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases

На момент поступления в детское отделение НМИЦ ФПИ 07.06.2021 г. пациентка отмечала жалобы на одышку уже при незначительной физической нагрузке, постоянный кашель, слабость, нарушение менструального цикла, ИМТ 14,4. Тоны сердца ритмичные, эпизоды тахикардии. Проведена коррекция противотуберкулезной химиотерапии: бедаквилин (по схеме), линезолид, левофлоксацин, теризидон, протионамид (Vq Lzd Lfx Trd Pto).

Впервые проведена фибробронхоскопия (ФБС) 23.06.2021 г. Заключение: рубцовый стеноз нижней трети левого главного бронха (ЛГБ) 3-4 степени. Осмотр бронхов за стенозом невозможен. В смыве из бронхов левого легкого методом ПЦР-РВ обнаружены единичные копии ДНК МБТ (количество клеток недостаточно для определения ЛУ).

При контрольной ФБС 20.08.2021 г. динамики не отмечено. На КТ ОГК просвет нижней трети ЛГБ



Рис. 3. Пациентка Ю. КТ ОГК (фронтальная реконструкция), стрелка – зона стеноза

А – 01.03.2022 г. Стеноз левого главного бронха. Левое легкое уменьшено в объеме, ателектаз верхней доли левого легкого

Б – после установки эндопротеза от 14.07.2022 г. Стеноз расширен

В – после переустановки эндопротеза от 25.10.2022 г. Стеноз расширен больше

Fig. 3. Patient Yu. Chest CT (frontal reconstruction), the arrow shows stenosis area

А – 01.03.2022. Stenosis of the left main bronchus. The volume of the left lung is reduced, there is atelectasis of the upper lobe of the left lung

Б – After implantation of endoprosthesis as of 14.07.2022 Stenosis is extended.

С – After repeated implantation of endoprosthesis as of 25.10.2022 Stenosis is extended wider

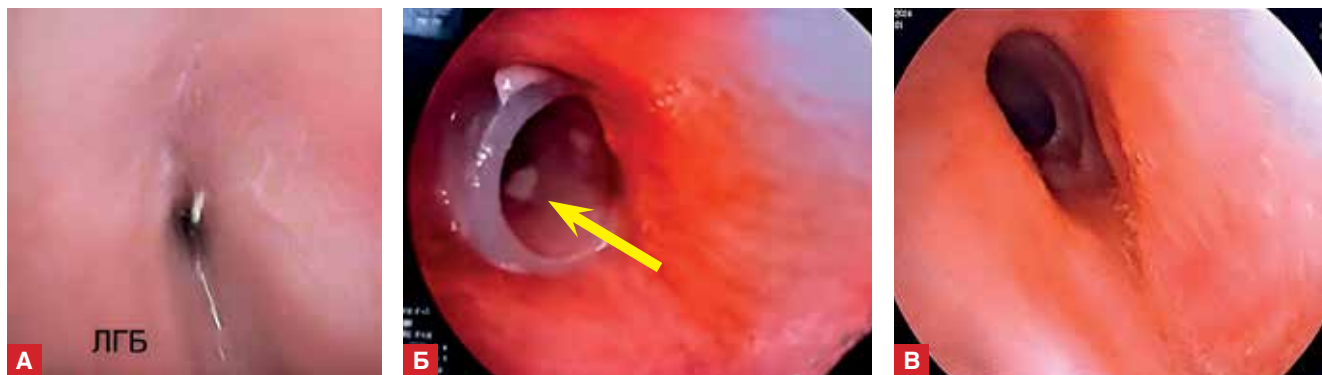


Рис. 4. Пациентка Ю. Эндофото. Просвет левого главного бронха на уровне рубцового стеноза.

*A – стеноз в нижней трети ЛГБ перед началом эндоскопического лечения, диаметр стеноза около 1 мм
B – самофиксирующий эндопротез (ЭП) длиной 4 см с внутренним диаметром 7 мм установлен в ЛГБ (вид из трахеи, стрелка находится в просвете ЭП)*

B – при контрольной ФБС через 18 мес. (август 2025 г.), после удаления 05.02.2024 г. самофиксирующегося эндопротеза. Просвет ЛГБ сохраняется и достаточен для вентиляции левого легкого

Fig. 4. Patient Yu. The endophoto. Lumen of the left main bronchus at the level of cicatricial stenosis.

A – Stenosis in the lower third of the left main bronchus before the start of endoscopic treatment, the diameter of the stenosis is about 1 mm

B – A self-fixing endoprosthesis (EP) 4 cm long with an internal diameter of 7 mm is implanted to the left main bronchus (view from the trachea, the arrow shows EP lumen)

C – Control fiber-optic bronchoscopy in 18 months (August 2025), after removal of the self-fixing endoprosthesis on 05.02.2024. The lumen of the left main bronchus is preserved and sufficient for ventilation of the left bronchus

значительно сужен, имеется стеноз в- долевого бронха слева, отмечается нарастание ателектаза верхней доли левого легкого (рис. 2Б). Химиотерапия продолжена в прежнем объеме.

При завершении интенсивной фазы ХТ у пациентки сохранялись кашель и выраженная одышка. На КТ ОГК от 01.03.2022 г. – Стеноз левого главного бронха. Левое легкое уменьшено в объеме, ателектаз верхней доли левого легкого (рис. 3А).

ФБС 05.04.2022 г.: на расстоянии примерно 2 см от бифуркации трахеи просвет ЛГБ сужен ориентировочно до 1 мм за счет циркулярной рубцовой деформации стенок (рис. 4А). При осмотре ультратонким фибробронхоскопом протяженность стеноза около 2,5 см, далее виден стеноз верхнедолевого бронха, строение бронхов нижней доли правильное, с размерами, соответствующими норме. Просвет трахеи, правого главного бронха (ПГБ), долевого и сегментарные бронхи правого легкого визуально не изменены.

Учитывая необратимость стеноза ЛГБ и левого в- долевого бронха и, как следствие, ателектаз верхней доли левого легкого, прогрессирующее снижение вентиляции нижней доли левого легкого, наличие дыхательной недостаточности (одышки при незначительной физической нагрузке) проведен консилиум по тактике ведения пациентки с обсуждением следующих вариантов лечения:

- хирургическое: удаление верхней доли левого легкого с резекцией левого главного бронха и наложение анастомоза с нижнедолевым бронхом;
- хирургическое: пневмонэктомия слева;

- эндоскопическое: дилатация стеноза ЛГБ с последующей установкой самофиксирующегося силиконового эндопротеза в ЛГБ с динамическим контролем в течение 2-3 лет.

Участники консилиума одобрили эндоскопическое лечение как наиболее щадящий и безопасный метод, и лишь в случае его неудачи рекомендовали выполнение пневмонэктомии. Вариант с резекцией и анастомозом бронхов, учитывая недавно перенесенный туберкулез бронхов, посчитали очень рискованным. На проведение предложенного эндоскопического лечения было получено информированное согласие от опекуна ребенка.

На первом этапе во время ригидной бронхоскопии под наркозом проведена баллонная дилатация стенозированного участка ЛГБ при давлении внутри баллона до 5 атм., просвет расширен ориентировочно до 3 мм. КТ ОГК от 21.06.22 г., зафиксировала увеличение просвета ЛГБ. Проведена еще одна баллонная дилатация, и через 3 недели 14.07.22 г. в расширенную зону стеноза установлен самофиксирующийся эндопротез (ЭП) длиной 4 см с внутренним диаметром 7 мм, наружным диаметром 9 мм, с фиксирующими наружными выступами 12 мм (рис. 3Б, 4Б). ФБС после установки проводилась планомерно для наблюдения и очистки ЭП, ежедневно – первый месяц, затем – 1 раз в месяц. Через 3 мес. проведена замена ЭП на больший диаметр: длина 4 см с внутренним диаметром 9 мм, наружным диаметром 11 мм (размер по фиксирующим выступам 15 мм) (рис. 3В). При последующей ФБС отмечено удовлетворительное положение и состояние эндопротеза ЛГБ. В марте 2023 г. завершен курс

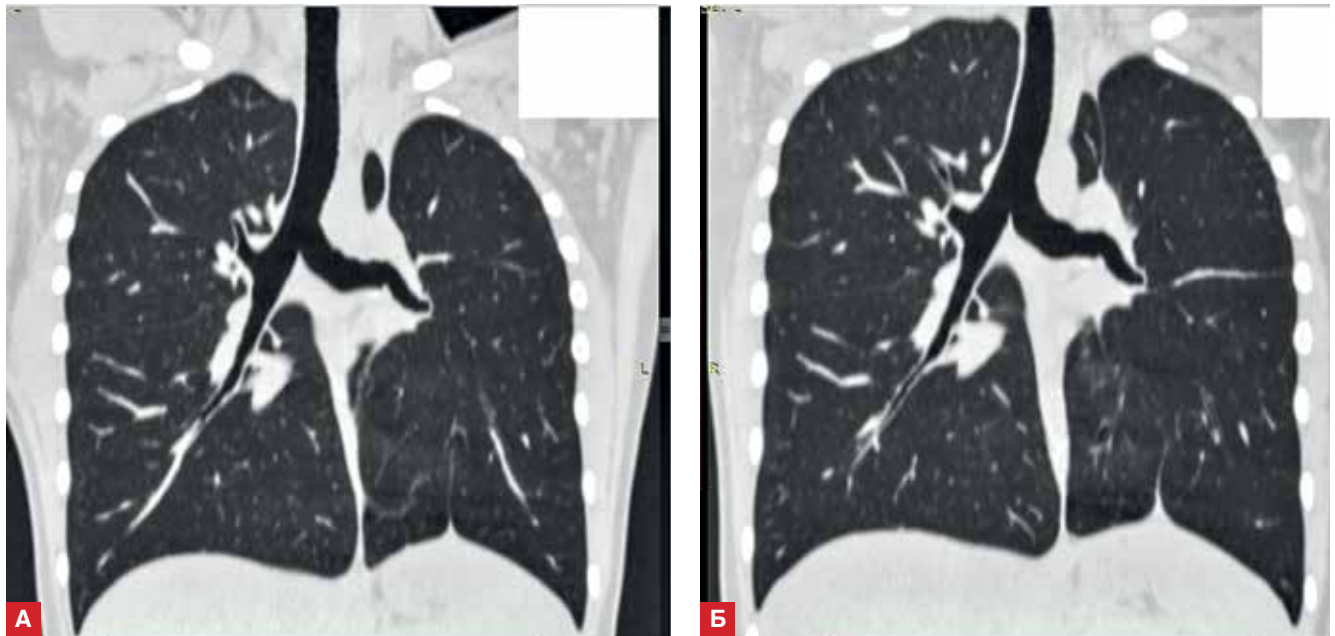


Рис. 5. Пациентка Ю. КТ ОГК (фронтальная реконструкция)

А – июнь 2024 г., через 6 мес.

Б – июнь 2025 г., через 18 мес. после удаления самофиксирующегося эндопротеза из ЛГБ

Fig. 5. Patient Yu. Chest CT (frontal reconstruction)

A – June 2024, in 6 months

B – June 2025, in 18 months after removal of the self-fixing endoprosthesis from the left main bronchus

Таблица 1. Хронологическая динамика длительного комплексного лечения

Table 1. Chronological changes during of long-term comprehensive treatment

Годы (возраст ребенка)	2021 г. (12 лет)	2022 г. (13 лет)	2023 г. (14 лет)	2024 г. (15 лет)	2025 г. (16 лет)
Клинический диагноз	По месту жительства март 2021 г. – Инfiltrативный туберкулез (ИТ) верхней доли левого легкого, фаза обсеменения, МБТ +, МЛУ(Н,Р). Начата ХТ. Июнь 2021 г. направлена в НМИЦ ФПИ. Выявлен посттуберкулезный стеноз левого главного бронха 3-4 ст. Изменена схема ХТ	Продолжается ХТ. Диагноз: ИТ верхней доли левого легкого с формированием фиброателектаза, МБТ (-). Рубцовый стеноз ЛГБ 3-4 ст и в- долевого бронха слева. 06.2022 г. – начало эндоскопического лечения. Установка ЭП в ЛГБ 14.07.22 г., замена 25.10.22 г.	ХТ продолжается. В 03.2023 г. завершена ХТ всего 24 мес. Д-з: Клиническое излечение ИТ с исходом в фиброателектаз в-доли левого легкого. Рубцовый стеноз ЛГБ, состояние после установки ЭП. Выписана по месту жительства.	Клинически излеченный инfiltrативный туберкулез верхней доли левого легкого с исходом в фиброателектаз. Госпитализация в НМИЦ ФПИ для удаления ЭП (проведено 30.01.24 г.). Рубцовый стеноз левого главного бронха 2 степени. Две госпитализации в НМИЦ ФПИ в июне 2024 и 2025 гг. Состояние стабильное.	
Химиотерапия туберкулеза	Интенсивная фаза: 8 месяцев С 25.03.21 г.: Am, Z, Pto, PAS, Trd (по м/ж). С 07.06.21 г.: Bq, Lzd, Lfx, Trd, Pto (НМИЦ ФПИ). Нежелательных явлений на прием препаратов не было.	Фаза продолжения: 16 месяцев с 06.12.21 г.: Lzd, Lfx, Trd Нежелательных явлений на прием препаратов не было.		Химиотерапия завершена.	
Клинические показатели	Жалобы: одышка, быстрая утомляемость. Масса тела 32 кг, рост 149 см.	Жалоб нет. Масса тела 42 кг, рост 157 см.		Жалоб нет Масса тела 48,8 кг (+ 17 кг от начала лечения), рост 160 см (+ 11 см от начала лечения).	
ФВД	Нет данных	5.04.22 г.: ЖЕЛ 41% ОФВ1 58%. После установки ЭП исследование ФВД не проводилось.		15.02.2024 г. (после удаления ЭП): ЖЕЛ 89%, ОФВ1 85%, Индекс Тиффно 84%	16.06.2025 г.: ЖЕЛ 101%, ОФВ1 102%, Индекс Тиффно 89%

химиотерапии (интенсивная фаза – 8 месяцев, фаза продолжения – 16 месяцев); при ФБС положение эндопротеза стабильное; на КТ ОГК – без динамики. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана по месту жительства.

Планово госпитализирована в НМИЦ ФПИ в январе 2024 г. для удаления ЭП. При ФБС 30.01.2024 г.: положение ЭП не изменилось, на обеих концах имеются мелкие грануляции из-за травмирования слизистой бронхов. Под наркозом проведена интубация ригидным бронхоскопом и щипцами извлечен ЭП (ЭП находились в ЛГБ 18 месяцев), грануляции удалены высокоэнергетическим лазером. При контрольной ФБС 12.02.2024 г.: устье ЛГБ овальной формы, вокруг него имеются заживающие дефекты слизистой после лазерного удаления грануляций. В средней части ЛГБ на протяжении 2,5 см имеется участок бронхомаляции (провисание стенок бронха), который беспрепятственно проходит для ФБС с наружным диаметром 5,2 мм, которым выполнялось исследование. Дистальная часть ЛГБ не спадается. В-долевой бронх левого легкого полностью стенозирован в результате туберкулезного процесса. Некоторые хрящи в бронхах нижней доли левого легкого вывихнуты в результате проведенных дилатаций, что не сужает их просветы. При КТ ОГК от 16.02.2024 г. – фиброателектаз верхней

доли левого легкого. Выписана по месту жительства в удовлетворительном состоянии.

Повторные контроли с госпитализацией проведены в июне 2024 и 2025 гг. (через 6 и 18 мес. после удаления ЭП). При ФБС установлено – просвет ЛГБ сохраняется (рис. 4В), участок бронхомаляции ЛГБ, судя по КТ ОГК 2025 г., значимо не препятствует вентиляции левого легкого (рис. 5А,Б). Приводим сведения, отражающие общее состояние ребенка во время длительного лечения и последующего наблюдения (длительность 5 лет), табл. 1.

Комментарий

У ребенка 12 лет отсутствие своевременной диагностики туберкулеза легких и бронхов, а затем неадекватное лечение привело к фиброзному стенозу левого главного и левого верхнедолевого бронхов, ателектазу верхней доли левого легкого. Применение эндоскопического лечения с дилатацией и установкой самофиксирующегося эндопротеза на 18 мес. на фоне правильно подобранной химиотерапии (общая длительность 24 мес.) привело к излечению туберкулеза и коррекции фиброзного стеноза левого главного бронха, что позволило избежать оргауноносящей операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабченко И.В., Кривошеева Ж.И., Бабченко А.М. и др. Применение баллонной дилатации при посттуберкулезном стенозе бронха у подростка с инфильтративным туберкулезом легких // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 46-51. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2022-10-2-46-51>
2. Choi H., Lee H., Ra S.W., et al. Clinical characteristics of patients with post-tuberculosis bronchiectasis: Findings from the KMBARC registry // J Clin Med. – 2021. – № 10. – P. 4542. <https://doi.org/10.3390/jcm10194542>
3. Goussard P., Eber E., Venkatakrishna S., et al. Interventional bronchoscopy in pediatric pulmonary tuberculosis // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2023. – Vol. 17, № 12. – P. 1159-1175. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2299336>
4. Goussard P., Retief F., Burke J., et al. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis // Therapeutic Advances in Infectious Disease. – 2021. – № 8. – P. 1-19. <https://doi.org/10.1177/20499361211037168>
5. Igbokwe V., Ruby L.C., Sultanli A., et al. Post-tuberculosis sequelae in children and adolescents: a systematic review // The Lancet Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 23, № 4. – P. 138-150. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00004-X)
6. Jenkins H.E., Yuen C.M., Rodriguez C.A., et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect Dis. – 2017. – № 17. – P. 285-295. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30474-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30474-1)
7. Jung S.S., Park H.S., Kim J.O., et al. Incidence and clinical predictors of endobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis // Respiriology. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 488-95. <https://doi.org/10.1111/resp.12474>

REFERENCES

1. Babchenok I.V., Krivosheeva Zh.I., Babchenok A.M. et al. Application of balloon dilation in post-tuberculosis bronch stenosis in a teenager with infiltrative lung tuberculosis. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2022, vol. 10, no. 2, pp. 46-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2022-10-2-46-51>
2. Choi H., Lee H., Ra S.W. et al. Clinical characteristics of patients with post-tuberculosis bronchiectasis: Findings from the KMBARC registry. *J. Clin. Med.*, 2021, no. 10, pp. 4542. <https://doi.org/10.3390/jcm10194542>
3. Goussard P., Eber E., Venkatakrishna S. et al. Interventional bronchoscopy in pediatric pulmonary tuberculosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2023, vol. 17, no. 12, pp. 1159-1175. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2299336>
4. Goussard P., Retief F., Burke J. et al. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2021, no. 8, pp. 1-19. <https://doi.org/10.1177/20499361211037168>
5. Igbokwe V., Ruby L.C., Sultanli A. et al. Post-tuberculosis sequelae in children and adolescents: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 2023, vol. 23, no. 4, pp. 138-150. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00004-X)
6. Jenkins H.E., Yuen C.M., Rodriguez C.A. et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, no. 17, pp. 285-295. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30474-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30474-1)
7. Jung S.S., Park H.S., Kim J.O. et al. Incidence and clinical predictors of endobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Respirology*, 2015, vol. 20, no. 3, pp. 488-95. <https://doi.org/10.1111/resp.12474>

8. Kashyap S., Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management // *Pulm Med.* 2014. – № 2014. – P. 594806. <https://doi.org/10.1155/2014/594806>
9. Li F., Tian S., Huang H., et al. Post-tuberculosis tracheobronchial stenosis: long-term follow-up after self-expandable metallic stents placement and development of a prediction score—the Restenosis Score // *European Journal of Medical Research.* – 2022. – № 27. – P. 133. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00765-1>
10. Ryu Y.J., Kim H., Yu C. M., et al. Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis // *European Respiratory Journal.* – 2006. – Vol. 28, № 5. – P. 1029-1035.
11. Seddon J.A., Jenkins H.E., Liu L., et al. Counting children with tuberculosis: why numbers matter // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. 9–16.
12. Soriano-Arandes A., Bruguera S., Rodríguez Chitiva A., et al. Clinical presentations and outcomes related to tuberculosis in children younger than 2 years of age in Catalonia // *Front Pediatr.* – 2019. – № 7. – P. 238. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00238>
13. Yang M-J., He J-Q., Guo S-L. Tracheobronchial tuberculosis and its sequelae in children and adolescents // *Lancet Infect Dis.* – 2023. – № 23. – P. 786. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00311-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00311-0)
14. Zhou Z.Q., Feng J.X., Chen Y., et al. Self-expanding covered metallic stents as a transition to silicone stent implantation in management of severe post-tuberculosis bronchial stenosis // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* – 2021. – № 15. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1177/17534666211019564>
8. Kashyap S., Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management. *Pulm. Med.*, 2014, no. 2014, pp. 594806. <https://doi.org/10.1155/2014/594806>
9. Li F., Tian S., Huang H. et al. Post-tuberculosis tracheobronchial stenosis: long-term follow-up after self-expandable metallic stents placement and development of a prediction score - the Restenosis Score. *European Journal of Medical Research*, 2022, no. 27, pp. 133. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00765-1>
10. Ryu Y.J., Kim H., Yu C. M. et al. Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis. *European Respiratory Journal*, 2006, vol. 28, no. 5, pp. 1029-1035.
11. Seddon J.A., Jenkins H.E., Liu L. et al. Counting children with tuberculosis: why numbers matter. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, suppl. 1, pp. 9-16.
12. Soriano-Arandes A., Bruguera S., Rodríguez Chitiva A. et al. Clinical presentations and outcomes related to tuberculosis in children younger than 2 years of age in Catalonia. *Front. Pediatr.*, 2019, no. 7, pp. 238. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00238>
13. Yang M-J., He J-Q., Guo S-L. Tracheobronchial tuberculosis and its sequelae in children and adolescents. *Lancet Infect. Dis.*, 2023, no. 23, pp. 786. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00311-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00311-0)
14. Zhou Z.Q., Feng J.X., Chen Y. et al. Self-expanding covered metallic stents as a transition to silicone stent implantation in management of severe post-tuberculosis bronchial stenosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2021, no. 15, pp. 1-10. <https://doi.org/10.1177/17534666211019564>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. +7 (495) 631-15-15

Пахлавонова Азиза Дамировна
Старший научный сотрудник научно-детско-подросткового отдела
E-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3994-2620>

Русаков Михаил Александрович
Д. м. н., врач-эндоскопист отделения эндоскопии

Ловачева Ольга Викторовна
Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Клевно Надежда Ивановна
Д. м. н., главный научный сотрудник научно-детско-подросткового отдела
E-mail: n.i.klevno@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>

Кавтарашвили Саудат Мусаевна
Врач-фтизиатр детского туберкулезного отделения
E-mail: tdpoukbbfp@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone +7 (495) 631-15-15*

Aziza D. Pakhlavonova
Senior Researcher of Research Children and Adolescents Department
Email: azizapakhlavonova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3994-2620>

Mikhail A. Rusakov
Doctor of Medical Sciences, Endoscopist at Endoscopy Department

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Nadezhda I. Klevno
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of Research Children and Adolescents Department
Email: n.i.klevno@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>

Saudat M. Kavtarashvili
Phthisiologist of Pediatric Tuberculosis Department
Email: tdpoukbbfp@yandex.ru

Наумова Татьяна Александровна

Врач-эндоскопист отделения эндоскопии

E-mail: tatyana.pasynkova22@yandex.ru

Казаков Алексей Владимирович

*Д. м. н., ведущий научный сотрудник научного
детско-подросткового отдела*

E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>

Tatiana A. Naumova

Endoscopist at Endoscopy Department

Email: tatyana.pasynkova22@yandex.ru

Aleksey V. Kazakov

*Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Research Children and Adolescents Department*

Email: alexeykazakov1982@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>

Поступила 14.08.2025

Submitted as of 14.08.2025



Выявление туберкулеза половых органов у пациентки в постменопаузальном периоде

Е.В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2,3}, Ю.С. ТИМОФЕЕВА³, Л.С. ТРЕЙВИШ³, Н.Д. МЕХОВА³, В.А. ОДИНЦОВ³

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, РФ

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, РФ

³ Клинический госпиталь «Авиценна», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Туберкулез женских половых органов – болезнь преимущественно репродуктивного возраста, реже заболевание развивается у женщин в постменопаузе. Приведен клинический случай диагностики туберкулеза половых органов у женщины 72 лет. У нее ультразвуковое исследование живота выявило серозометру и жидкостные образования в правом яичнике. Гистологическое исследование соскоба стенок и шейки матки диагностической информации не дало. При лапароскопии обнаружили выраженные спайки и инкапсулированный очаг. Гистологическое исследование операционного материала подтвердило туберкулез.

Ключевые слова: туберкулез мочеполювых органов женщины, урогенитальный туберкулез, туберкулезный метроэндометрит.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Тимофеева Ю.С., Трейвиш Л.С., Мехова Н.Д., Одинцов В.А. Выявление туберкулеза половых органов у пациентки в постменопаузальном периоде // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 82–87. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-82-87>

Detection of Genital Tuberculosis in a Postmenopausal Patient

E.V. KULCHAVENYA^{1,2,3}, YU.S. TIMOFEEVA³, L.S. TREYVISH³, N.D. MEKHOVA³, V.A. ODINTSOV³

¹ Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

² Privolzhskiy Research Medical University, Russian Ministry of Health, Nizhny Novgorod, Russia

³ Avicenna Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Tuberculosis of the female genital organs mostly affects women of the reproductive age; less often, the disease develops in postmenopausal women. The article describes a clinical case of diagnosis of genital tuberculosis in a 72-year-old woman. The ultrasound examination of her abdomen revealed intrauterine fluid collection and fluid formations in the right ovary. No data relevant for diagnosis were provided through testing of scrapings from the walls and cervix of the uterus. Laparoscopy detected pronounced adhesions and an encapsulated lesion. Histological testing of surgical specimens confirmed tuberculosis.

Key words: tuberculosis of the female genitourinary organs, urogenital tuberculosis, tuberculous metroendometritis.

For citation: Kulchavenya E.V., Timofeeva Yu.S., Treyvish L.S., Mekhova N.D., Odintsov V.A. Detection of genital tuberculosis in a postmenopausal patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 82–87. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-82-87>

Для корреспонденции:
Кульчавеня Екатерина Валерьевна
E-mail: urotub@yandex.ru

Correspondence:
Ekaterina V. Kulchavenya
Email: urotub@yandex.ru

Введение

Туберкулез женских половых органов как отдельную локализацию впервые описал Морганьи в 1744 г., когда при вскрытии женщины, умершей от туберкулезного перитонита, обнаружил специфические изменения гениталий. Истинную заболеваемость туберкулезом женских половых органов (ТЖПО) оценить трудно, так как обычно эта

форма туберкулеза протекает под маской других патологических процессов, а скрининга на ТЖПО не существует. Согласно данным исследования, проведенного в Сибири и на Дальнем Востоке, доля ТЖПО в структуре заболеваемости изолированными формами внелегочного туберкулеза (ВЛТ) составила 5,0%, причем этот показатель имел выраженные колебания в зависимости от ВИЧ-статуса: среди ВИЧ-негативных больных ВЛТ на ТЖПО

приходилось 7,5%, а среди ВИЧ-позитивных доля ТЖПО составила всего 0,2% [2]. Наиболее распространенными проявлениями ТЖПО являются бесплодие (44%), тазовая боль (25%), вагинальное кровотечение (18%), реже наблюдаются аменорея (5%), вагинальные выделения (4%) и постменопаузальное кровотечение (2%) [7]. Среди женщин, обращающихся в репродуктивные центры разных стран по поводу бесплодия, ТЖПО диагностируют с частотой от 1% до 26%, в зависимости от региона [13, 14]. Исследования показали, что ТЖПО – болезнь преимущественно репродуктивного возраста, так как, по мнению ряда авторов, атрофичный эндометрий является плохой средой для роста микобактерий [8], пик заболеваемости приходится на 25-34 года [1, 4]. Однако в странах с высоким уровнем жизни генитальный туберкулез нередко встречается у женщин в постменопаузе и является причиной не более 1% постменопаузальных кровотечений. Предполагается, что в этих случаях играет роль применение гормональной контрацепции и поздний срок первой беременности [14]. ТЖПО, как и прочие локализации ВЛТ, не имеет патогномичных симптомов. Наиболее часто встречается менструальная дисфункция и бесплодие, однако возможно и малосимптомное латентное течение [3, 9]. При генитальном туберкулезе ТЖПО в постменопаузе описан в небольшом количестве публикаций, и все авторы подчеркивают сложность распознавания заболевания [5, 6, 10, 11, 12]. Приводим клиническое наблюдение ТЖПО у пациентки в постменопаузе.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 72 лет, обратилась к гинекологу в феврале 2022 г. с жалобами на обильные выделения из половых путей в течение последнего года. Выделения имели неприятный запах, гомогенную консистенцию, желтовато-зеленоватый цвет.

Из анамнеза: росла и развивалась без отклонений от нормы. Указаний на перенесенный туберкулез, гепатит, венерические заболевания нет. Родственники туберкулезом не болели. Перенесла аппендэктомию. Менструальная функция без особенностей, с 47 лет менопауза. В анамнезе 1 беременность, 1 роды. По данным анамнеза жизни, указаний на патогенную флору влагалища и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), не было.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, медикаментозный эутиреоз, избыток массы тела (ИМТ 27,1). Соматический статус без особенностей.

Гинекологический статус: наружные половые органы развиты правильно. При осмотре в зеркалах: слизистая влагалища тонкая, гиперемирована, при контакте с инструментами кровоточит. Выделения белого цвета, умеренные, с неприятным запахом. Шейка матки без патологических изменений. Цер-

викальный канал непроходим для скринета. Тело матки маленькое, подвижное, придатки не пальпируются. Инфильтратов в полости малого таза нет. Паховые лимфатические узлы не увеличены.

Ранее пациентке был выставлен диагноз: 76.1. Хронический вагинит, обострение. Назначали местное лечение: интравагинальное введение антибактериальных средств, антибиотиков и глюкокортикоидов. Эффект был временный, все симптомы возвращались через 2 недели после завершения такого курса.

В нашей клинике пациентке провели дополнительное обследование. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выявило следующую картину: размеры матки соответствуют длительности менопаузы. М-эхо – 1,0 мм. Серозометра – 15,6 мм. Объем – 10,5 см³. Левый яичник гомогенный. В правом яичнике – жидкостные образования, поперечник – 7,6 мм и 8,1 мм. Заключение: катаральный вагинит на фоне атрофии слизистой в постменопаузальном периоде, нестабильная ремиссия. Серозометра. Образования правого яичника (Рис. 1 А, Б).

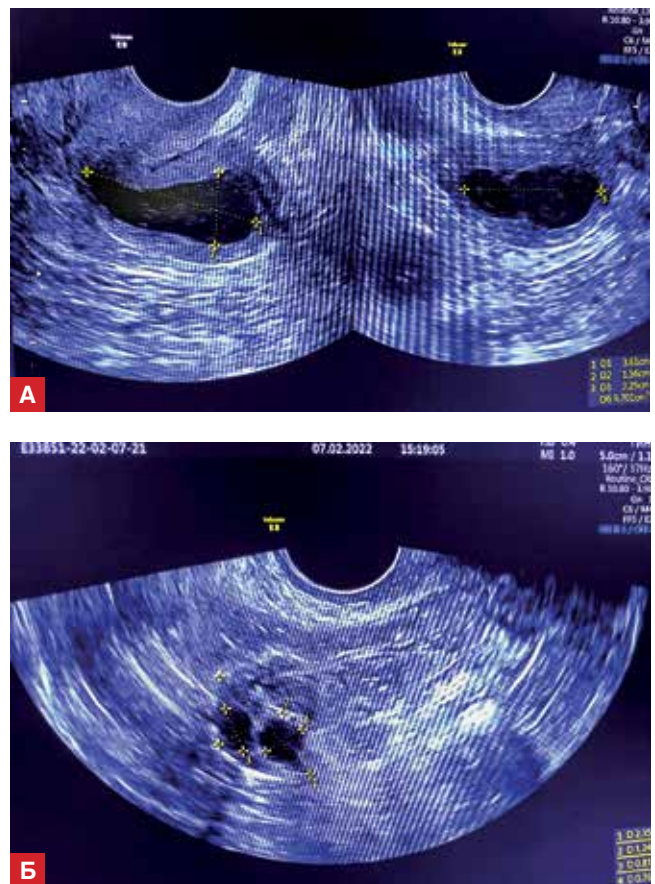


Рис. 1. Пациентка Л. УЗИ органов малого таза.

А) Серозометра – 15,6 мм, объем – 10,5 см³;

Б) Образования правого яичника

Fig. 1. Patient L. Ultrasound examination of the pelvic organs.

А) Intrauterine fluid collection – 15.6 mm, volume – 10.5 cu. cm;

Б) Formations in the right ovary

Данные лабораторных тестов: микроскопия отделяемого влагалища – лейкоциты до 10-15 в поле зрения; посев отделяемого влагалища – *Escherichia coli* в низком титре и *Streptococcus agalactiae* в диагностическом титре с указанной чувствительностью к антибиотикам. ПЦР на *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*, гонококковую инфекцию и ВПЧ высокого онкогенного риска – отрицательные. Цитограмма: плоский эпителий промежуточного и парабазального слоя без атипии, умеренная лейкоцитарная инфильтрация. Цилиндрический эпителий отсутствует. Кольпоскопия: атрофия многослойного плоского эпителия с очагами васкуляризации, атрофия в виде точек в области передней губы маточного зева, в области задней губы – плоская атрофия. Наружный зев в виде корытообразного углубления практически неразличим. Соответственно, стык эпителия не визуализируется. Заключение: зона трансформации 3 тип, цервицит, атрезия. Анализ крови на онкомаркеры рака яичников: СА-125 – 26,9 Ед/мл (норма менее 35 Ед/мл), РЭА – 2,14 нг/мл (норма менее 4 нг/мл), НЕ4 – 47,4 пмоль/л (норма менее 70 пмоль/л), POST-ROMA (определение риска наличия злокачественной опухоли яичника в постменопаузе) – 15,93% (норма менее 24,7%).

По результатам посева проведена санация слизистой влагалища и шейки матки с учетом лекарственной устойчивости возбудителя. Принимая во внимание отсутствие ИППП, наличие атрофического вагинита, неоднократное местное лечение комбинированными препаратами без стабильного эффекта, пациентке назначен курс лечения ультразвуковой кавитацией с препаратом хлоргексидин, ежедневные процедуры № 7. Далее, вагинально восстанавливающий гель для нормализации микрофлоры с пребиотиком, молочной кислотой, соком алоэ вера, пантенолом и экстрактом ромашки на ночь 10 дней и стимулятор репарации тканей на основе белково-пептидного комплекса из лейкоцитов

крови свиней 25 Ед, ректально на ночь № 7. Лечение имело положительный эффект.

После санации влагалища проведено бужирование цервикального канала, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и стенок цервикального канала. Гистологическое заключение: атрофичный эндометрий. Выраженный хронический неактивный эндометрит. Назначены местные вагинальные препараты с эстриолом, увлажняющие гели и курс иммуностимулятора на основе лизата бактерий *Escherichia coli* сроком на 3 месяца. Проведены вагинальные кавитации.

Через 3 месяца (июль 2022 г.) на контрольном осмотре жалоб у пациентки не было. Данные УЗИ органов малого таза соответствовали таковым от февраля 2022 г. Мазок на флору без патологических отклонений, цитограмма без атипии. Показатели на онкомаркеры рака яичников в пределах нормальных значений. В связи с высокой онконастороженностью врача акушера-гинеколога, несмотря на благополучные лабораторные показатели, наличие серозометры явилось показанием к проведению пациентке в октябре 2022 г. магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, которая выявила скопления высокобелкового жидкостного содержимого в полости матки (размеры полости 4,0x2,9x3,5 мм). Заключение: МР-семиотика может соответствовать пиометре. Инволютивные изменения матки и яичников. Ретенционные образования правого яичника, без признаков малигнизации (дифференцировать серозные кисты с серозными цистаденомами), лейомиома малого размера 4 мм.

Проведен консилиум, определены показания к плановому оперативному лечению. В ноябре 2022 г. выполнена обзорная лапароскопия. Установлено, что левое поддиафрагмальное пространство почти полностью облитерировано, имеются спайки между большим сальником и передней брюшной стенкой. Печень, купола диафрагмы, желчный пузырь, большой сальник, передняя стенка желудка, париеталь-

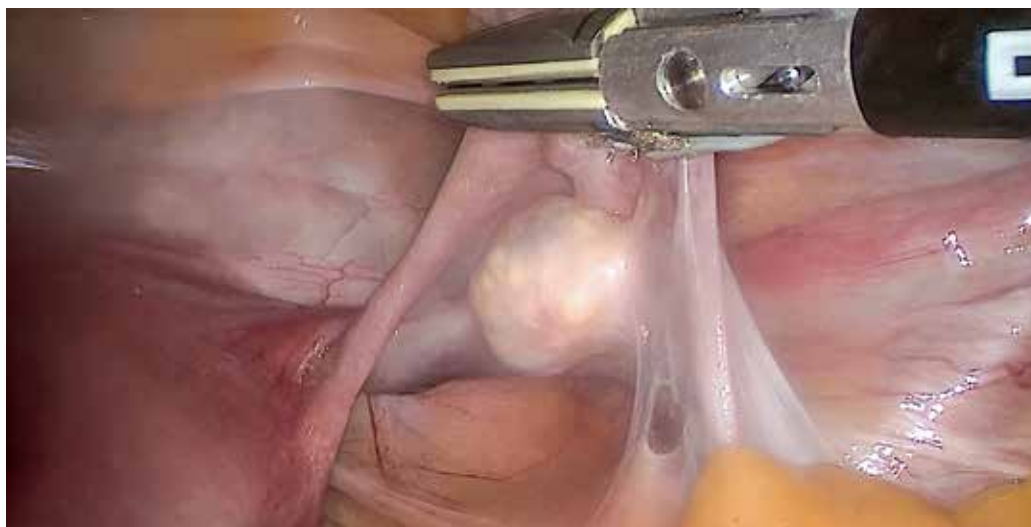


Рис. 2. Пациентка Л. При лапароскопии видны фиброзные тяжи и туберкулема
Fig. 2. Patient L. During laparoscopy, fibrous bands and a tuberculoma were visualized.

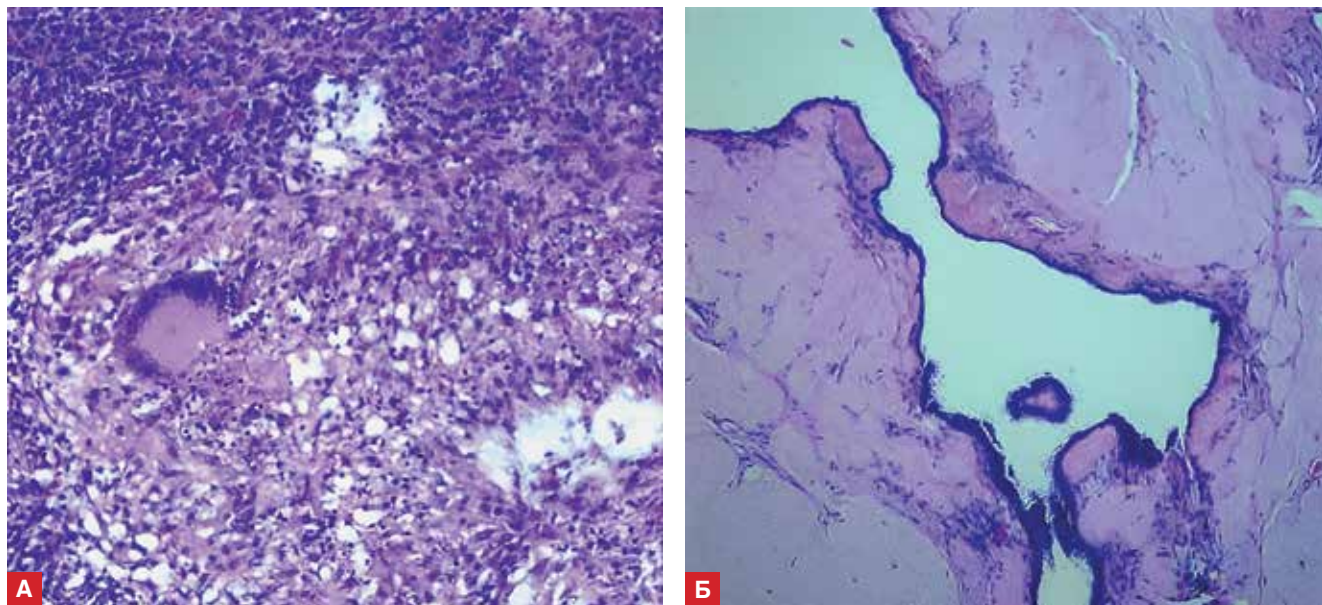


Рис. 3. Пациентка Л. Гистологическое исследование удаленных фрагментов.

А) Гранулемы из эпителиоидных клеток с гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса в миометрии. Окр. Г-э, ув. 200;

Б) Кистозно измененный яичник с грубыми сосочковыми образованиями в одной из кист, покрытыми однорядным кубическим эпителием. Окр. Г-э, ув. 200

Fig. 3. Patient L. Histological testing of resected fragments.

A) Granulomas of epithelioid cells with giant multinucleated Pirogov-Langhans cells in the myometrium. Stained by H&E, magnified X200;

B) Cystic ovary with coarse papillary formations in one of the cysts, covered with single-row cuboidal epithelium. Stained by H&E, magnified X200

ная и висцеральная брюшина, петли кишечника на доступных осмотру участках не изменены. Матка по передней линии увеличена до 6 недель условной беременности, размягчена. Размеры яичников: справа – 20x15x10 мм, бороздчатый, в структуре мелкие кистозные включения; левый – 18x15x10 мм, бороздчатый. Инкапсулированный казеозный очаг. Фолликулярный аппарат не визуализируется. Маточные трубы не изменены. Фимбрии свободны с обеих сторон. Позадиматочное пространство не облитерировано (рис. 2).

Выполнена пангистерэктомия, резекция большого сальника, биопсия брюшины таза. Сделаны мазки-отпечатки с верхних этажей брюшной полости.

Макроскопическое описание операционного материала: матка, рассеченная вдоль, общими размерами 8,0x5,0x1,0 см, шейка матки, цервикальный канал; слизистая тела матки с плотными пересекающимися тяжами; в толще стенки матки 2 миоматозных узелка диаметром 0,3 см; левая маточная труба длиной 5,0 см, диаметром 0,5-0,8 см. Левый яичник с гладкой поверхностью 2,3x1,4x0,9 см на разрезах без видимой очаговой патологии. Правая маточная труба длиной 6,0 см, диаметром 0,5 см с мелкими паратубарными кистами. Правый яичник на разрезе с двумя кистозными полостями диаметром 0,8 и 0,5 см с грубыми сосочковыми образованиями в первой кисте. Большой сальник 26,0x11,0x1,0 см без видимой очаговой патологии.

Гистологическое исследование: шейка матки покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, слизистая цервикального канала с повышенным количеством желез цервикального типа, часть из которых кистозно расширена; слизистая тела матки изъязвлена с выраженной лимфоидноклеточной инфильтрацией, распространяющейся на миометрий, гранулемами из эпителиоидных клеток с гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса (рис. 3А). Ткань миоматозных узлов представлена разнонаправленными пучками лейомиоцитов с нормохромными ядрами. Стенки маточных труб фиброзированы с облитерацией просветов, паратубарными кистами, выстланными мелким кубическим эпителием. Левый яичник с мелкими поверхностными инклюзионными кистами, выстланными кубическим эпителием. Правый яичник кистозно изменен, с грубыми сосочковыми образованиями в одной из кист, покрытыми однорядным кубическим эпителием (рис. 3Б). Ткань большого сальника без видимой очаговой патологии. Биоптаты брюшины переднематочного и позадиматочного пространства без видимой патологии. Заключение: Туберкулезный метроэндометрит. Лейомиома матки. Железисто-кистозная гиперплазия эндоцервикса. Фиброз маточных труб с облитерацией просвета. Паратубарные кисты. Серозная цистаденома правого яичника. Инклюзионные кисты левого яич-

ника. Цитологический анализ (мазки-отпечатки): мезотелий без атипии.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка переведена для продолжения лечения ТЖПО под наблюдением фтизиатра.

Комментарий

У пациентки 72 лет в декабре 2021 г. появились жалобы на обильные выделения из половых путей. С октября 2022 г. неоднократно обращалась к гинекологу и получала лечение по поводу хронического вагинита, которое было неэффективно. При УЗ исследовании малого таза были визуализированы изменения: катаральный вагинит на фоне атрофии слизистой в постменопаузальном периоде, нестабильная ремиссия. Серозометра. Образования правого яичника. Посевы отделяемого из влагалища выявили *Escherichia coli* в низком титре и *Streptococcus agalactiae* в диагностическом титре. Проведено лечение согласно лекарственной чувствительности возбудителя воспаления. Жалобы исчезли. При УЗ исследовании отрицательной динамики не было, но наличие серозометры явилось показанием к прове-

дению пациентке в октябре 2022 г. магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. Заключение: МР-семиотика может соответствовать пиометре. Инволютивные изменения матки и яичников. Ретенционные образования правого яичника, без признаков малигнизации, лейомиома малого размера 4 мм. Далее были определены показания к лапароскопии, при которой был выявлен инкапсулированный казеозный очаг. Выполнена пангистерэктомия, резекция большого сальника, биопсия брюшины таза. При гистологическом исследовании подтвержден туберкулезный процесс в виде туберкулезного метрэндометрита. Длительный период течения заболевания и трудности диагностики показательно демонстрируются на этом клиническом примере. Исследования, выполненные на дооперационном этапе, в том числе гистологическое исследование соскоба стенок и шейки матки, оказались неинформативны. Из-за отсутствия настороженности по туберкулезу микробиологические и молекулярно-генетические анализы на МБТ и ДНК МБТ не проводились. Диагноз был установлен с использованием алгоритма УЗИ – МРТ – лапароскопия – гистологическое исследование препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кульчавеня Е.В., Алексеева Т.В., Шевченко С.Ю. Гендерные и возрастные особенности больных урологическим туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 1. – С.18-21.
2. Кульчавеня Е.В. Влияние ВИЧ-инфицированности на структуру внепеченочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 89-95.
3. Agrawal M., Roy P., Bhatia V., Dutt S., Gaur R. Role of microbiological tests in diagnosis of genital tuberculosis of women with infertility: A view // *Indian J Tuberc.* – 2019. – Vol. 66, № 2. – P. 234-239. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.03.003>
4. Arora A., Sadath S.A. Genital tuberculosis in postmenopausal women with variable clinical presentations: a report of 3 cases // *Case Rep Womens Health.* – 2018. – № 18. – P. 00059.
5. Breznik R., Borko E., Cuić V. Tuberkulozni endometritis u postmenopauzi [Tuberculous endometritis in the post-menopause] // *Jugosl Ginekol Opstet.* – 1979. – Vol. 18, № 1. – P. 43-45.
6. Dutton W.A. Postmenopausal tuberculous pyometra // *Can Med Assoc J.* – 1966. – Vol. 94, № 19. – P.1012-1013.
7. Güngördük K., Ulker V., Sahbaz A., Ark C., Tekirdag A.I. Postmenopausal tuberculosis endometritis // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2007. – № 2007. – P. 27028. <https://doi.org/10.1155/2007/27028>
8. Naik S.N., Chandanwale A., Kadam D., Sambarey P.W., Dhupal G., DeLuca A., Jain D., Gupta A., Bollinger R., Mave V. Detection of genital tuberculosis among women with infertility using best clinical practices in India: An implementation study // *Indian J Tuberc.* – 2021. – Vol. 68, № 1. – P. 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.08.003>
9. Neonakis I.K., Spandidos D.A., Petinaki E. Female genital tuberculosis: a review // *Scand J Infect Dis.* – 2011. – Vol. 43, № 8. – P. 564-572. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.568523>

REFERENCES

1. Kulchavenya E.V., Alekseeva T.V., Shevchenko S.Yu. Gender and age specifics of those suffering from urogenital tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 1, pp. 18-21. (In Russ.)
2. Kulchavenya E.V. The impact of HIV infection on spectrum of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East. *Journal Infectology*, 2018, vol. 10, no. 4, pp. 89-95. (In Russ.)
3. Agrawal M., Roy P., Bhatia V., Dutt S., Gaur R. Role of microbiological tests in diagnosis of genital tuberculosis of women with infertility: a view. *Indian J. Tuberc.*, 2019, vol. 66, no. 2, pp. 234-239. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.03.003>
4. Arora A., Sadath S.A. Genital tuberculosis in postmenopausal women with variable clinical presentations: a report of 3 cases. *Case Rep. Womens Health*, 2018, no. 18, pp. 00059.
5. Breznik R., Borko E., Cuić V. Tuberkulozni endometritis u postmenopauzi [Tuberculous endometritis in the post-menopause]. *Jugosl. Ginekol. Opstet.*, 1979, vol. 18, no. 1, pp. 43-45.
6. Dutton W.A. Postmenopausal tuberculous pyometra. *Can. Med. Assoc. J.*, 1966, vol. 94, no. 19, pp. 1012-1013.
7. Güngördük K., Ulker V., Sahbaz A., Ark C., Tekirdag A.I. Postmenopausal tuberculosis endometritis. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2007, no. 2007, pp. 27028. <https://doi.org/10.1155/2007/27028>
8. Naik S.N., Chandanwale A., Kadam D., Sambarey P.W., Dhupal G., DeLuca A., Jain D., Gupta A., Bollinger R., Mave V. Detection of genital tuberculosis among women with infertility using best clinical practices in India: an implementation study. *Indian J. Tuberc.*, 2021, vol. 68, no. 1, pp. 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.08.003>
9. Neonakis I.K., Spandidos D.A., Petinaki E. Female genital tuberculosis: a review. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 43, no. 8, pp. 564-572. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.568523>

10. Ruzzkowski J., Marynowski A. Tuberkulose des Genitaltraktes und Menopause [Tuberculosis of the genital tract and menopause] // Zentralbl Gynakol. –1970. – Vol. 92, № 19. – P. 592-595.
11. Shaheen R., Subhan F., Tahir F. Epidemiology of genital tuberculosis in infertile population // J Pak Med Assoc. – 2006. – Vol. 56, № 7. – P. 306-309.
12. Tripathy S.N., Tripathy S.N. Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis // Int J Gynaecol Obstet. – 2002. – Vol. 76, № 2. – P. 159-163. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(01\)00525-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(01)00525-2)
13. Tzelios C., Neuhausser W.M., Ryley D., Vo N., Hurtado R.M., Nathavitharana R.R. Female Genital Tuberculosis. Open Forum // Infect Dis. – 2022. – Vol. 9, № 11. – P. 543. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac543>
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: Screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240022676> [Accessed 27.09.2024].
10. Ruzzkowski J., Marynowski A. Tuberkulose des Genitaltraktes und Menopause [Tuberculosis of the genital tract and menopause]. *Zentralbl. Gynakol.*, 1970, vol. 92, no. 19, pp. 592-595.
11. Shaheen R., Subhan F., Tahir F. Epidemiology of genital tuberculosis in infertile population. *J. Pak. Med. Assoc.*, 2006, vol. 56, no. 7, pp. 306-309.
12. Tripathy S.N., Tripathy S.N. Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2002, vol. 76, no. 2, pp. 159-163. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(01\)00525-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(01)00525-2)
13. Tzelios C., Neuhausser W.M., Ryley D., Vo N., Hurtado R.M., Nathavitharana R.R. Female Genital Tuberculosis. *Open Forum. Infect Dis.*, 2022, vol. 9, no. 11, pp. 543. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac543>
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: Screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva, World Health Organization, 2021. Available: <https://www.who.int/publications/item/9789240022676> Accessed September 27, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
Тел.: + 7 (383) 222-32-04

Кульчавеня Екатерина Валерьевна
Д. м. н., профессор кафедры
фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ,
профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова
ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ,
научный руководитель отдела урологии
клинического госпиталя «Авиценна»
ГК «Мать и дитя», г. Новосибирск
<https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>

Клинический госпиталь «Авиценна»
630132, Новосибирск, пр-т Димитрова, д. 7
Тел.: + 7 (383) 312-26-81

Тимофеева Юлия Сергеевна
К. м. н., врач акушер-гинеколог
<https://orcid.org/0000-0002-5379-9296>

Трейвиш Любовь Степановна
К. м. н., заведующая поликлиническим
акушерско-гинекологическим отделением
<https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>

Мехова Нина Дмитриевна
Врач ультразвуковой диагностики
<https://orcid.org/0009-0006-8142-7066>

Одинцов Василий Алексеевич
К. м. н., заведующий гинекологическим отделением
<https://orcid.org/0009-0000-9616-957X>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk State Medical University,
Russian Ministry of Health
52 Krasny Ave., Novosibirsk, 630091
Phone: + 7 (383) 222-32-04*

Ekaterina V. Kulchavenya
*Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiopulmonology
Department, Novosibirsk State Medical University, Russian
Ministry of Health, Professor of Urology Department named
after E.V. Shakhov, Privolzhskiy Research Medical University,
Russian Ministry of Health, Research Head of Urology
Department, Avicenna Clinical Hospital,
Mat' I Ditya Group of Companies
<https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>*

*Avicenna Clinical Hospital,
7 Dimitrova Ave., Novosibirsk, 630132
Phone: + 7 (383) 312-26-81*

Yulia S. Timofeeva
*Candidate of Medical Sciences, Obstetrician and Gynecologist
<https://orcid.org/0000-0002-5379-9296>*

Lyubov S. Treyvish
*Candidate of Medical Sciences, Head of Outpatient Obstetrics
and Gynecology Department
<https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>*

Nina D. Mekhova
*Physician of Ultrasound Diagnostics
<https://orcid.org/0009-0006-8142-7066>*

Vasily A. Odintsov
*Candidate of Medical Sciences, Head of Gynecological Department
<https://orcid.org/0009-0000-9616-957X>*

Поступила 17.11.2024

Submitted as of 17.11.2024



Фенотипическое определение спектра лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* на основе применения микобактериофагов

М.Б. ЛАПЕНКОВА, М.А. ВЛАДИМИРСКИЙ, О.А. РЫБИНА

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

РЕЗЮМЕ

В последние годы возрос интерес к фаговым технологиям как к перспективным методам быстрого определения спектра лекарственной чувствительности бактерий, в том числе *Mycobacterium tuberculosis*. Микобактериофаги способны специфически инфицировать *M. tuberculosis*, что дает возможность разработки новых эффективных, экономичных диагностических тестов, а также принципиально новых лекарственных препаратов для лечения туберкулеза. Проанализированы 27 источников, описывающие основные методы, используемые для определения спектра лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* с помощью микобактериофагов. Преимуществом этих методов являются: быстрота (получение результатов за 24–96 часов с момента начала анализа); специфичность (основаны на строгом круге хозяев фага). Это позволяет в короткие сроки выявлять наличие возбудителя туберкулеза и его лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, микобактериофаги, лекарственная чувствительность, анализ фаговой биологической активности, люциферазные репортерные фаги, флуоресцирующие микобактериофаги, ПЦР-РВ.

Для цитирования: Лапенкова М.Б., Владимирский М.А., Рыбина О.А. Фенотипическое определение спектра лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* на основе применения микобактериофагов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 88–95. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-88-95>

Phenotypic Testing of Drug Susceptibility Spectrum of *Mycobacterium tuberculosis* Based on Mycobacteriophages

M.B. LAPENKOVA, M.A. VLADIMIRSKIY, O.A. RYBINA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

In recent years, much attention has been paid to phage technologies as promising methods for rapid testing of drug susceptibility of bacteria, including *Mycobacterium tuberculosis*. Mycobacteriophages are capable to infect specifically *M. tuberculosis*, which makes it possible to develop new effective, cost-efficient diagnostic tests, as well as fundamentally new drugs for tuberculosis treatment. This review analyzes twenty-seven publications describing main methods for testing the spectrum of drug susceptibility of *M. tuberculosis* based in mycobacteriophages. The advantages of these methods are the following: rapidness (results are obtained within 24–96 hours from the test start), and specificity (based on a strict host range of the phage). This allows for the rapid detection of *M. tuberculosis* and its susceptibility to anti-tuberculosis drugs.

Key words: *M. tuberculosis*, mycobacteriophages, drug susceptibility, analysis of phage biological activity, luciferase reporter phages, fluorescent mycobacteriophages, RT-PCR.

For citation: Lapenkova M.B., Vladimirovskiy M.A., Rybina O.A. Phenotypic testing of drug susceptibility spectrum of *mycobacterium tuberculosis* based on mycobacteriophages. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 88–95. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-88-95>

Для корреспонденции:
Лапенкова Марина Борисовна
E-mail: manyshik@list.ru

Correspondence:
Marina B. Lapenkova
Email: manyshik@list.ru

Введение

В связи с распространением во всем мире туберкулеза с лекарственной устойчивостью, включая множественную (МЛУ), пре-широкую (пре-ШЛУ) и широкую (ШЛУ) лекарственную устойчивость,

продолжает оставаться актуальным быстрое определение конкретных противотуберкулезных (ПТП), к которым устойчив выделенный от больного штамм микобактерий туберкулеза (МБТ). В настоящее время спектр лекарственной чувствительности МБТ определяется преимущественно культураль-

ными [1] и молекулярно–генетическим методами (полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ), биочиповые, картриджные технологии и метод геномного секвенирования) [2]. Несмотря на высокую точность, эти методы имеют ряд ограничений. Культуральный метод позволяет получить культуры МБТ на плотных и жидких средах (Bactec MGIT 960). Определение спектра лекарственной чувствительности МБТ (ЛЧ МБТ) после первичного роста на плотных питательных средах занимает 28 дней. При использовании импортной автоматизированной системы Bactec MGIT 960 получение результатов ЛЧ МБТ сокращается до 12 дней, что является более предпочтительным, но метод имеет высокую стоимость импортных расходных материалов. Молекулярно–генетические методы позволяют осуществить определение лекарственной чувствительности МБТ в более короткое время. Кроме того, они указывают на мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к ПТП, но могут не выявлять новые или редкие мутации [27].

Быстрое определение спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ имеет важное значение для эффективного лечения больных туберкулезом. Поэтому необходимы новые чувствительные, специфичные и экономически выгодные диагностические методы, которые просты в использовании. Таким методом может стать тест–система, основанная на использовании микобактериофагов.

Принцип методов, основанных на использовании микобактериофагов, заключается в специфическом инфицировании метаболически активных клеток МБТ и анализа их лизиса. В 1947 г. Gardner and Weiser обнаружили первые микобактериофаги, которые могли заражать быстрорастущие сапрофитные микобактерии, такие как *Mycobacterium smegmatis* [17]. А в 1954 г. был открыт микобактериофаг, который был способен инфицировать медленно растущие патогенные бактерии комплекса *M. tuberculosis*, что дало возможность разработки диагностических инструментов [7]. Наиболее перспективными способами для определения спектра фенотипической лекарственной чувствительности на основе микобактериофагов являются: метод фаговой биологической амплификации, метод на основе флуоресцирующих микобактериофагов и молекулярно–генетический метод на основе анализа фаговой ДНК. Эти технологии демонстрируют потенциал для создания тестов, способных дать результат в течение 24–96 часов, что может кардинально изменить подходы к контролю над туберкулезом.

Классификация

Микобактериофаги — это вирусы с двухцепочечной ДНК, которые специфически инфицируют микобактерии, включая как *M. smegmatis*, так и *M. tuberculosis* и приводят к их гибели [10]. Инфицирование жизнеспособных МБТ в конечном итоге, в случае литического цикла, приводит к их

лизису с высвобождением нового поколения вирусных частиц. Микобактериофаги были разделены по морфологии и их антигенным свойствам на два семейства: *Siphoviridae* и *Myoviridae* [11]. Большинство *Siphoviridae* содержат изометрические головки диаметром от 48 до 75 нм, но некоторые имеют вытянутые головки [9, 21] и длинные гибкие несократимые хвосты. Длина хвоста *Siphoviridae* варьируется от 110 до 300 нм. Семейство *Myoviridae* относится к кластеру С, с крупными головками диаметром около 80 нм и сократительным хвостом [11]. В обоих семействах *Siphoviridae* и *Myoviridae* хвосты микобактериофагов состоят из сложенных друг на друга колец из шести субъединиц.

На сегодняшний день количество изолированных микобактериофагов составляет 14304, из них 2618 были полностью секвенированы. Микобактериофаги были распределены на 38 кластеров с субкластерами в соответствии с общим сходством их нуклеотидной последовательности. Фаги, не имеющие близких родственников, распределили на 13 синглтонов [24]. Одним из наиболее часто используемых для диагностических тестов микобактериофагов является литический микобактериофаг D29. Он относится к кластеру А, субкластеру А2 и обладает литической активностью. Микобактериофаг D29 относится к семейству Siphoviridae и эффективно инфицирует *M. tuberculosis*, непатогенные *M. smegmatis* mc² 155, *Mycobacterium bovis* BCG, а также условно патогенные *M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. ulcerans* [8, 12].

Анализ фаговой биологической амплификации – PhaB (phage amplified biologically)

В 1997 г. Wilson S.M. и соавторы предложили метод анализа фаговой биологической амплификации (PhaB) для определения лекарственной чувствительности МБТ на основе микобактериофага D29 [26]. Принцип этого метода основан на том факте, что жизнеспособные бактериальные клетки *M. tuberculosis* могут защищать эндогенные фаги от инактивации вирулицидами [16, 23]. Образцы культур *M. tuberculosis* после первичного роста на плотной питательной среде (ППС) инкубируют с ПТП при 37°C в течение 3 дней. Затем добавляют микобактериофаг D29 с активностью 10¹⁰ БОЕ/мл и инкубируют при 37°C в течение 3 часов для инфицирования. Эндогенные фаги защищены бактериями и реплицируются внутри клеток-хозяев, в то время как экзогенные фаги инактивируются добавленным инактивирующим агентом (100 мМ двухвалентный сульфат железа аммония). После добавления инактивирующего агента через 5 минут при комнатной температуре инаktivация останавливается путем добавления среды 7Н9 с OADC и 1мМ CaCl₂, с последующей инкубацией в течение 4 часов при 37°C. После чего освобожденные фаги смешиваются с сенсорными клетками (быстрорастущими микобактериями *M. smegmatis*). Смесь этих клеток

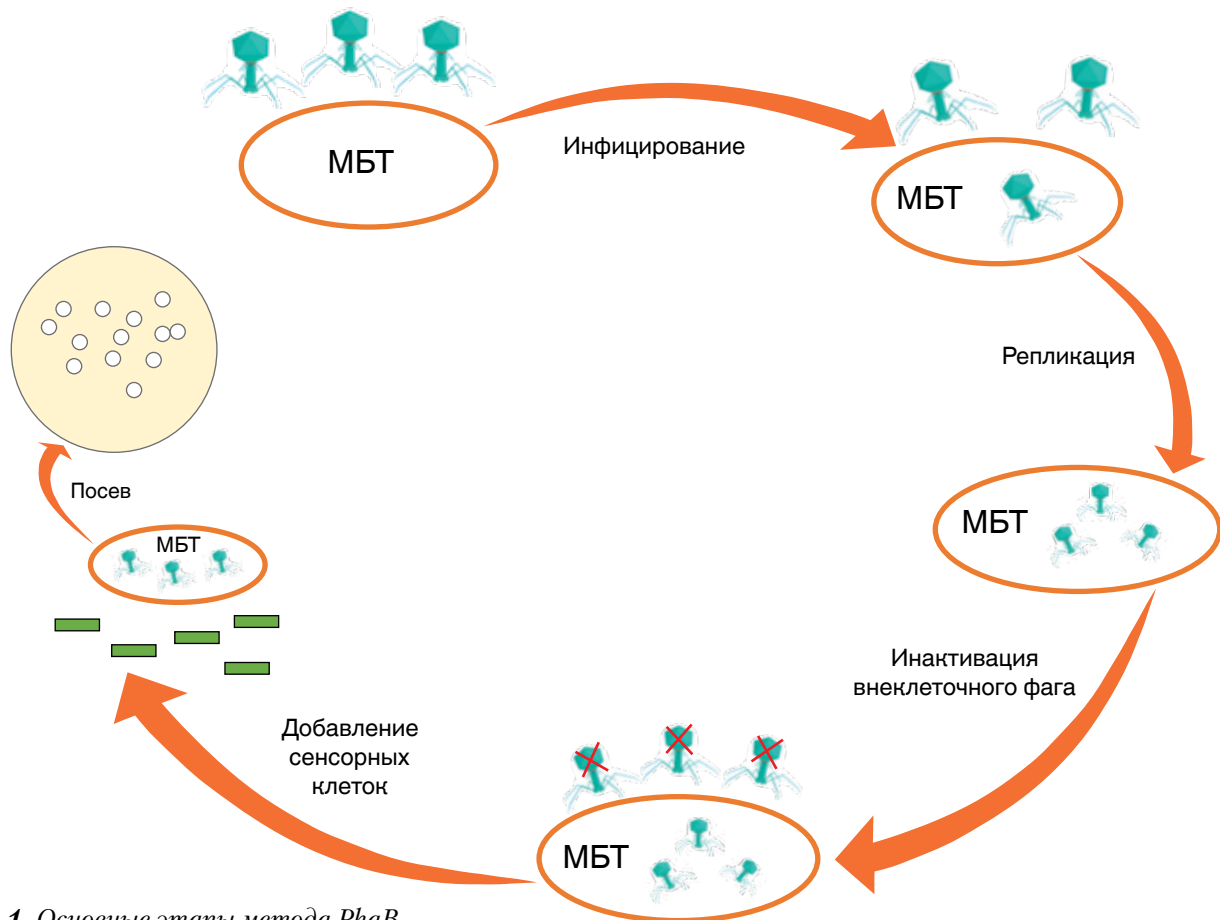


Рис. 1. Основные этапы метода PhaB

Fig. 1. The main stages of the PhaB method

высеивается на 0,75% Бакто-агар (Difco), и после инкубации подсчитываются их плаки (бляшкообразующие единицы – БОЕ) [26]. На рис. 1 представлены основные этапы метода PhaB. Количество плаков в исследуемом образце связано с количеством эндогенных микобактериофагов, которое зависит от количества жизнеспособных *M. tuberculosis* после инкубации с ПТП.

Метод PhaB описан для двух ПТП: рифампицина и изониазида. Получение результатов определения лекарственной чувствительности занимает 3-4 дня. Метод PhaB высокочувствительный (10^2 КОЕ/мл) и специфичный, так как основан на круге хозяина микобактериофага. Данный метод простой и экономичный, не требует приобретения дорогостоящего оборудования. На основе метода PhaB компанией Biotech Labs Ltd. (Великобритания) были разработаны коммерческие наборы FASTPlaqueTBTM для обнаружения *M. tuberculosis* [15] и FASTPlaque-Response для обнаружения устойчивости к рифампицину [14].

Анализ FASTPlaque-Response включает предварительную 24-часовую инкубацию суспензий *M. tuberculosis* в присутствии и в отсутствие рифампицина в критической концентрации перед добавлением фага для обнаружения жизнеспособных клеток. Оценка результатов производится че-

рез 48 часов после начала процедуры, и они готовы для клинического использования. Отсутствие необходимости в приобретении специального оборудования дает возможность широкого применения в лабораториях, использующих традиционные методы культивирования МБТ. При этом необходимо обучение персонала, чтобы снизить вероятность ошибок и ложных результатов.

Люциферазные репортерные фаги

Еще одним способом определения спектра ЛУ МБТ является метод на основе применения люциферазных репортерных фагов (ЛРФ). Это генетически сконструированные репортерные фаги, несущие ген люциферазы светлячка, которые позволяют визуализировать жизнеспособные микобактерии, оценивая количество определяемого света при инфицировании ЛРФ. Количество излучаемого света выражается в относительных световых единицах – RLU. При активации образца (взаимодействие АТФ с ферментом люциферазой) происходит билюминесцентная реакция, в ходе которой образуется свечение. Интенсивность этого свечения в RLU измеряют с помощью люцинометра, представляя количественные данные анализа. Если рост бактерий подавляется лекарственным препаратом, образец считается чувствительным, и это проявля-

ется в снижении интенсивности свечения (RLU) по сравнению с контрольным образцом без препарата. И наоборот, повышение RLU по сравнению с контролем указывает на устойчивость культуры, так как бактерии продолжают активно размножаться, несмотря на присутствие препарата.

Начиная с 1993 г., были разработаны ЛРФ, phAE40 (10) первого поколения из микобактериофага TM4, которые были способны обнаруживать 10^4 бактерий/мл [13]. ЛРФ, phGS18, второго поколения были сконструированы из умеренного фага L5. Они показали лучшую чувствительность с *M. smegmatis*, но оказались неэффективными в отношении *M. tuberculosis* из-за отсутствия возможности их инфицировать и лизировать [22]. В качестве альтернативы для разработки конструкций ЛРФ был выбран литический микобактериофаг D29, демонстрирующий близкую гомологию его ДНК с фагом L5 [18]. Эти конструкции показали логарифмическое увеличение выхода RLU, но все еще не достигли такого уровня чувствительности, чтобы использоваться для диагностики. Низкая чувствительность может быть связана с литической природой выбранных фаговых конструкций, которые лизируют бактерии, что приводит к быстрому распаду АТФ. Для преодоления низкой чувствительности был выбран умеренный фаг Che12, способный инфицировать *M. tuberculosis* и задерживать лизис клетки-хозяина [6]. Разработанные ЛРФ на основе Che12 показали многообещающие результаты в диагностике туберкулеза [5, 4]

Принцип метода заключается в инкубировании микобактерий с ПТП. Устойчивые к лекарственным препаратам микобактерии сохраняют свою жизнеспособность, а подвергаясь инфицированию ЛРФ, вырабатывают флуоресценцию, которую количественно оценивают и определяют ЛУ исследуемых изолятов.

Для данной методики используют культуры МБТ после роста на среде с ПТП в критических концентрациях, таких как (рифампицин (RIF), стрептомицин (STR), изониазид (INH), этамбутол (EMB)), которые инкубируют 40 часов при 37°C. Затем культуру МБТ инфицируют ЛРФ и повторно инкубируют при 37°C. После 3 часов и 6 часов инфицирования ЛРФ отбирают аликвоты из каждой лунки планшета и переносят в одноразовые кюветы для количественного анализа люциферазы с помощью люцинометра TD-20/20 [4].

Индекс ингибирования рассчитывают по формуле: $(RLU_{ПТП}/RLU_{контроля}) \times 100$. Образцы интерпретируют как чувствительные к ПТП при $RLU < 10\%$, а при $\geq 10\%$ – устойчивыми. Из 50 образцов, протестированных к 3 ПТП (RIF, STR, EMB), было обнаружено 100% совпадение результатов метода ЛРФ и ВАСТЕС. Чувствительность метода составила 100% для RIF, STR и EMB и 85,7% для INH. Специфичность составила 100% для RIF, STR и EMB и 95,3% для INH. Преимуществом описан-

ного метода на основе анализа с использованием флуоресцирующего микобактериофага является короткое время определения лекарственной чувствительности культур (2-4 дня) [4].

Флуоресцирующие микобактериофаги

Была создана новая группа репортерных микобактериофагов (phAE87:Phsp60-egfp и phAE87:Phsp60-ZsYellow), экспрессирующих флуоресцентные белки [20], обладающая потенциалом для быстрой диагностики и определения ЛУ клинических изолятов МБТ. Эти фаги термочувствительны и не лизируют клетки при 37°C. Поскольку лизис отсутствует, флуоресцентные белки остаются внутри бактериальных клеток, что облегчает обнаружение флуоресцирующих микобактериальных клеток с помощью флуоресцентной микроскопии или проточной цитометрии.

Для повышения чувствительности и сокращения времени обнаружения *M. tuberculosis* были созданы флуоресцирующие микобактериофаги второго поколения – *mCherry_{bomb}* [25]. Принцип этого метода заключается в инкубировании МБТ с/без ПТП в течение 96 ч., инфицировании *mCherry_{bomb}*, фиксацией параформальдегидом и исследовании с помощью флуоресцентной микроскопии. Использование параформальдегида при фиксации микобактерий, инфицированных флуоресцирующими микобактериофагами, обеспечивает биологическую безопасность, особенно при работе с МЛУ и ШЛУ МБТ, облегчая анализ образцов и сохраняя флуоресценцию в течение длительного времени. Преимуществом этих фагов является возможность определять лекарственную чувствительность МБТ к любым ПТП из осадка мокроты.

ПЦР в реальном времени

Группой авторов Pholwat S., Ehdaie B., et al. [19] был разработан быстрый способ фенотипического определения спектра лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к основным 13 ПТП без применения сенсорных клеток или сконструированных (рекомбинантных) фагов. Методика заключается в культивировании изолятов МБТ в течение 48 часов с критическими концентрациями исследуемых ПТП и без них, с последующей инкубацией с 10^3 БОЕ/мл микобактериофага D29 в течение 24 часов, а затем постановки ПЦР-РВ. Для препаратов RIF, STR, амикацин (АМК), канамицин (KAN), капреомицин (САР), офлоксацин (OFX), моксифлоксацин (Mfx), линезолид (LZD) и циклосерин (CS) были получены результаты за 1 день путем совместной обработки ПТП и фагом в течение 24 часов. А для препаратов INH, EMB, этионамид (Ето) и парааминосалициловая кислота (PAS) (использовали критическую концентрацию 2 мкг/мл) потребовалось 48-часовая предварительная обработка ПТП перед инкубацией фага. Такие различия между препаратами могут быть связаны

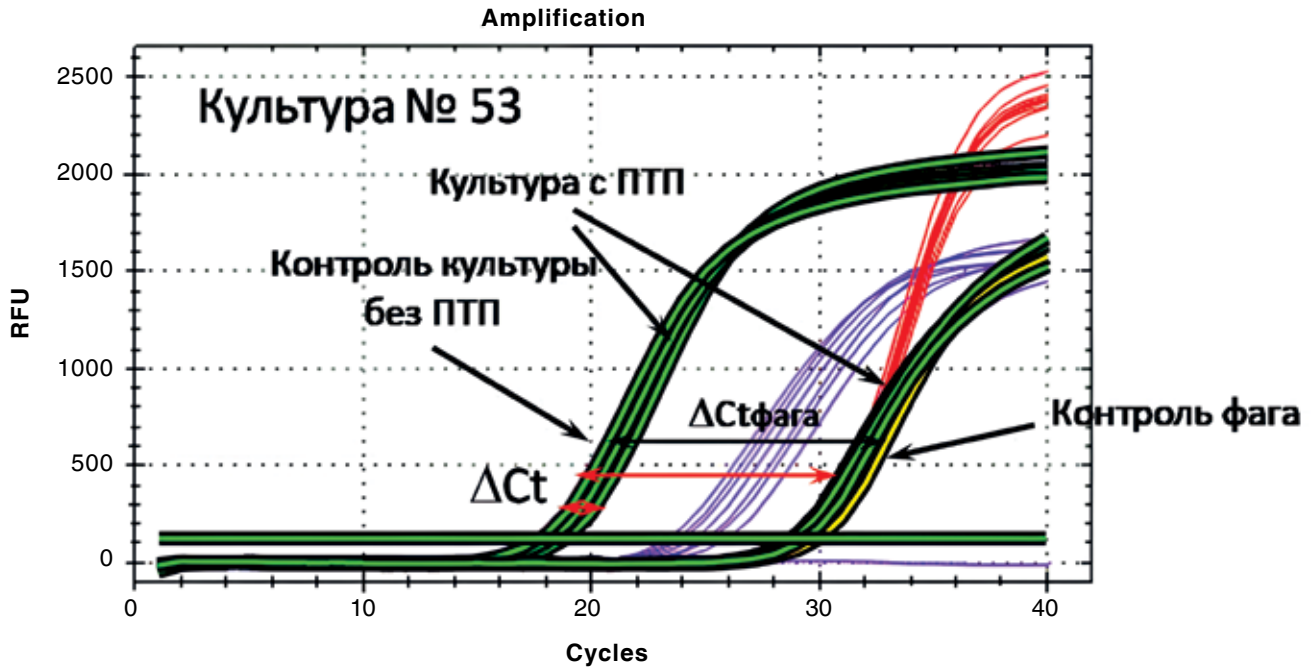


Рис. 2. Результаты анализа культуры МБТ № 53 (полирезистентная культура). Кинетические кривые, соответствующие реакциям обнаружения ДНК микобактериофага D29 (канал FAM, зеленый), обнаружения ДНК МБТ (канал ROX, фиолетовый) и ДНК ВПК (канал HEX, красный) [3]

Fig. 2. Results of testing *M. tuberculosis* culture no. 53 (polyresistant culture). Kinetic curves corresponding to the reactions of detection of mycobacteriophage D29 DNA (FAM channel, green), detection of *M. tuberculosis* DNA (ROX channel, purple), and DNA of the internal positive control (HEX channel, red) [3]

с механизмами их действия и с их способностью влиять на репликацию фагов. Этот метод определения спектра фенотипической лекарственной чувствительности МБТ к препаратам первого и второго ряда является быстрым (1-3 дня) и точным, он позволяет назначить своевременную схему лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Однако разработанный метод не привел к созданию тест-системы для применения на практике. Эта технология была нами модернизирована и усовершенствована [3] за счет сокращения количества необходимых процедур и изменения формата проведения исследований (24-луночный планшет), а также разработкой мультиплексной ПЦР-РВ-системы, включающей две независимые реакции в одной пробирке для обнаружения специфических фрагментов нуклеиновых кислот микобактериофага D29 (канал FAM) и МБТ

(канал ROX). Чувствительность клинических изолятов МБТ определялась путем сравнения значений пороговых циклов флуоресценции в ПЦР-РВ, соответствующих количеству микобактериофага D29 в образцах между контрольной пробой (контролем роста (КР) культуры без ПТП) и опытной – с использованием критической концентрации ПТП. Образец интерпретируется как чувствительный, если разница в значениях пороговых циклов между контролем без ПТП (КР) и исследуемым образцом в присутствии конкретного ПТП составляла 3 и более циклов: $\Delta Ct = |Ct_{ПТП} - Ct_{КР}| \geq 3$. Образец интерпретируется как устойчивый, если разница в значениях пороговых циклов между контролем без ПТП (КР) и исследуемым образцом в присутствии конкретного ПТП составляла менее 3 циклов: $\Delta Ct = |Ct_{ПТП} - Ct_{КР}| < 3$. Пример интерпретации результатов представлен на рис. 2. и в табл. 1.

Таблица 1. Результаты анализа ускоренного определения спектра лекарственной чувствительности МБТ к 10 ПТП с помощью микобактериофага D29 [3]

Table 1. Results of rapid drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* to 10 anti-tuberculosis drugs using mycobacteriophage D29 [3]

№ культуры	Контр. фага	Контр. без ПТП	ΔCt фага	ΔCt = Ct _{проба с ПТП} - Ct _{КР}									
				STR	INH	RIF	EMB	Kan	Amk	Mfx	Lfx	Eto	Cap
53	30,00	18,88	11,12	0,71	0,68	1,22	9,79	10,25	9,94	10,42	10,5	8,3	7,5

Примечание: жирный шрифт – пороговые циклы при лекарственной устойчивости к препаратам.

Note: Bold font indicates threshold cycles for drug resistance.

Культура МБТ № 53 (рис. 2, табл. 1) устойчива к 3 ПТП (STR, INH, RIF), разница в пороговых циклах ПЦР-РВ Δ Сt составляет от 0,71 до 1,22. и чувствительна к 7 ПТП (EMB, KAN, AMK, Mfx, Lfx, Eto, CAP), разница в пороговых циклах ПЦР-РВ Δ Сt составляет от 7,5 до 10,42.

Разработанная технология дает возможность определения фенотипической лекарственной чувствительности к 10 ПТП (STR, INH, RIF, EMB, AMK, Mfx, левофлоксацину (Lfx), Eto, KAN, CAP) для культур МБТ после культивирования в автоматизированной системе Bactec MGIT. Чувствительность для исследуемых препаратов составила 86-100%, а специфичность 94,5-100% [3]. Разработанная технология позволяет получить результаты в короткие сроки (5 дней), в отличие от традиционных методов. Использование фагов обеспечивает высокую специфичность определения чувствительности. Эта технология может быть адаптирована для любых ПТП.

Заключение

Альтернативой традиционным культуральным методам определения лекарственной чувствительности МБТ является использование литических микобактериофагов. Этот фенотипический подход основан на способности микобактериофагов специфически инфицировать метаболически активные МБТ с последующим их лизисом и высвобождением нового потомства фагов. При определении спектра лекарственной чувствительности микобактериофаги используют для выявления лекарственно-устой-

чивых МБТ, способных поддерживать репликацию фага в присутствии ПТП.

Одним из преимуществ фагового метода по сравнению с традиционными культуральными методами является более быстрое получение результатов. Благодаря высокой скорости репликации фага результаты могут быть получены в течение 24-96 часов от момента начала анализа, что значительно ускоряет подбор адекватной схемы лечения больных туберкулезом. Все методы на основе фагов обладают высокой специфичностью, обусловленной строгим кругом хозяев конкретного фага, что минимизирует риск ложноположительных реакций.

Несмотря на потенциал этих методов, на сегодняшний день единственной коммерческой тест-системой остается набор FASTPlaque-Response, основанный на методе фаговой биологической амплификации (PhaV). Однако широкого внедрения его в практику не произошло, возможно, это связано с растущей конкуренцией со стороны молекулярно-генетических методов. Тем не менее, применение микобактериофагов продолжает оставаться мощным и развивающимся инструментом в современной микробиологии и биотехнологии.

С развитием технологий секвенирования и геномики можно более точно идентифицировать конкретные типы фагов, понимать механизм действия фагов, выявлять полезные свойства фагов и модифицировать фаги для достижения желаемых результатов. Это открывает новые перспективы в области создания фагов с улучшенными свойствами для повышения эффективности диагностики и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев Д.В., Вахрушева Д.В., Винокуров А.С. и др. Тестирование лекарственной чувствительности клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis* методом пропорций: методические рекомендации. Москва: РОФ, 2022.
2. Елисеев П.И., Байракова А.Л., Ганджалаян Т.А., Зорина В.В., Баландцев Г.А., Марьяндышев А.О. Мониторинг мутаций, ассоциированных с устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 45-53. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-1031-45-53>
3. Лапенкова М.Б., Арустамова Г.А., Аляпкина Ю.С., Филиппов П.Н., Лазебный С.В., Владимирский М.А. Тест-система для фенотипического определения лекарственной чувствительности клинических изолятов микобактерий туберкулеза на основе применения микобактериофагов // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 14-22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-14-22>
4. Banaiee N., Bobadilla-Del-Valle M., Bardarov S. Jr., Riska P.F., Small P.M., Ponce-De-Leon A., Jacobs W.R. Jr., Hatfull G.F., Sifuentes-Osornio J. Luciferase reporter mycobacteriophages for detection, identification, and antibiotic susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico // J Clin Microbiol. – 2001. – Vol. 39, № 11. – P. 3883-3888. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.11.3883-3888.2001>

REFERENCES

1. Belyaev D.V., Vakhrusheva D.V., Vinokurov A.S. et al. *Testirovaniye lekarstvennoy chuvstvitel'nosti klinicheskikh izolyatov Mycobacterium tuberculosis metodom proporsiy: metodicheskiye rekomendatsii*. [Testing drug susceptibility of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by the proportion method: guidelines]. Moscow, ROF Publ., 2022.
2. Eliseev P.I., Bayrakova A.L., Gandzhalyan T.A., Zorina V.V., Balantsev G.A., Maryandyshv A.O. Monitoring of mutations associated with drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 45-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-1031-45-53>
3. Lapenkova M.B., Arustamova G.A., Alyapkina Yu.S., Filippov P.N., Lazebny S.V., Vladimirov M.A. Mycobacteriophage-based test system for phenotypic drug sensitivity of clinical isolates of tuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 14-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-14-22>
4. Banaiee N., Bobadilla-Del-Valle M., Bardarov S. Jr., Riska P.F., Small P.M., Ponce-De-Leon A., Jacobs W.R. Jr., Hatfull G.F., Sifuentes-Osornio J. Luciferase reporter mycobacteriophages for detection, identification, and antibiotic susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, vol. 39, no. 11, pp. 3883-3888. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.11.3883-3888.2001>

5. Carrière C., Riska P.F., Zimhony O., Kriakov J., Bardarov S., Burns J., Chan J., Jacobs W.R. Jr. Conditionally replicating luciferase reporter phages: improved sensitivity for rapid detection and assessment of drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* // *J Clin Microbiol.* – 1997. – Vol. 35, № 12. – P. 3232-3239. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.12.3232-3239.1997>
6. Dusthacker A., Kumar V., Subbian S., Sivaramakrishnan G., Zhu G., Subramanyam B., Hassan S., Nagamaiah S., Chan J., Paranj R. Construction and evaluation of luciferase reporter phages for the detection of active and non-replicating tubercle bacilli // *J Microbiol Methods.* – 2008. – Vol. 73, № 1. – P. 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2008.01.005>
7. Froman S., Will D.W., Bogen E. Bacteriophage active against virulent *Mycobacterium tuberculosis*. I. Isolation and activity // *Am J Public Health Nations Health.* – 1954. – Vol. 44, № 10. – P. 1326-1333. <https://doi.org/10.2105/ajph.44.10.1326>
8. Hatfull G.F. Molecular Genetics of Mycobacteriophages // *Microbiol Spectr.* – 2014. – Vol. 2, № 2. – P.1-36 <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0032-2013>
9. Hatfull G.F. Mycobacteriophages: Genes and genomes // *Annu Rev Microbiol.* – 2010. – № 64. – P. 331-356. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134233>
10. Hatfull G.F. Mycobacteriophages: windows into tuberculosis // *PLoS Pathog.* – 2014. – Vol. 10, № 3. – P. e1003953. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003953>
11. Hatfull G.F. The Secret Lives of Mycobacteriophages // *Adv Virus Res.* – 2012. – № 82. – P. 179-288. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394621-8.00015-7>
12. Hosseini Porgham S., Sechi L.A. A Review on Mycobacteriophages: From Classification to Applications // *Pathogens.* – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 777. <https://doi.org/10.3390/pathogens11070777>
13. Jacobs W.R. Jr., Barletta R.G., Udani R., Chan J., Kalkut G., Sosne G., Kieser T., Sarkis G.J., Hatfull G.F., Bloom B.R. Rapid assessment of drug susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* by means of luciferase reporter phages // *Science.* – 1993. – Vol. 260, № 5109. – P. 819-822. <https://doi.org/10.1126/science.8484123>
14. Kisa O., Albay A., Bedir O., Baylan O., Doganci L. Evaluation of FASTPlaqueTB-RIF for determination of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 284-288.
15. Marei A.M., El-Behedy E.M., Mohtady H.A., Afify A.F. Evaluation of a rapid bacteriophage-based method for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples // *J. Med. Microbiol.* – 2003. – Vol. 52, № Pt 4. – P. 331-335. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05091-0>
16. McNerney R., Kambashi B.S., Kinkese J., Tembwe R., Godfrey-Faussett P. Development of a bacteriophage phage replication assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis // *J Clin Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, № 5. – P. 2115-2120. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.5.2115-2120.2004>
17. McNerney R., Wilson S.M., Sidhu A.M., et al. Inactivation of mycobacteriophage D29 using ferrous ammonium sulphate as tool for the detection of viable *Mycobacterium smegmatis* and *M. tuberculosis* // *Res Microbiol.* – 1998. – Vol. 149, № 7. – P. 487-495. [https://doi.org/10.1016/s0923-2508\(98\)80003-x](https://doi.org/10.1016/s0923-2508(98)80003-x)
18. Pearson R.E., Jurgensen S., Sarkis G.J., Hatfull G.F., Jacobs W.R. Jr. Construction of D29 shuttle plasmids and luciferase reporter phages for detection of mycobacteria // *Gene.* – 1996. – Vol. 183, № 1-2. – P. 129-136. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(96\)00530-6](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(96)00530-6)
19. Pholwat S., Ehdaie B., Foongladda S., Kelly K., Houpt E. Real-time PCR using mycobacteriophage DNA for rapid phenotypic drug susceptibility results for *Mycobacterium tuberculosis* // *J Clin Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, № 3. – P. 754-761. <https://doi.org/10.1128/JCM.01315-11>
20. Piuri M., Jacobs W.R. Jr., Hatfull G.F. Fluoromycobacteriophages for rapid, specific, and sensitive antibiotic susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. e4870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004870>
21. Pope W.H., Jacobs-Sera D., Russell D.A., Peebles C.L., Al-Atrache Z., Alcoser T.A., Alexander L. M., Alfano M.B., Alford S.T., Amy N.E., Anderson M.D., Anderson A.G., et al. Expanding the diversity of mycobacteriophages: Insights into genome architecture and evolution // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. e16329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016329>
22. Sarkis G.J., Jacobs W.R. Jr., Hatfull G.F. L5 luciferase reporter mycobacteriophages: a sensitive tool for the detection and assay of live mycobacteria // *Mol Microbiol.* – 1995. – Vol. 15, № 6. – P. 1055-67. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1995.tb02281.x>
5. Carrière C., Riska P.F., Zimhony O., Kriakov J., Bardarov S., Burns J., Chan J., Jacobs W.R. Jr. Conditionally replicating luciferase reporter phages: improved sensitivity for rapid detection and assessment of drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, vol. 35, no. 12, pp. 3232-3239. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.12.3232-3239.1997>
6. Dusthacker A., Kumar V., Subbian S., Sivaramakrishnan G., Zhu G., Subramanyam B., Hassan S., Nagamaiah S., Chan J., Paranj R. Construction and evaluation of luciferase reporter phages for the detection of active and non-replicating tubercle bacilli. *J. Microbiol. Methods*, 2008, vol. 73, no. 1, pp. 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2008.01.005>
7. Froman S., Will D.W., Bogen E. Bacteriophage active against virulent *Mycobacterium tuberculosis*. I. Isolation and activity. *Am. J. Public Health Nations Health*, 1954, vol. 44, no. 10, pp. 1326-1333. <https://doi.org/10.2105/ajph.44.10.1326>
8. Hatfull G.F. Molecular genetics of mycobacteriophages. *Microbiol. Spectr.*, 2014, vol. 2, no. 2, pp. 1-36. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0032-2013>
9. Hatfull G.F. Mycobacteriophages: Genes and genomes. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2010, no. 64, pp. 331-356. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134233>
10. Hatfull G.F. Mycobacteriophages: windows into tuberculosis. *PLoS Pathog.*, 2014, vol. 10, no. 3, pp. e1003953. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003953>
11. Hatfull G.F. The secret lives of mycobacteriophages. *Adv. Virus. Res.*, 2012, no. 82, pp. 179-288. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394621-8.00015-7>
12. Hosseini Porgham S., Sechi L.A. A review on mycobacteriophages: from classification to applications. *Pathogens*, 2022, vol. 11, no. 7, pp. 777. <https://doi.org/10.3390/pathogens11070777>
13. Jacobs W.R. Jr., Barletta R.G., Udani R., Chan J., Kalkut G., Sosne G., Kieser T., Sarkis G.J., Hatfull G.F., Bloom B.R. Rapid assessment of drug susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* by means of luciferase reporter phages. *Science*, 1993, vol. 260, no. 5109, pp. 819-822. <https://doi.org/10.1126/science.8484123>
14. Kisa O., Albay A., Bedir O., Baylan O., Doganci L. Evaluation of FASTPlaqueTB-RIF for determination of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2003, vol. 7, no. 3, pp. 284-288.
15. Marei A.M., El-Behedy E.M., Mohtady H.A., Afify A.F. Evaluation of a rapid bacteriophage-based method for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *J. Med. Microbiol.*, 2003, vol. 52, no. pt 4, pp. 331-335. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05091-0>
16. McNerney R., Kambashi B.S., Kinkese J., Tembwe R., Godfrey-Faussett P. Development of a bacteriophage phage replication assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, no. 5, pp. 2115-2120. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.5.2115-2120.2004>
17. McNerney R., Wilson S.M., Sidhu A.M. et al. Inactivation of mycobacteriophage D29 using ferrous ammonium sulphate as tool for the detection of viable *Mycobacterium smegmatis* and *M. tuberculosis*. *Res. Microbiol.*, 1998, vol. 149, no. 7, pp. 487-495. [https://doi.org/10.1016/s0923-2508\(98\)80003-x](https://doi.org/10.1016/s0923-2508(98)80003-x)
18. Pearson R.E., Jurgensen S., Sarkis G.J., Hatfull G.F., Jacobs W.R. Jr. Construction of D29 shuttle plasmids and luciferase reporter phages for detection of mycobacteria. *Gene*, 1996, vol. 183, no. 1-2, pp. 129-136. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(96\)00530-6](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(96)00530-6)
19. Pholwat S., Ehdaie B., Foongladda S., Kelly K., Houpt E. Real-time PCR using mycobacteriophage DNA for rapid phenotypic drug susceptibility results for *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 3, pp. 754-761. <https://doi.org/10.1128/JCM.01315-11>
20. Piuri M., Jacobs W.R. Jr., Hatfull G.F. Fluoromycobacteriophages for rapid, specific, and sensitive antibiotic susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 3, pp. e4870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004870>
21. Pope W.H., Jacobs-Sera D., Russell D.A., Peebles C.L., Al-Atrache Z., Alcoser T.A., Alexander L. M., Alfano M.B., Alford S.T., Amy N.E., Anderson M.D., Anderson A.G. et al. Expanding the diversity of mycobacteriophages: insights into genome architecture and evolution. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 1, pp. e16329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016329>
22. Sarkis G.J., Jacobs W.R. Jr., Hatfull G.F. L5 luciferase reporter mycobacteriophages: a sensitive tool for the detection and assay of live mycobacteria. *Mol. Microbiol.*, 1995, vol. 15, no. 6, pp. 1055-67. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1995.tb02281.x>

23. Símboli N., Takiff H., McNerney R., López B., Martin A., Palomino J. C., et al. In-house phage amplification assay is a sound alternative for detecting rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in low-resource settings // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 1. – P. 425-427. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.1.425-427.2005>
24. The Actinobacteriophage Database at PhagesDB.org. Available at: <http://phagesdb.org> [Accessed 27.09.2024]
25. Urdániz E., Rondón L., Martí M.A., Hatfull G.F., Piuri M. Rapid Whole-Cell Assay of Antitubercular Drugs Using Second-Generation Fluoromycobacteriophages // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, № 5. – P. 3253-3256. <https://doi.org/10.1128/AAC.03016-15>
26. Wilson S.M., al-Suwaidi Z., McNerney R., Porter J., Drobniewski F. Evaluation of a new rapid bacteriophage-based method for the drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // *Nat Med.* – 1997. – Vol. 3, № 4. – P. 465-468. <https://doi.org/10.1038/nm0497-465>
27. Xiao Y.X., Liu K.H., Lin W.H., Chan T.H. Whole-genome sequencing-based analyses of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* from Taiwan // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 2540. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29652-3>
23. Símboli N., Takiff H., McNerney R., López B., Martin A., Palomino J.C. et al. In-house phage amplification assay is a sound alternative for detecting rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in low-resource settings. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 1, pp. 425-427. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.1.425-427.2005>
24. The Actinobacteriophage Database at PhagesDB.org. Available: <http://phagesdb.org> Accessed September 27, 2024
25. Urdániz E., Rondón L., Martí M.A., Hatfull G.F., Piuri M. Rapid whole-cell assay of antitubercular drugs using second-generation fluoromycobacteriophages. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 3253-3256. <https://doi.org/10.1128/AAC.03016-15>
26. Wilson S.M., al-Suwaidi Z., McNerney R., Porter J., Drobniewski F. Evaluation of a new rapid bacteriophage-based method for the drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Med.*, 1997, vol. 3, no. 4, pp. 465-468. <https://doi.org/10.1038/nm0497-465>
27. Xiao Y.X., Liu K.H., Lin W.H., Chan T.H. Whole-genome sequencing-based analyses of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* from Taiwan. *Sci. Rep.*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 2540. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29652-3>

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) 631-15-15

Лапенкова Марина Борисовна

К. м. н., научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции
E-mail: manyshik@list.ru

Владимирский Михаил Александрович

Д. м. н., профессор, заведующий научной лабораторией иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции
E-mail: mvladimirskij@mail.ru

Рыбина Ольга Александровна

Лаборант-исследователь научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции
E-mail: olga.rybin@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Marina B. Lapenkova

Candidate of Medical Sciences, Researcher of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnosics of Tuberculosis Infection
Email: manyshik@list.ru

Mikhail A. Vladimirskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnosics of Tuberculosis Infection
Email: mvladimirskij@mail.ru

Olga A. Rybina

Research Assistant of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnosics of Tuberculosis Infection
Email: olga.rybin@mail.ru

Поступила 16.03.2025

Submitted as of 16.03.2025



Возможности применения трегалозных зондов для выявления микобактерий туберкулеза

О.А. АМБАРЦУМЯН^{1,2}, П.И. ЕЛИСЕЕВ¹, О.А. СКУРЕДИНА¹, Е.Ю. ГОСТЕВА¹, А.Г. САМОЙЛОВА¹,
И.А. ВАСИЛЬЕВА¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

² Институт физики твердого тела имени Ю.А. Осипяна Российской академии наук, Московская область, г. Черноголовка, РФ

РЕЗЮМЕ

Одним из перспективных направлений в диагностике туберкулеза являются трегалозные зонды, способные селективно проникать в *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). При этом зонды генерируют флуоресцентный сигнал, позволяя проводить таким образом детекцию. Для анализа современного состояния и перспектив применения трегалозных зондов, как нового подхода к экспресс-диагностике *Mycobacterium tuberculosis*, проведен обзор научной литературы. Рассмотрены основные типы зондов: флуорогенные, построенные по схеме «флуорофор-тушитель» и фотоактивируемые. Трегалозные зонды обеспечивают селективную детекцию МБТ за счет специфического поглощения трегалозы, встраивания в клеточную стенку и последующей активации флуоресценции. Зонды позволяют обнаруживать МБТ в образцах мокроты без сложной пробоподготовки и этапов отмычки. Методика позволяет дифференцировать жизнеспособные и нежизнеспособные клетки МБТ, а также может применяться для тестирования их лекарственной чувствительности.

Ключевые слова: трегалозные зонды, флуорогенные красители, детекция, *Mycobacterium tuberculosis*, экспресс-диагностика туберкулеза, флуоресценция.

Для цитирования: Амбарцумян О.А., Елисеев П.И., Скуредина О.А., Гостева Е.Ю., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Возможности применения трегалозных зондов для выявления микобактерий туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 96–103. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-96-103>

Possibilities of Using Trehalose Probes for Detection of *Mycobacterium tuberculosis*

О.А. АМБАРТСУМЯН^{1,2}, П.И. ЕЛИСЕЕВ¹, О.А. СКУРЕДИНА¹, Е.Ю. ГОСТЕВА¹, А.Г. САМОЙЛОВА¹,
И.А. ВАСИЛЬЕВА¹

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Osipyan Institute of Solid State Physics, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia

ABSTRACT

Trehalose probes seem to be a promising area of tuberculosis diagnosis, these probes are capable of selectively penetrating *Mycobacterium tuberculosis*. These probes generate a fluorescent signal, enabling detection of mycobacteria. To analyze the current state of knowledge and prospects of trehalose probes as a new approach for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis*, a systematic review of scientific literature was conducted. The main types of probes include fluorogenic probes, "fluorophore-quencher" based probes, and photoactivatable probes. Trehalose probes enable selective detection of mycobacteria due to specific trehalose uptake and incorporation into the cell wall, followed by fluorescence activation. These probes allow for the detection of mycobacteria in sputum samples without complex sample preparation or washing. The method allows differentiation of viable and non-viable cells and can also be applied for drug susceptibility testing.

Key words: trehalose probes, fluorogenic stains, detection, *Mycobacterium tuberculosis*, rapid diagnostics of tuberculosis, fluorescence.

For citation: Ambartsumyan O.A., Eliseev P.I., Skuredina O.A., Gosteva E.Yu., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Possibilities of using trehalose probes for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 96–103. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-96-103>

Для корреспонденции:
Амбарцумян Оганес Альбертович
E-mail: ogan-mail@mail.ru

Correspondence:
Oganes A. Ambartsumyan
Email: ogan-mail@mail.ru

Введение

При туберкулезе, как и при других инфекционных заболеваниях, ключевую роль в диагностике играет своевременное выявление возбудителя, это позволяет назначить правильное лечение и улучшить его результат [1]. В 2025 г. ВОЗ обновило рекомендации по диагностике туберкулеза, куда вошли более 20 различных методов обнаружения *M. tuberculosis* (МБТ) и определения их лекарственной чувствительности [33]. Несмотря на разработку новых методов и совершенствование диагностических алгоритмов, бактериологическое подтверждение диагноза туберкулез составило только 63% [32]. В настоящее время выявление МБТ осуществляется с помощью молекулярно-биологических, микроскопических и культуральных методов [31, 32].

Микроскопия сохраняет важное значение в диагностике туберкулеза благодаря скорости, простоте и низкой стоимости [8]. Основными ограничениями метода являются низкая чувствительность, отсутствие дифференциации жизнеспособных и нежизнеспособных МБТ, невозможность определения вида МБТ и их лекарственной чувствительности [32, 10].

Молекулярные методы обладают высокой чувствительностью и специфичностью, обеспечивая быстрое выявление МБТ и определение лекарственной устойчивости [33]. Однако их широкое применение ограничивается дорогостоящим оборудованием, строгими требованиями к организации ПЦР-лабораторий и необходимостью в квалифицированном персонале.

Культуральные методы с использованием плотных и жидких питательных сред сохраняют диагностическую значимость благодаря высокой чувствительности, а также способности дифференцировать жизнеспособные и нежизнеспособные микобактерии и возможности определения их лекарственной чувствительности. Предпочтение отдается, как правило, жидким питательным средам с использованием автоматизированных систем, однако их применение также ограничено высокой стоимостью реагентов [35].

Учитывая указанные ограничения методов детекции МБТ, в настоящее время активно разрабатываются альтернативные подходы к выявлению возбудителя туберкулеза [9]. В последние годы наблюдается значительный рост исследований, посвященных созданию новых методов экспресс-детекции бактериальных патогенов. Одним из перспективных вариантов подобных решений является применение трегалозных зондов (рис. 1) [19].

Трегалоза играет важную роль в физиологии микобактерий, выполняя ряд ключевых функций [16]. Являясь основным резервным углеводом, она служит метаболическим депо, накапливаясь внутриклеточно в качестве энергетического резерва при наступлении неблагоприятных условий. При дефи-

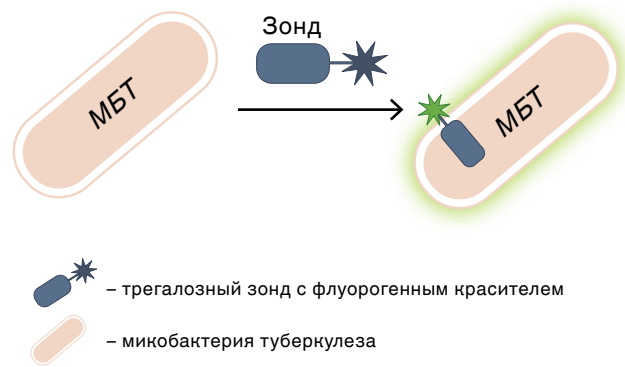


Рис. 1. Принцип действия трегалозных зондов с флуорогенным красителем. При встраивании зонда из водной фазы в неполярную и вязкую микросреду микомембраны вследствие изменения свойств окружающей среды происходит активация флуорогенного красителя

Fig. 1. The operating principle of trehalose probes with fluorogenic dye. When the probe is inserted from the aqueous phase into the non-polar and viscous microenvironment of the mycomembrane, the fluorogenic dye is activated due to changes in environmental properties.

ците глюкозы трегалоза расщепляется ферментом трегалозой до двух молекул глюкозы, которые используются для синтеза АТФ, выполняя функцию источника энергии. Одновременно трегалоза выступает в роли стресс-протектора, защищая клеточные белки и мембранные структуры от повреждения при воздействии различных неблагоприятных факторов. Клеточная стенка МБТ отличается от других видов бактерий и в большом количестве содержит трегалозу, являющуюся структурной основой таких гликолипидов как трегалозомономиколат (ТММ) и трегалозодимиколат (ТДМ), также известном как корд-фактор [4, 30]. Данные трегалозосодержащие гликолипиды представляют собой эфиры миколовых кислот трегалозы и встречаются преимущественно у микобактерий [7]. Потребление трегалозы МБТ, а также близкородственными актинобактериями, более выражено по сравнению с другими бактериями [14]. Это позволяет использовать пути транспорта и метаболизма трегалозы как перспективную мишень для создания диагностических систем на основе трегалозных зондов, которые представляют собой конъюгаты производных трегалозы и флуорогенных красителей [19]. Флуорогенные красители проявляют флуоресценцию только в ответ на изменения свойств окружающей среды, таких как полярность среды, вязкость, pH [3].

Стоит отметить, что флуорогенные красители самостоятельно слабо проникают через гидрофобную клеточную стенку МБТ, однако в комплексе с трегалозой, выполняющей роль транспортера, флуорогенный краситель попадает внутрь клетки (рис. 1) [27].

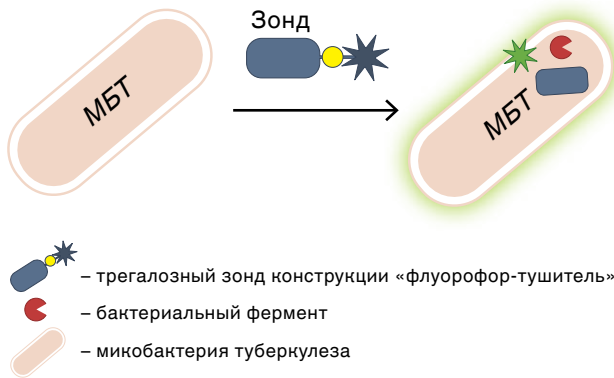


Рис. 2. Принцип действия трегалозных зондов конструкции «флуорофор-тушитель». При встраивании зонда в микобактериальную клетку специфические бактериальные ферменты расщепляют молекулу-тушитель, приводя к восстановлению флуоресценции флуорофора

Fig. 2. The operating principle of trehalose probes with "fluorophore-quencher" design. When the probe is inserted into a mycobacterial cell, specific bacterial enzymes cleave the quencher molecule, resulting in the restoration of fluorophore fluorescence

Другой возможной конструкцией зондов на основе трегалозы являются системы, построенные по принципу «флуорофор-тушитель» (рис. 2). В таких зондах вместо флуорогенных субстратов используется флуоресцентный краситель, соединенный с молекулой-тушителем. Трегалоза в таких зондах выполняет транспортную функцию, обеспечивая доставку конструкции внутрь микобактерий, при этом мишенями для активации служат специфические бактериальные ферменты, которые, расщепляя или модифицируя группу-тушитель, устраняют тушение флуоресценции, что приводит к возникновению сигнала [18, 20, 36].

Селективное обнаружение МБТ с применением трегалозных зондов осуществляется с помощью флуоресцентной микроскопии или флуориметров, при этом исследование может быть менее трудоемким, чем микроскопия мокроты с окраской по Цилю-Нильсену или флуоресцентная микроскопия с применением аурамина/родамина. Важным преимуществом трегалозных зондов является их селективность в отношении метаболически активных клеток, а интенсивность флуоресценции напрямую зависит от количества живых и метаболически активных МБТ в образце.

Нежизнеспособные клетки либо не проявляют сигнал, либо демонстрируют минимальный уровень сигнала, что позволяет отличать их от жизнеспособных МБТ.

Цель обзора

В данном обзоре будут рассмотрены различные варианты трегалозных зондов для ускоренной детекции МБТ.

Идея использования трегалозы в качестве метаболической метки для обнаружения микобактерий возникла в начале 2010 гг., когда группа Backus, Barry и Davis впервые синтезировала трегалозный зонд FITC-Tre – флуоресцентный трегалозный зонд трегалозы, позволяющий маркировать живые клетки *Mycobacterium tuberculosis* в макрофагах, благодаря специфическому захвату и переносу трегалозы через комплекс Ag85 [5]. Позднее Rodriguez-Rivera, et al. синтезировали аналог FITre – 6-флуоресцеин-трегалоза (6-FITre), который продемонстрировал более высокую интенсивность флуоресценции по сравнению с исходным соединением [26]. В 2012 г. Каролин Бертоцци расширила данный подход, создав серию азидозамещенных трегалозных аналогов (TreAz) [29], за развитие которых была удостоена Нобелевской премии по химии. Основным недостатком ранних трегалозных зондов был высокий уровень фоновой флуоресценции и необходимость проведения отмывки для удаления не связавшихся зондов, что ограничивало их потенциал для клинического применения в диагностических целях.

Следующий качественный этап развития технологии трегалозных зондов начался в 2018 г., когда было продемонстрировано возможное их практическое применение и впервые был описан зонд **DMN-Tre**, представляющий собой конъюгат сольватохромного красителя 4-N,N-диметиламино-1,8-нафталимид с трегалозой, который излучает флуоресценцию в зеленом диапазоне [17]. Данный зонд встраивается в гидрофобную клеточную стенку МБТ, что приводит к более чем 700-кратному увеличению интенсивности флуоресценции, при этом данный зонд остается слабо флуоресцентным в водных растворах.

Ключевыми преимуществами DMN-Tre являются отсутствие дополнительных этапов промывки, быстрое получение сигнала флуоресценции и способность различать жизнеспособные и нежизнеспособные МБТ. В экспериментах было установлено, что зонд обнаруживает микобактерии при концентрации 10 000 КОЕ/мл в чистых культурах *M. smegmatis*, что сопоставимо с чувствительностью микроскопических методов. Примечательно, что флуоресцентный сигнал регистрировался уже через 5 минут после инкубации *M. smegmatis* с зондом. В образцах мокроты флуоресцентный сигнал *M. tuberculosis* H37Rv обнаруживался в течение 30 минут инкубации с DMN-Tre. Проведенные исследования специфичности метода показали, что зонд минимально связывается с грамотрицательной бактерией *Escherichia coli*, а также с грамположительными бактериями *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* и *Bacillus subtilis*, что подтверждает его избирательность в отношении микобактерий. Ингибирование метаболизма трегалозы под действием противотуберкулезных препаратов и, как следствие, снижение флуоресцентного сигнала зондов открывает перспективы для разработки подходов к тестированию лекарственной чувствительности.

Следующим этапом разработки, проведенным Ми-реэль Камариза, Кэролин Р. Бертоцци с соавт. стали сольватохромные трегалозные зонды **ЗНС-2-Tre** и **ЗНС-3-Tre**, представляющие собой конъюгаты красителей 3-гидроксихромола (ЗНС) и аналогов трегалозы [15]. По сравнению с ранее описанным зондом (DMN-Tre), ЗНС-3-Tre демонстрирует 10-кратное увеличение интенсивности флуоресценции и позволяет обнаруживать *M. tuberculosis* в чистых культурах уже через 10 минут. Кроме того, ЗНС-3-Tre характеризуется минимальным фоновым флуоресцентным сигналом и не требует этапа промывки. В отличие от него, ЗНС-2-Tre обеспечивает примерно 100-кратное повышение интенсивности флуоресценции по сравнению с DMN-Tre, но обладает ограниченной специфичностью, так как неспецифически связывается и с другими видами бактерий. Зонд ЗНС-3-Tre отличается высокой специфичностью по отношению к микобактериям и близкородственным актинобактериям, использующим трегалозу в биосинтезе клеточной оболочки. Он эффективно детектирует *Mycobacterium smegmatis* и *Corynebacterium glutamicum*, инкорпорирующие трегалозу в структуру клеточной стенки. В то же время другие бактерии, например, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* демонстрируют минимальную флуоресценцию. Благодаря высокой чувствительности (например, порог обнаружения МБТ составляет 0,05 мМ для ЗНС-3-Tre), быстрому детектированию без промывки и интенсивной флуоресценции, зонд ЗНС-3-Tre является перспективным инструментом выявления микобактерий.

Значительным достижением стало создание Ба-нахене с соавт. трегалозного зонда с использованием молекулярного ротора – **RMR-Tre**, флуоресцирующего в красном диапазоне [6]. Синтезированный путем конъюгации 6-амино-трегалозы с молекулярным роторным красителем, данный зонд демонстрирует 100-кратное повышение эффективности метки по сравнению с ранее описанными аналогами. Использование красного диапазона флуоресценции минимизирует фоновые помехи и повышает специфичность детекции.

Эксперименты подтвердили селективность RMR-Tre в отношении *Mycobacterium smegmatis* и *Corynebacterium glutamicum* на фоне минимального связывания с *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*. Зонд обеспечивает детекцию *M. smegmatis* в течение 10 минут без этапа отмывки. Дополнительно была продемонстрирована возможность применения RMR-Tre для тестирования чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Добавление канамицина вызывало значительное снижение флуоресценции у канамицин-чувствительного штамма *M. tuberculosis*, тогда как канамицин-резистентный штамм сохранял сигнал при экспозиции с антибиотиком.

Зонды, реализованные по схеме «флуорофор-ту-шитель», часто нацелены на специфические бактериальные ферменты. Одним из ферментативных

механизмов защиты *M. tuberculosis* от воздействия иммунного ответа хозяина являются нитроредуктазы [11, 25], которые могут служить мишенями для диагностических зондов.

Ми и соавт. создали **NFC-зонд**, представляющий собой соединение нитрофуранилкаланолида (NFC), активируемый специфичной для *Mycobacterium tuberculosis* нитроредуктазой Rv2466c [23]. Данный процесс происходит при участии микотиола – уникального низкомолекулярного тиола, присутствующего у актиномицетов, включая микобактерии. Микотиол связывается с нитроредуктазой, индуцируя конформационные изменения и формируя активный каталитический центр. В пределах этого центра происходит многостадийное восстановление нитрогруппы зонда до аминогруппы, приводящее к увеличению интенсивности флуоресценции. Далее сигнал детектируется с помощью флуоресцентной микроскопии или флуориметра, причем интенсивность флуоресценции прямо коррелирует с количеством жизнеспособных и метаболически активных бактерий в образце.

В дальнейшем путем конъюгирования с производным трегалозы был разработан усовершенствованный вариант NFC-зонда (**NFC-Tre-5**) [21]. Использование производного трегалозы позволило повысить специфичность данного подхода к детекции микобактерий. Применение зонда NFC-Tre-5 позволило за 15 минут обнаружить микобактерии в образцах мокроты, подтвержденным микроскопией с окрашиванием аурамино-родамином.

В последующем был разработан флуоресцентный зонд **17a-Tre** [12], основанный на нитрофуранилкаланолиде, конъюгированном с трегалозой и 3-винилкумарин (17a), что обеспечивает активацию флуоресценции при восстановлении NFC нитроредуктазой Rv2466c *Mycobacterium tuberculosis*. Данный зонд демонстрирует двадцатикратное увеличение флуоресцентного сигнала, что существенно превышает характеристики предшествующих нитроредуктазных зондов. Благодаря своей специфичности 17a-Tre позволяет обнаруживать МБТ в образцах мокроты пациентов.

Альтернативный подход к детекции микобактерий с использованием нитроредуктазной системы был предложен Hong, et al., разработавшими флуоресцентный зонд **Cy3-NO₂-tre** [13], специфичный к нитроредуктазе Rv3368c. Конструкция зонда включает цианиновый флуорофор, соединенный через нитроароматическую группу-гаситель с трегалозой, обеспечивающей избирательное поглощение жизнеспособными микобактериями.

Мишень зонда – нитроредуктаза Rv3368c экспрессируется при гипоксии и в нереплицирующихся клетках, это может указывать на ее роль в персистенции микобактерий [24]. Активация флуоресценции происходит за счет ферментативного восстановления нитрогруппы до аминогруппы, что устраняет тушение и приводит к «включению» сигнала.

Результаты экспериментов с использованием зонда на клинических образцах деконтаминированной мокроты продемонстрировали возможность детекции сигнала уже через 15 минут инкубации при 37°C без этапов отмывки. Интенсивность флуоресценции достигала плато через 2 часа, при этом предел обнаружения составил $4,3 \times 10^2$ КОЕ/мл. Исследование показало селективность Су3-NO₂-tre в отношении микобактерий: интенсивная флуоресценция *M. smegmatis* контрастировала с минимальным сигналом от *E. coli*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *L. monocytogenes* и *S. pneumoniae*. Mingdi Yan, et al. разработали фотоактивируемый флуоресцентный зонд Tre-Cz, состоящий из трегалозного модуля и карбазольного производного с азидной группой [22]. Особенностью данного зонда является его активация УФ-излучением, которое преобразует азидную группу в нитрен с последующей внутримолекулярной C-N вставкой, что приводит к 90-кратному усилению флуоресценции. Важным преимуществом является возможность визуальной детекции с использованием портативной УФ-лампы, что теоретически может быть использовано в формате point-of-care. Авторами были также проведены эксперименты с изониазидом, которые продемонстрировали дозозависимое снижение флуоресценции Tre-Cz *M. smegmatis*, коррелирующее с уменьшением жизнеспособности бактерий, что подтверждает потенциал зонда для оценки

лекарственной чувствительности. Зонд характеризуется высокой специфичностью к микобактериям, селективной меткой метаболически активных клеток и минимальным фоновым сигналом до активации. Однако методика требует этапа отмывки для удаления непоглощенного зонда во избежание фонового свечения при УФ-активации. Зонд был проверен при различных концентрациях и показал, что предел обнаружения составил 10^3 КОЕ/мл для *M. smegmatis* в обработанной мокроте, при этом микобактерии были обнаружены в течение 2 часов. Для проведения эксперимента по возможности детектирования *M. tuberculosis* авторами использовалась чистая культура с концентрацией 10^8 КОЕ/мл.

Заключение

Современные технологии трегалозных зондов могут сократить время выполнения анализа до 10 минут, сохраняя высокую чувствительность и специфичность. Возможность проводить автоматизированное исследование делает их перспективным направлением в разработке методов детекции микобактерий и определения их лекарственной устойчивости. Данные зонды не требуют обширной пробоподготовки или процедур отмывки и могут быть использованы в качестве нового принципа детекции микобактерий в автоматизированных ми-

Таблица 1. Характеристики различных вариантов трегалозных зондов

Table 1. Characteristics of different types of trehalose probes

Зонд	Тип зонда	Механизм активации	Материал	Время обнаружения	Ссылки
DMN-Tre	Конъюгат флуорогенного красителя и аналога трегалозы (сольватохромный)	Включение через путь поглощения трегалозы; активация флуоресценции в гидрофобной среде	Деконтаминированная мокрота	30 минут	[26]
3HC-3-Tre	Конъюгат флуорогенного красителя и аналога трегалозы (сольватохромный)	Включение через путь поглощения трегалозы; активация флуоресценции в гидрофобной среде	Чистая культура	10 минут	[27]
RMR-Tre	Конъюгат флуорогенного красителя и аналога трегалозы (молекулярный ротор)	Включение через путь поглощения трегалозы; активация флуоресценции в вязкой среде	Чистая культура	10 минут*	[28]
NFC-Tre-5	Флуоресцентный зонд на основе нитрофуранил кумарина и производного трегалозы (схема «флуорофор-тушитель»)	Включение через путь поглощения трегалозы; активация флуоресценции посредством ферментативного восстановления нитрогруппы	Деконтаминированная мокрота	15 минут	[32]
17a-Tre	Флуоресцентный зонд на основе нитрофуранил кумарина и производного трегалозы (схема «флуорофор-тушитель»)	Включение в клеточную стенку микобактерий через путь поглощения трегалозы; активация флуоресценции посредством ферментативного восстановления нитрогруппы	Деконтаминированная мокрота	1 час	[33]
Су3-NO ₂ -Tre	Цианиновый флуорофор (Су3), связанный с трегалозой и нитрогруппой (NO ₂) (схема «флуорофор-тушитель», биохимическая активация)	Включение в клеточную стенку микобактерий через путь поглощения трегалозы; активация нитроредуктазой Rv3368c	Деконтаминированная мокрота	15 минут	[34]
Tre-Cz	Флуорогенный зонд на основе трегалозы (азид-маскированный карбазол) (схема «флуорофор-тушитель», фотоактивация)	Включение в клеточную стенку микобактерий через путь поглощения трегалозы; УФ-фотоактивация азидогруппы	Деконтаминированная мокрота	1 час	[36]

*для *M. smegmatis*

*for *M. smegmatis*

кробиологических анализаторах, при этом ранняя детекция трегалозных зондов гипотетически позволит обнаружить рост в более короткие сроки по сравнению с существующими анализаторами, даже с учетом минимальной изначальной концентрации микобактерий в клиническом образце.

В диагностическом алгоритме данные методы потенциально могут заменить культуральные, ос-

нованные на применении жидких питательных сред, и микроскопические исследования, ввиду своей скорости получения результата и чувствительности сопоставимой с культуральными методами.

Представленные в данном обзоре работы (табл.1) продемонстрировали возможность применения различных зондов для обнаружения микобактерий.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-15-00485, <https://rscf.ru/project/25-15-00485>
This research was funded by Russian Science Foundation Grant No. 25-15-00485, <https://rscf.ru/project/25-15-00485>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А. Достижения и перспективы инновационных исследований в области физиологии // Вестник Российской академии наук. – 2025. – № 1. – С. 63-74. <https://doi.org/10.31857/S0869587325010063>
2. Вахрушева Д.В., Васильева И.А. К вопросу о стандартизации и качестве лабораторных исследований для диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 57-62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-57-62>
3. Мартынов В.И., Пахомов А.А. Флуоресцентные производные BODIPY как репортеры молекулярных процессов в живой клетке // Успехи химии. – 2021. – Т. 90, № 10. – С. 1213-1262.
4. Babu Sait M.R., Koliwer-Brandl H., Stewart J.A., Swarts B., Jacobsen M., Ioerger T., Kalscheuer R. PPE51 mediates uptake of trehalose across the mycomembrane of *Mycobacterium tuberculosis* // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 2097. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06109-7>
5. Backus K.M., Boshoff H.I., Barry C.S., Boutureira O., Patel M.K., D'Hooge F., Lee S.S., Via L.E., Tahlan K., Barry C.E., et al. Uptake of Unnatural Trehalose Analogs as a Reporter for *Mycobacterium tuberculosis* // Nat. Chem. Biol. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 228-235. <https://doi.org/10.1038/nchembio.539>
6. Banahene N., Gepford D.M., Biegas K.J., Swanson D.H., Hsu Y.P., Murphy B.A., Taylor Z.E., Lepori I., Siegrist M.S., Obregón-Henao A., et al. A Far-Red Molecular Rotor Fluorogenic Trehalose Probe for Live Mycobacteria Detection and Drug-Susceptibility Testing // Angew. Chem. Int. Ed. – 2023. – Vol. 62, № 2. – P. 202213563. <https://doi.org/10.1002/anie.202213563>
7. Brown T., Chavent M., Im W. Molecular Modeling and Simulation of the Mycobacterial Cell Envelope: From Individual Components to Cell Envelope Assemblies // J. Phys. Chem. B. – 2023. – Vol. 127, № 51. – P. 10941-10949. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c06136>
8. Chen W.C., Chang C.C., Lin Y.E. Pulmonary Tuberculosis Diagnosis Using an Intelligent Microscopy Scanner and Image Recognition Model for Improved Acid-Fast Bacilli Detection in Smears // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12, № 8. – P. 1734. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12081734>
9. Dinnes J., Deeks J., Kunst H., Gibson A., Cummins E., Waugh N., Drobniewski F., Lalvani A. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection // Health Technol. Assess. – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 1-196. <https://doi.org/10.3310/hta11030>
10. Dong B., He Z., Li Y., Xu X., Wang C., Zeng J. Improved Conventional and New Approaches in the Diagnosis of Tuberculosis // Front. Microbiol. – 2022. – № 13. – P. 924410. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.924410>
11. Eke I.E., Abramovitch R.B. Functions of nitroreductases in mycobacterial physiology and drug susceptibility // J. Bacteriol. – 2025. – № 207. – P. e0032624. <https://doi.org/10.1128/jb.00326-24>
12. Geng P., Hong X., Li X., Ni D., Liu G. Optimization of nitrofuranyl calanolides for the fluorescent detection of *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. J. Med. Chem. – 2022. – № 244. – P. 114835. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114835>
13. Hong X., Geng P., Tian N., Li X., Gao M., Nie L., Sun Z., Liu G. From Bench to Clinic: A Nitroreductase Rv3368c-Responsive Cyanine-Based Probe for the Specific Detection of Live *Mycobacterium tuberculosis* // Anal. Chem. – 2024. – Vol. 96, № 4. – P. 1576-1586. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c04293>

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A. Achievements and prospects of innovative research in the field of physiology. *Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2025, no. 1, pp. 63-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0869587325010063>
2. Vakhrusheva D.V., Vasilyeva I.A. About the standardization and quality of laboratory tests aimed at diagnostics and monitoring of tuberculosis chemotherapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 9, pp. 57-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-57-62>
3. Martynov V.I., Pakhomov A.A. BODIPY derivatives as fluorescent reporters of molecular activities in living cells. *Russian Chemical Reviews*, 2021, vol. 90, no. 10, pp. 1213-1262. (In Russ.)
4. Babu Sait M.R., Koliwer-Brandl H., Stewart J.A., Swarts B., Jacobsen M., Ioerger T., Kalscheuer R. PPE51 mediates uptake of trehalose across the mycomembrane of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 2097. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06109-7>
5. Backus K.M., Boshoff H.I., Barry C.S., Boutureira O., Patel M.K., D'Hooge F., Lee S.S., Via L.E., Tahlan K., Barry C.E. et al. Uptake of unnatural trehalose analogs as a reporter for *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Chem. Biol.*, 2011, vol. 7, no. 4, pp. 228-235. <https://doi.org/10.1038/nchembio.539>
6. Banahene N., Gepford D.M., Biegas K.J., Swanson D.H., Hsu Y.P., Murphy B.A., Taylor Z.E., Lepori I., Siegrist M.S., Obregón-Henao A. et al. A far-red molecular rotor fluorogenic trehalose probe for live mycobacteria detection and drug-susceptibility testing. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, vol. 62, no. 2, pp. 202213563. <https://doi.org/10.1002/anie.202213563>
7. Brown T., Chavent M., Im W. Molecular modeling and simulation of the mycobacterial cell envelope: from individual components to cell envelope assemblies. *J. Phys. Chem. B.*, 2023, vol. 127, no. 51, pp. 10941-10949. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c06136>
8. Chen W.C., Chang C.C., Lin Y.E. Pulmonary tuberculosis diagnosis using an intelligent microscopy scanner and image recognition model for improved acid-fast bacilli detection in smears. *Microorganisms*, 2024, vol. 12, no. 8, pp. 1734. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12081734>
9. Dinnes J., Deeks J., Kunst H., Gibson A., Cummins E., Waugh N., Drobniewski F., Lalvani A. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol. Assess.*, 2007, vol. 11, no. 3, pp. 1-196. <https://doi.org/10.3310/hta11030>
10. Dong B., He Z., Li Y., Xu X., Wang C., Zeng J. Improved conventional and new approaches in the diagnosis of tuberculosis. *Front. Microbiol.*, 2022, no. 13, pp. 924410. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.924410>
11. Eke I.E., Abramovitch R.B. Functions of nitroreductases in mycobacterial physiology and drug susceptibility. *J. Bacteriol.*, 2025, no. 207, pp. e0032624. <https://doi.org/10.1128/jb.00326-24>
12. Geng P., Hong X., Li X., Ni D., Liu G. Optimization of nitrofuranyl calanolides for the fluorescent detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.*, 2022, no. 244, pp. 114835. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114835>
13. Hong X., Geng P., Tian N., Li X., Gao M., Nie L., Sun Z., Liu G. From bench to clinic: A nitroreductase Rv3368c-responsive cyanine-based probe for the specific detection of live *Mycobacterium tuberculosis*. *Anal. Chem.*, 2024, vol. 96, no. 4, pp. 1576-1586. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c04293>

14. Kalscheuer R., Koliwer-Brandl H. Genetics of Mycobacterial Trehalose Metabolism // *Microbiol. Spectr.* – 2014. – № 3. – P. MGM2-0002-2013. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0002-2013>
15. Kamariza M., Keyser S.G.L., Utz A., Knapp B.D., Ealand C., Ahn G., Cambier C.J., Chen T., Kana B., Huang K.C., Bertozzi C.R. Toward Point-of-Care Detection of *Mycobacterium tuberculosis*: A Brighter Solvatochromic Probe Detects Mycobacteria within Minutes // *JACS Au.* – 2021. – № 9. – P. 1368-1379. <https://doi.org/10.1021/jacsau.1c00173>
16. Kamariza M., Shieh P., Bertozzi C.R. Imaging Mycobacterial Trehalose Glycolipids. In: *Methods in Enzymology*. 1st ed. Imperiali B., Ed. Academic Press: New York, NY, USA, 2018. pp. 355-369.
17. Kamariza M., Shieh P., Ealand C.S., Peters J.S., Chu B., Rodriguez-Rivera F.P., Babu Sait M.R., Treuren W.V., Martinson N., Kalscheuer R., et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum with a solvatochromic trehalose probe // *Sci. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 10, № 430. – P. eaam6310. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam6310>
18. Kobayashi H., Ogawa M., Alford R., Choyke P.L., Urano Y. New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging // *Chem. Rev.* – 2010. – Vol. 110, № 5. – P. 2620-2640. <https://doi.org/10.1021/cr900263j>
19. Kumar G., Narayan R., Kapoor S. Chemical Tools for Illumination of Tuberculosis Biology, Virulence Mechanisms, and Diagnosis // *J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 63, № 24. – P. 15308-15332. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01337>
20. Li Y.X., Xie D.T., Yang Y.X., Chen Z., Guo W.Y., Yang W.C. Development of Small-Molecule Fluorescent Probes Targeting Enzymes // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, № 14. – P. 4501. <https://doi.org/10.3390/molecules27144501>
21. Liu G., Li X., Hong X., Geng P., Sun Z. Detecting *Mycobacterium tuberculosis* using a nitrofuranyl calanolide-trehalose probe based on nitroreductase Rv2466c // *Chem. Commun.* – 2021. – Vol. 97, № 57. – P. 12688-12691. <https://doi.org/10.1039/d1cc05187c>
22. Liyanage S.H., Raviranga N.G.H., Ryan J.G., Shell S.S., Ramström O., Kalscheuer R., Yan M. Azide-Masked Fluorescence Turn-On Probe for Imaging Mycobacteria // *JACS Au.* – 2023. – Vol. 3, № 4. – P. 1017-1028. <https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00449>
23. Mu R., Kong C., Yu W., Wang H., Ma Y., Li X., Wu J., Somersan-Karakaya S., Li H., Sun Z., et al. A Nitrooxidoreductase Rv2466c-dependent Fluorescent Probe for Rapid *Mycobacterium tuberculosis* Diagnosis and Drug Susceptibility Testing // *ACS Infect. Dis.* – 2019. – № 5. – P. 1210-1219. <https://doi.org/10.1021/acinfecdis.9b00006>
24. Murugasu-Oei B., Tay A., Dick T. Upregulation of stress response genes and ABC transporters in anaerobic stationary-phase *Mycobacterium smegmatis* // *Mol. Gen. Genet.* – 1999. – Vol. 262, № 4-5. – P. 677-682. <https://doi.org/10.1007/s004380051130>
25. Negri A., Javidnia P., Mu R., Zhang X., Vendome J., Gold B., Roberts J., Barman D., Ioerger T., Sacchetti J.C., et al. Identification of a Mycothiol-Dependent Nitroreductase from *Mycobacterium tuberculosis* // *ACS Infect. Dis.* – 2018. – № 4. – P. 771-787. <https://doi.org/10.1021/acinfecdis.7b00111>
26. Rodriguez-Rivera F.P., Zhou X., Theriot J.A., Bertozzi C.R. Visualization of Mycobacterial Membrane Dynamics in Live Cells // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 139, № 9. – P. 3488-3491
27. Stavropoulou K., Papanastasiou I.P. Overview of Small Molecules as Fluorescent Probes of *Mycobacterium tuberculosis* // *ACS Omega.* – 2024. – № 9. – P. 31220-31227. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c01992>
28. Steingart K.R., Henry M., Ng V., Hopewell P., Ramsay A., Cunningham J., Urbanczik R., Perkins M., Aziz M., Pai M. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review // *Lancet Infect. Dis.* – 2006. – № 6. – P. 570-581. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70578-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70578-3)
29. Swarts B.M., Holsclaw C.M., Jewett J.C., Alber M., Fox D.M., Siegrist M.S., Leary J.A., Kalscheuer R., Bertozzi C.R. Probing the mycobacterial trehalose with bioorthogonal chemistry // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134, № 9. – P. 16123-16126.
30. Verschoor J.A., Baird M.S., Grooten J. Toward understanding the functional diversity of cell wall mycolic acids of *Mycobacterium tuberculosis* // *Prog. Lipid Res.* – 2012. – Vol. 51, № 4. – P. 325-339. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.05.002>
31. Wells W.A., Boehme C.C., Cobelens F.G., Daniels C., Dowdy D., Gardiner E., Gheuens J., Kim P., Kimerling M., Kreiswirth B., et al. Alignment of new tuberculosis drug regimens and DST: a framework for action // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – № 13. – P. 449-458. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70025-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70025-2)
14. Kalscheuer R., Koliwer-Brandl H. Genetics of mycobacterial trehalose metabolism. *Microbiol. Spectr.*, 2014, no. 3, pp. MGM2-0002-2013. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0002-2013>
15. Kamariza M., Keyser S.G.L., Utz A., Knapp B.D., Ealand C., Ahn G., Cambier C.J., Chen T., Kana B., Huang K.C., Bertozzi C.R. Toward point-of-care detection of *Mycobacterium tuberculosis*: a brighter solvatochromic probe detects mycobacteria within minutes. *JACS Au.*, 2021, no. 9, pp. 1368-1379. <https://doi.org/10.1021/jacsau.1c00173>
16. Kamariza M., Shieh P., Bertozzi C.R. Imaging Mycobacterial Trehalose Glycolipids. In: *Methods in Enzymology*. 1st ed. Imperiali B., eds. Academic Press, New York, NY, USA, 2018, pp. 355-369.
17. Kamariza M., Shieh P., Ealand C.S., Peters J.S., Chu B., Rodriguez-Rivera F.P., Babu Sait M.R., Treuren W.V., Martinson N., Kalscheuer R. et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum with a solvatochromic trehalose probe. *Sci. Transl. Med.*, 2018, vol. 10, no. 430, pp. eaam6310. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam6310>
18. Kobayashi H., Ogawa M., Alford R., Choyke P.L., Urano Y. New strategies for fluorescent probe design in medical diagnostic imaging. *Chem. Rev.*, 2010, vol. 110, no. 5, pp. 2620-2640. <https://doi.org/10.1021/cr900263j>
19. Kumar G., Narayan R., Kapoor S. Chemical tools for illumination of tuberculosis biology, virulence mechanisms, and diagnosis. *J. Med. Chem.*, 2020, vol. 63, no. 24, pp. 15308-15332. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01337>
20. Li Y.X., Xie D.T., Yang Y.X., Chen Z., Guo W.Y., Yang W.C. Development of small-molecule fluorescent probes targeting enzymes. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 14, pp. 4501. <https://doi.org/10.3390/molecules27144501>
21. Liu G., Li X., Hong X., Geng P., Sun Z. Detecting *Mycobacterium tuberculosis* using a nitrofuranyl calanolide-trehalose probe based on nitroreductase Rv2466c. *Chem. Commun.*, 2021, vol. 97, no. 57, pp. 12688-12691. <https://doi.org/10.1039/d1cc05187c>
22. Liyanage S.H., Raviranga N.G.H., Ryan J.G., Shell S.S., Ramström O., Kalscheuer R., Yan M. azide-masked fluorescence turn-on probe for imaging mycobacteria. *JACS Au.*, 2023, vol. 3, no. 4, pp. 1017-1028. <https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00449>
23. Mu R., Kong C., Yu W., Wang H., Ma Y., Li X., Wu J., Somersan-Karakaya S., Li H., Sun Z. et al. A nitrooxidoreductase Rv2466c-dependent fluorescent probe for rapid *Mycobacterium tuberculosis* diagnosis and drug susceptibility testing. *ACS Infect. Dis.*, 2019, no. 5, pp. 1210-1219. <https://doi.org/10.1021/acinfecdis.9b00006>
24. Murugasu-Oei B., Tay A., Dick T. Upregulation of stress response genes and ABC transporters in anaerobic stationary-phase *Mycobacterium smegmatis*. *Mol. Gen. Genet.*, 1999, vol. 262, no. 4-5, pp. 677-682. <https://doi.org/10.1007/s004380051130>
25. Negri A., Javidnia P., Mu R., Zhang X., Vendome J., Gold B., Roberts J., Barman D., Ioerger T., Sacchetti J.C. et al. Identification of a mycothiol-dependent nitroreductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Infect. Dis.*, 2018, no. 4, pp. 771-787. <https://doi.org/10.1021/acinfecdis.7b00111>
26. Rodriguez-Rivera F.P., Zhou X., Theriot J.A., Bertozzi C.R. Visualization of mycobacterial membrane dynamics in live cells. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, vol. 139, no. 9, pp. 3488-3491
27. Stavropoulou K., Papanastasiou I.P. Overview of small molecules as fluorescent probes of *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Omega*, 2024, no. 9, pp. 31220-31227. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c01992>
28. Steingart K.R., Henry M., Ng V., Hopewell P., Ramsay A., Cunningham J., Urbanczik R., Perkins M., Aziz M., Pai M. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.*, 2006, no. 6, pp. 570-581. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70578-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70578-3)
29. Swarts B.M., Holsclaw C.M., Jewett J.C., Alber M., Fox D.M., Siegrist M.S., Leary J.A., Kalscheuer R., Bertozzi C.R. Probing the mycobacterial trehalose with bioorthogonal chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, vol. 134, no. 9, pp. 16123-16126.
30. Verschoor J.A., Baird M.S., Grooten J. Toward understanding the functional diversity of cell wall mycolic acids of *Mycobacterium tuberculosis*. *Prog. Lipid Res.*, 2012, vol. 51, no. 4, pp. 325-339. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.05.002>
31. Wells W.A., Boehme C.C., Cobelens F.G., Daniels C., Dowdy D., Gardiner E., Gheuens J., Kim P., Kimerling M., Kreiswirth B. et al. Alignment of new tuberculosis drug regimens and DST: a framework for action. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, no. 13, pp. 449-458. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70025-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70025-2)

32. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
33. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025.
34. Wu Q., Zhu Y., Zhang Y., Liu Z., Zhang M., Chen J., Wu B. Evaluation and Comparison of Laboratory Methods in Diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* and *Nontuberculous Mycobacteria* in 3012 Sputum Samples // *Clin. Respir. J.* – 2025. – № 19. – P. e70071. <https://doi.org/10.1111/crj.70071>
35. Yang Z., Li J., Shen J., Cao H., Wang Y., Hu S., Du Y., Wang Y., Yan Z., Xie L., et al. Recent progress in tuberculosis diagnosis: insights into blood-based biomarkers and emerging technologies // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2025. – P. 15. – P. 1567592. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1567592>
36. Yuan L., Lin W., Zheng K., Zhu S. FRET-Based Small-Molecule Fluorescent Probes: Rational Design and Bioimaging Applications // *Acc. Chem. Res.* – 2013. – № 46. – P. 1462-1473. <https://doi.org/10.1021/ar300273v>
32. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2024. Geneva, World Health Organization, 2024.
33. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva, World Health Organization, 2025.
34. Wu Q., Zhu Y., Zhang Y., Liu Z., Zhang M., Chen J., Wu B. Evaluation and comparison of laboratory methods in diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* and *Nontuberculous Mycobacteria* in 3012 Sputum Samples. *Clin. Respir. J.*, 2025, no. 19, pp. e70071. <https://doi.org/10.1111/crj.70071>
35. Yang Z., Li J., Shen J., Cao H., Wang Y., Hu S., Du Y., Wang Y., Yan Z., Xie L. et al. Recent progress in tuberculosis diagnosis: insights into blood-based biomarkers and emerging technologies. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2025, pp. 15, pp. 1567592. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1567592>
36. Yuan L., Lin W., Zheng K., Zhu S. FRET-based small-molecule fluorescent probes: rational design and bioimaging applications. *Acc. Chem. Res.*, 2013, no. 46, pp. 1462-1473. <https://doi.org/10.1021/ar300273v>

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) 631-15-15

Амбарцумян Оганес Альбертович

Младший научный сотрудник научной лаборатории микробиологии, научный сотрудник лаборатории неравновесных электронных процессов Институт физики твердого тела имени Ю.А. Осипьяна Российской академии наук (ИФТТ РАН), МО, г. Черноголовка
E-mail: ogan-mail@mail.ru

Елисеев Платон Иванович

К. м. н., заведующий научной лабораторией микробиологии
E-mail: EliseevPI@nmrc.ru

Скuredина Олеся Александровна

Лаборант-исследователь научной лаборатории микробиологии
E-mail: inori1626@gmail.com

Гостева Екатерина Юрьевна

Младший научный сотрудник научной лаборатории микробиологии
E-mail: GostevaEY@nmrc.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

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

Васильева Ирина Анатольевна

Д. м. н., профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Oganes A. Ambartsumyan

Junior Researcher of Research Microbiology Laboratory, Researcher of Laboratory of Nonequilibrium Electronic Processes, Osipyan Institute of Solid State Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow Region, Chernogolovka
Email: ogan-mail@mail.ru

Platon I. Eliseev

Candidate of Medical Sciences, Head of Microbiology Research Laboratory
Email: EliseevPI@nmrc.ru

Olesya A. Skuredina

Researcher of Microbiology Research Laboratory
Email: inori1626@gmail.com

Ekaterina Yu. Gosteva

Junior Researcher of Microbiology Research Laboratory
Email: GostevaEY@nmrc.ru

Anastasiya G. Samoilova

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

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Phthisiology Department, Clinical Medicine Institute, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>



Возможности фармакогенетического тестирования в лечении туберкулеза

Д.А. ИВАНОВА^{1,2}, Н.Ю. НИКОЛЕНКО¹, Д.А. КУДЛАЙ^{3,4,5}, К.Ю. ГАЛКИНА¹, Е.И. ЮРОВСКАЯ¹,
Ю.Ю. МИТРОФАНОВА¹

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ

⁴ ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, РФ

⁵ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Фармакогенетическое тестирование – наиболее перспективный инструмент персонализированной медицины, направленный на повышение эффективности и безопасности лечения, особенно у сложных коморбидных пациентов. Проведен анализ 122 публикаций, посвященных теоретическим и прикладным аспектам применения фармакогенетического тестирования при лечении больных туберкулезом. Рассмотрена роль генетических полиморфизмов в ответе на лечение, представлены данные о белках, участвующих в процессах фармакокинетики и фармакодинамики основных противотуберкулезных препаратов, и кодирующих эти белки генах. Проанализирован перечень наиболее значимых маркеров, связанных с риском нежелательных реакций при лечении лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза, охарактеризованы перспективы их применения в клинической практике. В списке литературы отражены 56 ключевых публикаций, на которые имеются ссылки в тексте.

Ключевые слова: фармакогенетическое тестирование, лечение туберкулеза, противотуберкулезные препараты, фармакогенетический маркер, генетический полиморфизм.

Для цитирования: Иванова Д.А., Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Галкина К.Ю., Юровская Е.И., Митрофанова Ю.Ю. Возможности фармакогенетического тестирования в лечении туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 104–116. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-104-116>

Potential of Pharmacogenetic Testing in Tuberculosis Treatment

D.A. IVANOVA^{1,2}, N.YU. NIKOLENKO¹, D.A. KUDLAY^{3,4,5}, K.YU. GALKINA¹, E.I. YUROVSKAYA¹,
YU.YU. MITROFANOVA¹

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

Pharmacogenetic testing is the most promising tool in personalized medicine aimed at enhancing effectiveness and safety of treatment, especially in complicated cases with comorbidities. The review analyzes 122 publications devoted to theoretical and applied aspects of pharmacogenetic testing in the treatment of tuberculosis patients. It considers the role of genetic polymorphisms in the response to treatment, and presents data on proteins involved in pharmacokinetics and pharmacodynamics of main anti-tuberculosis drugs and the genes encoding these proteins. The review analyzes the list of the most significant markers associated with the risk of adverse reactions during treatment of drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis, and it characterizes prospects for their use in clinical practice. The list of references contains 56 key publications cited in the text.

Key words: pharmacogenetic testing, tuberculosis treatment, anti-tuberculosis drugs, pharmacogenetic marker, genetic polymorphism.

For citation: Ivanova D.A., Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Galkina K.Yu., Yurovskaya E.I., Mitrofanova Yu.Yu. Potential of pharmacogenetic testing in tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 104–116. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-104-116>

Для корреспонденции:
Иванова Диана Александровна
E-mail: d-ivanova@list.ru

Correspondence:
Diana A. Ivanova
Email: d-ivanova@list.ru

Введение

Проблема повышения эффективности и безопасности лечения туберкулеза является приоритетной в современной фтизиатрии. Показатель эффективности лечения туберкулеза в Российской Федерации составил в 2024 г. всего 67%, по данным WHO Global TB Report [52]; нарастает частота нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты [50]. Решение проблемы возможно в том числе за счет максимально эффективного применения существующих схем химиотерапии, в первую очередь, у особых групп пациентов (полиморбидных, «крайних» возрастов и т.п.) с высоким риском «нестандартного» ответа на лечение. Такие пациенты составляют не менее 50% современной популяции больных туберкулезом, требуют индивидуального подхода к выбору схем химиотерапии и доз препаратов.

Эффективным инструментом персонализации применения лекарственных препаратов является фармакогенетика, изучающая роль генетических факторов в формировании индивидуального ответа на лекарство. Показано, что ответ на лечение

и вероятность тяжелых нежелательных реакций приблизительно на 50% определяются индивидуальными генетическими особенностями пациента [13]. Выявление этих особенностей при фармакогенетическом тестировании является основой для «выстраивания» схемы лечения, наиболее эффективной и безопасной для пациента. Фармакогенетическое тестирование (ФГТ) активно применяется в клинической практике при назначении антикоагулянтов, психотропных и противосудорожных препаратов, опиоидных анальгетиков и других лекарств, число проводимых ежегодно фармакогенетических исследований неуклонно растет [8], функционируют международные консорциумы по фармакогенетике, обсуждается ее внедрение в национальные системы фармаконадзора [45]. Определена особая актуальность ФГТ при лечении туберкулеза (с учетом вариабельности ответа на стандартное лечение, значимой частоты тяжелых нежелательных реакций на препараты, перспектив длительной поликомпонентной терапии); продолжают накапливаться научные данные, а также опыт применения ФГТ во фтизиатрии. При этом фармакогенетика до настоящего времени не

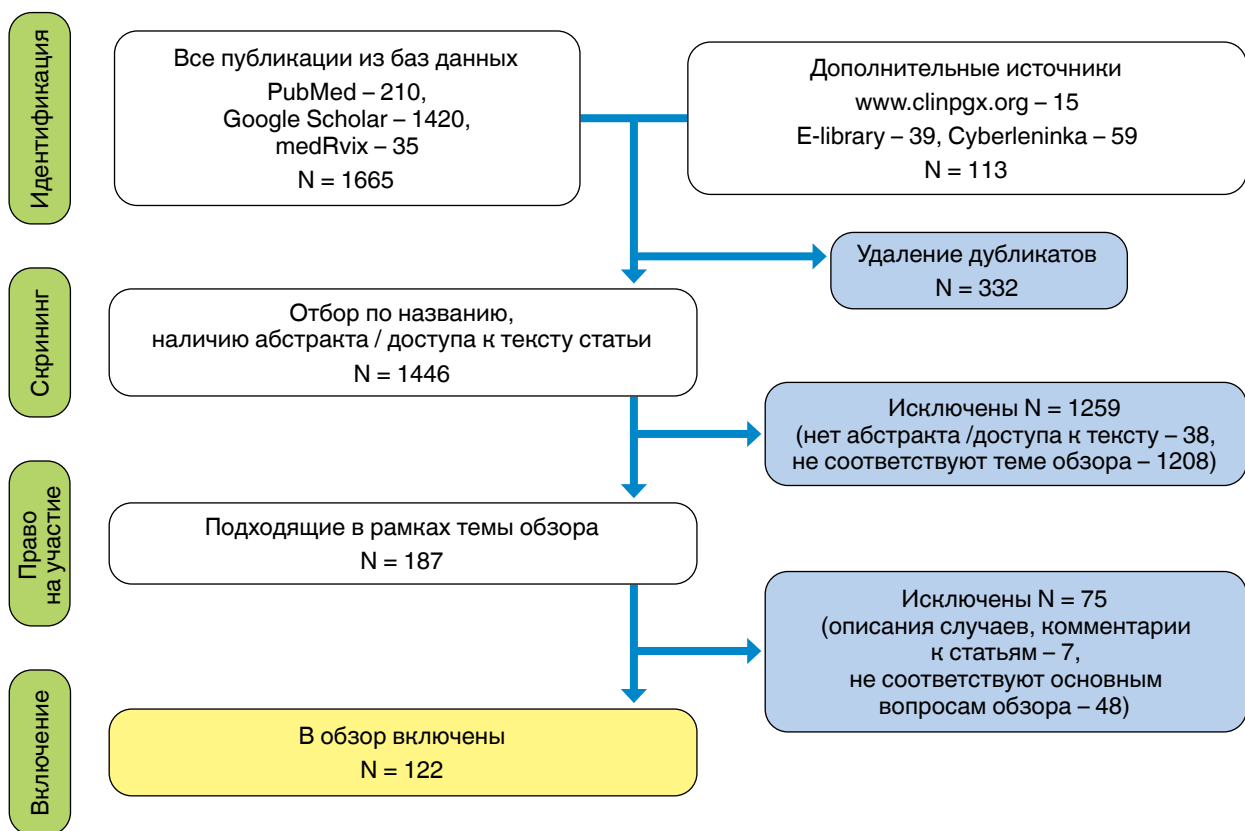


Рисунок 1. Процесс отбора публикаций для обзора (диаграмма PRISMA)

Fig. 1. Selection of publications for review (PRISMA diagram)

внедрена в клиническую физиотрическую практику и остается terra incognita для большинства врачей. Целью нашего обзора являлась оценка современного уровня знаний о фармакогенетике противотуберкулезных препаратов с акцентом на прикладные возможности фармакогенетического тестирования при назначении разных режимов противотуберкулезной химиотерапии.

Поиск информации проводили в базах данных Medline (PubMed), Google Scholar, medRxiv, а также русскоязычных научных ресурсах (электронных библиотеках e-library.ru, КиберЛенинка), по ключевым словам «pharmacogenetic» OR «pharmacogenomic» OR «polymorphism» OR «genetic variants» AND «tuberculosis treatment» (на русскоязычных ресурсах – «фармакогенетика», «фармакогеномика», «полиморфизм», «лечение туберкулеза»), а также по названиям противотуберкулезных препаратов совместно с терминами «фармакогенетика» и «полиморфизм». Для выявления дополнительных исследований проводили ручной поиск ссылок в обнаруженных статьях. Глубина поиска составляла 15 лет. Включали все исследования с наличием доступного полного текста или абстракта на английском или русском языках, кроме описания клинических случаев и комментариев к статьям. Отдельно проводили поиск информации в базе международного ресурса по клинической фармакогеномике Clinical Pharmacogenomics (<https://www.clinpgx.org/>), объединившего ряд проектов по поддержке фармакогенетических исследований. Всего было обнаружено 1778 статей, из которых 122 вошли в обзор (рис. 1), в тексте данного обзора имеются ссылки на 56 ключевых публикаций.

Генетические особенности и ответ на лечение туберкулеза

Генетические факторы, влияющие на индивидуальные особенности фармакологического ответа, представляют собой изменения в последовательности ДНК определенных генов (их «нуклеотидной записи») у конкретного человека. Эти точечные изменения (замена одного нуклеотида на другой, вставка или «выпадение» нуклеотида) называют однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП). ОНП могут обозначаться порядковым номером рядом с названием гена (например, NAT2*6), указанием нуклеотидов и их положения в гене (T341C – замена тимидина на цитозин в положении 341) или уникальным идентификационным номером (например, rs104823) [8]. Как известно, каждый ген в геноме человека имеет два варианта – аллеля, полученных от матери и отца. ОНП может быть обнаружен в обоих аллелях (гомозиготный генотип), только в одном из них (гетерозиготный генотип) или не обнаруживаться вообще (так называемый «дикий» генотип), и каждый ген кодирует определенный белок. При наличии ОНП процесс считывания генетической информации меняется, что влечет за собой нару-

шение структуры, количества и/или активности синтезируемых белков, максимальное при гомозиготном генотипе (ОНП в обоих аллелях).

Для фармакологического ответа на любой препарат важными являются ОНП в двух типах генов [8]:

а) отвечающих за процессы фармакокинетики лекарства – всасывания (Absorbtion), распределения (Distribution), метаболизма (Metabolism) и выведения (Excretion) – так называемые ADME-гены [35], они кодируют синтез ферментов I и II фаз биотрансформации препаратов, мембранных белков-транспортеров;

б) значимых для фармакодинамики – их продукты являются основными или побочными мишенями для лекарства (ферменты, рецепторы, ионные каналы), или участвуют в патогенетических процессах (так называемые не ADME-гены).

В табл. 1 представлены доступные данные о белках, участвующих в процессах фармакокинетики основных противотуберкулезных препаратов, кодирующих эти белки ADME-генах, а также значимых не-ADME генах, продуктами которых являются фармакодинамические мишени действия препаратов.

Наличие определенных ОНП в этих генах, модулируя функцию соответствующих белков, способно значительно влиять на параметры всасывания и выведения препарата, скорость метаболизма и риски образования /накопления токсичных метаболитов, ресурсы антиоксидантной защиты, клеточный иммунитет и чувствительность мишеней токсического действия. Соответственно, выявление этих ОНП позволит прогнозировать риски неэффективности препарата (и лечения в целом), нежелательных реакций, а также определять индивидуальную потребность в коррекции дозы и режима приема препарата для минимизации этих рисков.

Выявление значимых ОНП и их аллельного распределения у конкретного пациента (фармакогенетическое тестирование) проводится методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в разных вариантах, в большинстве случаев может быть выполнено в условиях ПЦР-лаборатории противотуберкулезного учреждения; источником генетического материала обычно служит кровь или слюна. Все чаще применяют тесты с одномоментным определением ОНП в нескольких генах [49], что позволяет более точно прогнозировать ответ на лечение. В некоторых случаях можно оценить тип метаболизма лекарств не по генетическим маркерам, а фенотипически – по соотношению неизменного лекарства и его метаболита в биологических жидкостях (например, тип ацетилирования изониазида) [8]. Преимуществами генетического тестирования являются: возможность использования вне приема препарата, исключение временных вмешивающихся факторов в виде влияния курения, приема алкоголя, пищевых и лекарственных взаимодействий и др.; неизменность результата в тече-

Таблица 1. Белки-«участники» процессов фармакокинетики и гены фармакологического ответа на противотуберкулезные препараты

Table 1. Proteins involved in pharmacokinetics and genes involved in the pharmacological response to anti-tuberculosis drugs

Препарат	Ферменты I и II фаз биотрансформации	Белки-транспортеры	Фармакокинетические гены (ADME-гены)	Фармакодинамические гены (не-ADME гены)
Изониазид	N-ацетилтрансфераза 2, CYP2E1, глутатион-S-трансферазы (μ и θ)	OAT1, OAT3	NAT2, CYP2E1, GSTM, GSTT	XPO1,MAFK,BACH1, NOS2, ATP7B, HLA-B
Рифампицин	Сериновые эстеразы, арилацетамидовая деацетилаза, глутатион-S-трансферазы	OATP1B1, OATP1B3, P-gp	CES2, AADAC, SLCO1B1, ABCB1 Опосредованное влияние: VDR, PXR, NR112,CYP27B1, CYP1A2, AGBL4	TNF
Пиразинамид	Микросомальные деамидазы, ксантиноксидаза	Не определены	AOX1	Не определены
Этамбутол	Алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, CYP1A2,CYP24A1, глюкуронозилтрансфераза	OCT, P-gp	ALDH1A1, CYP1A2, CYP24A1, SLC22A2, OCT2, UGT2B7	MFN, OPA1, митохондриальные гены MT-ND1,MT-ND4, MT-ND6, SLC11A1 (NRAMP-1)
Левифлоксацин	Глюкуронозилтрансфераза	OATP1A1, P-gp, ABCG2	ABCB1, ABCG2, SLCO1A2	HLA-B, VKORC1, KCNE1, KCNE2
Моксифлоксацин	Глюкуронозилтрансфераза, сульфотрансфераза	OATP1A2, ABCG2, P-gp	UGT1A1, UGT1A9,SLCO1B1, ABCG2,ABCB1	HLA-B, KCNE1, KCNE2
Амикацин	Нет	Нет	Не определены	MT-RNR1
Протионамид	Флаavin-содержащая монооксигеназа 2	SLC22	SLC22A2	Не определены
Аминосалициловая кислота	N-ацетилтрансфераза 1	OAT, OCT	NAT1	Не определены
Бедаквалин	CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, CYP2C19	OAT 1,3	CYP3A4, CYP3A5 AGBL4	Не определены
Линезолид	CYP3A5, глутатион-S-трансферазы	P-gp	CYP3A5, ABCB1	MT-RNR1, ген 16S rRNA
Деламанид	CYP3A4, CYP1A1, CYP2D6	Не определены	CYP3A4	Не определены
Клофазимин	CYP3A5	P-gp, ABCG2	CYP3A, ABCB1, ABCG2	VKORC1

Примечание: OAT – транспортер органических анионов, OATP – пептидный транспортер органических анионов, OCT – транспортер органических катионов, P-gp – P-гликопротеин, ABCG2 – АТФ-связывающий кассетный транспортер G2, SLC – транспортеры растворенных веществ.

Note: OAT – organic anion transporter, OATP – organic anion transporting polypeptides, OCT – organic cation transporter, P-gp – P-glycoprotein, ABCG2 – ATP-binding cassette transporter G2, SLC – solute carrier transporters.

ние всей жизни (возможность учета при повторных курсах лечения) [8].

Следует учесть, что не каждый ОНП в соответствующих генах может оказывать значимое влияние на фармакологический ответ и применяться в клинике в качестве фармакогенетического маркера. По мнению Д.А. Сычева и соавторов [8], для этого необходимы: 1) доказанная значимая связь предполагаемого маркера с фармакологическим ответом (эффективностью терапии, нежелательной реакцией); 2) встречаемость в популяции не менее 1%; 3) высокие чувствительность и специфичность; 4) четкий алгоритм действий (коррекции дозы, режима приема, замены препарата) при обнаружении маркера; 5) доказанные клинические и экономические преимущества лечения на основе ФГТ с применением маркера.

Процесс поиска и изучения фармакогенетических маркеров для противотуберкулезных препара-

тов продолжается, для каждого режима лечения определены свои маркеры с разным объемом доказательной базы.

Фармакогенетические маркеры при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза

Режим лечения лекарственно-чувствительно-го туберкулеза (ЛЧ-ТБ) назначают большинству впервые выявленных пациентов, в интенсивной фазе он включает ежедневный прием четырех противотуберкулезных препаратов (изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола). Ответ на лечение оценивают как результат действия всех четырех лекарств; нежелательные реакции (особенно гепатотоксические) также часто относят ко всей схеме лечения. В связи с этим и ряд наиболее значимых фармакогенетических маркеров оценен применительно ко всей схеме. Тем не менее, с учетом фармакокинетических особенностей препара-

Таблица 2. Генетические полиморфизмы, связанные с фармакологическим ответом на противотуберкулезные препараты первого ряда

Table 2. Genetic polymorphisms associated with pharmacological response to first-line anti-tuberculosis drugs

Ген	Полиморфизм	Генотип	Эффект	Источник
Изониазид				
NAT2	rs1801280, rs1799930, rs1799931, rs1801279	S3: *5/*5, *6/*6, *7/*7, *5/*6, *6/*7, и др. сочетания «медленных» аллелей	Выше риск нежелательных реакций	[5, 30, 40, 54]
	rs1799929, rs1208, rs1041983	S1: *11/*11, *12/*12, *13/*13, *11/*12, *12/*13, *11/*13, *4/*11, *4/*12, *4/*13, *4/*4 и др.	Выше риск неудачи лечения	[36]
	rs1495741	AA	Выше риск поражения печени	[30]
CYP2E1	нет	*1A/*1A («дикий»)	Выше риск поражения печени	[47]
	rs6413432	TT	Повышение AUC ₀₋₂₄ изониазида	[48]
GSTM1	null	null/null	Выше риск поражения печени	[18]
CYP2B6	rs3745274	TT	Низкий риск поражения печени	[21]
Рифампицин				
AADAC	rs1803155	GG, GA	Снижение AUC ₀₋₂₄	[44]
		AA	Повышение C _{max} , риск гепатита	[44]
CES2	rs3759994	GG	Снижение C _{max} , AUC	[44]
SCLCO1B1	rs11045819	AC	Снижение C _{max} , AUC	[44]
	rs 4149056	TT	Снижение C _{max} , AUC	[25]
ABCB1	rs 1045642	TT, TC	Выше риск поражения печени	[1]
	rs3842	AA	Снижение C _{max} , AUC	[44]
NR1/2	rs7958375	GA, AA	Снижение AUC ₀₋₆	[28]
CUX2	rs7958375	GG	Выше риск поражения печени	[38]
AGBL4	rs320003	AA	Выше риск поражения печени	[38]
Пиразинамид				
NR1/2	rs7643645		Выше риск поражения печени	[26]
Этамбутол				
CYP1A2	rs2069514	GG, GA	Снижение биодоступности	[46]
ALDH1A1	rs7852860	CC, CA	Выше риск поражения печени	[37]
UGT2B7	rs7662029	AG	Низкий риск токсических реакций	[17]
OPA1	rs143319805	Нет данных	Выше риск зрительной нейропатии	[55]

тов, исследований моно- и двойной терапии, *in vitro* и *in vivo* в табл. 2 представлены сведения о фармакогенетических маркерах для каждого из препаратов, используемых при ЛЧ-ТБ.

Наиболее известными из них являются полиморфные варианты гена *N*-ацетилтрансферазы2 (*NAT2*), определяющие скорость ацетилирования изониазида и ряда других ксенобиотиков. Варианты активности фермента зависят от ОНП в структурной области гена и от их аллельного сочетания в генотипе пациента. Выделяют ОНП, способствующие быстрой и медленной скорости ацетилирования. Ос-

новным аллелем немутантного («дикого») быстрого типа, который поддерживает активность фермента, считают *NAT2**4; кроме того, с быстрым ацетилированием связывают аллели *NAT2**11 (C481T, rs1799929), *NAT2**12 (rs1208, A803G), *NAT2**13 (C282T, rs1041983). Напротив, *NAT2**5 (T341C, rs1801280), *NAT2**6 (G590A, rs1799930), *NAT2**7 (G857A, rs1799931), *NAT2**14 (G191A, rs1801279) являются «медленными». В зависимости от комбинации аллелей скорость ацетилирования может быть быстрой (когда в генотипе присутствуют «дикий» и «быстрый» или два «быстрых» аллеля),

промежуточной (при сочетании «быстрого» и «медленного» аллелей) и медленным (при сочетании только «медленных» аллелей, например, *NAT2**5 и *NAT2**6). Кроме того, выделяют группу ультрамедленных ацетиляторов, с генотипом *NAT2**6/*6 или *NAT2**6/*7 [31]. Частота встречаемости отдельных аллелей и фенотипов ацетилирования в популяции варьирует в зависимости от этнической и расовой принадлежности (среди монголоидов доминирует быстрый тип ацетилирования, из медленных аллелей встречается *NAT2**7, у европеоидов доминирующим медленным аллелем является *NAT2**5, доля медленных ацетиляторов 40-60%) [8, 42]. ФГТ типа ацетилирования чаще включает определение 6 основных ОНП *NAT2* (*5, *6, *7, *11, *12, *13). Кроме того, по данным полногеномного секвенирования выявлен маркерный полиморфизм гена *NAT2* – rs1495741 (A/G); наличие генотипа AA по этому полиморфизму с 99,5% чувствительностью и 95,9% специфичностью позволяет прогнозировать медленный фенотип ацетилирования [30].

У быстрых ацетиляторов изониазид метаболизируется быстрее, концентрация его в крови падает ниже терапевтических значений уже через 0,9-1,8 часа, что при стандартном режиме дозирования ведет к снижению антимикобактериального эффекта [8]. По данным метаанализа [36], быстрый тип ацетилирования связан с риском неэффективности терапии и развитием лекарственной устойчивости (отношение шансов (ОШ) 2,02, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,52-2,69). Напротив, у медленных ацетиляторов происходит накопление изониазида и его токсичных метаболитов. Это способствует достижению антимикобактериального эффекта, но ассоциируется с высоким риском нежелательных реакций, прежде всего лекарственного поражения печени (ЛПП), по сравнению с быстрыми и промежуточными ацетиляторами (ОШ=3,15, 95% ДИ 2,58-3,84, по данным метаанализа M. Zhang, et al. 2018) [54]. Степень этого риска варьирует в зависимости от этнических особенностей популяции (ОШ до 5,92 у жителей Ближнего Востока [31], в российских работах ОШ 2,69-8,57 [3, 5]) и от того, какие «медленные» аллели сочетаются в генотипе (максимальна для генотипов *6A/*6A, *6A/*7B, *6/*7, *5B/*7B, *7B/*7B и *5/*7 [41]). Следует отметить, что в связи с особенностями метаболизма изониазида быстрое ацетилирование также способствует образованию гепатотоксичных метаболитов, однако более высокий риск ЛПП подтвержден только в отдельных группах больных туберкулезом с «быстрым» полиморфизмом *NAT2**13 (у ВИЧ-положительных лиц и детей) [15, 24].

Определение генотипа *NAT2* дает возможность не только прогнозировать риск неудачи лечения и нежелательных реакций, но и снизить его за счет коррекции дозы и режима приема изониазида. Авторы двух японских и одного польского исследований [8, 10, 16], сопоставившие фармакогенетические

и фармакокинетические данные, рекомендовали у медленных ацетиляторов прием изониазида в дозе 2,5 мг/кг, у промежуточных – 5 мг/кг один раз в сутки, у быстрых – 10 мг/кг в два приема. Аналогичное исследование было проведено Н.М. Красновой с учетом российских рекомендаций по назначению препарата: для медленных ацетиляторов обоснована доза изониазида 5 мг/кг (300 мг) один раз в день, для промежуточных 5-7,5 мг/кг один раз в день, для быстрых – 10 мг/кг, разделенная на два приема [6]. Определение типа ацетилирования может проводиться до начала терапии (оптимальный вариант) или до ее возобновления после развившейся нежелательной реакции (ЛПП). Определение генотипа ацетилирования для коррекции дозы изониазида – единственный метод ФГТ с подтвержденной фармакоэкономической эффективностью во фтизиатрии, согласно данным N.E. Rens, et al., 2020 [39].

В качестве дополнительных фармакогенетических маркеров для прогнозирования риска ЛПП на фоне приема изониазида (и в целом режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза) описаны полиморфизм гена *CYP2E1* («дикий» генотип *1A/*1A, аллельный вариант *5B – т.н. RsaI), а также гомозиготная делеция генов глутатионтрансфераз μ и θ (*GSTM1*, *GSTT1*) [7, 10]. Так, по данным метаанализов и других работ, показан более высокий риск ЛПП у пациентов с «диким» генотипом *CYP2E1* *1A/*1A, максимальный у медленных ацетиляторов [45, 47]. Аллель *1A встречается почти у 100% европейцев, что позволяет сомневаться в целесообразности широкого тестирования больных туберкулезом. Данные о влиянии полиморфизма глутатионтрансфераз противоречивы: часть авторов подтверждает, другие опровергают взаимосвязь этих полиморфизмов с риском гепатотоксичности [7, 8, 9, 10, 30]; как правило, они определяются дополнительно к типу ацетилирования, играя второстепенную роль для прогноза. Большинство исследований опровергает значимую роль делеции *GSTT1*, в то время как в отношении *GSTM1* продолжается накопление данных [8, 32, 53]. Получены сведения о высоком риске ЛПП при полиморфизмах в генах белков антиоксидантной и антиоксидической защиты, регуляторов иммунного ответа и апоптоза (*MnSOD2*, *NOS2*, *BACH1*, *MAFK*, *XPO1*, *STAT3*), с уровнем доказательности 3-4, по данным базы ClinPGx [20]. В отличие от перечисленных маркеров, полиморфизм rs3745274 в гене цитохрома *CYP2B6* (*CYP2B6**6, G516T) считают протективным – при его наличии у пациента снижен риск развития ЛПП на фоне приема изониазида [21].

Перспективные фармакогенетические маркеры для рифампицина представлены полиморфизмами генов двух ключевых ферментов – карбоксиэстеразы 2 (*CES2*) и арилацетамидовой деацетилазы (*AADAC*), транспортеров – Р-гликопротеина (*ABCB1*) и транспортера органических анионов

(*SLCO1B1*), а также регуляторов транскрипции и активных лекарственных взаимодействий препарата. Так, полиморфизмы *AADAC* rs1803155 (генотип GG), *CES2* (A2263G), *SCLCO1B1* rs11045819 (генотип AC), rs 4149056 (генотип TT), ядерного фактора транскрипции NR1/2 rs7958375 позволяют прогнозировать более низкие сывороточные концентрации [25, 28] и риск недостаточной эффективности рифампицина; напротив, *AADAC* rs1803155 (генотип AA), *ABCB1* rs1045642 (генотипы CC и TC) и другие – более высокую концентрацию рифампицина/рифапентина и риск ЛПП [1, 20, 44]. Алгоритмы коррекции доз препарата в зависимости от этих полиморфизмов не разработаны.

Ключевыми для метаболизма пиразинамида являются ферменты деаминаза и ксантинооксидаза; в настоящее время не обнаружено связи их полиморфизма с фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата. Основным «эффектом интереса» для фармакогенетики пиразинамида остается риск ЛПП; показано, что он в 1,65 раза ниже у носителей полиморфизма rs7643645 в гене NR1/2 ядерного прегнан-рецептора X (PXR), играющего важную роль в регуляции транскрипции ферментов лекарственного метаболизма и координации лекарственных взаимодействий [26].

Для этамбутола описан ряд фармакогенетических маркеров, применимых для индивидуализации дозы и оценки риска нежелательных реакций. Так, полиморфизм G2159A в гене цитохрома *CYP1A2* (генотипы GG и GA) ассоциируется со снижением биодоступности препарата и требует увеличения дозы минимум до 30 мг/кг [46] под контролем проявлений токсичности. Риск редкого для этого препарата гепатотоксического действия повышен у носителей полиморфизма rs7852860 в гене альдегиддегидрогеназы (*ALDH1A1*) [37]; риск офтальмотоксичности связан с полиморфизмами в генах регуляторов синтеза митохондриальных белков (нарушение работы митохондрий – ключевое звено в патогенезе этамбутол-индуцированной зрительной нейропатии) [17]. В качестве «защитного» маркера, связанного с низким риском токсичности этамбутола, может быть использован полиморфизм rs7662029 в гене глюкокуронозилтрансферазы (*UGT2B7*) [17].

Таким образом, в отношении лечения ЛЧ-ТБ накоплен значительный объем информации о перспективных фармакогенетических маркерах; эта информация соответствует высоким уровням доказательности (1B, 2A) и применяется в клинической практике только для полиморфизмов *NAT2*, остальные маркеры требуют дальнейшего изучения и клинической апробации. Кроме *NAT2*, для персонализации этого режима лечения по результатам обзора применимы полиморфизмы в генах *GSTM*, *AADAC*, *SCLCO1B1*, *CYP1A2*. Лечение ЛЧ-ТБ является наиболее важной мишенью для разработки персонализированных стратегий с учетом целевой

популяции – впервые выявленных пациентов, для их надежного и безопасного излечения, минимизации риска лекарственной устойчивости и рецидивов процесса.

Фармакогенетические маркеры при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза

Лечение туберкулеза с множественной, пре- и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ) возбудителя предполагает назначение большего числа препаратов с переменным антимикобактериальным эффектом, не всегда известными фармакокинетическими и фармакодинамическими мишенями, разными возможностями коррекции дозы и широким спектром нежелательных реакций. Возможности ФГТ в этой сфере несомненно востребованы, но только начинают развиваться; для многих препаратов маркеры неизвестны или изучены только в пилотных работах. В современных режимах лечения МЛУ-туберкулеза особенно важной является возможность назначения и непрерывного приема препаратов группы А – бедаквилина, линезолида и фторхинолонов; именно они – основа персонализированных стратегий.

Для бедаквилина наиболее значимым и изученным является полиморфизм генов цитохрома *CYP3A4* и *CYP3A5*. Обнаружены варианты, связанные с медленным клиренсом препарата и большей частотой нежелательных реакций (*CYP3A4*1B* или rs2740574, *CYP3A4*1G* или rs2242480 [2]), риском неудачи лечения (*CYP3A5*3* или rs776746, генотипы GG и AG [4, 11]); ранее показано, что полиморфизм *CYP3A5*3* связан с низким клиренсом препарата [23]. На клиренс бедаквилина, его сывороточную концентрацию и риск гепатотоксичности влияет полиморфизм rs319952 в гене фермента карбоксипептидазы (*AGBL4*) [56]; роль этого фермента в метаболизме препарата и возможности коррекции дозы на основе ФГТ не изучены.

Основной проблемой линезолида является дозозависимая нейро- и гематотоксичность; для выделения групп риска и управления дозой препарата применимо тестирование аллельных вариантов *CYP3A5*1* (при генотипах AA и GA отмечены субтерапевтические концентрации препарата и необходимо наращивать дозы [19]) и полиморфизма C3435T гена *ABCB1* (rs2032582, генотип TT) как предиктора нейротоксических реакций [4, 14]. Кроме того, выявлена прямая взаимосвязь периферической полинейропатии и цитопении с полиморфизмами митохондриальных генов: *MT-RNR1* (гаплогруппа U) и *MT-RNR2* (m.3010G>A) [22].

Для фторхинолонов (лево- и моксифлоксацина) применимо определение полиморфизмов в генах глюкокуронозилтрансферазы (*UGT1A1*, *UGT1A9*) и трех типов транспортеров: OATP1B1 (ген *SLCO1B1*), P-гликопротеина (ген *ABCB1*) и АТФ-связанного кассетного транспортера G2 (ген

ABCG2). В частности, выявлено снижение клиренса и повышение площади под кривой моксифлоксацина на 20-25% у африканцев с полиморфизмом *UGT1A1* *1/*36 [34], на 46% – у носителей генотипа AG rs4149015 *SLCO1B1* [51]. В других работах показана роль полиморфизмов rs1045642 (генотип AG), rs 2032582 (генотип AA), rs 1128503 (генотип AG) в гене Р-гликопротеина (*ABCB1*), rs2231142 (генотип GT) в гене *ABCG2* для выделения группы риска судорог на фоне приема левофлоксацина [20]; полиморфизма rs1805128 (аллель Т) в гене калиевых каналов *KCNE1* как маркера риска удлинения интервала QTc [29]; полиморфизмов *HLA-B* *57:01 и *HLA-DQA1**03:01, как маркеров риска лекарственного поражения печени на фоне приема фторхинолонов [12]. Также выделены полиморфизмы гена *HLA-B*, связанные с риском тяжелых аллергических реакций (*15:02 – синдрома Стивенса-Джонсона, *13:01, *13:02 – других генерализованных кожных реакций) на левофлоксацин [27].

Из препаратов группы В данные о возможных фармакогенетических маркерах имеются для клофазимины (полиморфизмы генов *VKORC1* rs9923231, *RFX4* rs76345012, *CNTN5* rs75285763 связаны с низким клиренсом препарата, по данным D.W. Naas, et al. [23]). Для циклосерина, а также протионамида, деламанида, претоманида фармакогенетические маркеры не разработаны. Для пара-аминосалициловой кислоты ключевым является полиморфизм N-ацетилтрансферазы 1; у носителей «медленных» аллелей *NAT1**14 и *NAT1**3 выше сывороточная концентрация препарата и риск токсических эффектов, однако четкие алгоритмы коррекции дозы отсутствуют [43].

Сохраняет актуальность проблема ототоксичности аминогликозидов; для этих препаратов роль ADME-генов минимальна, зато определен и применяется фармакогенетический маркер токсического действия – полиморфизм rs267606617 G (m.1555A>G) митохондриального гена *MT-RNR1*. У носителей этого полиморфизма доказан высокий риск необратимой потери слуха (уровень доказательности 1A) и, соответственно, ограничена возможность применения инъекционных препаратов [33].

Как и для ЛЧ-ТБ, многие из перечисленных маркеров могут быть отнесены не к конкретному препарату, а ко всему режиму химиотерапии. Не всегда роль выявляемого маркера можно логически связать с известной информацией о метаболизме применяемых препаратов. Так, несколько неожиданной стала связь «медленных» генотипов *NAT2* rs1799931*AA и rs1799931*AG с риском неудачи лечения МЛУ-туберкулеза, выявленная в работе М.М. Юнусбаевой и соавторов [11].

В целом, современные возможности ФГТ при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза основаны на определении полиморфизмов в генах *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1*, *SLCO1B1*, *ABCG2*.

Заключение

В настоящее время растет объем исследований, направленных на поиск и клиническое тестирование фармакогенетических маркеров для противотуберкулезных препаратов, что свидетельствует о востребованности фармакогенетики как инструмента в лечении туберкулеза. Возможности этого инструмента включают выбор оптимальной дозы препарата, а также стартовую оценку риска значимых нежелательных реакций и недостаточной эффективности терапии. Эта оценка поможет не назначить лекарство с высоким риском опасных реакций, вовремя принять превентивные меры; выбрать оптимальную длительность режима и стратегию лечения. Такой подход направлен на повышение эффективности и безопасности терапии, экономию ресурсов и сохранение жизни пациентов.

В настоящее время фармакогенетические маркеры определены почти для всех ключевых противотуберкулезных препаратов; наиболее известной и доступной моделью фармакогенетического тестирования (с готовыми алгоритмами коррекции дозы) является определение генотипа N-ацетилтрансферазы 2, которое с минимальными затратами может быть внедрено в большинстве противотуберкулезных учреждений с ПЦР-лабораторией. На этапе невысокой доступности и сложностей интеграции ФГТ в клиническую работу фтизиатра может обсуждаться тактика тестирования «по требованию» – у сложных, коморбидных больных с трудностями подбора дозы и высоким риском непереносимости лечения, с последующим расширением объема тестирования вплоть до популяционных исследований.

Анализ публикаций позволяет определить направления дальнейшей научной работы и прикладного применения фармакогенетики во фтизиатрии. Ближайшие перспективы включают тестирование уже известных и поиск новых маркеров в российской популяции, создание доступных диагностических наборов для определения наиболее значимых полиморфизмов, в том числе митохондриальной ДНК (важных для линезолида и аминогликозидов), разработку алгоритмов клинических решений в зависимости от фармакогенетических данных, с применением современных информационных технологий, внедрением в клинические рекомендации и реальную практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Трагира И.Н., Полоников А.В., Балобанова Н.П., Батищев А.В., Коломиетс В.М., Маль Г.С., Волкова С.Н., Козлов В.В., Сусликова Е.И., Попова Е.В. Влияние полиморфизма гена MDR1 (ABCB1) на риск развития гепатотоксических реакций у больных туберкулезом легких // Антибиотики и Химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 7-8. – С. 62-69. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-62-69>
2. Захаров А.В., Еремеев В.В., Чумоватов Н.В., Полякова А.С., Шепелькова Г.С., Комиссарова О.Г., Романов В.В., Эргешов А.Э. Клинико-генетические ассоциации полиморфных аллелей гена CYP3A4 у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Вестник ЦНИИТ. – 2024. – Т. 8, № 4. – С. 17-30. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-4-17-30>
3. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е., Сафонова С.Г., Кудлай Д.А. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 43-48.
4. Иванова Д.А., Юровская Е.И., Галкина К.Ю. Фармакогенетические маркеры в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2025. – № 2. – С. 23-29. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-23-29>
5. Краснова Н.М., Евдокимова Н.Е., Егорова А.А., Филиппова О.И., Алексеева Е.А., Рудых З.А., Чертовских Я.В., Венгеровский А.И., Кравченко А.Ф., Сычев Д.А. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания // Антибиотики и Химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 7-8. – С. 31-36. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-31-36>
6. Краснова Н.М., Николаев В.М., Татарина О.В., Прокопьев Е.С., Венгеровский А.И., Сычев Д.А. Зависимость режима дозирования от скорости ацетилирования изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2024. – Т. 87, № 8. – С. 20-25. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-8-20-25>
7. Можожина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 4. – С. 6-12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12>
8. Прикладная фармакогенетика: Монография / под ред. Д.А. Сычева. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2021.
9. Степанова Н.А. Персонализированные подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза органов дыхания: автореф. дисс. ...докт. мед. наук / Н.А. Степанова. – Москва, 2022. URL: <https://critub.ru/wp-content/uploads/AvtoreferatStepanovaNA-na-sajt.pdf> [Дата обращения 27.09.2025].
10. Тюлькова Т.Е., Ткачук А.П., Акмалова К.А., Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Мануйлов В.А. Генетический полиморфизм, влияющий на метаболизм противотуберкулезных препаратов // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2024. – № 2. – С. 37-45. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-37-45>
11. Юнусбаева М.М., Бородина Л.Я., Билалов Ф.С., Шарипов Р.А., Юнусбаев Б.Б. Исследование влияния полиморфизма генов CYP3A5, CYP2B6 и NAT2 на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2020. – № 2. – С. 26-27. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-2-26-27>
12. Ahmad J., Dellinger A., Nicoletti P., Barnhart H.X., Ghabril M., Fontana R.J., et al. Clinical and HLA associations of fluoroquinolone-induced liver injury: results from the drug-induced liver injury network // The American Journal of Gastroenterology. – 2025. – № 10. – P. 14309. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003457>
13. Ahmed S., Zhou Z., Zhou J., Chen S.Q. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine // Genomics, Proteomics & Bioinformatics. – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 298-313. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>
14. Allegra S., Di Paolo A., Cusato J., Fatiguso G., Arrigoni E., Danesi R., Corcione S., D'Avolio A. Different underlying mechanism might explain the absence of a significant difference in area under the concentration-time curve of linezolid for different ABCB1 genotypes // Therapeutic Drug Monitoring. – 2019. – Vol. 41, № 2. – P. 254-255. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000596>
1. Alymenko M.A., Valiev R.S., Valiev N.R., Tragira I.N., Polonikov A.V., Balobanova N.P., Batishchev A.V., Kolomiets V.M., Mal G.S., Volkova S.N., Kozlov V.V., Suslikova E.I., Popova E.V. The effect of polymorphism of the MDR1 (ABCB1) gene on the risk of hepatotoxic reactions in patients with pulmonary tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2023, vol. 68, no. 7-8, pp. 62-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-62-69>
2. Zakharov A.V., Yermeev V.V., Chumovатов N.V., Polyakova A.S., Shepelkova G.S., Komissarova O.G., Romanov V.V., Ergeshov A.E. Clinical and genetic associations of polymorphic alleles of the CYP3A4 gene in drug-resistant pulmonary TB. *Vestnik TSNIIT*, 2024, vol. 8, no. 4, pp. 17-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-4-17-30>
3. Ivanova D.A., Galkina K.Yu., Borisov S.E., Safonova S.G., Kudlay D.A. Pharmacogenetic methods in assessing the risk of hepatotoxic reactions in the treatment of new tuberculosis patients. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2018, vol. 6, no. 3, pp. 43-48. (In Russ.)
4. Ivanova D.A., Yurovskaya E.I., Galkina K.Yu. Pharmacogenetic markers in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, 2025, no. 2, pp. 23-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-23-29>
5. Krasnova N.M., Evdokimova N.E., Egorova A.A., Filippova O.I., Alekseeva E.A., Rudykh Z.A., Chertovskiykh Y.V., Vengerovskii A.I., Kravchenko A.F., Sychev D.A. Influence of the acetylation type on the incidence of isoniazid-induced hepatotoxicity in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2020, vol. 65, no. 7-8, pp. 31-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-31-36>
6. Krasnova N.M., Nikolaev V.M., Tatarinova O.V., Prokopyev E.S., Vengerovskii A.I., Sychev D.A. Dependence of the dosing regimen on the rate of isoniazid acetylation in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2024, vol. 87, no. 8, pp. 20-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-8-20-25>
7. Mozhokina G.N., Kazakov A.V., Elistratova N.A., Popov S.A. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 4, pp. 6-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12>
8. *Prikladnaya farmakogenetika: Monografiya*. [Applied Pharmacogenetics. Monograph]. D.A. Sychev, eds., Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2021.
9. Stepanova N.A. *Personalizirovannyye podkhody k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti farmakoterapii tuberkuleza organov dykhaniya. Avtoref. diss. dokt. med. nauk*. [Personalized approaches to improving the effectiveness and safety of pharmacotherapy of respiratory tuberculosis. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2022. Available: <https://critub.ru/wp-content/uploads/AvtoreferatStepanovaNA-na-sajt.pdf> Accessed September 27, 2025
10. Tyulkova T.E., Tkachuk A.P., Akmalova K.A., Abdullaev Sh.P., Mirzaev K.B., Sychev D.A., Manuylov V.A. Genetic polymorphisms affect the metabolism of antituberculosis drugs. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, 2024, no. 2, pp. 37-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-37-45>
11. Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Bilalov F.S., Sharipov R.A., Yunusbaev B.B. A study of the influence of CYP3A5, CYP2B6 and NAT2 gene polymorphism on the effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, 2020, no. 2, pp. 26-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-2-26-27>
12. Ahmad J., Dellinger A., Nicoletti P., Barnhart H.X., Ghabril M., Fontana R.J., et al. Clinical and HLA associations of fluoroquinolone-induced liver injury: results from the drug-induced liver injury network. *The American Journal of Gastroenterology*, 2025, no. 10, pp. 14309. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003457>
13. Ahmed S., Zhou Z., Zhou J., Chen S.Q. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 2016, vol. 14, no. 5, pp. 298-313. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>
14. Allegra S., Di Paolo A., Cusato J., Fatiguso G., Arrigoni E., Danesi R., Corcione S., D'Avolio A. Different underlying mechanism might explain the absence of a significant difference in area under the concentration-time curve of linezolid for different ABCB1 genotypes. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2019, vol. 41, no. 2, pp. 254-255. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000596>

15. Araujo-Mariz C., Militão de Albuquerque M.F.P., Lopes E.P., Ximenes R.A.A., Lacerda H.R., Miranda-Filho D.B., Lustosa-Martins B.B., Pastor A.F.P., Acioli-Santos B. Hepatotoxicity during TB treatment in people with HIV/AIDS related to NAT2 polymorphisms in Pernambuco, Northeast Brazil // *Annals of Hepatology*. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.09.008>
16. Azuma J., Ohno M., Kubota R., Yokota S., Nagai T., Tsuyuguchi K., Okuda Y., Takashima T., Kamimura S., Fujio Y., Kawase I. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 69, № 5. – P. 1091-1101. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1429-9>
17. Barliana M.I., Afifah N.N., Yunivita V., Ruslami R. Genetic polymorphism related to ethambutol outcomes and susceptibility to toxicity // *Frontiers in Genetics*. – 2023. – № 14. – P. 1118102. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1118102>
18. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e47769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047769>
19. Cheli S., Fusi M., De Silvestri A., Bonini I., Clementi E., Cattaneo D., Montrasio C., Baldelli S. In linezolid underexposure, pharmacogenetics matters: The role of CYP3A5 // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – № 139. – P. 111631. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111631>
20. Clinical Pharmacogenomics (ClinPgx). Available at: <https://www.clinpgx.org/> [Accessed 30.09.2025].
21. Fernandes D.C., Santos N.P., Moraes M.R., Braga A.C., Silva C.A., Ribeiro-dos-Santos A., Santos S. Association of the CYP2B6 gene with anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Brazilian Amazon population // *International journal of infectious diseases*. – 2015. – № 33. – P. 28-31. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.011>
22. Garrabou G., Soriano À., Pinós T., Casanova-Mollà J., Pacheu-Grau D., Morén C., et al. Influence of Mitochondrial Genetics on the Mitochondrial Toxicity of Linezolid in Blood Cells and Skin Nerve Fibers // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2017. – Vol. 61, № 9. – P. e00542-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00542-17>
23. Haas D.W., Abdelwahab M.T., van Beek S.W., Baker P., Maartens G., Bradford Y., et al. Pharmacogenetics of Between-Individual Variability in Plasma Clearance of Bedaquiline and Clofazimine in South Africa // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 226, № 1. – P. 147-156. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac024>
24. Headriawan A., Pramono A.A., Sukadi A., et al. NAT2 Gene rs1041983 is associated with anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among pediatric tuberculosis in Bandung, Indonesia // *The Application of Clinical Genetics*. – 2021. – № 14. – P. 297-303. <https://doi.org/10.2147/TACG.S303668>
25. Hoa P.Q., Kim H.K., Jang T.W., Seo H., Oh J.Y., Kim H.C., et al. Population pharmacokinetic model of rifampicin for personalized tuberculosis pharmacotherapy: Effects of SLCO1B1 polymorphisms on drug exposure // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2024. – Vol. 63, № 2. – P. 107034. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107034>
26. Hussain Z., Zhu J., Ma X. Metabolism and hepatotoxicity of pyrazinamide, an antituberculosis drug // *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*. – 2021. – Vol. 49, № 8. – P. 679-682. <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000389>
27. Jiang M., Yang J., Yang L., Wang L., Wang T., Han S. et al. An association study of HLA with levofloxacin-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Han Chinese // *iScience*. – 2023. – Vol. 26, № 8. – P. e107391. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107391>
28. Kivrane A., Ulanova V., Grinberga S., Sevostjanovs E., Viksna A., Ozere I., Bogdanova I., Zolovs M., Ranka R. Exploring Variability in Rifampicin Plasma Exposure and Development of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury among Patients with Pulmonary Tuberculosis from the Pharmacogenetic Perspective // *Pharmaceutics*. – 2024. – Vol. 16, № 3. – P. 388. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030388>
29. Lopez-Medina A.I., Campos-Staffico A.M., Chahal C.A., Volkers I., Jacoby J.P., Berenfeld O., Luzum J.A. Genetic risk factors for drug-induced long QT syndrome: findings from a large real-world case-control study // *Pharmacogenomics*. – 2024. – Vol. 25, № 3. – P. 117-131. <https://doi.org/10.2217/pgs-2023-0229>
30. Mackay E., Platt G., Peloquin C.A., Brooks M.B., Coit J.M., Velásquez G.E., et al. Impact of pharmacogenetics on pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in the HIRIF Trial // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2025. – Vol. 232, № 2. – P. 258-265. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf195>
15. Araujo-Mariz C., Militão de Albuquerque M.F.P., Lopes E.P., Ximenes R.A.A., Lacerda H.R., Miranda-Filho D.B., Lustosa-Martins B.B., Pastor A.F.P., Acioli-Santos B. Hepatotoxicity during TB treatment in people with HIV/AIDS related to NAT2 polymorphisms in Pernambuco, Northeast Brazil. *Annals of Hepatology*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.09.008>
16. Azuma J., Ohno M., Kubota R., Yokota S., Nagai T., Tsuyuguchi K., Okuda Y., Takashima T., Kamimura S., Fujio Y., Kawase I. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2013, vol. 69, no. 5, pp. 1091-1101. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1429-9>
17. Barliana M.I., Afifah N.N., Yunivita V., Ruslami R. Genetic polymorphism related to ethambutol outcomes and susceptibility to toxicity. *Frontiers in Genetics*, 2023, no. 14, pp. 1118102. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1118102>
18. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 10, pp. e47769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047769>
19. Cheli S., Fusi M., De Silvestri A., Bonini I., Clementi E., Cattaneo D., Montrasio C., Baldelli S. In linezolid underexposure, pharmacogenetics matters: The role of CYP3A5. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, no. 139, pp. 111631. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111631>
20. Clinical Pharmacogenomics (ClinPgx). Available: <https://www.clinpgx.org/> Accessed September 30, 2025
21. Fernandes D.C., Santos N.P., Moraes M.R., Braga A.C., Silva C.A., Ribeiro-dos-Santos A., Santos S. Association of the CYP2B6 gene with anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Brazilian Amazon population. *International Journal of Infectious Diseases*, 2015, no. 33, pp. 28-31. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.011>
22. Garrabou G., Soriano À., Pinós T., Casanova-Mollà J., Pacheu-Grau D., Morén C. et al. Influence of mitochondrial genetics on the mitochondrial toxicity of linezolid in blood cells and skin nerve fibers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017, vol. 61, no. 9, pp. e00542-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00542-17>
23. Haas D.W., Abdelwahab M.T., van Beek S.W., Baker P., Maartens G., Bradford Y. et al. Pharmacogenetics of between-individual variability in plasma clearance of bedaquiline and clofazimine in South Africa. *The Journal of Infectious Diseases*, 2022, vol. 226, no. 1, pp. 147-156. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac024>
24. Headriawan A., Pramono A.A., Sukadi A. et al. NAT2 Gene rs1041983 is associated with anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among pediatric tuberculosis in Bandung, Indonesia. *The Application of Clinical Genetics*, 2021, no. 14, pp. 297-303. <https://doi.org/10.2147/TACG.S303668>
25. Hoa P.Q., Kim H.K., Jang T.W., Seo H., Oh J.Y., Kim H.C. et al. Population pharmacokinetic model of rifampicin for personalized tuberculosis pharmacotherapy: Effects of SLCO1B1 polymorphisms on drug exposure. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2024, vol. 63, no. 2, pp. 107034. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107034>
26. Hussain Z., Zhu J., Ma X. Metabolism and hepatotoxicity of pyrazinamide, an antituberculosis drug. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*, 2021, vol. 49, no. 8, pp. 679-682. <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000389>
27. Jiang M., Yang J., Yang L., Wang L., Wang T., Han S. et al. An association study of HLA with levofloxacin-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Han Chinese. *iScience*, 2023, vol. 26, no. 8, pp. e107391. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107391>
28. Kivrane A., Ulanova V., Grinberga S., Sevostjanovs E., Viksna A., Ozere I., Bogdanova I., Zolovs M., Ranka R. Exploring variability in rifampicin plasma exposure and development of anti-tuberculosis drug-induced liver injury among patients with pulmonary tuberculosis from the pharmacogenetic perspective. *Pharmaceutics*, 2024, vol. 16, no. 3, pp. 388. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030388>
29. Lopez-Medina A.I., Campos-Staffico A.M., Chahal C.A., Volkers I., Jacoby J.P., Berenfeld O., Luzum J.A. Genetic risk factors for drug-induced long QT syndrome: findings from a large real-world case-control study. *Pharmacogenomics*, 2024, vol. 25, no. 3, pp. 117-131. <https://doi.org/10.2217/pgs-2023-0229>
30. Mackay E., Platt G., Peloquin C.A., Brooks M.B., Coit J.M., Velásquez G.E. et al. Impact of pharmacogenetics on pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in the HIRIF Trial. *The Journal of Infectious Diseases*, 2025, vol. 232, no. 2, pp. 258-265. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf195>

31. Mahajan R., Tyagi A.K. Pharmacogenomic insights into tuberculosis treatment shows the NAT2 genetic variants linked to hepatotoxicity risk: a systematic review and meta-analysis // *BMC Genomics Data*. – 2024. – Vol. 25, № 1. – P. 103. <https://doi.org/10.1186/s12863-024-01286-y>
32. Manca A., Calcagno A., D'Avolio A., Cusato J. Pharmacogenetics of first-line antitubercular drugs: an update // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2025, № 2. – Online ahead of print. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001378>
33. McDermott J.H., Wolf J., Hoshitsuki K., Huddart R., Caudle K.E., Whirl-Carrillo M., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for the Use of Aminoglycosides Based on MT-RNR1 Genotype // *Clin Pharmacol Ther.* – 2022. – Vol. 111, № 2. – P. 366-372. <https://doi.org/10.1002/cpt.2309>
34. Naidoo A., Ramsuran V., Chirehwa M., Denti P., McIlleron H., Naidoo K., et al. Effect of genetic variation in UGT1A and ABCB1 on moxifloxacin pharmacokinetics in South African patients with tuberculosis // *Pharmacogenomics*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 17-29. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0144>
35. Oelofse C., Ndong Sima C.A.A., Möller M., Uren C. Pharmacogenetics as part of recommended precision medicine for tuberculosis treatment in African populations: Could it be a reality? // *Clinical and Translational Science*. – 2023. – Vol. 16, № 7. – P. 1101-1112. <https://doi.org/10.1111/cts.13520>
36. Pasipanodya J.G., Srivastava S., Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 169-177. <https://doi.org/10.1093/cid/cis353>
37. Peng W., Zhao Z.Z., Jiao L., Wu T., Chen H., Zhang C.Y., et al. Prospective study of ALDH1A1 gene polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced liver injury in western Chinese Han population // *Microbiol Immunol.* – 2021. – Vol. 65, № 4. – P. 143-153. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12877>
38. Petros Z., Lee M.M., Takahashi A., Zhang Y., Yimer G., Habtewold A., Amogne W., Aderaye G., Schuppe-Koistinen I., Mushiroda T., Makonnen E., Kubo M., Aklillu E. Genome-wide association and replication study of anti-tuberculosis drugs-induced liver toxicity // *BMC Genomics*. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 755. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3078-3>
39. Rens N.E., Uyl-de Groot C.A., Goldhaber-Fiebert J.D., Croda J., Andrews J.R. Cost-effectiveness of a pharmacogenomic test for stratified isoniazid dosing in treatment of active tuberculosis // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – № 71. – P. 3136-3143. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1212>
40. Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D.J., Davies G., Jorgensen A.L. NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 293-305. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0324>
41. Santoso S.B., Pribadi P., Irham L.M. Isoniazid-induced liver injury risk level in different variants of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphisms: a literature review // *Pharmacia*. – 2023. – Vol. 70, № 4. – P. 973-981. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e109869>
42. Schiuma M., Dinegro S., Battini V., Torre A., Covizzi A., Civati A., et al. NAT2 acetylation status predicts hepatotoxicity during antituberculosis therapy: cumulative risk analysis of a multiethnic cohort // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 8. – P. 3881. <https://doi.org/10.3390/ijms26083881>
43. Sherwin K.B.S., de Kock L., Diacon A.H., Werely C.J., Xia H., Rosenkranz B., van der Merwe L., Donald P.R. N-Acetyltransferase genotypes and the pharmacokinetics and tolerability of para-aminosalicylic acid in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2015. – Vol. 59, № 7. – P. 4129-4138. <https://doi.org/10.1128/aac.04049-14>
44. Sileshi T., Makonnen E., Telele N.F., Barclay V., Zumla A., Aklillu E. Variability in plasma rifampicin concentrations and role of SLC01B1, ABCB1, AADAC2 and CES2 genotypes in Ethiopian patients with tuberculosis // *Infect Dis (Lond)*. – 2024. – Vol. 56, № 4. – P. 308-319. <https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2309348>
45. Spahn C., Toda N., Groat B., Aimer O., Rogers S., Oni-Orisan A., Monte A., Hakooz N. and the Pharmacogenomics Global Research Network Publications Committee. Transforming pharmacovigilance with pharmacogenomics: toward personalized risk management // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2025. – Vol. 18, № 6. – P. 1286-1296. <https://doi.org/10.1002/cpt.70095>
46. Sundell J., Bienvenu E., Birgersson S., Åbelö A., Ashton M. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of ethambutol in adult patients coinfecting with tuberculosis and HIV // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 2. – P. e01583-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01583-19>
31. Mahajan R., Tyagi A.K. Pharmacogenomic insights into tuberculosis treatment shows the NAT2 genetic variants linked to hepatotoxicity risk: a systematic review and meta-analysis. *BMC Genomics Data*, 2024, vol. 25, no. 1, pp. 103. <https://doi.org/10.1186/s12863-024-01286-y>
32. Manca A., Calcagno A., D'Avolio A., Cusato J. Pharmacogenetics of first-line antitubercular drugs: an update. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2025, no. 2. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001378>
33. McDermott J.H., Wolf J., Hoshitsuki K., Huddart R., Caudle K.E., Whirl-Carrillo M. et al. clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for the use of aminoglycosides based on MT-RNR1 genotype. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2022, vol. 111, no. 2, pp. 366-372. <https://doi.org/10.1002/cpt.2309>
34. Naidoo A., Ramsuran V., Chirehwa M., Denti P., McIlleron H., Naidoo K. et al. Effect of genetic variation in UGT1A and ABCB1 on moxifloxacin pharmacokinetics in South African patients with tuberculosis. *Pharmacogenomics*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 17-29. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0144>
35. Oelofse C., Ndong Sima C.A.A., Möller M., Uren C. Pharmacogenetics as part of recommended precision medicine for tuberculosis treatment in African populations: Could it be a reality? *Clinical and Translational Science*, 2023, vol. 16, no. 7, pp. 1101-1112. <https://doi.org/10.1111/cts.13520>
36. Pasipanodya J.G., Srivastava S., Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. *Clinical Infection Diseases*, 2012, vol. 55, no. 2, pp. 169-177. <https://doi.org/10.1093/cid/cis353>
37. Peng W., Zhao Z.Z., Jiao L., Wu T., Chen H., Zhang C.Y. et al. Prospective study of ALDH1A1 gene polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced liver injury in western Chinese Han population. *Microbiol. Immunol.*, 2021, vol. 65, no. 4, pp. 143-153. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12877>
38. Petros Z., Lee M.M., Takahashi A., Zhang Y., Yimer G., Habtewold A., Amogne W., Aderaye G., Schuppe-Koistinen I., Mushiroda T., Makonnen E., Kubo M., Aklillu E. Genome-wide association and replication study of anti-tuberculosis drugs-induced liver toxicity. *BMC Genomics*, 2016, vol. 17, no. 1, pp. 755. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3078-3>
39. Rens N.E., Uyl-de Groot C.A., Goldhaber-Fiebert J.D., Croda J., Andrews J.R. Cost-effectiveness of a pharmacogenomic test for stratified isoniazid dosing in treatment of active tuberculosis. *Clinical Infection Diseases*, 2020, no. 71, pp. 3136-3143. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1212>
40. Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D.J., Davies G., Jorgensen A.L. NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis. *International Journal Tuberculosis and Lung Disease*, 2019, vol. 23, no. 3, pp. 293-305. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0324>
41. Santoso S.B., Pribadi P., Irham L.M. Isoniazid-induced liver injury risk level in different variants of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphisms: a literature review. *Pharmacia*, 2023, vol. 70, no. 4, pp. 973-981. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e109869>
42. Schiuma M., Dinegro S., Battini V., Torre A., Covizzi A., Civati A. et al. NAT2 acetylation status predicts hepatotoxicity during antituberculosis therapy: cumulative risk analysis of a multiethnic cohort. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, vol. 26, no. 8, pp. 3881. <https://doi.org/10.3390/ijms26083881>
43. Sherwin K.B.S., de Kock L., Diacon A.H., Werely C.J., Xia H., Rosenkranz B., van der Merwe L., Donald P.R. N-Acetyltransferase genotypes and the pharmacokinetics and tolerability of para-aminosalicylic acid in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 7, pp. 4129-4138. <https://doi.org/10.1128/aac.04049-14>
44. Sileshi T., Makonnen E., Telele N.F., Barclay V., Zumla A., Aklillu E. Variability in plasma rifampicin concentrations and role of SLC01B1, ABCB1, AADAC2 and CES2 genotypes in Ethiopian patients with tuberculosis. *Infect. Dis. (Lond.)*, 2024, vol. 56, no. 4, pp. 308-319. <https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2309348>
45. Spahn C., Toda N., Groat B., Aimer O., Rogers S., Oni-Orisan A., Monte A., Hakooz N. and the Pharmacogenomics Global Research Network Publications Committee. Transforming pharmacovigilance with pharmacogenomics: toward personalized risk management. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2025, vol. 18, no. 6, pp. 1286-1296. <https://doi.org/10.1002/cpt.70095>
46. Sundell J., Bienvenu E., Birgersson S., Åbelö A., Ashton M. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of ethambutol in adult patients coinfecting with tuberculosis and HIV. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 2, pp. e01583-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01583-19>

47. Tarazjani A.D., Jouabadi S.M., Jouabadi S.M., Naderi E., Sturkenboom M., Ahmadizar F. Genetic polymorphism and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (AT-DILI): a systematic review and meta-analysis. 2025. Available at: <https://www.medrxiv.org/collection/pharmacology-and-therapeutics?page=2> [Accessed 21.11.2025].
48. Ulanova V., Kivrane A., Viksna A., Pahirko L., Freimane L., Sadovska D., et al. Effect of NAT2, GSTM1 and CYP2E1 genetic polymorphisms on plasma concentration of isoniazid and its metabolites in patients with tuberculosis, and the assessment of exposure-response relationships // *Front Pharmacol.* – 2024. – № 15. – P. 1332752. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1332752>.
49. Verma R., da Silva K.E., Rockwood N., Wasmann R.E., Yende N., Song T., Kim E., Denti P., Wilkinson R.J., Andrews J.R. A Nanopore sequencing-based pharmacogenomic panel to personalize tuberculosis drug dosing // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2024. – Vol. 209, № 12. – P. 1486-1496. <https://doi.org/10.1164/rccm.202309-1583OC>.
50. VigiAccess. Available at: <https://www.vigiaccess.org/> [Accessed 21.11.2025].
51. Weiner M., Gelfond J., Johnson-Pais T.L., Engle M., Peloquin C.A., Johnson J.L., Sizemore E.E., Mac Kenzie W.R. Elevated plasma moxifloxacin concentrations and SLCO1B1 g.-11187G>A polymorphism in adults with pulmonary tuberculosis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2018. – Vol. 62, № 5. – P. e01802-01817.
52. WHO. Global Tuberculosis Report 2024. – Geneva: World Health Organization. – 2024. – P. 1-68. Available at: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/ [Accessed 21.10.2025]
53. Yang S., Hwang S.J., Park J.Y., Chung E.K., Lee J.I. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9, № 8. – P. e027940. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027940>
54. Zhang M., Wang S., Wilffert B., Tong R., van Soolingen D., van den Hof S., Alffenaar J.W. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 84, № 12. – P. 2747-2760. <https://doi.org/10.1111/bcp.13722>
55. Zhang X.H., Xie Y., Xu Q.G., Cao K., Xu K., Jin Z.B., Li Y., Wei S.H. Mitochondrial mutations in ethambutol-induced optic neuropathy // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – № 9. – P. 754676. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.754676>
56. Zou J., Chen S., Rao W., Fu L., Zhang J., Liao Y., et al. Population pharmacokinetic modeling of bedaquiline among multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients from China // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2022. – Vol. 66, №10. – P. e0081122. <https://doi.org/10.1128/aac.00811-22>
47. Tarazjani A.D., Jouabadi S.M., Jouabadi S.M., Naderi E., Sturkenboom M., Ahmadizar F. Genetic polymorphism and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (AT-DILI): a systematic review and meta-analysis. 2025. Available: <https://www.medrxiv.org/collection/pharmacology-and-therapeutics?page=2> Accessed November 21, 2025
48. Ulanova V., Kivrane A., Viksna A., Pahirko L., Freimane L., Sadovska D. et al. Effect of NAT2, GSTM1 and CYP2E1 genetic polymorphisms on plasma concentration of isoniazid and its metabolites in patients with tuberculosis, and the assessment of exposure-response relationships. *Front. Pharmacol.*, 2024, no. 15, pp. 1332752. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1332752>.
49. Verma R., da Silva K.E., Rockwood N., Wasmann R.E., Yende N., Song T., Kim E., Denti P., Wilkinson R.J., Andrews J.R. A Nanopore sequencing-based pharmacogenomic panel to personalize tuberculosis drug dosing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2024, vol. 209, no. 12, pp. 1486-1496. <https://doi.org/10.1164/rccm.202309-1583OC>.
50. VigiAccess. Available: <https://www.vigiaccess.org/> Accessed November 21, 2025
51. Weiner M., Gelfond J., Johnson-Pais T.L., Engle M., Peloquin C.A., Johnson J.L., Sizemore E.E., Mac Kenzie W.R. Elevated plasma moxifloxacin concentrations and SLCO1B1 g.-11187G>A polymorphism in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2018, vol. 62, no. 5, pp. e01802-01817.
52. WHO, Global Tuberculosis Report 2024. Geneva, World Health Organization. 2024, pp. 1-68. Available: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/ Accessed October 21, 2025
53. Yang S., Hwang S.J., Park J.Y., Chung E.K., Lee J.I. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2019, vol. 9, no. 8, pp. e027940. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027940>
54. Zhang M., Wang S., Wilffert B., Tong R., van Soolingen D., van den Hof S., Alffenaar J.W. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 84, no. 12, pp. 2747-2760. <https://doi.org/10.1111/bcp.13722>
55. Zhang X.H., Xie Y., Xu Q.G., Cao K., Xu K., Jin Z.B., Li Y., Wei S.H. Mitochondrial mutations in ethambutol-induced optic neuropathy. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, no. 9, pp. 754676. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.754676>
56. Zou J., Chen S., Rao W., Fu L., Zhang J., Liao Y. et al. Population pharmacokinetic modeling of bedaquiline among multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients from China. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2022, vol. 66, no. 10, pp. e0081122. <https://doi.org/10.1128/aac.00811-22>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1
Тел.: +7 (499) 269-14-10

Иванова Диана Александровна

Д. м. н., ученый секретарь, врач-фтизиатр, врач-терапевт городского клинико-диагностического центра, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
E-mail: d-ivanova@list.ru

Николенко Николай Юрьевич

К. фарм. н., научный сотрудник научно-клинического отдела
E-mail: nynikolenko@me.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Research and Clinical Center
for Tuberculosis Control of the Moscow Government
Department of Health
10 Build. 1, Stromynka St., Moscow 107014
Phone: +7 (499) 269-14-10

Diana A. Ivanova

Doctor of Medical Sciences, Academic Secretary, Phthisiologist, General Practitioner of City Clinical Diagnostic Center, Professor of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: d-ivanova@list.ru

Nikolay Yu. Nikolenko

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Researcher of Research Clinical Department
Email: nynikolenko@me.com

Галкина Ксения Юрьевна

К. б. н., ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии
E-mail: ksyu.galkina.79@list.ru

Юровская Екатерина Игоревна

Врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 6 Клиники № 2
E-mail: dr.the_end_tb@mail.ru

Митрофанова Юлия Юрьевна

Научный сотрудник научно-клинического отдела
E-mail: yuyumit@yandex.ru

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел. +7 (499) 248-05-53

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова
E-mail: D624254@gmail.com

Kseniya Yu. Galkina

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology
Email: ksyu.galkina.79@list.ru

Ekaterina I. Yurovskaya

Phthisiologist of Pulmonary Tuberculosis Department no. 6 of Clinic no. 2
Email: dr.the_end_tb@mail.ru

Yulia Yu. Mitrofanova

Researcher of Research Clinical Department
Email: yuyumit@yandex.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991
Phone: +7 (499) 248-05-53

Dmitry A. Kudlay

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Professor of Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University
Email: D624254@gmail.com

Поступила 27.08.2025

Submitted as of 27.08.2025