

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
104

3
2026



WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 104

3
2026

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

ОВСЯНКИНА 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

САФАРЯН Марина Дмитриевна

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

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. 104

3

2026

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology 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 Phthisiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' 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,
Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University,
the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Researcher
in Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical
Research Center of Phthisiopulmonology 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 Phthisiopulmonology 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 Phthisiopulmonology 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 Phthisiopulmonology 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 Phthisiopulmonology 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 Phthisiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN

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

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthisiopulmonology 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 104, № 3, 2026

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. Е.И. Кулабухова

к.м.н. А.В. Кукурика

Зав. редакцией

Т.С. Радина

E-mail: tbl2015@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: 30 июня 2026 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна

быть отправлена на почту tbl2015@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 phthisiology, 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 104, no. 3, 2026

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 Phthisiopulmonology 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

E.I. Kulabuhova, Candidate of Medical Sciences

A.V. Kukurika, Candidate of Medical Sciences

Managing Editor

T.S. Radina

Email: tbl2015@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: June 30 2026

For publication in the journal the soft version of the manuscript

is to be forwarded to tbl2015@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 plagiarism (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

- Эффективность превентивного лечения туберкулеза, в том числе с видеоконтролем, у детей с латентной туберкулезной инфекцией без риска множественной лекарственной устойчивости
И.А. Глушаков, М.Э. Лозовская, Е.Б. Васильева, Ю.А. Яровая, М.Г. Гуткин, И.А. Томилова 8
- Экспериментальная оценка профиля безопасности модифицированной короткой пероральной схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза
Г.Н. Можоккина, Э.Р. Переверзева, С.Г. Язерян, В.А. Полознова, А.Е. Щенотихин, А.Г. Самойлова 16
- Сравнительная характеристика генов антибиотикорезистентности в микробном сообществе фекалий здорового контроля и больных туберкулезом легких до и после противотуберкулезной терапии
М.М. Юнусбаева, Л.Я. Бородина, С.С. Ряховский, А.Б. Юнусбаева, Р.Ш. Алтынбаев, Д.М. Сабирова, Б.Б. Юнусбаев 26
- Эффективность химиотерапии туберкулеза с включением тиюреидоиминометилпиридиния перхлората у пациентов с коморбидной патологией
С.В. Смердин, М.В. Вершинина, М.А. Плеханова, О.С. Ильина, Е.С. Никитина 39
- Коррекция гликемии – стратегическое направление для успешного лечения туберкулеза у больных при сочетании с сахарным диабетом
В.В. Тинькова, О.В. Ловачева, Д.О. Чуркин, А.Н. Караева 48
- Отдаленные результаты экстраплевральной торакопластики у больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией
Г.А. Яковлев, Г.М. Бояркин, Т.С. Басен, П.М. Ионов, Д.В. Алказ, А.В. Ельнин 56
- Динамика типа отношения к болезни у больных туберкулезом легких с учетом психологического статуса
Н.В. Золотова, В.В. Стрельцов, Г.В. Баранова, Н.Ю. Харитонова 64

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Развитие генерализованного туберкулеза на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа ревматоидных заболеваний
Н.В. Макарова, Л.Д. Гунтупова, М.В. Калинина, К.К. Насенова, Г.В. Лукина 72
- Абдоминальный туберкулез у подростка – долгий путь к правильному диагнозу
Е.П. Шилова, Л.В. Поддубная, А.А. Баранчукова, Т.И. Петренко, Е.В. Кульчавеня, Т.С. Гелескул 81

ORIGINAL ARTICLES

Efficacy of Tuberculosis Preventive Treatment, Including Video-Observed Therapy, in Children with Latent Tuberculosis Infection and Without Risk of Multidrug Resistance <i>I.A. Glushakov, M.E. Lozovskaya, E.B. Vasilyeva, Yu.A. Yarovaya, M.G. Gutkin, I.A. Tomilova</i>	8
Safety Profile of a Modified All-Oral Short-Term Regimen for Drug-Resistant Tuberculosis: an Experimental Assessment <i>G.N. Mozhokina, E.R. Pereverzeva, S.G. Yazeryan, V.A. Polozkova, A.E. Shchekotikhin, A.G. Samoilova</i>	16
Comparative Characteristics of Antibiotic Resistance Genes in the Fecal Microbial Community of Healthy Controls and Pulmonary Tuberculosis Patients before and after Antituberculosis Treatment <i>M.M. Yunusbaeva, L.Ya. Borodina, S.S. Ryakhovsky, A.B. Yunusbayeva, R.Sh. Altinbaev, D.M. Sabirova, B.B. Yunusbayev</i>	26
Efficacy of Tuberculosis Chemotherapy Containing Thioureidoiminomethylpyridinium Perchlorate in Patients with Comorbidities <i>S.V. Smerdin, M.V. Vershinina, M.A. Plekhanova, O.S. Ilyina, E.S. Nikitina</i>	39
Glycemic Control: A Strategic Approach for Successful Tuberculosis Treatment in Patients with Comorbid Diabetes Mellitus <i>V.V. Tinkova, O.V. Lovacheva, D.O. Churkin, A.K. Karaeva</i>	48
Long-Term Outcomes of Extrapleural Thoracoplasty in HIV-Positive Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis <i>G. A. Yakovlev, G. M. Boyarkin, T. S. Basek, P. M. Ionov, D. V. Alkaz, A. V. Elkin</i>	56
Dynamics of Attitudes Toward Illness Based on the Psychological Status of Patients with Pulmonary Tuberculosis <i>N.V. Zolotova, V.V. Streltsov, G.V. Baranova, N.Yu. Kharitonova</i>	64

CLINICAL OBSERVATIONS

Development of Generalized Tuberculosis During Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor Therapy for Rheumatic Disease <i>N.V. Makarova, L.D. Guntupova, M.V. Kalinina, K.K. Kasenova, G.V. Lukina</i>	72
Abdominal Tuberculosis in an Adolescent: A Long Journey to the Right Diagnosis <i>E.P. Shilova, L.V. Poddubnaya, A.A. Baranchukova, T.I. Petrenko, E.V. Kulchavenya, T.S. Geleskul</i>	81

ОБЗОР

Претоманид – от разработки до формирования коротких режимов химиотерапии туберкулеза: обзор литературы <i>А.И. Гайда, Г.Н. Можоккина, Н.П. Докторова, Р.С. Ладыо, А.Г. Самойлова</i>	88
Профилактика туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди контактных лиц (обзор литературы) <i>С.И. Наюкова, А.А. Приходько, А.С. Полянова, Е.Д. Соколова, Т.И. Шаркова, Н.Г. Ершова</i>	98
Фенотипическая и молекулярно-генетическая устойчивость <i>Mycobacterium tuberculosis</i> к фторхинолонам: обзор литературы <i>И.Н. Олейник, П.И. Елисеев, А.Е. Панова, А.Г. Самойлова</i>	107
Спектр возбудителей инфекций костей и суставов и их лекарственная устойчивость: обзор литературы <i>Л.С. Лавренчук, Д.В. Вахрушева, Т.В. Умпелева</i>	118

REVIEW

Pretomanid: From Development to the Implementation of Short-Term Tuberculosis
Chemotherapy Regimens: A Literature Review
A.I. Gayda, G.N. Mozhokina, N.P. Doktorova, R.S. Ladieu, A.G. Samoylova 88

Prevention of Multidrug-Resistant Tuberculosis among Contacts
(Literature Review)
*S.I. Kayukova, A.A. Prikhodko, A.S. Polyakova, E.D. Sokolova,
T.I. Sharkova, N.G. Ershova* 98

Phenotypic and Molecular Genetic Resistance of *Mycobacterium tuberculosis*
to Fluoroquinolones: A Literature Review
I.K. Oleynik, P.I. Eliseev, A.E. Panova, A.G. Samoilova 107

Pathogen Spectrum and Drug Resistance in Bone and Joints Infections:
A Literature Review
L.S. Lavrenchuk, D.V. Vakhrusheva, T.V. Umpeleva 118



Эффективность превентивного лечения туберкулеза, в том числе с видеоконтролем, у детей с латентной туберкулезной инфекцией без риска множественной лекарственной устойчивости

И.А. ГЛУШАКОВ^{1,2}, М.Э. ЛОЗОВСКАЯ¹, Е.Б. ВАСИЛЬЕВА¹, Ю.А. ЯРОВАЯ¹, М.Г. ГУТКИН²,
И.А. ТОМИЛОВА²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

² СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3» г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность ПЛ ТБ у детей с ЛТИ без риска МЛУ-МБТ. Определить преимущества видеоконтролируемого лечения.

Материалы и методы. Проанализирована когорта детей от 0 до 17 лет (включительно) с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и положительной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), всего 572 человека. В исследование не входили дети из контакта с МЛУ-ТБ. Профилактическим лечением туберкулеза (ПЛ ТБ) охвачено 480 (83,9%) детей: I гр. не из очага ТБ – 295, II группа из очага ТБ – 163, III гр. ПЛ ТБ с видеоконтролем – 22 чел. (не из очага ТБ). Родители 92 (16,1%) детей (IV гр.) отказались от ПЛ ТБ. Видеоконтроль за лечением проводился на базе интернет-платформы «Яндекс Телемост». Статистический анализ – пакет программ SPSS 17.0.

Результаты. В течение двух лет после ПЛ ТБ заболело ТБ в IV гр. 13,04% пациентов, в I гр. – 0,34%, II гр. – 1,8%, в III гр. заболевших не было. Не зарегистрировано нежелательных реакций (НР) у детей при видеоконтроле лечения (III гр.), тогда как в I гр. они наблюдались в 20,0%, во II гр. – в 39,9% ($p<0,05$). НР имели легкую степень выраженности. Снижение выраженности реакции на пробу с АТР (препарат Диаскинтест) среди лиц, получивших ПЛ ТБ, произошло в I гр. – в 87,5%, II гр. – в 79,1%, III гр. – в 86,4%, а у пациентов без ПЛ ТБ (IV гр.) – только в 26,1% ($p<0,05$). Сделаны выводы об эффективности и безопасности применения ПЛ ТБ с видеоконтролем.

Ключевые слова: профилактическое лечение туберкулеза, видеоконтроль, дети, туберкулезная инфекция, эффективность.

Для цитирования: Глушаков И.А., Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Яровая Ю.А., Гуткин М.Г., Томилова И.А. Эффективность превентивного лечения туберкулеза, в том числе с видеоконтролем, у детей с латентной туберкулезной инфекцией без риска множественной лекарственной устойчивости // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 8–15. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-8-15>

Efficacy of Tuberculosis Preventive Treatment, Including Video-Observed Therapy, in Children with Latent Tuberculosis Infection and Without Risk of Multidrug Resistance

I.A. GLUSHAKOV^{1,2}, M.E. LOZOVSKAYA¹, E.B. VASILYEVA¹, YU.A. YAROVAYA¹, M.G. GUTKIN²,
I.A. TOMILOVA²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² "Interdistrict Petrograd-Primorsky Tuberculosis Dispensary No. 3", St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the efficacy of tuberculosis preventive treatment (TPT) in children with latent tuberculosis infection (LTBI) and without risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), and to identify the advantages of video-observed therapy.

Materials and Methods. A cohort of 572 children aged 0 to 17 years (inclusive) with LTBI and positive recombinant tuberculosis allergen (RTA) tests was analyzed. Children with exposure to multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) were excluded from the study. TPT was administered to 480 (83.9%) children: Group I (no known TB exposure) – $n=295$, Group II (known TB exposure) – $n=163$, Group III (video-observed TPT) – $n=22$ children (no known TB exposure). Parents of 92 (16.1%) children (Group IV) refused TPT. Video-observed therapy was conducted via the Yandex Telemost platform. Statistical analysis was performed using the SPSS 17.0 software package.

Results. Within two years after TPT, 13.04% of children in Group IV developed TB compared with 0.34% in Group I and 1.8% in Group II, no cases were observed in Group III. No adverse reactions (ARs) were reported in children receiving video-observed therapy (Group III), whereas in Groups I and II ARs were reported in 20.0% and 39.9% of children, respectively ($p<0.05$). Reported ARs were mild. A reduction in local response to the recombinant tuberculosis allergen test (Diaskintest) was observed among children who received TB preventive treatment: 87.5% in Group I, 79.1% in group II, and 86.4% in group III, compared with only

26.1% in those who did not receive TB preventive treatment (Group IV) ($p < 0.05$). Conclusions were drawn regarding the efficacy and safety of video-observed TPT.

Keywords: tuberculosis preventive treatment, video observation, children, tuberculosis infection, efficacy.

For citation: Glushakov I.A., Lozovskaya M.E., Vasilyeva E.B., Yarovaya Yu.A., Gutkin M.G., Tomilova I.A. Efficacy of tuberculosis preventive treatment, including video-observed therapy, in children with latent tuberculosis infection and without risk of multidrug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 8–15. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-8-15>

Для корреспонденции:

Лозовская Марина Эдуардовна
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Correspondence:

Marina E. Lozovskaya
Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез (ТБ) остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [15]. В связи с высокой распространенностью туберкулезной инфекции (ТИ) среди населения во многих странах мира, в том числе латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), ее выявление у детей и подростков и проведение им превентивного лечения туберкулеза (ПТБ) является важной задачей [4, 8]. В последние годы в РФ для диагностики ЛТИ используют подкожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и лабораторные тесты по фиксации высвобождения гамма-интерферона (IGRA-тесты) [5, 12, 16].

ЛТИ оценивается как «предболезнь» с длительным скрытым течением и постоянной угрозой развития туберкулеза (ТБ) при снижении защитных сил организма [4, 8]. По мнению большинства исследователей, риск развития ТБ у лиц, инфицированных МБТ в течение жизни, составляет 5-10%, причем, чаще всего переход в ТБ реализуется при ЛТИ в течение 5 лет с момента первичного инфицирования [2, 3, 8, 11]. Именно поэтому стратегическим аспектом предотвращения ТБ является превентивное лечение (ПЛ) детей с положительной реакцией на пробу с АТР и/или положительным IGRA-тестом, указывающими на ЛТИ при отсутствии данных за ТБ. Среди задач ПЛ ТБ при ЛТИ (далее ПЛ ТБ) наиболее значима низкая мотивация пациентов (или их законных представителей), поскольку ЛТИ не является заболеванием и не имеет клинических и рентгенологических проявлений. Также сложной задачей при ПЛ ТБ являются нежелательные реакции (НР) на прием препаратов и стигматизация [14]. При этом доказано, что ПЛ ТБ значительно уменьшает вероятность заболевания ТБ у детей как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [10]. Для выработки приверженности к лечению важно оценивать непосредственный и ближайший эффекты, длительность ПЛ. В России, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, с 2024 г. стандартный режим ПЛ ТБ

включает трехмесячный курс ежедневного приема двух противотуберкулезных препаратов: изониазида (Н) и рифампицина (R), ранее чаще использовалась схема изониазид (Н) и пиразинамид (Z) [4]. Другая схема, находящаяся в разработке для лиц старше 2 лет, но пока не широкодоступная – три месяца еженедельного приема (Н) и рифапентина (Rpt), либо ежедневный прием тех же препаратов один месяц. Кроме схем HR, HRpt (2 варианта) возможно применение и других схем, в том числе комбинированными препаратами с фиксированными дозами (КПФД) [1, 4, 7]. Для пациентов из контакта с больными лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) необходимо соответственно адаптировать схему ПЛ ТБ.

Лица, получающие ПЛ ТБ, должны находиться под наблюдением для раннего выявления НР на препараты или проявлений заболевания ТБ [16]. В России ПЛ ТБ у детей с ЛТИ уделяется значительное внимание, в том числе вопросам его контроля [14]. Новые возможности для контроля ПЛ ТБ появились благодаря внедрению видеоконтролирующих технологий [6].

Цель исследования

Оценить эффективность ПЛ ТБ у детей с ЛТИ без риска МЛУ-МБТ. Определить преимущества видеоконтролируемого лечения.

Материалы и методы

В рамках сплошного исследования была изучена медицинская документация детей с ЛТИ, находившихся под диспансерным наблюдением в СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3» в период 2020-2024 гг. Критерии включения: возраст от 1 до 17 лет включительно; положительный результат пробы с АТР (препарат Диаскинтест) при взятии на диспансерное наблюдение; отсутствие локальных изменений при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) и клинических проявлений ТБ. Критерии не включения: дети, больные ТБ

любой локализации; наличие у детей посттуберкулезных изменений; дети из контакта с больным ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. В исследование согласно критериям было включено 572 пациента, у 480 (83,9%) было начато ПЛ ТБ в амбулаторных условиях. Родители 92 (16,1%) детей отказались от ПЛ ТБ.

Все дети, включенные в исследование (572 чел.), были разделены на следующие группы:

I гр. – 295 детей без установленного контакта с больным ТБ, получившие курс ПЛ ТБ;

II гр. – 163 ребенка, имеющие бытовой контакт с больным ТБ (у 34 контакт с изониазид устойчивым ТБ), получившие курс ПЛ ТБ после разобщения с источником заражения;

III гр. – 22 ребенка (без установленного контакта с больным ТБ), получившие ПЛ ТБ с использованием видеоконтроля;

IV гр. – 92 ребенка, не получившие курс ПЛ ТБ, разделены на подгруппы: IV А – 63 ребенка, которые не имели установленного контакта с больным ТБ и IV Б – 29 детей, имевших контакт с больным ТБ (разобщение при выявлении).

Детям I, II и III гр. было назначено ПЛ ТБ двумя препаратами: HZ – 3-6 месяцев, HR – 3 месяца (в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями). Исключение составили дети (II гр. – 34 чел., из контакта с больным ТБ с ЛУ(Н)), которые получили R в течение 4 месяцев. Лечение и наблюдение пациентов проводилось в условиях полного разобщения контакта с источником инфекции до его выздоровления, что исключало возможность повторного заражения МБТ. Контрольное обследование детей для оценки эффективности ПЛ ТБ проводили через 1 и 2 года с момента взятия на диспансерное наблюдение [4].

Для организации дистанционного контроля ПЛ ТБ были изучены различные онлайн-сервисы: Zoom, Skype, Discord, Webex Meetings, Google Meet и Яндекс Телемост. Выбор платформы был осуществлен с использованием интерактивной доски MIRO, где был применен метод коллективного обсуждения («мозговой штурм»), в котором приняли участие клинические ординаторы и практикующие специалисты-фтизиатры. При выборе инструмента для контролируемого ПЛ ТБ учитывались следующие критерии: удобство использования (сервис должен быть доступен без предварительного планирования и ограничений по времени); универсальность (доступ с любых устройств); надежность (сервис должен быть разработан отечественным производителем); качество (хорошая визуализация и простота использования). После обсуждения для наших целей была выбрана платформа «Яндекс Телемост». Видеоконтроль за лечением и его документирование осуществляли только после получения письменного согласия от пациентов (и/или их законных представителей), в соответствии с установленными правилами согласно местным регулирующим доку-

ментам [9]. Видеофиксация осуществлялась путем сохранения скриншота с экрана в папке наблюдения пациента в персональном компьютере лечащего врача. У детей (22 чел.), участвующих в ежедневном дистанционном контроле ПЛ ТБ, очный осмотр врача-фтизиатра в ПТД проводился 1 раз в неделю, как и всех остальных детей, проходивших ПЛ ТБ.

Оценка эффективности и безопасности курсов ПЛТ основывалась на следующих критериях: наличие заболевания ТБ в течение двух лет диспансерного наблюдения; частота и характер НР во время ПЛ ТБ; динамика результатов внутрикожной пробы с АТР с учетом изменения частоты гиперергических проявлений и частоты изменения реакции с положительной на отрицательную.

Для статистического анализа применялся пакет программ SPSS версии 17.0. Значимость различий между группами оценивалась с помощью критерия χ^2 Пирсона (для абсолютных величин). Различия считались статистически значимыми при условии $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ эффективности ПЛ ТБ представлен в табл. 1. После двух лет диспансерного наблюдения (ДН) за детьми, включенными в исследование, заболевание ТБ было выявлено у 1 (0,34%) ребенка I гр., у 3 (1,8%) – II гр., и у 12 (13,04%) – IV гр. Таким образом, частота заболевания ТБ была значительно ниже в группах детей, получивших ПЛ ТБ (I и II гр.), по сравнению с группой, где оно не проводилось (IV гр., $p < 0,05$).

Следует отметить, что дети, прошедшие курс ПЛ ТБ, заболевали ТБ в единичных случаях: доля заболевших из очага ТБ составила 1,8% (3 ребенка), не из очага – 0,34% (1 ребенок). Следующими анализируемыми показателями были завершенность и непрерывность курсов ПЛ ТБ, поскольку эти факторы могут влиять на эффективность превентивного лечения, а перерывы в приеме ПТП могут привести к формированию лекарственной устойчивости МБТ. Установлено, что завершили ПЛ ТБ: 92,5% детей I гр. и 90,2% – II гр. Причины незавершенности были следующие: прекращение приема ПТП вследствие ухудшения самочувствия без консультации с врачом-фтизиатром, переезд в другой район, период отпуска. Непрерывность лечения у детей I гр. составила 88,8%, у детей II гр. – 89,8%, ($p > 0,05$). Перерывы ПЛ ТБ происходили вследствие отсутствия постоянного контроля (сложность взаимодействия между врачом и пациентом, самостоятельная отмена родителями приема ПТП в интервалах между еженедельными визитами в диспансер).

Анализ частоты НР при приеме ПТП выявил некоторые особенности: НР статистически значительно чаще регистрировались у детей II гр. (из очага туберкулеза) – в 39,9% случаев против 20,0% в I гр. ($p < 0,05$). При лабораторном мониторинге у детей

Таблица 1. Анализ эффективности превентивного лечения туберкулеза по группам
Table 1. Analysis of the TPT efficacy by group

Показатель	I гр. (n=295)	II гр. (n=163)	III гр. (n=22)	IV гр. (n=92)	
				IV А гр. (n=63)	IV Б гр. (n=29)
	Получили ПЛ ТБ				Без ПЛ ТБ
Заболевание ТБ в течение 2-х лет ДН, абс. (%)	1 (0,34) $p_{I-II} < 0,05$; $\chi^2 = 2,7$	3 (1,8) $p_{II-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 13,3$	0 (0)	12 (13,04) $p_{I-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 13,3$	
				3 (4,8) $p_{I-IV А} < 0,05$; $\chi^2 = 9,2$	9 (31,03) $p_{II-IV Б} < 0,05$ $\chi^2 = 35,8$
Завершенность курса ПЛ ТБ, абс. (%)	273 (92,5) $p_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 0,8$	147 (90,2)	22 (100)		
Из них непрерывный курс: абс. (%)	262 (88,8) $p_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 0,3$	132 (89,8)			
Изменение выраженности пробы АТР, абс. (%)	258 (87,5) $p_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 0,5$	129 (79,1) $p_{II-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 69$	19 (86,4)	24 (26,08) $p_{I-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 68,9$	
				(18) 28,6 $p_{I-IV А} < 0,05$; $\chi^2 = 101,9$	(6) 20,7 $p_{II-IV Б} < 0,05$; $\chi^2 = 40,3$
Нежелательные реакции, связанные с приемом ПТП, абс (%)	59 (20,0) $p_{I-II} < 0,05$; $\chi^2 = 21,1$	65 (39,9)	0 (0)		
в том числе:					
Гиперферментемия	49 (16,6) $p_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 0,024$	28 (17,2)	0 (0)	—	
Симптомы со стороны ЦНС	10 (3,4) $p_{I-II} < 0,05$; $\chi^2 = 42,5$	37 (22,7)	0 (0)		

Таблица 2. Частота нежелательных реакций на препараты в зависимости от схем ПЛ ТБ
Table 2. Frequency of adverse reactions by TPT regimen

Схемы ПЛТ			I гр. (n=295)	II гр. (n=163)	III гр. (n=22)	Всего (n=480)
1.	3 HR	Число пролеченных, абс.	149	67	15	231
		НР, абс. (%)	11 (7,4)	10 (14,9)	0 (0)	21 (9,1)
p_{χ^2}			$p_{I-II}<0,05$;	$p_{II-III}<0,05$;	$p_{I-III}<0,05$;	$p_{1-2,3,4}<0,05$;
2.	3 HZ	Число пролеченных, абс.	45	19	7	71
		НР, абс. (%)	5 (11,1)	7 (36,8)	0 (0)	12 (16,9)
p_{χ^2}			$p_{I-II}<0,05$;	$p_{II-III}<0,05$;	$p_{I-III}<0,05$;	$p_{2-3,4}<0,05$; $p_{2-1}>0,05$;
3.	6 HZ	Число пролеченных, абс.	101	43	-	144
		НР, абс. (%)	43 (42,6)	33 (76,7)	-	76 (52,8)
p_{χ^2}			$p_{I-II}<0,05$;			$p_{3-1,2,4}<0,05$;
4.	4 R	Число пролеченных	-	34	-	34
		НР, абс. (%)	-	15 (44,1)	-	15 (44,1)
p_{χ^2}						$p_{4-1,2}<0,05$; $p_{4-3}>0,05$;
Всего		Число пролеченных	295	163	22	480
		НР, абс. (%)	59 (20,0)	65 (39,9)	0 (0)	124 (25,8)

I гр. в 16,6% была обнаружена бессимптомная гиперферментемия, а в 3,4% – неврологические симптомы, во II гр. – в 17,2% ($p>0,05$) и в 22,7% ($p<0,05$) соответственно. Наиболее часто НР встречались у детей, получавших курс 6 НЗ. В табл. 2 отражена частота нежелательных реакций в зависимости от схемы ПЛ ТБ.

Таким образом, наибольшая доля НР отмечалась при использовании режима 6НЗ – 52,8% получавших его детей, далее: 4R – 44,1%; 3НЗ – 16,9%; 3НР – 9,1%. Неврологические симптомы (головная боль, снижение концентрации внимания, вялость, сонливость, нарушения сна) были кратковременными. Гиперферментемия носила временный характер, не требовала прекращения лечения и нормализовывалась на фоне гепатопротекторной терапии.

В табл. 3 отражена динамика пробы с АТР у детей, получавших и не получавших ПЛ ТБ.

У детей I и II гр., получивших ПЛ ТБ, чаще наблюдалось снижение выраженности пробы с АТР (87,5% и 79,1% соответственно). У детей, не получавших ПЛ ТБ (IV гр.), снижение наблюдалось значительно реже (26,1%, $p<0,05$). Конверсия пробы с АТР (переход от положительного результата в отрицательный) произошла в единичных случаях и только у детей, получивших ПЛ ТБ, в том числе у 8 (2,7%)

пациентов I гр. и у 2 (1,2%) – II гр. В IV гр. случаев конверсии не зафиксировано. После курса ПЛ ТБ частота гиперергических реакций на пробу с АТР снизилась в 4,8 раза у детей без контакта с больным ТБ (I гр.) и в 2,6 раза у детей, имевших контакт с ТБ (II гр.). По результатам контрольного обследования у детей IV гр. произошло увеличение среднего размера папулы пробы с АТР с $14\pm 3,5$ мм до $19\pm 4,75$ мм. У 7/12 (58,3%) детей IV гр., которые заболели ТБ, происходило усиление выраженности пробы до гиперергических показателей (размер папулы 15 мм и более).

В III группе детей с курсом ПЛ ТБ под видеонаблюдением приема препаратов и при ежедневном контакте с медицинскими работниками завершенностью курса была 100%, НР не наблюдались (в отличие от I гр. (20%) и II гр. (39,9%)), не было зафиксировано ни 1 случая заболевания ТБ. При данном виде взаимодействия врач мог своевременно давать советы по коррекции диеты и режиму дня, учитывая индивидуальные особенности ребенка, врач оперативно реагировал на вопросы пациентов и родителей, связанные с приемом препаратов, что позволяло предотвратить развитие НР как клинически, так и по результатам лабораторного мониторинга. В результате такого подхода приверженность

Таблица 3. Динамика пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест) у детей до и после ПЛ ТБ в группах наблюдения

Table 3. Results of the recombinant tuberculosis allergen test (Diaskintest) in children before and after TPT in the study groups

Динамики пробы с АТР	I гр. (n=295)	II гр. (n=163)	III гр. (n=22)	IV гр. (n=92)	
				IV А гр. n=63	IV Б гр. n=29
Увеличение папулы, абс. (%)	18 (6,1) $p_{II-I} < 0,05$; $\chi^2 = 10,5$	25 (15,3) $p_{II-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 73,5$	0 (0)	63 (68,5) $p_{II-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 165$	
				43 (68,2%) $p_{II-IV A} < 0,05$; $\chi^2 = 141,8$	20 (69,0%) $p_{II-IV B} < 0,05$; $\chi^2 = 39,5$
Уменьшение папулы, абс. (%)	258 (87,5) $p_{II-I} > 0,05$; $\chi^2 = 0,5$	129 (79,1) $p_{II-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 69$	19 (86,4)	24 (26,1) $p_{II-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 133,6$	
				18 (28,6) $p_{II-IV A} < 0,05$; $\chi^2 = 101,9$	6 (20,7) $p_{II-IV B} < 0,05$; $\chi^2 = 40,3$
Без динамики, абс. (%)	11 (3,7) $p_{II-I} > 0,05$; $\chi^2 = 0,089$	7 (4,3) $p_{II-IV} > 0,05$; $\chi^2 = 0,171$	1 (4,5)	5 (5,4) $p_{II-IV} > 0,05$; $\chi^2 = 0,515$	
				2 (3,2) $p_{II-IV A} > 0,05$; $\chi^2 = 0,046$	3 (10,3) $p_{II-IV B} > 0,05$; $\chi^2 = 1,8$
Конверсия в отрицательный результат, абс. (%)	8 (2,7) $p_{II-I} > 0,05$; $\chi^2 = 1,084$	2 (1,2) $p_{II-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 1,138$	2 (9,1)	0 (0) $p_{II-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 0,081$	
Частота гиперергических реакций при взятии на ДН, абс. (%)	87 (29,5) $p_{II-I} > 0,05$; $\chi^2 = 0,887$	55 (33,7) $p_{II-IV} > 0,05$; $\chi^2 = 0,476$	7 (31,8)	35 (38,04) $p_{II-IV} > 0,05$; $\chi^2 = 2,376$	
				23 (36,5) $p_{II-IV A} > 0,05$; $\chi^2 = 0,894$	12 (41,3) $p_{II-IV B} > 0,05$; $\chi^2 = 0,632$
Частота гиперергических реакций при завершении ДН, абс. (%)	18 (6,1) $p_{II-I} < 0,05$; $\chi^2 = 6,2$	21 (12,9) $p_{II-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 74,3\%$	0 (0)	60 (65,22) $p_{II-IV} < 0,05$; $\chi^2 = 152,3$	
				39 (62) $p_{II-IV A} < 0,05$; $\chi^2 = 120,8$	21 (72,4) $p_{II-IV B} < 0,05$; $\chi^2 = 51,1$

пациентов к лечению возросла, пропусков в приеме препаратов не было. По результатам лечения с применением видеоконтроля не было зафиксировано увеличения пробы с АТР. Благодаря снижению проявления пробы с АТР удалось соблюдать сроки наблюдения за детьми, получавшими ПЛ ТБ согласно нормативным документам [8]. На данный момент из группы детей без установленного контакта (I гр.) сняты с наблюдения 90,8% (268 из 295). В группе детей, получивших профилактическое лечение с видеоконтролем, сняты с ДН все 100% детей

Выводы

1. У детей, прошедших ПЛ ТБ, частота заболевания ТБ ниже (0,34% среди детей без контакта с больными ТБ и 1,8% при наличии контакта), чем у детей, не получивших ПЛ ТБ из-за отказа родителей (13,04%).

2. В результате курса ПЛ ТБ достигнуто снижение выраженности пробы с АТР (I гр. – 87,5%; II гр. – 79,1%; III гр. – 86,4% в сравнении с IV гр. – 26,1%).

3. Видеоконтроль по принципу врач-пациент является действенным методом контролируемого приема препаратов со стороны медицинского работника.

4. Не зарегистрировано нежелательных реакций у детей на фоне ПЛ ТБ с использованием видеоконтроля (III гр.), тогда как в I гр. они наблюдались в 20,0%, во II гр. – в 39,9% ($p < 0,05$); НР имели легкую степень выраженности, чаще наблюдались при приеме схемы 6НЗ.

5. Для оценки эффективности и безопасности ПЛ ТБ важно учитывать как основной критерий (отсутствие заболевания ТБ), так и дополнительные: динамика выраженности пробы с АТР, завершенность и непрерывность курса ПЛ ТБ и переносимость ПТП.

Заключение

Охват ПЛ ТБ составил 83,9% (480 детей), что указывает на недостаточное взаимодействие между медицинскими работниками и родителями. Особенно это было актуально до использования телемедицинских технологий. Проведенное исследование показало, что профилактическое лечение является эффективным методом предупреждения развития туберкулеза у детей с ЛТИ. Наблюдение 480 детей (от 1 года до 17 лет) с ЛТИ в течение двух лет продемонстрировало значительную частоту заболевания ТБ при отказе от ПЛ ТБ (IV гр. – 13,04%) по сравнению с теми, кто это лечение получил (I гр. – 0,34%, II гр. – 1,8% и III гр. – отсутствие заболевших). У всех детей из I, II и III гр. переносимость ПЛ ТБ была удовлетворительной, встречались единичные НР легкой степени у детей I и II гр. Внедрение видеоконтролируемого профилактического лечения показало следующие результаты: не было НР, достигнута 100% завершенность лечения. Динамика выраженности пробы с АТР – важный показатель эффективности лечения, поскольку отражает риск развития ТБ и регулирует сроки диспансерного наблюдения (при сохранении гиперергии, увеличении выраженности необходимо продление наблюдения). В нашем исследовании отмечено значительное снижение выраженности пробы с АТР и уменьшение количества гиперергических реакций у детей, прошедших ПЛ ТБ. У детей, не прошедших профилактическое лечение (IV гр.), уменьшение выраженности пробы к АТР наблюдалось значительно реже.

Нежелание родителей проводить профилактическое лечение указывает на недостаточную работу по повышению осведомленности и приверженности к профилактике ТБ [13], ситуация может быть исправлена в результате внедрения видеоконтролируемого профилактического лечения туберкулеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баронова О.Д., Аксенова В.А., Лугинова Е.Ф., Долженко Е.Н. Использование рифапентина для превентивной химиотерапии детей из групп риска развития туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 31-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-31-36>
2. Владимирский М.А., Лапенкова М.Б., Ёлов А.А., Аксенова В.А., Плеханова М.А., Смердин С.В., Руткевич П.Н. Иммунобиологические методы контроля латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков и анализ реактивации туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 32-38. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-32-38>
3. Глушаков И.А., Лозовская М.Э., Гуткин М.Г., Васильева Е.Б., Томилова И.А., Корф Г.В. Латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков: вопросы превентивного лечения // Children's Medicine of the North-West. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 187-194. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.88.83.018>

REFERENCES

1. Baronova O.D., Aksenova V.A., Luginova E.F., Dolzhenko E.N. The use of rifapentine for preventive chemotherapy in children from risk groups of developing tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, No. 8, pp. 31–36 (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-31-36>
2. Vladimirskiy M.A., Lapenkova M.B., Elov A.A., Aksenova V.A., Plekhanova M.A., Smerdin S.V., Rutkevich P.N. Immunobiological Methods for Monitoring Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents and Analysis of Tuberculosis Infection Reactivation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(6):32-38 (In Russ.). <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-32-38>
3. Glushakov IA, Lozovskaya ME, Gutkin MG, Vasilyeva EB, Tomilova IA, Korf GV. Latent tuberculosis infection in children and adolescents: preventive treatment issues. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(2):187–194 (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.88.83.018>

4. Клинические рекомендации: Латентная туберкулезная инфекция у детей. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», 2024 URL: <http://roftb.ru/structure/> [Дата обращения: 12.12.2025].
5. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А. Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 76-80. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-76-80>
6. Павлюченкова Н.А., Васильева И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е. Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 53-60. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60>
7. Пахлавонова А.Д., Казаков А.В., Аксенова В.А., Клевно Н.И., Попов С.А., Хотченков В.П., Ружицкий А.О., Сабгайда Т.П. Особенности фармакокинетики рифампицина и изониазида, входящих в состав комбинированного препарата для лечения детей с туберкулезом органов дыхания // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30258> [Дата обращения: 25.01.2026].
8. Слогоцкая Л.В., Ловачева О.В., Клевно Н.И. Стадии туберкулезной инфекции, что нового? (обзор литературы) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – Р. 93-101. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101>
9. Распоряжение Главного врача СПб ГБУЗ МПППТД №3 от 17.12.2024 № 2-р «О порядке проведения контролируемого лечения в амбулаторных условиях». 2024. URL: <http://zdrav.spb.ru/> [Дата обращения: 20.01.2026].
10. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения. Всемирная организация здравоохранения, 2018. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/311316> [Дата обращения: 25.01.2026].
11. Ставицкая Н.В. Исследование генетических факторов у детей с латентной туберкулезной инфекцией // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 5. – С. 53-59.
12. Усачева Н.Э., Мякишева Т.В., Новиков В.Е. Иммунодиагностика туберкулезной инфекции у детей // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 101-106. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.1.15>
13. Ходоренко В.А., Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Максеменюк Е.В., Зубкова Е.В. Оценка приверженности родителей к специфическому лечению детей, больных туберкулезом // Children's medicine of the North-West. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 125-130. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.11.42.010>
14. Baryakova T.H., Pogostin B.H., Langer R., McHugh K.J. Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems // NatRevDrugDiscov. – 2023. – Vol. 22, № 5. – P. 387-409. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00670-0>
15. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization, 2024. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024> [Accessed 09 January 2025].
16. Tayal A., Kabra S.K. Tuberculosis Preventive Treatment // Indian J Pediatr. – 2024. – Vol. 91, № 8. – P. 823-829. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04969-z>
4. Clinical guidelines; latent tuberculosis infection in children. All-Russian public organization “Russian Society of Phthisiologists”, 2024 (In Russ.) URL: <http://roftb.ru/structure/>. Accessed December 12, 2025.
5. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Khiteva A.Yu., Viechelli E.A. Reasons for late diagnostics of tuberculosis in adolescents. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2019;64(1):76-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-76-80>
6. Pavlyuchenkova N.A., Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E. Video Observed Treatment is an Innovative Method of Tuberculosis Treatment Observation in Resource-Limited Health Care Settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(2):53-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60>
7. Pakhlaonova A.D., Kazakov A.V., Akseonova V.A., Klevno N.I., Popov S.A., Khotchenkov V.P., Ruzhitsky A.O., Sabgayda T.P. Pharmacokinetics of FDC: rifampin and isoniazid in children with respiratory tuberculosis. // *Modern problems of science and education*. – 2020;(6). (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30258>. Accessed January 25, 2026.
8. Slogotskaya L.V., Lovacheva O.V., Klevno N.I. Stages of Tuberculosis Infection, What's New? (Literature Review). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(2):93-101. (In Russ.). <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101>
9. Order of the Chief Physician of the Petrograd-Primorsky Interdistrict TB Dispensary No. 3 No. 2-r dated December 17, 2024 “On the procedure for providing observed treatment on an outpatient basis.” 2024. (In Russ.) URL: <http://zdrav.spb.ru/>. Accessed January 20, 2026.
10. Implementing the End TB strategy: the essentials. World Health Organization, 2018. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/311316> [Accessed 25 January, 2026].
11. Stavitskaya N.V. Research of genetic factors in children with latent TB infection // *Fundamental research*. – 2010;(5):53-59. (In Russ.)
12. Usacheva N.E., Myakisheva T.V., Novikov V.E. Immunodiagnostics of tuberculosis infection in children // *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. – 2021;20(1):101-106. (In Russ.). <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.1.15>
13. Khodorenko V.A., Yarovaya Yu.A., Lozovskaya M.E., Maksemenyuk E.V., Zubkova E.V. Assessment of parents' commitment to specific treatment of children with tuberculosis. *Children's medicine of the North-West*. – 2023;11(3):125-130. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.11.42.010>
14. Baryakova T.H., Pogostin B.H., Langer R., McHugh K.J. Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems // *NatRevDrugDiscov*. – 2023. – Vol. 22, № 5. – P. 387-409. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00670-0>
15. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization, 2024. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>. Accessed January 09, 2025.
16. Tayal A., Kabra S.K. Tuberculosis Preventive Treatment // *Indian J Pediatr*. – 2024. – Vol. 91, № 8. – P. 823-829. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04969-z>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
Тел. + 7 (812) 246-57-73

Глушаков Игорь Алексеевич

Ассистент кафедры фтизиатрии
ФГБОУ ВО СПбГПМУ, врач-фтизиатр СПб ГБУЗ СПб
ГБУЗ МПППТД № 3
E-mail: igor1699@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation
2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100
Tel. +7 (812) 246-57-73

Igor A. Glushakov

Assistant Professor, Department of Phthisiology, St. Petersburg
State Medical University; phthisiologist, St Petersburg
Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary No. 3,
Email: igor1699@mail.ru

Лозовская Марина Эдуардовна

*Д. м. н., заведующая кафедрой
фтизиатрии*

E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Васильева Елена Борисовна

К. м. н., доцент кафедры фтизиатрии

E-mail: Helenchern27@mail.ru

Яровая Юлия Анатольевна

К. м. н., доцент кафедры фтизиатрии

E-mail: julia_yarovaya@mail.ru

*СПб ГБУЗ «Межрайонный
Петроградско-Приморский
противотуберкулезный диспансер № 3»
197343, г. Санкт-Петербург,
ул. Студенческая, 16, лит. А
Тел. + 7 (812) 242-37-77*

Гуткин Михаил Григорьевич

Главный врач

E-mail: ptd3@zdrav.spb.ru

Томилова Ирина Анатольевна

Заведующая диспансерным отделением № 1

E-mail: ptd3@zdrav.spb.ru

Тел. +7 (812) 242-37-77

Marina E. Lozovskaya

Doctor of Medical Sciences,

Head of the Department of Phthiology

Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

Elena B. Vasilyeva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,

Department of Phthiology

Email: Helenchern27@mail.ru

Yulia A. Yarovaya

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,

Department of Phthiology

Email: julia_yarovaya@mail.ru

*St Petersburg Interdistrict Petrograd-Primorsky
Tuberculosis Dispensary No.3*

197343, St. Petersburg, 16 Studencheskaya St., Bldg. A

Tel. +7 (812) 242-37-77

Mikhail G. Gutkin

Chief Physician

Email: ptd3@zdrav.spb.ru

Irina A. Tomilova

Head of Dispensary Department 1

Email: ptd3@zdrav.spb.ru

Tel. +7 (812) 242-37-77

Поступила 07.08.2025

Submitted as of 07.08.2025



Экспериментальная оценка профиля безопасности модифицированной короткой пероральной схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза

Г.Н. МОЖОКИНА^{1,2}, Э.Р. ПЕРЕВЕРЗЕВА², С.Г. ЯЗЕРЯН², В.А. ПОЛОЗКОВА², А.Е. ЩЕКОТИХИН²,
А.Г. САМОЙЛОВА¹

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: в эксперименте на крысах изучить токсичность комбинации бедаквилина и деламанида в сочетании с линезолидом или сутезолидом (Szd).

Материал и методы. Крысы опытных групп (ОГ) перорально получали Bdq+Dlm+Lzd (ОГ1) или Bdq+Dlm+Szd (ОГ2). Крысы контрольной группы (КГ) получали перорально 1% крахмальный гель. Длительность введения составила 14 дней во всех группах. Затем проводили функциональные, гематологические, биохимические и патоморфологические исследования, результаты которых сравнивали между опытными группами и группой контроля.

Результаты. Отмечено удлинение интервалов QT и RR на ЭКГ и сходные признаки формирования токсической кардиомиопатии у крыс обеих опытных групп, обусловленные влиянием на проводящую систему сердца деламанида и бедаквилина. Гепатотоксические свойства комбинации с сутезолидом оказались менее выраженными по функциональным и морфологическим критериям. Только у крыс ОГ1 выявлены признаки тубуло-интерстициального нефрита. Гематологические изменения в обеих опытных группах были схожи и носили транзиторный характер, однако гранулоцитопения, лимфоцитопения и тромбоцитопения при использовании линезолида проявлялись в более ранние сроки.

Ключевые слова: короткие режимы химиотерапии туберкулеза, пероральные схемы, линезолид, сутезолид, деламанид, бедаквилин.

Для цитирования: Можожкина Г.Н., Переверзева Э.Р., Язерян С.Г., Полозкова В.А., Щекотихин А.Е., Самойлова А.Г. Экспериментальная оценка профиля безопасности модифицированной короткой пероральной схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 16–25. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-16-25>

Safety Profile of a Modified All-Oral Short-Term Regimen for Drug-Resistant Tuberculosis: an Experimental Assessment

G.N. MOZHOKINA^{1,2}, E.R. PEREVERZEVA², S.G. YAZERYAN², V.A. POLOZKOVA², A.E. SHCHEKOTIKHIN²,
A.G. SAMOILOVA¹

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

² Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the toxicity of bedaquiline and delamanid combined with linezolid or sutezolid (Szd) in a rat model.

Materials and methods: Rats in the experimental groups (EG) were orally administered Bdq+Dlm+Lzd (EG1) or Bdq+Dlm+Szd (EG2). Rats in the control group (CG) orally received 1% starch gel. For all groups, the administration period lasted 14 days. Subsequently, functional, hematological, biochemical, and pathomorphological tests were conducted, with results compared between the experimental groups and the control group.

Results: Prolongation of QT and RR intervals on ECG and similar signs of toxic cardiomyopathy development were observed in rats of both experimental groups, driven by the effects of delamanid and bedaquiline on the cardiac conduction system. Based on functional and morphological criteria, the hepatotoxic properties of the combination containing sutezolid were less pronounced. Evidence of tubulointerstitial nephritis was detected exclusively in EG1 rats. Hematological changes were similar in both experimental groups and transient in nature; however, granulocytopenia, lymphocytopenia, and thrombocytopenia occurred at earlier stages when linezolid was used.

Keywords: short-term tuberculosis chemotherapy, all oral regimens, linezolid, sutezolid, delamanid, bedaquiline.

For citation: Mozhokina G.N., Pereverzeva E.R., Yazeryan S.G., Polozkova V.A., Shchekotikhin A.E., Samoilova A.G. Safety Profile of a Modified All-Oral Short-Term Regimen for Drug-Resistant Tuberculosis: An Experimental Assessment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 16–25. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-16-25>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email: mozhokina@mail.ru

Введение

Современная тенденция в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) направлена на сокращение сроков химиотерапии и переходе на полностью пероральные схемы. На сегодняшний день по результатам многоцентровых клинических исследований (Nix-TB, ZeNIX-TB, TB-PRACTECAL) доказана высокая эффективность пероральной тройной комбинации бедаквилин + претоманид + линезолид (BPaL). Однако клиническая эффективность BPaL сопровождалась высокой частотой нежелательных явлений, которые преимущественно обусловлены токсичностью линезолида, особенно при его использовании в высоких дозах: миелосупрессия, нейротоксичность (периферическая невропатия, оптическая невропатия, энцефалопатия) [4, 9, 10]. Для уменьшения тяжести данных осложнений начали снижать дозу линезолида [2, 3, 6]. В качестве другого перспективного направления по снижению токсичности BPaL предлагается модификация схемы путем замены линезолида на менее токсичный препарат, обладающий аналогичным механизмом действия. Так, Zohaib Ali, et al. [13], предложили вместо линезолида использовать ингаляционно вводимый спектинамид (S), который также является ингибитором синтеза белка у *M. tuberculosis*. При сравнении схем BPaL и BPaS на моделях хронического туберкулеза у мышей BALB/c и C3HeB/FeJ показан эквивалентный бактерицидный эффект после 4 недель лечения. Однако лечение BPaL привело к значительной потере массы тела, анемии, нарушению соотношения миелоидных и эритроидных клеток, повышению концентрации провоспалительных цитокинов в костном мозге животных.

В качестве альтернативы линезолиду может быть использован представитель класса оксазалидинов нового поколения – сутезолид (PNU-100480), который является структурным аналогом линезолида и отличается только наличием серы в морфолиновом кольце вместо атома кислорода [7]. Доклинические исследования сутезолида показали его высокую активность *in vitro* и *in vivo* в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, сопоставимую с активностью изониазида [11]. В фармакокинетических исследованиях на здоровых добровольцах были установлены благоприятные фармакокинетические параметры и низкая

токсичность сутезолида в дозах до 1500 мг при отсутствии серьезных нежелательных явлений [12].

В комбинацию BPaL входит претоманид, который относится к классу нитроимидазольных соединений, как и деламаид. Несмотря на сходный механизм действия, препараты изучали в разных клинических контекстах: претоманид стал ключевым компонентом короткой пероральной схемы, а деламаид применялся преимущественно в составе длительных схем лечения МЛУ ТБ. На уровне доклинических исследований различий по бактерицидной активности *in vivo* и *in vitro* между препаратами нет. Некоторые изоляты *M. tuberculosis*, устойчивые к деламаиду, сохраняют чувствительность к претоманиду, и наоборот. Соответственно, деламаид и претоманид могут заменять друг друга в определенных схемах лечения, но данных о прямых сравнительных клинических исследованиях нет. Однако профиль безопасности этих препаратов разный: для деламаида основным риском является удлинение интервала QT, для претоманида – гепатотоксичность и гематологические нарушения, что требует соответствующего мониторинга [8].

Цель исследования

Оценка потенциальной токсичности модифицированной схемы бедаквилин + деламаид в сочетании с линезолидом или сутезолидом в эксперименте.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными [1]. Работа проведена на 24 беспородных крысах самках массой тела 200–220 г, полученных из питомника филиала «Андреевка» ФГБУН «НИЦБМТ» ФМБА России. Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «НИИНА» при температуре воздуха 18–22°C и относительной влажности 50–65% в стандартных клетках по 4 головы в каждой на стандартном пищевом рационе брикетированных экструдированных кормов и со свободным доступом к питьевой воде.

Крысы были разделены на 3 группы: контрольная и 2 опытные, по 8 животных в каждой. Крысы контрольной группы (КГ) получали перорально 1% крахмальный гель в течение 14 дней. Для животных опытных групп готовили взвеси из 3 препаратов перед введением таким образом, чтобы в конечной смеси содержалась доза каждого, необходимая для введе-

ния крысе. Крысы опытной группы 1 (ОГ1) получали бедаквилин, деламанид, линезолид (Bdq+Dlm+Lzd); опытной группы 2 (ОГ2) – бедаквилин, деламанид, сутезолид (Bdq+Dlm+Szd). Сутезолид был синтезирован в лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИНА им. Г.Ф. Гаузе и любезно предоставлен для эксперимента. Взвесь препаратов в 1% крахмальном геле в разовых дозах вводили перорально ежедневно в течение 14 суток. Разовые дозы ПТП соответствовали терапевтическим дозам для человека (линезолид – 600 мг, сутезолид – 600 мг, деламанид – 100 мг, бедаквилин – 400 мг). При пересчете доз для крыс с учетом коэффициента поверхности тела они составили 54 мг/кг (линезолид, сутезолид), 9 мг/кг (деламанид) и 36 мг/кг (бедаквилин).

На протяжении исследования ежедневно проводили оценку состояния и поведения животных, еженедельно определяли массу тела. После 8 введения (середина курса) брали кровь для гематологического анализа. На 2 сутки после завершения курса брали кровь для исследований. Гематологические исследования проводили на автоматическом гематологическом анализаторе «Abacus Junior Vet» (Diatron, Венгрия). Биохимические исследования (АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, билирубин общий и прямой, натрий, калий, магний, кальций) выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology, США). Для определения функции сердца у крыс регистрировали показатели ЭКГ на электрокардиографе ZoomediE300 (Китай) во II стандартном отведении. Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели временных интервалов сердечных сокращений (RR, QT).

Животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. На вскрытии макроскопически оценивали состояние внутренних органов и серозных оболочек. Определяли массовые коэффициенты (отношение массы органа к массе тела) печени, почек, сердца, селезенки, тимуса. Участки органов фиксировали в 10% нейтральном формалине, по стандартной методике заливали в парафин. Короткие серии срезов окрашивали гематоксилин-эозином и подвергали световой микроскопии при увеличении 10. Дополнительно гистологическую картину каждого органа оценивали по оригинальной полуколичественной шкале, в которой каждый патологический признак в структуре органа ранжировали по степени его выраженности. Для каждого животного подсчитывали частоту встречаемости данного признака и умножали на показатель градации интенсивности выраженности, затем суммировали эти данные для получения общего балла для каждой группы. Шкалы и расчеты приведены в соответствующем разделе результатов.

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 ($M \pm m$). Различия определяли как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В течение курса введения препаратов все животные равномерно прибавляли в массу тела, что свидетельствует об отсутствии серьезного влияния комплекса ПТП на желудочно-кишечный тракт (табл. 1).

Таблица 1. Изменение массы тела крыс в течение эксперимента

Table 1. Changes in body weight of rats throughout the experiment

Группа	Масса тела, $M \pm m$, г		
	Сутки опыта		
	1	8	15
КГ (n=8)	206,50±2,49	213,60±3,55	219,10±3,80
ОГ1 (n=8)	207,10±4,30	213,20±4,67	217,00±5,11
ОГ2 (n=8)	208,40±5,98	216,40±4,11	223,40±8,59

ЭКГ показало, что введение препаратов у крыс опытных групп привело к изменению ритма сердца: статистически значимому удлинению интервалов QT и RR по сравнению с контрольной группой (табл. 2). У крыс ОГ1 также отмечалось статистически значимое снижение ЧСС как в сравнении с КГ, так и с ОГ2.

Таблица 2. Показатели ЭКГ ($M \pm m$) крыс после курса введения препаратов

Table 2. ECG parameters ($M \pm m$) in rats after a course of drug administration

Группа	RR, с	QT, с	ЧСС, уд/мин
КГ (n=8)	0,110±0,0	0,040±0,0	519,00±12,35
ОГ1 (n=8)	*0,120±0,0	*0,070±0,01	***486,00±11,83
ОГ2 (n=8)	*0,120±0,0	*0,070±0,0	504,00±12,55

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

**различия с ОГ2 статистически значимы, $p \leq 0,05$

* significant differences vs. control ($p \leq 0.05$)

** significant differences vs. EG2 ($p \leq 0.05$)

Гематологические
и биохимические исследования

По результатам гематологических исследований в середине (после 8 введений) и в конце курса введения препаратов были выявлены неравнозначные изменения некоторых показателей у животных опытных групп. Хотя общее количество лейкоцитов на протяжении эксперимента во всех группах оставалось в пределах физиологической нормы у крыс, содержание гранулоцитов в абсолютных и относительных величинах в ОГ1 статистически значимо

Таблица 3. Некоторые количественные показатели ($M\pm m$) периферической крови в группах в середине (через 8 суток) и после завершения (15 суток) курса введения препаратов

Table 3. Some qualitative peripheral blood parameters ($M\pm m$) in the groups on day 8 (midpoint) and day 15 (end point) of drug administration

Показатель	Группа	8 сутки	15 сутки
Общее количество лейкоцитов (тыс/мм ³)	КГ	13,64±1,00	10,19±0,79
	ОГ1	11,98±1,44	11,68±0,95
	ОГ2	12,96±1,08	10,79±0,68
Гранулоциты (тыс/мм ³)	КГ	3,57±0,55	2,60±0,22
	ОГ1	*, **1,94±0,23	2,84±0,54
	ОГ2	3,02±0,36	*, **1,03±0,37
Гранулоциты (%)	КГ	27,01±4,03	25,79±1,75
	ОГ1	*, **16,72±1,70	24,02±3,70
	ОГ2	23,26±1,80	*, **9,73±3,54
Лимфоциты (%)	КГ	70,71±3,45	72,83±1,61
	ОГ1	*80,64±1,61	72,87±3,62
	ОГ2	76,13±1,82	*, **85,11±2,52
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	КГ	375,44±19,91	415,00±20,16
	ОГ1	*, **313,78±15,66	390,80±25,32
	ОГ2	360,40±15,66	368,00±11,64

*различия с КГ статистически значимы, $p\leq 0,05$
**различия с ОГ2 статистически значимы, $p\leq 0,05$

* significant differences vs. control ($p\leq 0.05$)
** significant differences vs. EG2 ($p\leq 0.05$)

снижалось по сравнению с КГ и ОГ2 в середине курса, но после окончания курса возвращалось к уровню контроля. К этому сроку у крыс ОГ2 уже наблюдалось значимое уменьшение абсолютного и относительного количества гранулоцитов по сравнению с КГ и ОГ1 (табл. 3). Эти результаты могут свидетельствовать о развитии относительно краткосрочной гранулоцитопении в обеих схемах, но в присутствии линезолида она проявилась на неделю раньше.

Следует отметить, что в указанные сроки содержание эритроцитов, гемоглобина и гематокрита

у животных обеих опытных групп не отличалось от КГ. Значимое снижение количества тромбоцитов наблюдалось в ОГ1 на 8-е сутки эксперимента, а по окончании курса введений оно не отличалось от КГ.

При биохимических исследованиях отмечено статистически значимое по сравнению с КГ повышение активности АЛТ в ОГ1 и ОГ2, а АСТ – только в ОГ1 (табл. 4).

При определении электролитов в сыворотке крови выявлено только статистически значимое снижение магния в ОГ1 и ОГ2 (табл. 5).

Таблица 4. Печеночный и почечный профили сыворотки крови крыс

Table 4. Rat serum hepatic and renal profiles

Группа крыс	Показатели ($M\pm m$)			
	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л
КГ	64,29±4,45	214,17±9,6	78,88±11,36	7,14±0,45
ОГ1	*87,11±5,10	*285,18±19,82	61,92±10,59	7,22±0,57
ОГ2	*89,98±2,16	240,98±18,71	81,53±12,65	6,64±1,03

*различия с КГ статистически значимо, $p\leq 0,05$

* significant differences vs. control ($p\leq 0.05$)

Таблица 5. Уровень электролитов в сыворотке крови крыс по группам

Table 5. Serum electrolyte levels in rats by group

Группа крыс	Показатели ($M\pm m$)			
	Налий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Кальций, ммоль/л	Магний, ммоль/л
КГ	5,86±0,26	144,71±1,63	3,32±0,07	1,68±0,05
ОГ1	5,51±0,19	143,60±2,38	3,33±0,06	*1,13±0,06
ОГ2	5,26±0,57	143,72±3,56	3,26±0,10	*1,23±0,14

*различия с КГ статистически значимы, $p\leq 0,05$

* significant differences vs. control ($p\leq 0.05$)

Таблица 6. Массовые коэффициенты (МК) внутренних органов
Table 6. Organ-to-body weight ratio

Группа крыс	МК органов (M±m)				
	Сердце	Печень	Почка	Селезенка	Тимус
КГ	0,38±0,04	2,88±0,07	0,29±0,01	0,38±0,04	0,17±0,02
ОГ1	*, **0,32±0,01	2,98±0,06	0,29±0,01	0,37±0,03	0,14±0,01
ОГ2	0,37±0,02	3,10±0,15	0,30±0,01	0,45±0,04	0,16±0,01

*различия с КГ статистически значимы, $p \leq 0,05$
**различия с ОГ2 статистически значимы, $p \leq 0,05$

* significant differences vs. control ($p \leq 0.05$)
** significant differences vs. EG2 ($p \leq 0.05$)

Массовые коэффициенты (МК) печени, почек, селезенки, тимуса крыс в ОГ1 и ОГ2 не отличались от КГ (табл. 6). Средний показатель МК сердца крыс ОГ1 был статистически значимо меньше по сравнению с таковым в КГ и ОГ2.

Патоморфологическое исследование
внутренних органов крыс

Сердце. У крыс КГ строение миокарда без особенностей (рис. 1А).

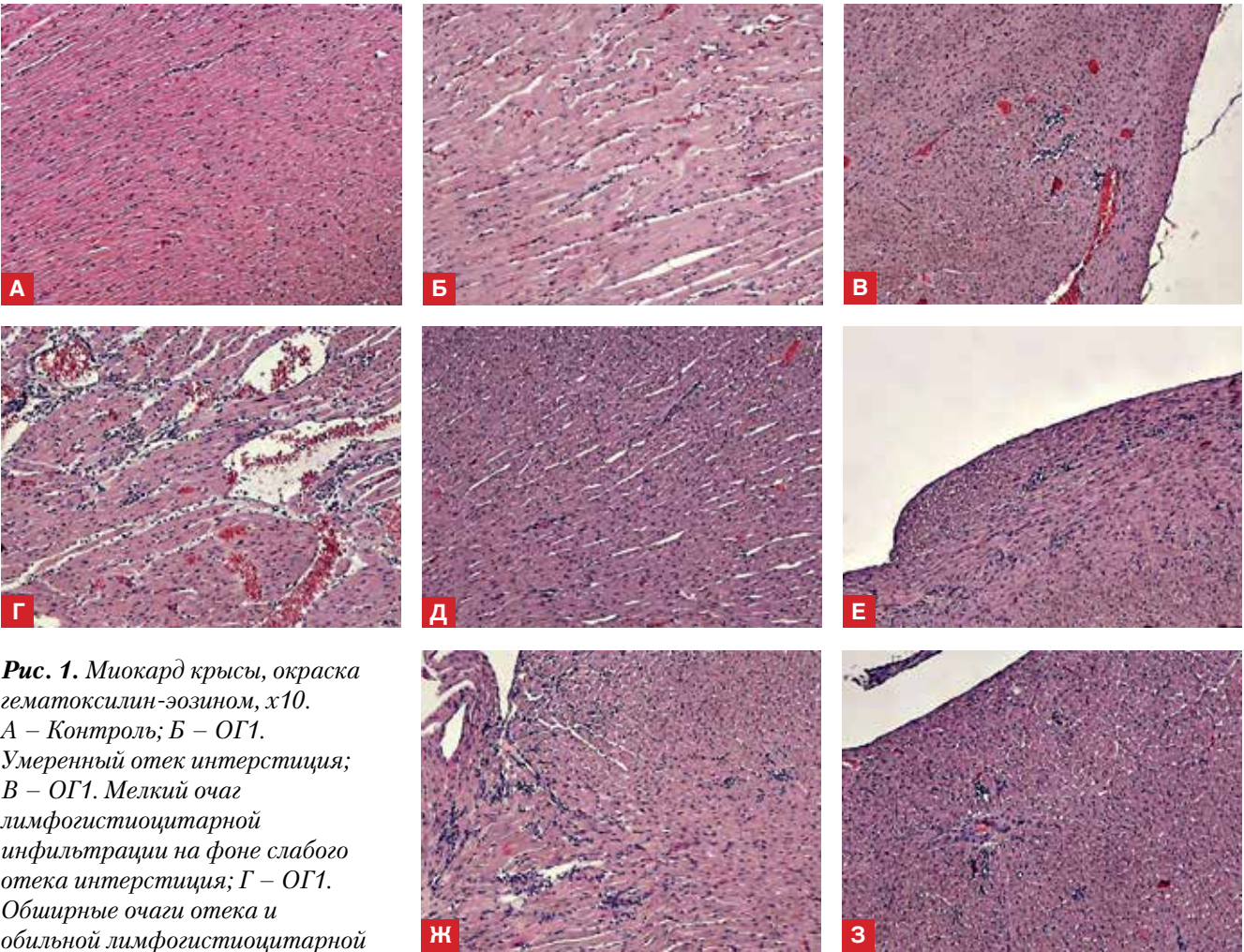


Рис. 1. Миокард крысы, окраска гематоксилин-эозином, $\times 10$.
А – Контроль; Б – ОГ1. Умеренный отек интерстиция; В – ОГ1. Мелкий очаг лимфогистиоцитарной инфильтрации на фоне слабого отека интерстиция; Г – ОГ1. Обширные очаги отека и обильной лимфогистиоцитарной инфильтрации; Д – ОГ2. Слабый отек интерстиция; Е – ОГ2. Множественные мелкие очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации; Ж – Лимфогистиоцитарные инфильтраты разных размеров на фоне очагов слабого или умеренного отека интерстиция; З – ОГ2. Мелкие очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации на фоне слабого отека интерстиция

Fig. 1. Rat myocardium, hematoxylin and eosin staining, $\times 10$
А – control group; Б – EG1. Moderate interstitial edema; В – EG1. A small focus of lymphohistiocytic infiltration against a background of mild interstitial edema; Д – EG1. Extensive foci of edema and abundant lymphohistiocytic infiltration; Е – EG2. Mild interstitial edema; Г – EG2. Multiple small foci of lymphohistiocytic infiltration; Ж – variable-sized lymphohistiocytic infiltrates against a background of mild to moderate interstitial edema; З – EG2. Small foci of lymphohistiocytic infiltration against a background of mild interstitial edema

ОГ1. У 4 из 8 животных структура сердечной мышцы не отличалась от КГ. У 1 крысы в миокарде был найден умеренный отек интерстиция органа (рис. 1Б), еще у 1 – мелкие единичные очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации на фоне слабого отека (рис.1В). У 2 других крыс обширные очаги отека и обильной лимфогистиоцитарной инфильтрации были множественными (рис. 1Г).

ОГ2. Повреждения структуры органа были выявлены у 7 из 8 животных, однако их интенсивность была менее выраженной по сравнению с ОГ1. У 3 крыс они проявлялись в виде слабого очагового отека (рис. 1Д), у других 3 были найдены лимфогистиоцитарные инфильтраты небольших размеров (рис. 1Е). На фоне слабого отека множественные очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации разных размеров были обнаружены у 2 животных (рис. 1Ж, 1З).

Дополнительно гистологическую картину патологических изменений в сердце оценивали по оригинальной полуколичественной шкале, в которой каждый патологический признак ранжировали по степени его распространенности (табл.7).

Для каждого животного подсчитывали частоту встречаемости данного признака и умножали на показатель градации интенсивности. Затем суммировали эти данные для получения общего балла для каждой группы. В результате расчетов в ОГ1 общий балл равен 21; в ОГ2 – 18 баллов.

Печень. В КГ крыс балочная структура не изменена, вблизи центральных вен отдельные синусы умеренно расширены (рис. 2А).

В ОГ1 у 6 из 8 животных были выявлены единичные мелкие очаги микронекроза вблизи триад, между триадами и центральными венами. У одного животного между отдельными портальными трактами и вокруг некоторых центральных вен были

Таблица 7. Шкала полуколичественной оценки патологических изменений в миокарде крыс опытных групп
Table 7. Semiquantitative scoring scale of myocardial pathological changes in EG rats

Патологический признак, степень распространенности	Градация интенсивности изменений в баллах	Частота выявления признака	
		ОГ1 (n=8)	ОГ2 (n=8)
Очаги слабого отека единичные множественные	1 2	0 0	2 1
Очаги сильного отека единичные множественные	2 3	0 1	0 0
Лимфогистиоцитарные инфильтраты мелкие единичные множественные	1 2	0 0	2 1
Лимфогистиоцитарные инфильтраты крупные единичные множественные	3 4	0 0	0 0
Лимфогистиоцитарные инфильтраты на фоне слабого отека мелкие крупные	5 6	1 0	1 0
Лимфогистиоцитарные инфильтраты на фоне сильного отека мелкие крупные	6 7	0 2	1 0

найжены небольшие очаги слабой вакуольной дистрофии гепатоцитов (рис. 2Б) и единичные мелкие очаги микронекроза. У 1 крысы были обнаружены множественные крупные очаги сильной вакуольной дистрофии и единичные мелкие очаги микронекроза небольших размеров (рис. 2В).

В ОГ2 у 3 из 8 животных структура печени не отличалась от ГК. У других 4 крыс были найдены

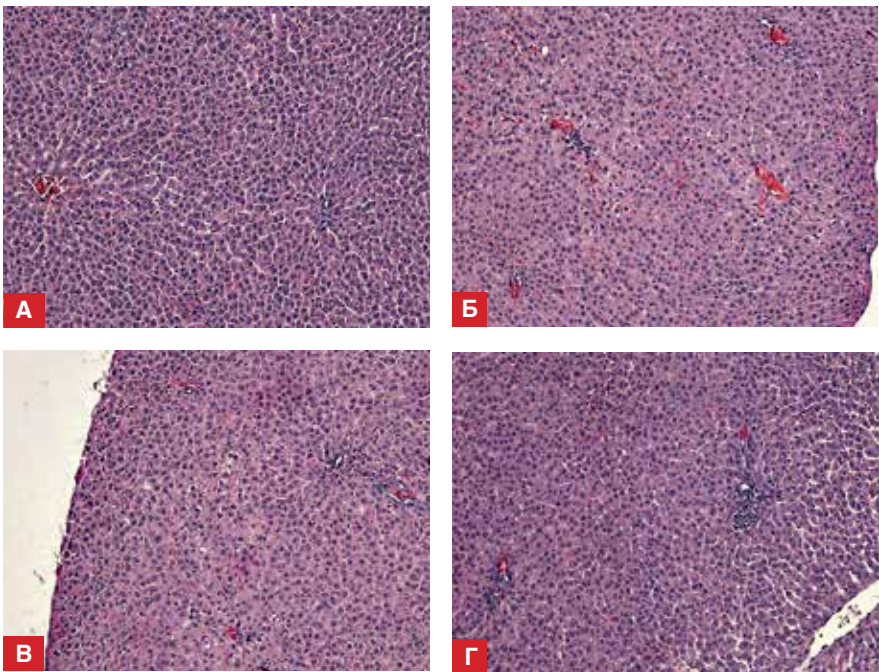


Рис. 2. Печень крысы, окраска гематоксилин-эозином, x10.
А – Контроль; Б – ОГ1. Небольшие очаги слабой вакуольной дистрофии гепатоцитов; В – ОГ1. Множественные очаги сильной вакуольной дистрофии. Мелкий очаг микронекроза вблизи триады. Г – ОГ2. Мелкий очаг микронекроза вблизи триады
Fig. 2. Rat liver, hematoxylin and eosin staining, ×10.
A – control group; B – EG1. Small foci of mild vacuolar degeneration of hepatocytes; C – EG1. Multiple foci of severe vacuolar degeneration. A small focus of micro necrosis adjacent to the portal triad; D – EG2. A small focus of micro necrosis adjacent to the portal triad.

Таблица 8. Шкала полуколичественной оценки патологических изменений печени крыс

Table 8. Semi-quantitative scoring scale of pathological changes in rat liver

Патологический признак, степень распространенности	Градация интенсивности изменений в баллах	Частота выявления признака	
		ОГ1 (n=8)	ОГ2 (n=8)
Мелкие микронекрозы единичные множественные	1 2	6 0	3 0
Мелкие очаги слабой вакуольной дистрофии + единичные мелкие микронекрозы единичные множественные	2 3	0 1	2 0
Множественные крупные очаги сильной вакуольной дистрофии + единичные мелкие микронекрозы	4	1	0

единичные мелкие очаги микронекроза гепатоцитов (рис. 2Г), и лишь у одной крысы вокруг центральных вен были обнаружены единичные мелкие группы гепатоцитов в состоянии слабой вакуольной дистрофии и единичные мелкие микронекрозы вблизи триад.

По шкале полуколичественной оценки патологических изменений печени крыс (табл. 8) подсчитывали суммарный балл для каждой опытной группы.

При подсчете общий суммарный балл для ОГ1 составил 13, для ОГ2 – 7 баллов.

Почка. В КГ выявлен умеренный периваскулярный отек в юкстамедуллярной зоне, в остальном – структура органа без особенностей (рис. 3А).

У 5 из 8 крыс ОГ1 изменений структуры почки не обнаружено. У 1 крысы в корковой зоне были найдены небольшие группы извитых канальцев в состо-

Таблица 9. Шкала полуколичественной оценки патологических изменений почек крыс

Table 9. Semi-quantitative scoring scale of pathological changes in rat kidneys

Патологический признак, степень распространенности	Градация интенсивности изменений в баллах	Частота выявления признака	
		ОГ1 (n=8)	ОГ2 (n=8)
Периваскулярный отек умеренный сильный	1 2	1 0	0 0
Дистрофия эпителия извитых канальцев	3	1	0
Деструкция эпителия извитых канальцев, кисты	4	2	0
Микронекроз извитых канальцев	5	2	0

янии вакуольной дистрофии (рис. 3Б). В юкстамедуллярной зоне – сильный периваскулярный отек, в отдельных клубочках – утолщение париетального листка капсулы (рис. 3В). У 2 крыс выявлены признаки тубуло-интерстициального нефрита: мелкие очаги некроза извитых канальцев и кисты на месте их деструкции (рис. 3Г).

В ОГ2 изменений структуры почки не обнаружено.

По шкале полуколичественной оценки патологических изменений почек крыс (табл. 9) подсчитывали суммарный балл для каждой опытной группы.

При подсчете общий суммарный балл для ОГ1 составил 23, для ОГ2 – 0 баллов.

Селезенка и тимус. В обеих опытных группах не отличалась от ГК.

Таким образом, патоморфологические исследования показали, что комбинация Bdq+Dlm+Lzd оказывает повреждающее действие на структуру сердца, печени и почек экспериментальных животных.

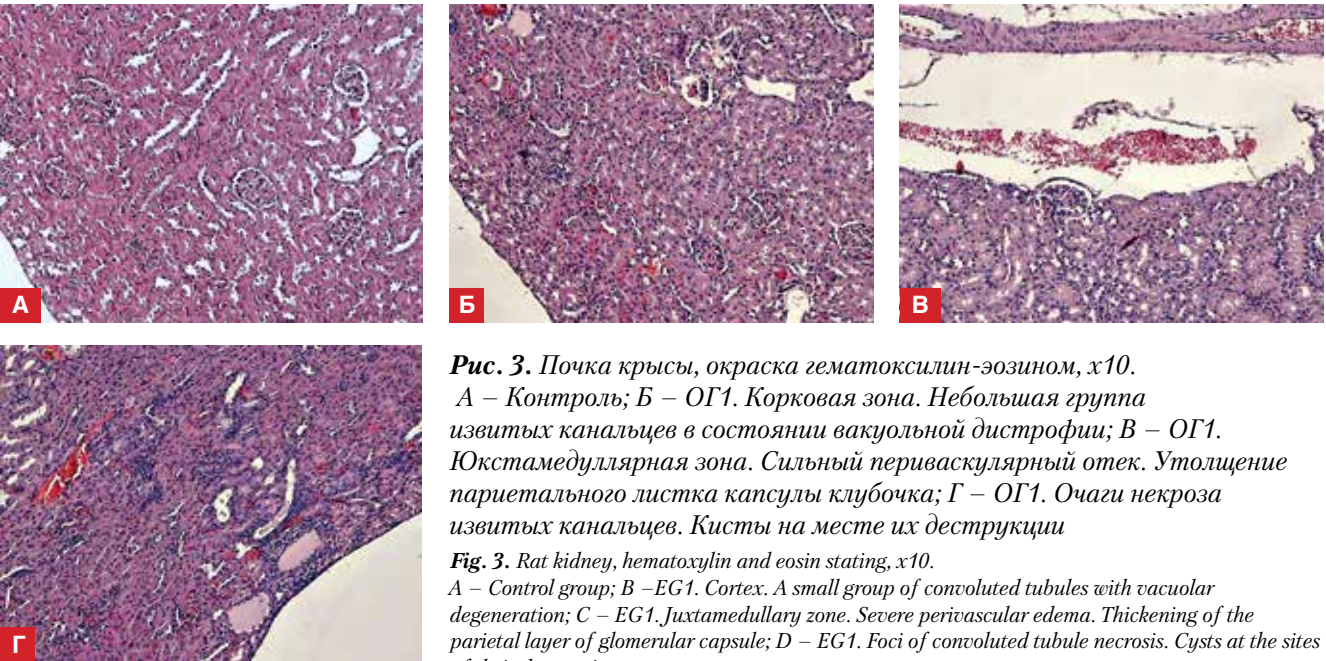


Рис. 3. Почка крысы, окраска гематоксилин-эозином, $\times 10$.
А – Контроль; Б – ОГ1. Корковая зона. Небольшая группа извитых канальцев в состоянии вакуольной дистрофии; В – ОГ1. Юкстамедуллярная зона. Сильный периваскулярный отек. Утолщение париетального листка капсулы клубочка; Г – ОГ1. Очаги некроза извитых канальцев. Кисты на месте их деструкции
Fig. 3. Rat kidney, hematoxylin and eosin staining, $\times 10$.
A – Control group; B – EG1. Cortex. A small group of convoluted tubules with vacuolar degeneration; C – EG1. Juxtamedullary zone. Severe perivascular edema. Thickening of the parietal layer of glomerular capsule; D – EG1. Foci of convoluted tubule necrosis. Cysts at the sites of their destruction.

При использовании Bdq+Dlm+Szd патологические изменения были найдены лишь в сердце и печени.

Заключение и обсуждение

Результаты нашего эксперимента на крысах показали, что токсические эффекты модифицированной тройной комбинации бедаквилин + деламаид + оксазолидинон выражены слабее в присутствии сутезолида.

Признаки формирования ожидаемой токсической кардиомиопатии у крыс обеих опытных групп были сходными. Они, по-видимому, связаны с влиянием на проводящую систему сердца деламаида и бедаквилина. В ОГ1 и ОГ2 у крыс на ЭКГ наблюдалось удлинение интервалов QT и RR, однако у животных группы ОГ1 была значимо снижена и ЧСС. Косвенным показателем большей кардиотоксичности комбинации, содержащей линезолид, явилось уменьшение массового коэффициента сердца. В клинических исследованиях по изучению кардиотоксичности деламаида, бедаквилина и моксифлоксацина показано, что добавление новых оксазолидинонов, и в частности сутезолида, не сопровождалось клинически значимым увеличением риска удлинения QTcF [5].

Гепатотоксические свойства комбинации с сутезолидом оказались менее выраженными. Повышение активности АЛТ сопровождалось минимальными повреждениями структуры печени, обнаруженные только у части крыс. В группе с линезолидом на фоне повышения активности АЛТ и АСТ были выявлены умеренные некротические и дистрофические изменения гепатоцитов. При формализованной оценке патологических изменений в баллах

повреждающее действие схемы с сутезолидом было почти в 2 раза меньше.

Наиболее существенные различия выявлены при оценке нефротоксичности: признаки тубуло-интерстициального нефрита в виде деструкции эпителия извитых канальцев и формирования кист на месте его повреждения регистрировались исключительно в группе с линезолидом.

Гематологические изменения в обеих группах были схожими и носили транзиторный характер, однако гранулоцитопения, лимфоцитопения и тромбоцитопения при использовании линезолида проявлялись в более ранние сроки. Можно предположить, что отсроченное проявление гематотоксичности при использовании сутезолида позволит удлинить период проведения лечения при нормальных показателях крови. Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют, что сочетание сутезолида с деламаидом и бедаквилином имеет преимущества по степени выраженности гепато- и нефротоксических свойств по сравнению с комбинацией, содержащей линезолид.

Относительно небольшое число животных в группах и короткая продолжительность введения препаратов (14 суток) несколько ограничивают возможность экстраполяции результатов экспериментального исследования на клиническую ситуацию, тем не менее, они четко демонстрируют допустимость гибкой замены компонентов схемы в пределах класса оксазолидинонов. Важно отметить, что перспективы замены линезолида на сутезолид в коротких режимах лечения МЛУ ТБ в настоящее время изучают в ряде клинических исследований IIb/III фаз (NCT05807399 (PanACEA-STEP2C-01), NCT05686356, NCT03237182).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейская Конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей, Правила Надлежащей Лабораторной Практики URL: <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii> [Дата обращения 12.01.2026].
2. Conradie F, Bagdasaryan T.R., Borisov S., Howell P., Mikiashvili L., Ngubane N., Samoilova A., Skornikova S., Tudor E., Variava E., Yablonskiy P., Everitt D., Wills G.H., Sun E., Olugbosi M., Egizi E., Li M., Holsta A., Timm J., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S.M., Hunt R., McHugh T.D., Tweed C.D., Foraida S., Mendel C.M., Spigelman M., ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 387, № 9. – P. 810-823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>
3. Imperial M.Z., Nedelman J.R., Conradie F., Savic R.M. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis // *Clin Infect Dis.* – 2022. – Vol. 74, № 10. – P. 1736-1747. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab699>
4. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis, France // *Emerg Infect Dis.* – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1792-1800. <https://doi.org/10.3201/eid2608.191499>

REFERENCES

1. Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, OECD Principles of Good Laboratory Practice. Accessed January 12, 2026. URL: <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii>.
2. Conradie F, Bagdasaryan T.R., Borisov S., Howell P., Mikiashvili L., Ngubane N., Samoilova A., Skornikova S., Tudor E., Variava E., Yablonskiy P., Everitt D., Wills G.H., Sun E., Olugbosi M., Egizi E., Li M., Holsta A., Timm J., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S.M., Hunt R., McHugh T.D., Tweed C.D., Foraida S., Mendel C.M., Spigelman M., ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 387, № 9. – P. 810-823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>
3. Imperial M.Z., Nedelman J.R., Conradie F., Savic R.M. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis // *Clin Infect Dis.* – 2022. – Vol. 74, № 10. – P. 1736-1747. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab699>
4. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis, France // *Emerg Infect Dis.* – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1792-1800. <https://doi.org/10.3201/eid2608.191499>

5. Koele S.E., Stoycheva K., Mtwewe C., Manyama C., Mpagama S., Mhimbira F., Wallis R., Ntinginya N.E., Liyoyo A., Huglin B., Minja L.T., Wagnerberger L., Zumba T., Noreña I., Peter D.D., Beattie T., Makkan H., Sloan D.J., Te Brake L., Aarnoutse R.E., McHugh T.D., Wildner L., Schildkraut J., Aldana B.H., Phillips P.P.J., Hoelscher M., Svensson E.M., Heinrich N., PanACEA consortium. Cardiac safety of bedaquiline, delamanid and moxifloxacin co-administered with or without varying doses of sutezolid or delpazolid for the treatment of drug-susceptible TB // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2025. – Vol. 80, № 8. – P. 2305-2313. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf210>
6. Kwak N., Kim J.Y., Han A., Berry C., Beumont M., Tweed C., Crook A., Dheda K., Fabiane S., Fadeyi M.O., Foraida S., Gils T., Hoang T.T.T., Jham M.A., Murphy R.A., Nguyen B.H., Nguyen T.M.P., Nyang'wa B.T., Oelofse S., Hahn S., Yim J.J. Optimal dosing and duration of linezolid for the treatment of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Eur Respir J*. – 2025. – Vol. 66, № 2. – P. 2500315. <https://doi.org/10.1183/13993003.00315-2025>
7. Michalska K., Lewandowska K., Mizera M., Bocian W., Palys B., Cielecka-Piontek J. Spectroscopic identification of intermediates and final products of the chiral pool synthesis of sutezolid // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – № 1217. – P. 128396.
8. Mudde S.E., Upton A.M., Lenaerts A., Bax H.I., De Steenwinkel J.E.M. Delamanid or pretomanid? A Solomonic judgement! // *J Antimicrob Chemother*. – 2022. – Vol. 77, № 4. – P. 880-902. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab505>
9. Negi A., Perveen S., Gupta R., Singh P.P., Sharma R. Unraveling Dilemmas and Lacunae in the Escalating Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to Bedaquiline, Delamanid, and Pretomanid // *J Med Chem*. – 2024. – Vol. 67, № 4. – P. 2264-2286. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01892>. 093/cid/ciae388
10. Padmapriyadarsini C., Oswal V.S., Jain C.D., Mariappan M.V., Singla N., Kumar S., Daniel B.D., Dave J.D., Vadgama P., Ramraj B., Kant S., Bhatnagar A.K., Shanmugam S., Paul D., Bharathi J., Palav M., Shah N.V., Santhanakrishnan R., Dewan R.K., Shekh N., Rathinam P., Sisara A.B., Mankar S.D., Bajpai J., Mittal U., Chauhan S., Kumar R., Parmar M., Mattoo S.K., Jaju J., modified BPAL (mBPAL) Study Team. Effectiveness and Safety of Varying Doses of Linezolid With Bedaquiline and Pretomanid in Treatment of Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: Open-Label, Randomized Clinical Trial // *Clin Infect Dis*. – 2024. – Vol. 79, № 6. – P. 1375-1385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae388>
11. Wallis R.S., Dawson R., Friedrich S.O., Venter A., Paige D., Zhu T., Silvia A., Gobey J., Ellery C., Zhang Y., Eisenach K., Miller P., Diacon A.H. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e94462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094462>
12. Wallis R.S., Jakubiec W.M., Kumar V., Silvia A.M., Paige D., Dimitrova D., Li X., Ladutko L., Campbell S., Friedland G., Mitton-Fry M., Miller P.F. Pharmacokinetics and whole-blood bactericidal activity against *Mycobacterium tuberculosis* of single doses of PNU-100480 in healthy volunteers // *J Infect Dis*. – 2010. – Vol. 202, № 5. – P. 745-751. <https://doi.org/10.1086/655471>
13. Zohaib Ali M., Dutt T.S., MacNeill A., Walz A., Pearce C., Lam H., Philp J.S., Patterson J., Henao-Tamayo M., Lee R., Liu J., Robertson G.T., Hickey A.J., Meibohm B., Gonzalez Juarrero M. A modified BPAL regimen for tuberculosis treatment replaces linezolid with inhaled spectinamides // *Elife*. – 2024. – № 13. – P. RP96190. <https://doi.org/10.7554/eLife.96190>
5. Koele S.E., Stoycheva K., Mtwewe C., Manyama C., Mpagama S., Mhimbira F., Wallis R., Ntinginya N.E., Liyoyo A., Huglin B., Minja L.T., Wagnerberger L., Zumba T., Noreña I., Peter D.D., Beattie T., Makkan H., Sloan D.J., Te Brake L., Aarnoutse R.E., McHugh T.D., Wildner L., Schildkraut J., Aldana B.H., Phillips P.P.J., Hoelscher M., Svensson E.M., Heinrich N., PanACEA consortium. Cardiac safety of bedaquiline, delamanid and moxifloxacin co-administered with or without varying doses of sutezolid or delpazolid for the treatment of drug-susceptible TB // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2025. – Vol. 80, № 8. – P. 2305-2313. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf210>
6. Kwak N., Kim J.Y., Han A., Berry C., Beumont M., Tweed C., Crook A., Dheda K., Fabiane S., Fadeyi M.O., Foraida S., Gils T., Hoang T.T.T., Jham M.A., Murphy R.A., Nguyen B.H., Nguyen T.M.P., Nyang'wa B.T., Oelofse S., Hahn S., Yim J.J. Optimal dosing and duration of linezolid for the treatment of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Eur Respir J*. – 2025. – Vol. 66, № 2. – P. 2500315. <https://doi.org/10.1183/13993003.00315-2025>
7. Michalska K., Lewandowska K., Mizera M., Bocian W., Palys B., Cielecka-Piontek J. Spectroscopic identification of intermediates and final products of the chiral pool synthesis of sutezolid // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – № 1217. – P. 128396.
8. Mudde S.E., Upton A.M., Lenaerts A., Bax H.I., De Steenwinkel J.E.M. Delamanid or pretomanid? A Solomonic judgement! // *J Antimicrob Chemother*. – 2022. – Vol. 77, № 4. – P. 880-902. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab505>
9. Negi A., Perveen S., Gupta R., Singh P.P., Sharma R. Unraveling Dilemmas and Lacunae in the Escalating Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to Bedaquiline, Delamanid, and Pretomanid // *J Med Chem*. – 2024. – Vol. 67, № 4. – P. 2264-2286. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01892>. 093/cid/ciae388
10. Padmapriyadarsini C., Oswal V.S., Jain C.D., Mariappan M.V., Singla N., Kumar S., Daniel B.D., Dave J.D., Vadgama P., Ramraj B., Kant S., Bhatnagar A.K., Shanmugam S., Paul D., Bharathi J., Palav M., Shah N.V., Santhanakrishnan R., Dewan R.K., Shekh N., Rathinam P., Sisara A.B., Mankar S.D., Bajpai J., Mittal U., Chauhan S., Kumar R., Parmar M., Mattoo S.K., Jaju J., modified BPAL (mBPAL) Study Team. Effectiveness and Safety of Varying Doses of Linezolid With Bedaquiline and Pretomanid in Treatment of Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: Open-Label, Randomized Clinical Trial // *Clin Infect Dis*. – 2024. – Vol. 79, № 6. – P. 1375-1385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae388>
11. Wallis R.S., Dawson R., Friedrich S.O., Venter A., Paige D., Zhu T., Silvia A., Gobey J., Ellery C., Zhang Y., Eisenach K., Miller P., Diacon A.H. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e94462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094462>
12. Wallis R.S., Jakubiec W.M., Kumar V., Silvia A.M., Paige D., Dimitrova D., Li X., Ladutko L., Campbell S., Friedland G., Mitton-Fry M., Miller P.F. Pharmacokinetics and whole-blood bactericidal activity against *Mycobacterium tuberculosis* of single doses of PNU-100480 in healthy volunteers // *J Infect Dis*. – 2010. – Vol. 202, № 5. – P. 745-751. <https://doi.org/10.1086/655471>
13. Zohaib Ali M., Dutt T.S., MacNeill A., Walz A., Pearce C., Lam H., Philp J.S., Patterson J., Henao-Tamayo M., Lee R., Liu J., Robertson G.T., Hickey A.J., Meibohm B., Gonzalez Juarrero M. A modified BPAL regimen for tuberculosis treatment replaces linezolid with inhaled spectinamides // *Elife*. – 2024. – № 13. – P. RP96190. <https://doi.org/10.7554/eLife.96190>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

127473, г. 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, в. н. с. лаборатории фармакологии и химиотерапии НИИНА
E-mail: mojokina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation
127473, Moscow, 4 Dostoevsky Street, Building 2
Tel.: +7 (495) 631-15-15

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection (NMRC PId); Leading Researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Gause Institute of New Antibiotics
Email: 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>

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

119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11

Тел. +7 (499) 246-99-80

Переверзева Элеонора Рафаиловна

Д. б. н., главный научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии

E-mail: pereverzeva-ella@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>

Язерян София Георгиевна

Аспирант лаборатории фармакологии и химиотерапии

E-mail: sofiya.yazeryan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Полозкова Василиса Антоновна

К. б. н., научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии.

E-mail: vasilisa2006@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

Щекотихин Андрей Егорович

Д. х. н., профессор РАН, директор

E-mail: shchekotikhin@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6595-0811>

Anastasia G. Samoilova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Science

Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Gause Institute of New Antibiotics

11 Bolshaya Pirogovskaya St, Moscow, 119021, Russia

Tel. +7 (499) 246-99-80

Eleonora R. Pereverzeva

Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy

Email: pereverzeva-ella@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>

Sofia G. Yazeryan

Postgraduate student, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy

Email: sofiya.yazeryan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Vasilisa A. Polozkova

Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy

Email: vasilisa2006@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

Andrey E. Shchekotikhin

Doctor of Chemical Sciences,

Professor of the Russian Academy of Sciences,

Director of the Gause Institute of New Antibiotics

Email: shchekotikhin@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6595-0811>

Поступила 01.04.2026

Submitted as of 01.04.2026



Сравнительная характеристика генов антибиотикорезистентности в микробном сообществе фекалий здорового контроля и больных туберкулезом легких до и после противотуберкулезной терапии

М.М. ЮНУСБАЕВА¹, Л.Я. БОРОДИНА², С.С. РЯХОВСКИЙ³, А.Б. ЮНУСБАЕВА^{1,4}, Р.Ш. АЛТЫНБАЕВ⁵, Д.М. САБИРОВА¹, Б.Б. ЮНУСБАЕВ^{1,6}

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

² ГБУЗ «Республиканский клинический фтизиопульмонологический центр», г. Уфа, РФ

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения», г. Санкт-Петербург, РФ

⁵ ФГБН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, РФ

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение разнообразия и распределения генов антибиотикорезистентности в микробном сообществе фекалий больных туберкулезом легких и здорового контроля, а также анализ влияния длительной многокомпонентной химиотерапии на структуру резистоста фекалий больных туберкулезом.

Материалы и методы. В работе использовали образцы метагеномной ДНК, полученной из фекальных образцов пациентов, больных туберкулезом легких, и здоровых добровольцев. Анализ метагеномных данных проводился с использованием пакетов программ microbiome среды R и базы данных по аннотации генов антибиотикорезистентности CARD.

Результаты исследования. Микробное сообщество фекалий пациентов с туберкулезом демонстрирует высокое разнообразие генов антибиотикорезистентности по сравнению со здоровым контролем. Противотуберкулезная терапия незначительно снижает разнообразие генов резистентности. Гены устойчивости к тетрациклинам являются наиболее распространенными в микробиоме кишечника, далее следуют гены устойчивости к линкозамидам, макролидам и аминогликозидам. Микробное сообщество фекалий больных туберкулезом дополнительно обогащено генами резистентности к фторхинолонам, аминокумаринам, бета-лактамам и пептидным антибиотикам. Основной резервуар генов резистентности здорового микробиома формируют представители филумов *Bacteroidota* и *Bacillota*, тогда как резистом фекалий больных туберкулезом в первую очередь определяют гены, аннотированные в *Pseudomonadota* (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Vibrio*) и *Bacillota* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Blautia*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Enterococcus*). Парное сравнение метагеномных данных больных туберкулезом до и после химиотерапии позволило выявить четыре гена: *pmrA*, *Bado_rpoB_RIF*, *nptA* и *AAC(6')-Ib7*, количество которых увеличилось на фоне противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: туберкулез, резистом кишечника, микробиом, ген устойчивости к антибиотикам, антибиотик.

Для цитирования: Юнусбаева М.М., Бородина Л.Я., Ряховский С.С., Юнусбаева А.Б., Р.Ш. Алтынбаев Р.Ш., Сабирова Д.М., Юнусбаев Б.Б. Сравнительная характеристика генов антибиотикорезистентности в микробном сообществе фекалий здорового контроля и больных туберкулезом легких до и после противотуберкулезной терапии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 26–38. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-26-38>

Comparative Characteristics of Antibiotic Resistance Genes in the Fecal Microbial Community of Healthy Controls and Pulmonary Tuberculosis Patients before and after Antituberculosis Treatment

М.М. YUNUSBAEVA¹, L.Ya. BORODINA², S.S. RYAKHOVSKY³, A.B. YUNUSBAYEVA^{1,4}, R.Sh. ALTINBAEV⁵, D.M. SABIROVA¹, B.B. YUNUSBAYEV^{1,6}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² Republican Clinical Phthisiopulmonology Center, Ufa, Russia

³ ITMO University, St. Petersburg, Russia

⁴ St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, St. Petersburg, Russian

⁵ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁶ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to investigate the diversity and distribution of antibiotic resistance genes within the fecal microbial community of patients with pulmonary tuberculosis (TB) compared to controls, and to analyze the impact of long-term multicomponent chemotherapy on the fecal resistome structure in TB patients.

Materials and methods. Metagenomic DNA samples obtained from fecal specimens of pulmonary TB patients and healthy individuals were used in this study. The metagenomic data analysis was performed using the microbiome R package and the Comprehensive Antibiotic Resistance Gene Annotation Database (CARD)

Results. The fecal microbial community of TB patients demonstrates high diversity of antibiotic resistance genes compared to healthy controls. TB therapy slightly reduces the diversity of resistance genes. Tetracycline resistance genes are the most abundant in the gut microbiome, followed by genes conferring resistance to lincosamides, macrolides, and aminoglycosides. The fecal microbial community of TB patients additionally harbors genes conferring resistance to fluoroquinolones, aminocoumarins, beta-lactam, and peptide antibiotics. In the healthy microbiome, the main reservoir of resistance genes is comprised of members of *Bacteroidota* and *Bacillota* phyla. In contrast, the fecal resistome of TB patients is primarily driven by genes annotated within *Pseudomonadota* (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Vibrio*) and *Bacillota* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Blautia*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Enterococcus*). A pairwise comparison of metagenomic data of TB patients before and after chemotherapy identified four genes (*pmrA*, *Bado_rpoB_RIF*, *npmA* and *AAC(6')-Ib7*) whose abundance increased during TB treatment.

Keywords: tuberculosis, gut resistome, microbiome, antibiotic resistance gene, antibiotic.

For citation: Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Ryakhovsky S.S., Yunusbayeva A.B., Altinbaev R.Sh., Sabirova D.M., Yunusbayev B.B. Comparative characteristics of antibiotic resistance genes in the fecal microbial community of healthy controls and pulmonary tuberculosis patients before and after antituberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 26–38. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-26-38>

Для корреспонденции:

Юнусбаева Миляуша Мусиевна
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru

Correspondence:

Milyausha M. Yunusbaeva
Email: milyausha_ufa@mail.ru

Введение

Туберкулез (ТБ) представляет собой сложное в плане лечения инфекционное заболевание, где для элиминации *M. tuberculosis* используется длительная многокомпонентная химиотерапия, в том числе антибиотиками. Однако длительный прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) оказывает существенное влияние на всю микрофлору человека и может способствовать распространению устойчивых к антибиотикам бактерий, населяющих различные биотопы организма (кишечник, легкие, мочеполовая система). Как результат, мы можем столкнуться с дополнительной проблемой при лечении туберкулеза – присоединением неспецифической флоры, которая может как осложнить течение заболевания, так и способствовать развитию микст-инфекций.

Кишечник человека представляет собой густонаселенную микробную экосистему, называемую микробиотой, которая предполагает широкие возможности для обмена генетическим материалом. Кишечный метабеном (совокупность генов микроорганизмов кишечника) является естественным резервуаром генов устойчивости к антибиотикам

(antibiotic resistance genes – ARGs), известным также как кишечный резистом. Гены, обуславливающие устойчивость к антибиотикам, повсеместно присутствуют в микробиоме кишечника человека, обеспечивая природную резистентность или низкую чувствительность к антибиотикам [4]. Горизонтальный перенос генетического материала, включая гены устойчивости к антибиотикам, является частым явлением в микробном сообществе кишечника и в основном характерен для представителей доминирующих в микробиоме филумов *Bacteroidota* (синоним *Bacteroidetes*) и *Bacillota* (*Firmicutes*), а также хорошо представлен у *Pseudomonadota* (*Proteobacteria*). Считается, что перенос генов резистентности от симбионтов к обитающим в кишечнике условно-патогенным микроорганизмам является относительно редким явлением. Однако в ряде работ было продемонстрировано общее происхождение детерминант резистентности к ванкомицину для анаэробных кишечных комменсалов и нозокомиального патогена *Enterococcus faecium* [5, 6, 9, 11, 19]. Таким образом, микробное сообщество кишечника представляет собой сложное сообщество как потенциально патогенных, так и безвредных или полезных микроорганизмов, между которыми

ми регулярно происходит горизонтальный обмен генетическими детерминантами устойчивости [7, 10, 15, 17]. Поскольку образец кала представляет собой совокупность микроорганизмов, прошедших через толстый кишечник и выведенных из организма, исследование микробного сообщества фекалий является одним из методов оценки состояния кишечного микробиома. Микробное сообщество фекалий отражает характерные изменения кишечного микробиома и может быть использовано для оценки состояния кишечного микробиома у пациентов с ТБ.

Цель исследования

Изучить разнообразие и распределение генов устойчивости к антибиотикам в микробном сообществе фекалий у больных туберкулезом и здорового контроля, оценить влияние длительной многокомпонентной терапии на структуру резистома фекалий у больных туберкулезом.

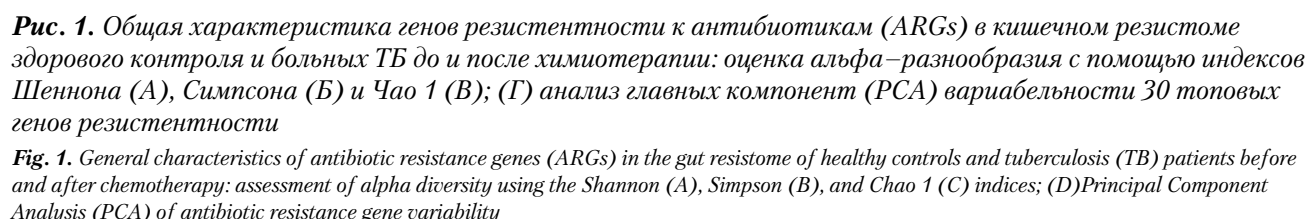
Материалы и методы

Участники исследования. В работе использовали образцы метагеномной ДНК, полученной из фекалий больных ТБ (группа ТД) и здоровых добровольцев (группа контроль). Парные образцы кала от 33 пациентов с туберкулезом легких до начала (группа ТБ до) и через 2 месяца противотуберкулезной терапии (ПТТ) (группа ТБ после) отбирались на базе Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера (РКПТД) (Уфа) в 2019–2021 гг. Критерии включения в исследование: возраст 25–55 лет; впервые выявленный туберкулез легких, подтвержденный микробиологическими и/или молекулярно-генетическими методами выявления ТБ (ПЦР тест, микроскопия с окраской по Цилю – Нильсену, люминесцентная микроскопия, посев мокроты на жидкие и плотные питательные среды); отсутствие ВИЧ-инфекции. Критериями невключения были серьезные сопутствующие заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные заболевания, алкоголизм, психические расстройства), внелегочный туберкулез, беременность или кормление грудью. В структуре клинических форм преобладали инфильтративный туберкулез легких (65,2%), диссеминированный туберкулез (30,4%) и казеозная пневмония (4,3%). Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания, действовавшими в период забора биоматериала (2019–2021 гг.); 24 (72,7%) пациента получали лечение по режиму лекарственно-чувствительного ТБ, 2 (6,1%) пациента – по режиму полирезистентного ТБ и 7 (21,2%) пациентов – по режиму ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Средний возраст пациентов 1 группы, среди которых было

19 (57,6%) мужчин и 14 (42,4%) женщин, составил 43 года (IQR 34,5–55 лет). Группа контроль ($n = 46$) была сформирована из сотрудников Института биохимии и генетики УФИЦ РАН (Уфа, Россия), которые не состояли на диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере г. Уфы и не имели каких-либо патологических изменений при рентгенографии органов грудной клетки. Анкетирование при формировании группы ЗД также позволило не включать в нее лиц с различными сопутствующими аутоиммунными, инфекционными и желудочно-кишечными заболеваниями. Все участники предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании и анонимную обработку данных.

Сбор образцов кала, выделение ДНК и секвенирование. Свежие образцы фекалий участников собирали в стерильные одноразовые контейнеры, которые доставляли в бактериологическую лабораторию ГБУЗ РКПТД и замораживали при температуре -80°C . Метагеномную ДНК экстрагировали из 200 мг фекалий с использованием набора QIAamp DNA Stool Mini Kit (QIAGEN). Библиотеки секвенирования были созданы с использованием набора TruSeq DNA PCR-Free (Illumina, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Полногеномное секвенирование проводилось на платформе Illumina HiSeq2500. В среднем для каждого образца получено более 30 млн ридов секвенирования, что классифицируется как глубокое секвенирование.

Биоинформатический анализ метагеномных данных. Первоначальный контроль качества данных секвенирования, удаление адаптеров и чрезмерно коротких ридов, а также удаление ДНК человека были выполнены последовательно с помощью программ FastQC v0.11.9, fastp v0.23.2 и KneadData v0.10.0 [3, 23]. Принадлежность ридов секвенирования к известным генам антибиотикоустойчивости определяли с помощью базы данных CARD (The Comprehensive Antibiotic Resistance Database, <https://card.mcmaster.ca/>). Набор утилит в данной платформе позволяет выполнить весь комплекс аннотаций ридов секвенирования и выявить, какие гены антибиотикорезистентности присутствуют в суммарном резистоме и какие конкретно бактериальные таксоны их аккумулируют. Композиция видового состава была определена на базе известных референсных геномов базы данных RefSeq [20] согласно общедоступному протоколу и набору утилит <https://github.com/knights-lab/SHOGUN>. Определение таксонов микроорганизмов и оценка их относительной численности проводились на базе маркерных генов с использованием программы MetaPhlAn4 [1]. Последующий анализ метагеномных данных проводился с использованием пакетов программ microbiome программной среды R (<https://www.r-project.org/>). Индексы альфа – разнообразия рассчитывали в пакете программ vegan



бактериального резистом фекалий в группах ТБ до и ТБ после по сравнению с группой контроль ($p < 0,0001$) (рис. 1 А-В). При этом двухмесячный курс химиотерапии ТБ не оказывал значительного негативного влияния на разнообразие генов резистентности в кишечнике, значимой разницы между группами ТБ до и ТБ после не было ($p > 0,05$) (рис. 1 А-В). Анализ главных компонент (РСА) вариабельности генов антибиотикорезистентности показал, что резистом фекалий обеих групп больных ТБ значительно отличается и содержит отличный набор генов устойчивости от группы контроль (рис. 1 Г). РСА отделил больных ТБ от здорового контроля как вдоль первой оси компонент (first Principal Component – PC1), так и второй (PC2). PC1 объяснял наибольшее количество вариаций (46,9%), тогда как PC2 – 6,4%. Эти данные свидетельствуют об отличиях между резистомом фекалий больных ТБ и здорового контроля. Четкое разделение по главным компонентам вариабельности предполагает, что туберкулезный процесс оказывает значительное влияние на структуру резистом фекалий.

Общая характеристика генов антибиотикорезистентности в бактериальном сообществе фекалий участников групп ТБ и контроля.

Классификация генов антибиотикорезистентности по химической структуре антибиотика позволила сгруппировать аннотированные гены устойчивости в 21 класс антибактериальных препаратов (рис. 2).

Самыми распространенными генами во всех трех группах (контроль, ТБ до, ТБ после) были гены устойчивости к тетрациклинам (рис. 2), с процентным содержанием ARGs – 47,2%, 30,7% и 32% соответственно. Вторым по распространенности подтипом ARG в группе контроль были гены устойчивости к линкозамидам (22,6%), третью позицию занимали аминогликозиды (5,4%). В группе ТБ вторую позицию занимали также линкозамиды в группе ТБ до – 11,4%, в группе ТБ – 9,4%, а вот третьими по частоте были уже фторхинолоны – 9,1% и 9,9% соответственно (рис. 2). В дополнение к вышесказанному, гены устойчивости к аминогликозидам, бета-лактамам и макролидам также были хорошо распространены в микробиоме фекалий трех исследуемых групп. Важно отметить, что резистом фекалий пациентов в группе ТБ до демонстрирует значительное обогащение микробного сообщества фекалий генами антибиотикорезистентности (рис. 2). Обогащение ARGs микробного сообщества фекалий в группе ТБ до свидетельствует об увеличении в микробиоме кишечника бактериальных таксонов, аккумулирующих в себе широкий спектр генов резистентности. Данное предположение подтверждается нашей ранней работой, в которой было показано, что структура микробиома фекалий больных с впервые выявленным туберкулезом легких, не получавших лечения, отличается от микробного сообщества здорового контроля существенным уве-

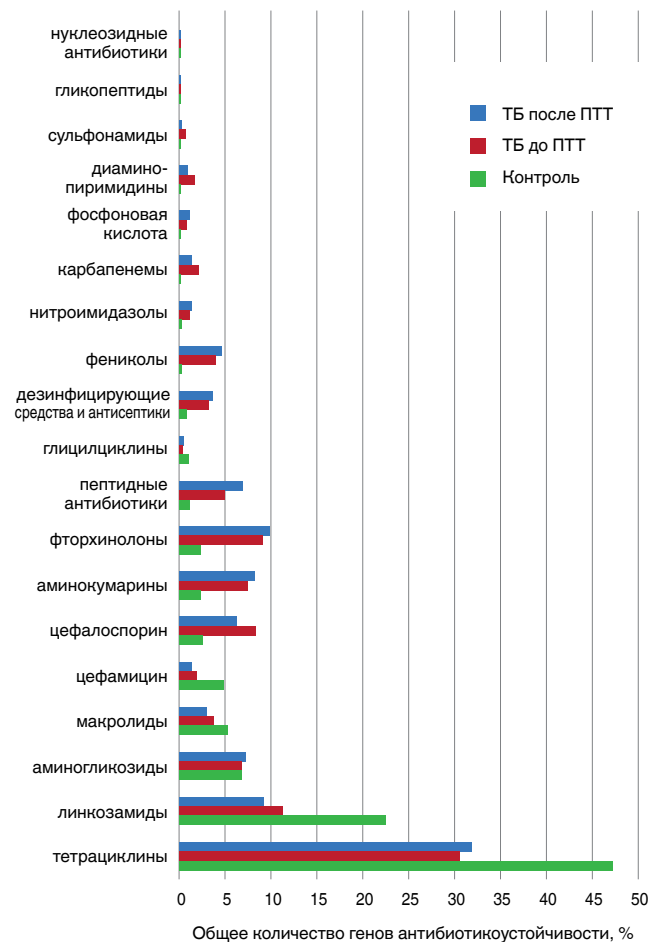


Рис. 2. Гены устойчивости к 19 классам антибиотиков в кишечном микробиоме контрольной группы и больных ТБ до и после химиотерапии

Fig. 2. Antibiotic resistance genes to 19 classes of antibiotics in the gut microbiome of controls and TB patients before and after chemotherapy

личением численности представителей филумов *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* и снижением доли *Bacteroidetes* [25]. Схожие изменения в таксономическом составе микробного сообщества фекалий при ТБ также представлены в других исследованиях [8, 24, 26].

Сравнительный анализ резистомов фекалий пациентов групп ТБ до и ТБ после не выявил статистически значимых различий (рис. 2, $p > 0,05$). Обе группы характеризовались схожим распределением ARGs к ключевым антибактериальным препаратам (рис. 2, 3). Так, представленность генов антибиотикорезистентности к фторхинолонам и аминогликозидам, применяемым для лечения ТБ, не показала статистически значимых отличий между группами ТБ ($p > 0,05$). Следует отметить, что устойчивость кишечных бактерий к фторхинолонам (моксифлоксацин, левофлоксацин) преимущественно обусловлена активным выведением этих препаратов через специализированные белковые помпы – эффлюкс-ные насосы (например, *MdtK* (ARO:3001327), *MdtE* (ARO:3000795), *emrR* (ARO:3000516)) (рис. 3), а не

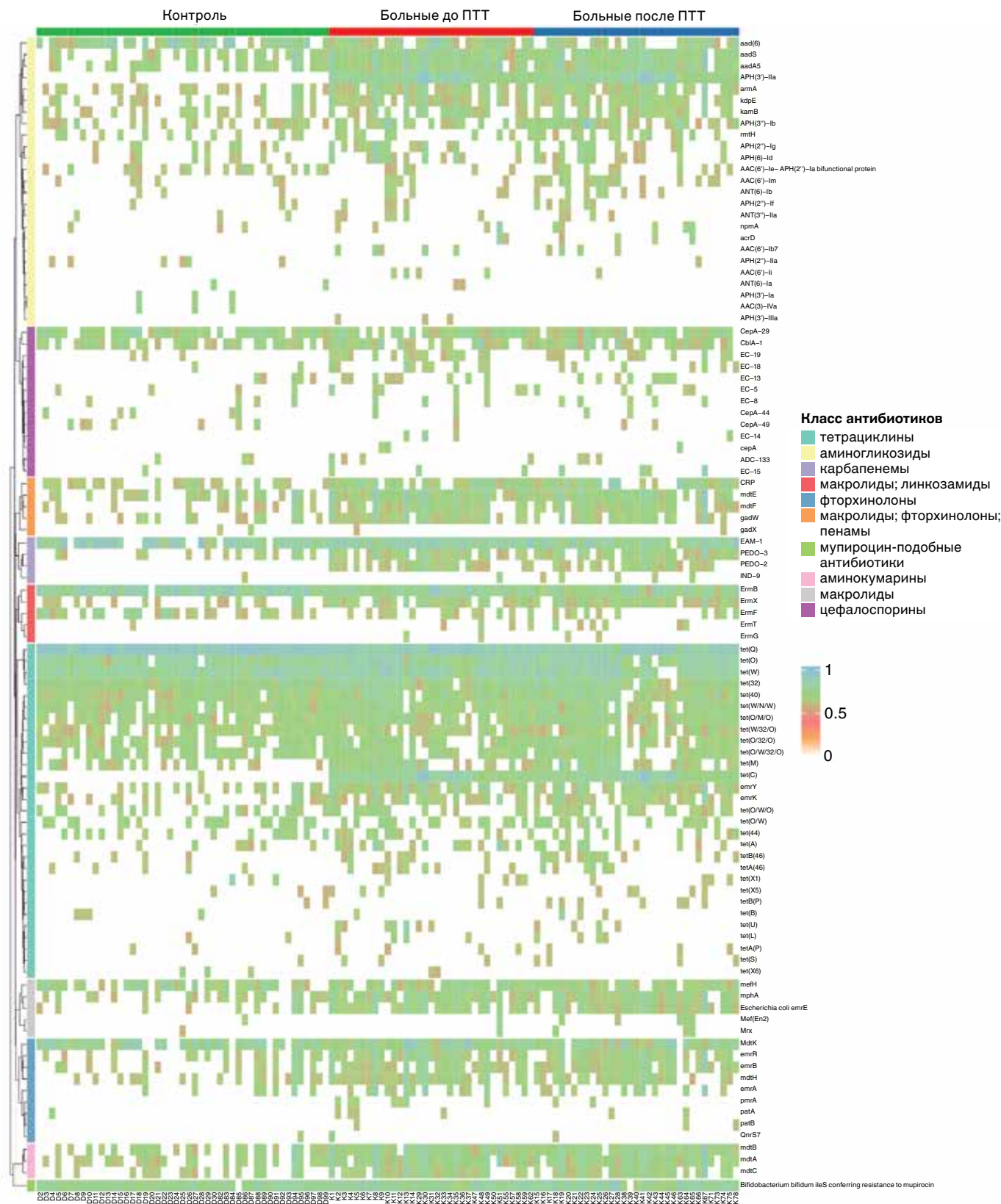


Рис. 3. Тепловая карта распределения генов устойчивости к противомикробным препаратам в контрольной группе и у больных ТБ до и после химиотерапии. Генетические детерминанты устойчивости сгруппированы в соответствии с классами антимикробных препаратов, которые обозначены разными цветами. Относительное содержание генов антибиотикоустойчивости (ARGs) в диапазоне от 0 до 1 обозначено градиентом цвета от желтого к голубому

Fig. 3. Heatmap illustrating the distribution of ARGs in controls and TB patients before and after chemotherapy. Genetic determinants of resistance are grouped according to their corresponding antimicrobial classes, which are color-coded. The relative abundance of ARGs, ranging from 0 to 1, is represented by a color gradient from yellow to blue.

с изменением целевой мишени антибиотика. Устойчивость к антибиотикам из группы аминогликозидов также широко распространена среди кишечных бактерий и в основном обусловлена ферментативной инактивацией антибиотика бактериальными ферментами, гены которых активно передаются посредством горизонтального переноса (например, *aadA5* (ARO:3002605), *APH(3')-IIa* (ARO:3002644) и др.) (рис. 3). Использование аминогликозидов, таких как канамицин и амикацин, для лечения ТБ не оказывает существенного влияния на состав бактериального сообщества фекалий у пациентов. В группе ТБ после наблюдается лишь незначительное увеличение количества генов устойчивости к аминогликозидам (7,3%) по сравнению с группой ТБ до (6,8%) ($p = 0,74$) (рис.2).

Также был проведен поиск генов устойчивости к бедаквилину, линезолиду и деламаиду в резистоме фекалий пациентов с ТБ. Однако ввиду отсутствия информации о соответствующих мутациях или генах в наших метагеномных данных либо вследствие их крайне низкой распространенности информация о них не представлена. Применение рифампицина для лечения лекарственно-чувствительного ТБ способствует увеличению количества мутантного гена *rpoB* (*Bado_rpoB_RIF*) у бактерий рода *Bifidobacterium* в микробном сообществе фекалий пациентов группы ТБ после (4,2%) против (2,4%) в группе ТБ до, $p < 0,01$).

Таким образом, резистом фекалий как здоровых доноров, так и пациентов с ТБ содержит широкий спектр генов устойчивости к антибактериальным препаратам, что еще раз подтверждает эволюционную стратегию микроорганизмов в аккумуляции в своем геноме многочисленных генетических детерминант устойчивости, способствующих адаптации и выживанию в кишечной среде.

Классификация генов антибиотикостойчивости по механизму резистентности показала, что основным механизмом устойчивости бактерий, населяющих кишечник здорового контроля, были механизмы защиты мишени антибиотика (49% против 25,6% в группе ТБ до, $p < 0,001$, и 26,8% в группе ТБ после, $p < 0,0001$) и изменение мишени действия антибиотика (23,3% в контроле против 15,2% и 15,1% в группе ТБ до и после соответственно, $p > 0,21$) (рис. 4). В то время как в группах пациентов с ТБ основным механизмом резистентности было выведение антибиотика (antibiotic efflux) (41,3% в группе ТБ до, 42,9% в группе ТБ после и 12,3% в контрольной группе, $p < 0,00001$).

Бактерии-носители генов антибиотикорезистентности в бактериальном сообществе фекалий участников групп ТБ и контроля. Далее мы оценили, какие бактериальные таксоны являются основным резервуаром генов антибиотикостойчивости. На рис. 5 представлены диаграммы, характеризующие вклад топовых родов бактерий в структуру резистома фекалий.

Центральным хранилищем генов антибиотикорезистентности в микробных сообществах фекалий трех анализируемых групп были представители родов *Bacteroides*, *Streptococcus* и *Escherichia* (рис. 5 А-В). Однако важно отметить, что основную долю генов устойчивости в бактериальном сообществе фекалий больных ТБ формировали гены, аннотированные в *Escherichia* (26,4% в группе ТБ до и 24,7% в группе ТБ после), тогда как резистом фекалий группы контроля образовывали представители *Bacteroides* (41,6%, $p < 0,00001$). Структура резистома фекалий контроля сформирована в основном генами, аннотированными в геномах бактерий родов *Bacteroides* (41,6%), *Streptococcus* (12%), *Escherichia* (6,2%), *Lactobacillus* (4,9%), *Staphylococcus* (3,8%) и др. (рис. 5 А). Ключевыми носителями генов резистентности в фекалиях больных ТБ являются представители родов *Escherichia*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Vibrio*, *Klebsiella*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas* и др. (рис. 5 Б, В). Так, доля всех аннотированных нами генов антибиотикорезистентности в бактериях рода *Escherichia* составляет 26,4% и 24,7% в резистоме фекалий больных ТБ до и ТБ после, соответственно ($p > 0,05$). Далее по убыванию в группе ТБ до основным резервуаром генов устойчивости являются *Bacteroides* (13,8%), *Streptococcus* (9,1%), *Lactobacillus* (5,2%), *Vibrio* (4,7%), *Klebsiella* (4,6%), *Enterococcus* (2,9%) и др. В группе ТБ после ука-

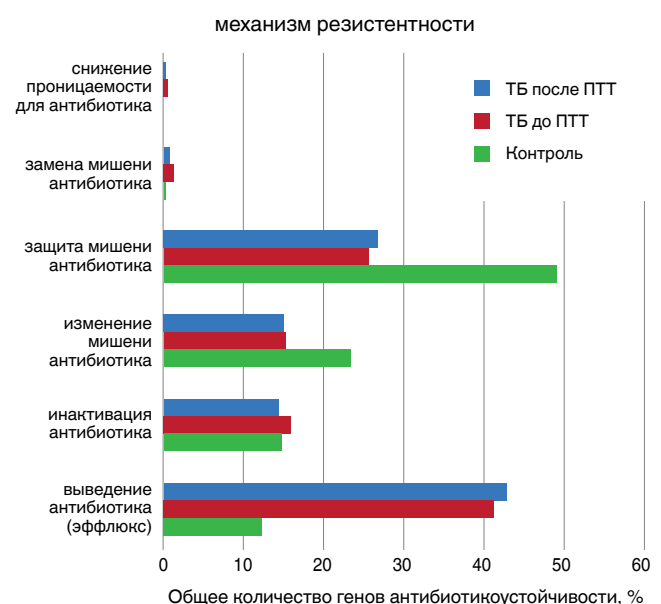


Рис. 4. Представленность генов антибиотикостойчивости по механизму резистентности в кишечном микробиоме контрольной группы и больных ТБ до и после химиотерапии

Fig. 4. Abundance of antibiotic resistance genes by resistance mechanism in the gut microbiome of the control group and TB patients before and after chemotherapy

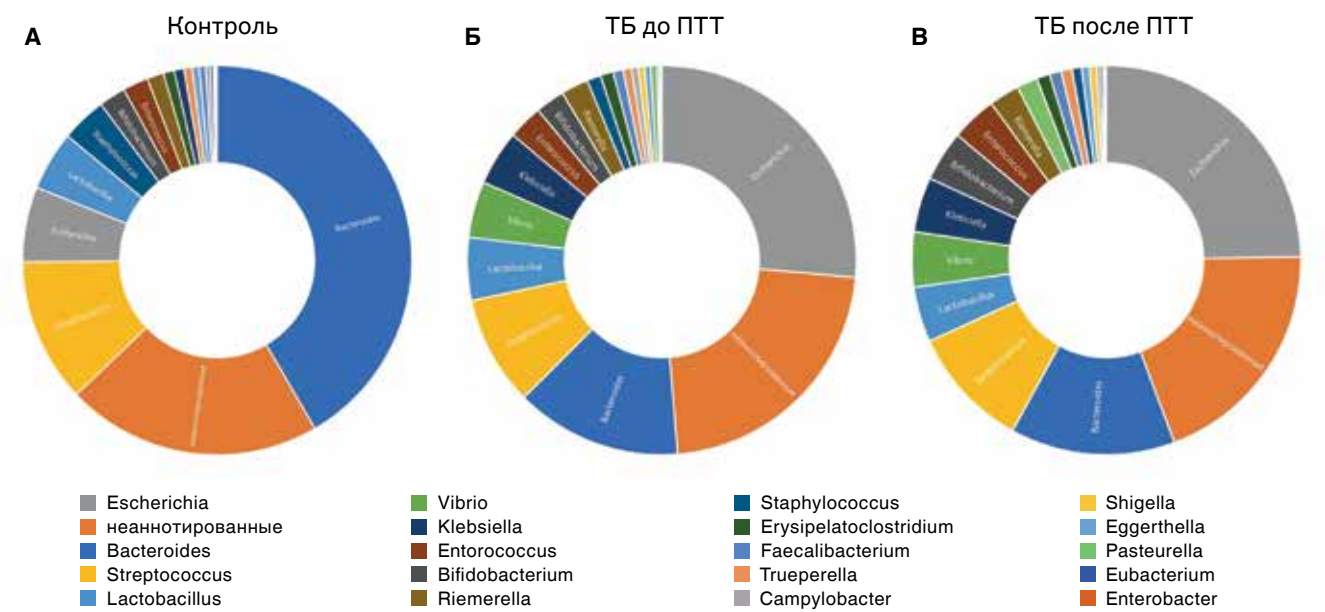


Рис. 5. Основные бактериальные таксоны-носители генов антибиотикорезистентности в кишечном микробиоме (на уровне рода): контрольной группы (А) и больных ТБ до (Б) и после химиотерапии (В)
Fig. 5. Main bacterial taxa carrying antibiotic resistance genes in the gut microbiome at the genus level: the control group (A), TB patients before chemotherapy (D), and TB patients after chemotherapy (C)

занные выше бактериальные таксоны содержали в 13,7%, 10,2%, 4,6%, 4,6%, 4,5% и 3,8% генов устойчивости, соответственно ($p>0,05$) (рис. 5 Б, В).

Попарное сравнение представленности генов антибиотикорезистентности в микробном сообществе фекалий участников групп ТБ. Учитывая, что фекальные пробы от пациентов с туберкулезом являются парными образцами (до и после 2 месячной ПТТ), был проведен непараметрический статистический тест для оценки влияния ПТТ на кишечную микрофлору и для дифференциации представленных генов устойчивости. Для этого был

использован Т-критерий Вилкоксона для сравнения двух (связанных) выборок. Парное сравнение метагеномных данных позволило выявить 7 дифференциально представленных генов, количество которых статистически значимо изменилось под влиянием ПТТ ($p<0,05$) (табл.1).

Представленность четырех генов антибиотикорезистентности (*pmrA* (ARO:3000822), *Bado_rpoB_RIF* (ARO:3004480), *npmA* (ARO:3002665) и *AAC(6’)-Ib7* (ARO:3002578)) увеличилась в микробном сообществе фекалий в группе ТБ после. Тогда как количество генов *APH(6)-Id*

Таблица 1. Гены антибиотикорезистентности, дифференциально представленные в микробиоме больных туберкулезом до и после противотуберкулезной терапии

Table 1. Antibiotic resistance genes are differentially represented in the microbiome of tuberculosis patients before and after anti-tuberculosis therapy

Регистрационный номер гена в базах данных GenBank и CARD	Ген	Бактериальный таксон	Количество генов устойчивости в группах больных ТБ, абс. (%)		p-значение
			до лечения	после лечения	
AAK99679.1 (ARO:3000822)	<i>pmrA</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> R6	2 (0)	7 (0,1)	0,02
WP_041777404.1 (ARO:3004480)	<i>Bado_rpoB_RIF</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	207 (1,6)	828 (7,7)	0,03
BAF80809.1 (ARO:3002665)	<i>npmA</i>	<i>Escherichia coli</i>	5 (0)	36 (0,3)	0,03
AKN19287.1 (ARO:3002578)	<i>AAC(6’)-Ib7</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (0)	73 (0,7)	0,04
AAC23556.1 (ARO:3002660)	<i>APH(6)-Id</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	301 (2,4)	88 (0,8)	0,04
BAG75524.1 (ARO:3003954)	<i>efmA</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	30 (0,2)	4 (0)	0,04
CAA79727.1 (ARO:3000191)	<i>tet(Q)</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	12079 (95,7)	9759 (90,4)	0,04

Примечание: p – уровень статистической значимости;
GenBank – база данных всех общедоступных последовательностей ДНК;
CARD – Полная база данных по устойчивости к антибиотикам.

Note: p – level of statistical significance;
GenBank – a database of all publicly available DNA sequences;
CARD – Comprehensive Antibiotic Resistance Database.

(ARO:3002660), *efmA* (ARO:3003954) и *tet(Q)* (ARO:3000191), наоборот, было выше в группе ТБ до и снизилось на фоне химиотерапии. Ген *pmrA* у *Streptococcus pneumoniae* R6 кодирует бактериальный мембранный транспортер PmrA, принадлежащий к семейству MFS (Major Facilitator Superfamily), участвующий в эффлюксе фторхинолонов [2]. Два других гена, *npmA* и *AAC(6')-Ib7*, обеспечивают устойчивость *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* к аминогликозидам и кодируют 16S рРНК-метилтрансферазу и аминогликозидацети́лтрансферазу, соответственно. Указанные гены могут располагаться на плазмидах и, следовательно, передаваться посредством горизонтального переноса генов [14, 22]. Кроме того, на фоне ПТТ наблюдается статистически значимое увеличение количества бактерий *Bifidobacterium adolescentis*, несущих мутации в гене *rpoB* (*Bado_rpoB_RIF*) (табл. 1). Мутации гена *rpoB* приводят к изменению функции белка β-субъединицы РНК-полимеразы, делая ее невосприимчивой к действию рифампицина и пептидных антибиотиков [13]. В то же время на фоне ПТТ отмечается уменьшение количества *Bacteroides fragilis*, несущих ген *tet(Q)*, белковый продукт которого защищает рибосому бактерии от действия тетрациклинов. Кроме того, двухмесячная ПТТ приводит к снижению количества кишечных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, несущих ген *APH(6)-Id*, который кодирует аминогликозидфосфотрансферазу и обеспечивает устойчивость к аминогликозидам. В микробном сообществе фекалий больных ТБ под действием ПТТ также наблюдается снижение количества бактерий *Enterococcus faecium*, несущих ген *efmA*, который кодирует MFS транспортер, обуславливая устойчивость к фторхинолонам и макролидам.

Микробное сообщество фекалий в группе больных ТБ, получавших два месяца разный режим ПТТ (для лекарственно-чувствительного ТБ, полнорезистентного ТБ, для ТБ с МЛУ), демонстрировало схожую картину: увеличение количества генов *pmrA*, *npmA*, *AAC(6')-Ib7* и *Bado_rpoB_RIF* и снижение *tet(Q)*, *efmA* и *APH(6)-Id*. Отсутствие четкой корреляции между определенными генами антибиотикорезистентности и конкретными режимами химиотерапии ТБ свидетельствует о наличии широкого спектра генетических детерминант устойчивости в кишечных бактериях ко многим противомикробным препаратам. Кроме того, отсутствие статистически значимых различий в распределении генов устойчивости между группами пациентов, получавшими различные режимы химиотерапии, может быть обусловлено как дизайном исследования, так и небольшим размером исследуемых выборок (снижение статистической мощности анализа).

Таким образом, на фоне длительной многокомпонентной противотуберкулезной терапии в микробном сообществе фекалий в группе ТБ происходит

статистически значимое увеличение представленности генов *pmrA*, *npmA*, *AAC(6')-Ib7* и мутантного гена *rpoB* (*Bado_rpoB_RIF*), которые дают преимущество их носителям в росте и размножении на фоне противотуберкулезной терапии.

Заключение

Микробное сообщество фекалий больных ТБ характеризуется увеличением разнообразия генов антибиотикорезистентности по сравнению с таковым здорового контроля. Наиболее распространенными в резистоме фекалий трех исследуемых групп являются гены устойчивости к тетрацикламам, линкозамидам, макролидам и аминогликозидам. Микробное сообщество фекалий у больных туберкулезом дополнительно обогащено генами резистентности к фторхинолонам, аминокумаринам, бета-лактамам и пептидным антибиотикам. Согласно полученным данным, основным резервуаром генов антибиотикорезистентности в здоровом кишечнике являются представители доминирующих филумов *Bacteroidota* (43%) и *Bacillota* (24,5%), а также в меньшей степени *Pseudomonadota* (7,7%) (рис. 6).

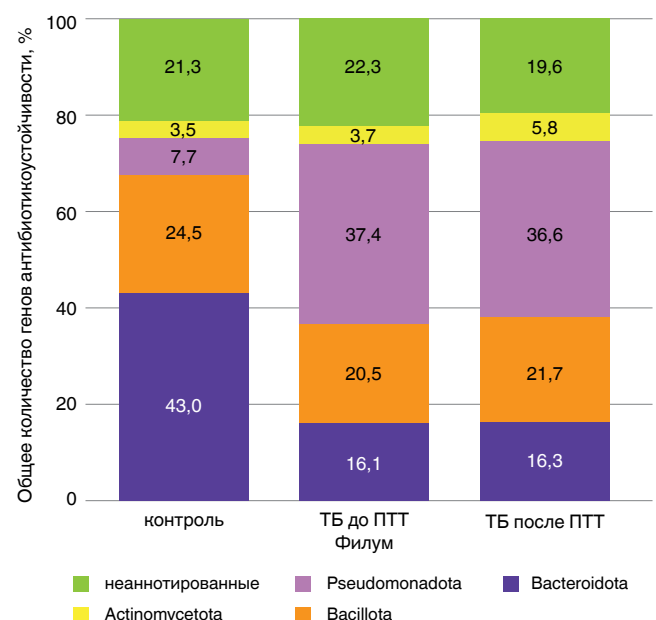


Рис. 6. Представленность генов антибиотикорезистентности в бактериальных таксонах трех анализируемых групп на уровне филума

Fig. 6. Abundance of antibiotic resistance genes in bacterial taxa across the three analyzed groups at the phylum level

Причем высокая представленность *Bacteroidota* в микробном сообществе фекалий у здоровых доноров коррелировала с высоким обилием генов резистентности у представителей рода *Bacteroides* (рис. 5А). Согласно многочисленным исследованиям, *Bacteroides* выступают центральным храни-

лицем генов устойчивости к противомикробным препаратам, причем основной вклад в генетику данных бактерий вносят различные мобильные генетические элементы [4, 16]. Так, преобладающий в наших образцах тетрациклинрезистентный ген *tetQ* часто распространяется посредством конъюгативных транспозонов (СТnDOT, СТn214) [18, 21]. Гены устойчивости к линкозамидам и макролидам, которые также широко представлены в резистоме фекалий всех исследуемых групп, часто располагаются на составных транспозонах, таких как Tn4351, Tn4551 и Tn4400, и опосредуют фенотип макролид–линкозамид–стрептограмин резистентности [16]. Поэтому неудивительно, что резистом здорового кишечника, в первую очередь, формируют представители филума *Bacteroidota* (рис. 6), несущие в себе разнообразные генетические элементы, придающие резистентность к целому ряду антибактериальных препаратов.

Структура резистома фекалий у пациентов с туберкулезом значительно отличается от таковой у здорового контроля. Основной вклад в резистом фекалий обеих групп ТБ вносят гены, аннотированные в *Pseudomonadota*, достигая 37,4% и 36,6% в группе больных до и после ПТТ соответственно (рис. 6). В основном, это бактерии родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio* и др. Второе место по распространенности занимают гены, аннотированные в бактериях филума *Bacillota* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Blautia*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Enterocloster*, *Enterococcus*,

Erysipelatoclostridium и др.), которые занимают 20,5% и 21,7% соответственно. Гены устойчивости, аннотированные в бактериях филума *Bacteroidota* (*Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Riemerella* и др.), занимают третье место по представленности в резистоме фекалий у больных ТБ (16,1% в группе больных до ПТТ и 16,3% в группе больных после ПТТ) (рис. 6). Такой значительный сдвиг в резистоме фекалий у больных ТБ не согласуется с классической структурой микробиома фекалий с преобладанием филумов *Bacteroidota* и *Bacillota*. Хотя бактерии семейства *Enterobacteriaceae* обычно занимают лишь небольшую долю микробного сообщества фекалий у взрослого человека, многочисленные исследования свидетельствуют об аккумуляции разнообразных генетических детерминант резистентности у представителей данного семейства [4, 12, 17]. В условиях многокомпонентной антибиотикотерапии это может способствовать отбору и распространению лекарственно-устойчивой патогенной флоры из представителей *Enterobacteriaceae*, что может негативно сказаться на эффективности лечения туберкулеза и способствовать развитию микст-инфекций [17]. Таким образом, микробное сообщество кишечника человека – это естественный резервуар генов антибиотикорезистентности, поддерживающий и передающий устойчивость между патогенными и симбиотическими видами бактерий. Основным резервуаром генов антибиотикоустойчивости в микробиоме кишечника у больных ТБ являются представители филума *Pseudomonadota*, в особенности бактерии семейства *Enterobacteriaceae*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 25-15-00133

Acknowledgments. This research was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 25-15-00133.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Blanco-Míguez A., Beghini F., Cumbo F., McIver L.J., Thompson K.N., Zolfo M., Manghi P., Dubois L., Huang K.D., Thomas A.M., Nickols W.A., Piccinno G., Piperni E., Puncocchar M., Valles-Colomer M., Tett A., Giordano F., Davies R., Wolf J., Berry S.E., Spector T.D., Franzosa E.A., Pasolli E., Asnicar F., Huttenhower C., Segata N. Extending and improving metagenomic taxonomic profiling with uncharacterized species using MetaPhlAn 4 // *Nat Biotechnol.* – 2023. – Vol. 41, № 11. – P. 1633-1644. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01688-w>
2. Brenwald N.P., Appelbaum P., Davies T., Gill M.J. Evidence for efflux pumps, other than PmrA, associated with fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* // *Clin Microbiol Infect.* – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 140-143. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00482.x>
3. Chen S., Zhou Y., Chen Y., Gu J. fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor // *Bioinformatics.* – 2018. – Vol. 34, № 17. – P. i884-i890. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty560>
4. Crits-Christoph A., Hallowell H.A., Koutouvalis K., Suez J. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome // *Gut Microbes.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 2055944. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2055944>
1. Blanco-Míguez A., Beghini F., Cumbo F., McIver L.J., Thompson K.N., Zolfo M., Manghi P., Dubois L., Huang K.D., Thomas A.M., Nickols W.A., Piccinno G., Piperni E., Puncocchar M., Valles-Colomer M., Tett A., Giordano F., Davies R., Wolf J., Berry S.E., Spector T.D., Franzosa E.A., Pasolli E., Asnicar F., Huttenhower C., Segata N. Extending and improving metagenomic taxonomic profiling with uncharacterized species using MetaPhlAn 4 // *Nat Biotechnol.* – 2023. – Vol. 41, № 11. – P. 1633-1644. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01688-w>
2. Brenwald N.P., Appelbaum P., Davies T., Gill M.J. Evidence for efflux pumps, other than PmrA, associated with fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* // *Clin Microbiol Infect.* – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 140-143. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00482.x>
3. Chen S., Zhou Y., Chen Y., Gu J. fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor // *Bioinformatics.* – 2018. – Vol. 34, № 17. – P. i884-i890. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty560>
4. Crits-Christoph A., Hallowell H.A., Koutouvalis K., Suez J. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome // *Gut Microbes.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 2055944. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2055944>

5. Dahl K.H., Sundsfjord A. Transferable vanB2 Tn5382-containing elements in fecal streptococcal strains from veal calves // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 8. – P. 2579-2583. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.8.2579-2583.2003>
6. Graham M., Ballard S.A., Grabsch E.A., Johnson P.D., Grayson M.L. High rates of fecal carriage of nonenterococcal vanB in both children and adults // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 1195-1197. <https://doi.org/10.1128/AAC.00531-07>
7. Hall J.P.J., Brockhurst M.A., Harrison E. Sampling the mobile gene pool: innovation via horizontal gene transfer in bacteria // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2017. – Vol. 372, № 1735. – P. 20160424. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0424>
8. Han M., Wang X., Zhang J., Su L., Ishaq H.M., Li D., Cui J., Zhao H., Yang F. Gut bacterial and fungal dysbiosis in tuberculosis patients // *BMC Microbiol.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 141. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03275-8>
9. Howden B.P., Holt K.E., Lam M.M., Seemann T., Ballard S., Coombs G.W., Tong S.Y., Grayson M.L., Johnson P.D., Stinear T.P. Genomic insights to control the emergence of vancomycin-resistant enterococci // *mBio.* – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. e00412-e00413. <https://doi.org/10.1128/mBio.00412-13>
10. Hu Y., Yang X., Li J., Lv N., Liu F., Wu J., Lin I.Y., Wu N., Weimer B.C., Gao G.F., Liu Y., Zhu B. The Bacterial Mobile Resistome Transfer Network Connecting the Animal and Human Microbiomes // *Appl Environ Microbiol.* – 2016. – Vol. 82, № 22. – P. 6672-6681. <https://doi.org/10.1128/AEM.01802-16>
11. Launay A., Ballard S.A., Johnson P.D., Grayson M.L., Lambert T. Transfer of vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in the gut of gnotobiotic mice // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 3. – P. 1054-1062. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.3.1054-1062.2006>
12. Li X., Stokholm J., Brejnrod A., Vestergaard G.A., Russel J., Trivedi U., Thorsen J., Gupta S., Hjelmso M.H., Shah S.A., Rasmussen M.A., Bisgaard H., Sorensen S.J. The infant gut resistome associates with *E. coli*, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition // *Cell Host Microbe.* – 2021. – Vol. 29, № 6. – P. 975-987. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.017>
13. Lokesh D., Parkesh R., Kammara R. Bifidobacterium adolescentis is intrinsically resistant to antitubercular drugs // *Sci Rep.* – 2018. – № 8. – P. 11897. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30429-2>
14. Ramirez M.S., Nikolaidis N., Tolmasky M.E. Rise and dissemination of aminoglycoside resistance: the aac(6)-Ib paradigm // *Front Microbiol.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 121. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00121>
15. Smillie C.S., Smith M.B., Friedman J., Cordero O.X., David L.A., Alm E.J. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome // *Nature.* – 2011. – Vol. 480, № 7376. – P. 241-244. <https://doi.org/10.1038/nature10571>
16. Smith C.J., Tribble G.D., Bayley D.P. Genetic elements of *Bacteroides* species: a moving story // *Plasmid.* – 1998. – Vol. 40, № 1. – P. 12-29. <https://doi.org/10.1006/plas.1998.1347>
17. Sommer M.O.A., Dantas G., Church G.M. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora // *Science.* – 2009. – Vol. 325, № 5944. – P. 1128-1131. <https://doi.org/10.1126/science.1176950>
18. Stevens A.M., Shoemaker N.B., Li L.Y., Salyers A.A. Tetracycline regulation of genes on *Bacteroides* conjugative transposons // *J Bacteriol.* – 1993. – Vol. 175, № 19. – P. 6134-6141. <https://doi.org/10.1128/jb.175.19.6134-6141.1993>
19. Stinear T.P., Olden D.C., Johnson P.D., Davies J.K., Grayson M.L. Enterococcal vanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357, № 9259. – P. 855-856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04206-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04206-9)
20. Tatusova T., Ciufu S., Fedorov B., O'Neill K., Tolstoy I. RefSeq microbial genomes database: new representation and annotation strategy // *Nucleic Acids Res.* – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. D553-D559. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1274>
21. Vineis J.H., Reznikoff W.S., Antonopoulos D.A., Koval J., Chang E., Fallon B.R., Paul B.G., Morrison H.G., Sogin M.L. A novel conjugative transposon carrying an autonomously amplified plasmid // *mBio.* – 2024. – Vol. 15, № 2. – P. e0278723. <https://doi.org/10.1128/mbio.02787-23>
22. Wachino J., Shibayama K., Kurokawa H., Kimura K., Yamane K., Suzuki S., Shibata N., Ike Y., Arakawa Y. Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated *Escherichia coli* strain resistant to structurally diverse aminoglycosides // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, № 12. – P. 4401-4409. doi: 10.1128/AAC.00926-07
5. Dahl K.H., Sundsfjord A. Transferable vanB2 Tn5382-containing elements in fecal streptococcal strains from veal calves // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 8. – P. 2579-2583. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.8.2579-2583.2003>
6. Graham M., Ballard S.A., Grabsch E.A., Johnson P.D., Grayson M.L. High rates of fecal carriage of nonenterococcal vanB in both children and adults // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 1195-1197. <https://doi.org/10.1128/AAC.00531-07>
7. Hall J.P.J., Brockhurst M.A., Harrison E. Sampling the mobile gene pool: innovation via horizontal gene transfer in bacteria // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2017. – Vol. 372, № 1735. – P. 20160424. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0424>
8. Han M., Wang X., Zhang J., Su L., Ishaq H.M., Li D., Cui J., Zhao H., Yang F. Gut bacterial and fungal dysbiosis in tuberculosis patients // *BMC Microbiol.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 141. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03275-8>
9. Howden B.P., Holt K.E., Lam M.M., Seemann T., Ballard S., Coombs G.W., Tong S.Y., Grayson M.L., Johnson P.D., Stinear T.P. Genomic insights to control the emergence of vancomycin-resistant enterococci // *mBio.* – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. e00412-e00413. <https://doi.org/10.1128/mBio.00412-13>
10. Hu Y., Yang X., Li J., Lv N., Liu F., Wu J., Lin I.Y., Wu N., Weimer B.C., Gao G.F., Liu Y., Zhu B. The Bacterial Mobile Resistome Transfer Network Connecting the Animal and Human Microbiomes // *Appl Environ Microbiol.* – 2016. – Vol. 82, № 22. – P. 6672-6681. <https://doi.org/10.1128/AEM.01802-16>
11. Launay A., Ballard S.A., Johnson P.D., Grayson M.L., Lambert T. Transfer of vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in the gut of gnotobiotic mice // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 3. – P. 1054-1062. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.3.1054-1062.2006>
12. Li X., Stokholm J., Brejnrod A., Vestergaard G.A., Russel J., Trivedi U., Thorsen J., Gupta S., Hjelmso M.H., Shah S.A., Rasmussen M.A., Bisgaard H., Sorensen S.J. The infant gut resistome associates with *E. coli*, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition // *Cell Host Microbe.* – 2021. – Vol. 29, № 6. – P. 975-987. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.017>
13. Lokesh D., Parkesh R., Kammara R. Bifidobacterium adolescentis is intrinsically resistant to antitubercular drugs // *Sci Rep.* – 2018. – № 8. – P. 11897. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30429-2>
14. Ramirez M.S., Nikolaidis N., Tolmasky M.E. Rise and dissemination of aminoglycoside resistance: the aac(6)-Ib paradigm // *Front Microbiol.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 121. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00121>
15. Smillie C.S., Smith M.B., Friedman J., Cordero O.X., David L.A., Alm E.J. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome // *Nature.* – 2011. – Vol. 480, № 7376. – P. 241-244. <https://doi.org/10.1038/nature10571>
16. Smith C.J., Tribble G.D., Bayley D.P. Genetic elements of *Bacteroides* species: a moving story // *Plasmid.* – 1998. – Vol. 40, № 1. – P. 12-29. <https://doi.org/10.1006/plas.1998.1347>
17. Sommer M.O.A., Dantas G., Church G.M. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora // *Science.* – 2009. – Vol. 325, № 5944. – P. 1128-1131. <https://doi.org/10.1126/science.1176950>
18. Stevens A.M., Shoemaker N.B., Li L.Y., Salyers A.A. Tetracycline regulation of genes on *Bacteroides* conjugative transposons // *J Bacteriol.* – 1993. – Vol. 175, № 19. – P. 6134-6141. <https://doi.org/10.1128/jb.175.19.6134-6141.1993>
19. Stinear T.P., Olden D.C., Johnson P.D., Davies J.K., Grayson M.L. Enterococcal vanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357, № 9259. – P. 855-856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04206-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04206-9)
20. Tatusova T., Ciufu S., Fedorov B., O'Neill K., Tolstoy I. RefSeq microbial genomes database: new representation and annotation strategy // *Nucleic Acids Res.* – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. D553-D559. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1274>
21. Vineis J.H., Reznikoff W.S., Antonopoulos D.A., Koval J., Chang E., Fallon B.R., Paul B.G., Morrison H.G., Sogin M.L. A novel conjugative transposon carrying an autonomously amplified plasmid // *mBio.* – 2024. – Vol. 15, № 2. – P. e0278723. <https://doi.org/10.1128/mbio.02787-23>
22. Wachino J., Shibayama K., Kurokawa H., Kimura K., Yamane K., Suzuki S., Shibata N., Ike Y., Arakawa Y. Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated *Escherichia coli* strain resistant to structurally diverse aminoglycosides // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, № 12. – P. 4401-4409. doi: 10.1128/AAC.00926-07

23. Wingett S.W., Andrews S. FastQ Screen: A tool for multi-genome mapping and quality control // F1000Res. – 2018. – № 7. – P. 1338. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15931.2>
24. Wiperman M.F., Bhattarai S.K., Vorkas C.K., Maringati V.S., Taur Y., Mathurin L., McAulay K., Vilbrun S.C., Francois D., Bean J., Walsh K.F., Nathan C., Fitzgerald D.W., Glickman M.S., Bucci V. Gastrointestinal microbiota composition predicts peripheral inflammatory state during treatment of human tuberculosis // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1141. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21475-y>
25. Yunusbaeva M., Borodina L., Terentyeva D., Bogdanova A., Zakirova A., Bulatov S., Altinbaev R., Bilalov F., Yunusbayev B. Excess fermentation and lactic acidosis as detrimental functions of the gut microbes in treatment-naïve TB patients // Front Cell Infect Microbiol. – 2024. – № 14. – P. 1331521. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1331521>
26. Yu Z., Shen X., Wang A., Hu C., Chen J. The gut microbiome: A line of defense against tuberculosis development // Front Cell Infect Microbiol. – 2023. – № 13. – P. 1149679. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1149679>
23. Wingett S.W., Andrews S. FastQ Screen: A tool for multi-genome mapping and quality control // F1000Res. – 2018. – № 7. – P. 1338. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15931.2>
24. Wiperman M.F., Bhattarai S.K., Vorkas C.K., Maringati V.S., Taur Y., Mathurin L., McAulay K., Vilbrun S.C., Francois D., Bean J., Walsh K.F., Nathan C., Fitzgerald D.W., Glickman M.S., Bucci V. Gastrointestinal microbiota composition predicts peripheral inflammatory state during treatment of human tuberculosis // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1141. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21475-y>
25. Yunusbaeva M., Borodina L., Terentyeva D., Bogdanova A., Zakirova A., Bulatov S., Altinbaev R., Bilalov F., Yunusbayev B. Excess fermentation and lactic acidosis as detrimental functions of the gut microbes in treatment-naïve TB patients // Front Cell Infect Microbiol. – 2024. – № 14. – P. 1331521. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1331521>
26. Yu Z., Shen X., Wang A., Hu C., Chen J. The gut microbiome: A line of defense against tuberculosis development // Front Cell Infect Microbiol. – 2023. – № 13. – P. 1149679. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1149679>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4
Тел. +7(812) 775-75-55

Юнусбаева Миляуша Мусиевна

К. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной геномики
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-7729-7699>

Юнусбаева Алия Баязитовна

Инженер-исследователь, бакалавр ФГАОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения»
E-mail: aliya_yunusbayeva@mail.ru

Сабирова Дина Мизхатовна

Лаборант-исследователь лаборатории функциональной геномики
E-mail: dinya.sabirova@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-5354-8139>

Юнусбаев Баязит Булатович

К.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной геномики, старший научный сотрудник кафедры генетики и биотехнологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
E-mail: yunusbb@inbox.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6035-8763>

ГБУЗ «Республиканский клинический фтизиопульмонологический центр»
450080, г. Уфа, ул. С. Агиша, д. 4
Тел. +7 (347) 228-45-14

Бородина Лилия Явдатовна

Врач-фтизиатр высшей категории
E-mail: liliboro@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Ministry of Health of the Russian Federation
2-4 Ligovsky pr., St. Petersburg, 191036
Tel: +7(812) 775-75-55

Milyausha M. Yunusbaeva

PhD, Leading Researcher,
Laboratory of Functional Genomics
Email: milyausha_ufa@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-7729-7699>

Aliya B. Yunusbayeva

Research Engineer, Bachelor's degree from the Saint Petersburg State University of Aerospace Instrumentation
Email: aliya_yunusbayeva@mail.ru

Dina M. Sabirova

Laboratory Research Assistant,
Laboratory of Functional Genomics
Email: dinya.sabirova@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-5354-8139>

Bayazit B. Yunusbayev

PhD, Leading Researcher,
Laboratory of Functional Genomics;
Senior Researcher, Department of Genetics and Biotechnology, St. Petersburg State University
Email: yunusbb@inbox.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6035-8763>

Republican Clinical Phthisiopulmonology Center
4 S. Agisha St., Ufa, 450080
Tel: +7 (347) 228-45-14

Liliya Y. Borodina

Phthisiologist of the Highest Category
Email: liliboro@mail.ru

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
университет ИТМО»
197101, г. Санкт-Петербург,
Кронверкский проспект, д. 49, литер. А
Тел. + 7 (812) 480-04-80

Ряховский Сергей Сергеевич

Аспирант

E-mail: gshock00160@gmail.com

ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии» РАН
117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А
Тел. + 7 (495) 334-70-00

Алтынбаев Радик Шамсутдинович

Инженер лаборатории нейрофизиологии обучения

E-mail: neuroplast@ihna.ru

ITMO University

49, lit. A, Kronverksky Pr., St. Petersburg, 197101

Tel. + 7 (812) 480-04-80

Sergei S. Ryakhovsky

PhD Student

Email: gshock00160@gmail.com

Institute of Higher Nervous Activity
and Neurophysiology,

Russian Academy of Sciences

5A Butlerova St., Moscow, 117485

Tel. + 7 (495) 334-70-00

Radick S. Altinbaev

Engineer,

Laboratory of Neurophysiology

Email: neuroplast@ihna.ru

Поступила 16.09.2025

Submitted as of 16.09.2025



Эффективность химиотерапии туберкулеза с включением тиюреидоиминометилпиридиния перхлората у пациентов с коморбидной патологией

С.В. СМЕРДИН^{1,2}, М.В. ВЕРШИНИНА^{1,2}, М.А. ПЛЕХАНОВА^{1,2}, О.С. ИЛЬИНА¹, Е.С. НИКИТИНА¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Московская область, г. Мытищи, РФ

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности включения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трп) в химиотерапию туберкулеза с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) у пациентов при наличии сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 108 пациентов 18 лет и старше, получавших Трп в интенсивную фазу химиотерапии (ХТ) туберкулеза (ТБ) легких с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ. Вторую группу наблюдения составили 63 пациента, начавших интенсивную фазу противотуберкулезной терапии без включения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората. Оценка эффективности лечения проводилась через 2, 4 и 6 месяцев после начала химиотерапии по трем критериям: купирование клинических проявлений, положительная рентгенологическая динамика, прекращение бактериовыделения. Для оценки коморбидности рассчитывался индекс коморбидности Charlson.

Результаты. Разделение пациентов на подгруппы по величине индекса коморбидности продемонстрировало зависимость от него эффективности лечения ТБ по общепринятым критериям. Пациенты с более высоким коморбидным индексом позже достигали улучшения при лечении ТБ. Сохранение бактериовыделения было характерно для пациентов при полиморбидной патологии и наркотической и алкогольной зависимости, а также при сахарном диабете.

Заключение. Оценка эффективности противотуберкулезных препаратов у коморбидных пациентов является сложной задачей, учитывая это, необходимо прогнозировать их взаимовлияние. В нашем исследовании изучались особенности применения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората для лечения ТБ у коморбидных пациентов. Этот препарат уже успешно используется в условиях реальной практики. Полученные в этом исследовании данные также свидетельствуют о высокой эффективности режимов химиотерапии с его включением и у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ возбудителя, нежелательные реакции, препарат тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трп).

Для цитирования: Смердин С.В., Вершинина М.В., Плеханова М.А., Ильина О.С., Никитина Е.С. Эффективность химиотерапии туберкулеза с включением тиюреидоиминометилпиридиния перхлората у пациентов с коморбидной патологией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 39–46. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-39-46>

Efficacy of Tuberculosis Chemotherapy Containing Thioureidoiminomethylpyridinium Perchlorate in Patients with Comorbidities

S.V. SMERDIN^{1,2}, M.V. VERSHININA^{1,2}, M.A. PLEKHANOVA^{1,2}, O.S. ILYINA¹, E.S. NIKITINA¹

¹ Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Mytishchi, Russia;

² M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia.

ABSTRACT

The objective: to evaluate the efficacy of incorporating thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp) into the chemotherapy regimen for multidrug-resistant, pre-extensively drug-resistant and extensively drug-resistant (MDR, pre-XDR, and XDR) tuberculosis (TB) in patients with comorbidities.

Materials and Methods. This retrospective study included 108 patients aged 18 years and older who received Tpp during the intensive phase of chemotherapy for pulmonary MDR-TB, pre-XDR, and XDR-TB. The second group consisted of 63 patients who started the intensive phase of anti-tuberculosis therapy without the inclusion of thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate. Treatment efficacy was evaluated at 2, 4, and 6 months after initiation of chemotherapy based on three criteria: resolution of clinical symptoms, positive radiological dynamics, and cessation of bacterial excretion. Comorbidity was assessed using the Charlson Comorbidity Index.

Results. Subgroup analysis based on the comorbidity index demonstrated that TB treatment efficacy assessed by standard criteria depended on the index value. Patients with a higher comorbidity index score achieved clinical improvement at a later stage. Persistent bacterial excretion was typical for patients with multimorbidity, substance and alcohol use, as well as diabetes mellitus.

Conclusion. Evaluating the efficacy of TB drugs in patients with comorbidities remains a challenging task; therefore, it is essential to predict potential drug-to-drug interaction. This study investigated the specific aspects of using thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate for TB treatment in this complex patient population. While this drug is already successfully used in real-world clinical practice, the data obtained in this study further demonstrate high efficacy of Tpp-containing regimens, even in the presence of comorbidities.

Keywords: tuberculosis, MDR, pre-XDR, XDR-TB, adverse drug reactions, thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp).

Fir citation: Smerdin S. V., Vershinina M. V., Plekhanova M. A., Ilyina O. S., Nikitina E. S. Efficacy of tuberculosis chemotherapy containing thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate in patients with comorbidities. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 39–46. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-39-46>

Для корреспонденции:

Вершинина Мария Вячеславовна
E-mail: mver@yandex.ru

Correspondence:

Maria V. Vershinina
Email: mver@yandex.ru

Введение

Снижение заболеваемости туберкулезом, зафиксированное за последние годы как в России, так и во всем мире, не уменьшило настороженности медицинского сообщества по отношению к этому заболеванию в связи с катастрофическим ростом частоты лекарственной устойчивости возбудителя [9]. Большие надежды возлагаются на появление новых противотуберкулезных препаратов, а также на предупреждение увеличения частоты лекарственной устойчивости МБТ к уже используемым препаратам. Одним из таких препаратов является тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр), разработанный отечественной компанией АО «Фармсинтез», который уже более 10 лет успешно используется в схемах химиотерапии туберкулеза с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, преШЛУ и ШЛУ) [2, 6, 8].

В настоящее время не вызывает сомнения, что лечение туберкулеза должно соответствовать принципам персонализированной медицины, при этом важным параметром являются коморбидные состояния пациента [7]. Под коморбидностью понимают сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени [1]. Наибольшее внимание уделяется исследованию коморбидности туберкулеза и ВИЧ-инфекции [6, 8]. В последнее время возрастает интерес к различным аспектам коморбидности туберкулеза и терапевтической патологии [3, 4]. Особый интерес представляет изучение эффективности противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза у пациентов с различными видами коморбидной патологии.

Цель исследования

Оценка эффективности включения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в химиоте-

рапию туберкулеза с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) у пациентов при наличии сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы

В рамках наблюдательного, ретроспективного, одноцентрового исследования из электронных индивидуальных регистрационных карт ГБУЗ МО «МОКПТД» за период с 2018 по 2020 гг. были извлечены анонимные данные пациентов с туберкулезом легких, начавших интенсивную фазу химиотерапии. Критерии включения: наличие информированного добровольного согласия на обработку персональных данных; мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет; диагноз туберкулез легких с МЛУ, пре-ШЛУ либо ШЛУ возбудителя, подтвержденный любыми бактериологическими или молекулярно-генетическими методами. Критерии невключения: генерализованный туберкулез; хирургическое лечение туберкулеза; злокачественные новообразования любой локализации; ВИЧ-инфекция; беременность и период лактации.

Основную группу (ОГ) составили 108 пациентов, у которых в начале интенсивной фазы лечения схема противотуберкулезной терапии включала Трр в суточной дозе 400 мг. Группу сравнения (ГС) составили 63 пациента, начавших интенсивную фазу противотуберкулезной терапии без включения в схему Трр. Обследование и лечение пациентов осуществлялось в соответствии с действующей версии клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых». Оценка эффективности лечения проводилась через 2, 4 и 6 месяцев после начала химиотерапии по следующим критериям: купирование клинических проявлений, включающих симптомы интоксикации и/или проявления бронхолегочного синдрома; положительная рентгенологическая динамика, в том числе закрытие полостей распада; прекращение бактериовыделения. Обработка полученных данных проводилась методом «per protocol»,

согласно которому данные пациентов, выбывших из исследования по любым причинам, не включались в итоговый статистический анализ.

Оценка коморбидности проводилась путем регистрации у пациентов коморбидных состояний по данным медицинской документации и результатам обследования с дальнейшим расчетом индекса коморбидности Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI). Индекс коморбидности включает 17 категорий, каждая из которых имеет весовой коэффициент от 1 до 6 баллов в зависимости от степени влияния на прогноз. Суммарный балл коррелирует с 10-летней выживаемостью пациентов: 0 баллов – минимальный риск, 1-2 балла – низкий риск, 3-4 балла – умеренный риск, 5 и более баллов – высокий риск.

Статистический анализ проводился путем расчета абсолютных и относительных частот признаков. Оценка значимости различий для качественных признаков проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона, при размерах выборок менее 5 наблюдений использовалась поправка на правдоподобие. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился в ПО IBM SPSS Statistics for Windows v.27.0.

Результаты исследования

Основную группу (ОГ) составили 108 пациентов (70 (64,8%) мужчин и 38 (35,2%) женщин), группу сравнения (ГС) – 63 пациента (43 (68,2%) мужчины и 20 (31,8%) женщин). В обеих группах преобладали пациенты среднего возраста (45-59 лет). Группы

были сопоставимы как по полу ($p_{\chi^2}=0,647$), так и по возрасту ($p_{\chi^2}=0,564$).

Наиболее частыми клиническими формами туберкулеза были инфильтративный туберкулез легких (45,4% и 44,4% в группах ОГ и ГС соответственно) и диссеминированный туберкулез легких (29,6% и 41,3% соответственно). Преобладали в ОГ и ГС пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких (59,3% и 71,4%), МЛУ ТБ был у 55,5% и у 68,3% пациентов, пре-ШЛУ ТБ – у 38% и 25,4%, ШЛУ ТБ в обеих группах регистрировался в единичных случаях. Каких-либо значимых различий в характеристиках туберкулезного процесса у пациентов сравниваемых групп получено не было.

Анализ частоты встречаемости коморбидной патологии в группах представлен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в ОГ было статистически значимо больше пациентов с недостаточностью питания и с употреблением наркотических веществ. По частоте иной сопутствующей патологии различий между группами не было. При оценке индекса коморбидности Charlson в обеих группах наблюдения преобладали пациенты с низким и умеренным риском влияния на 10-летнюю выживаемость (рис. 1). Статистически значимых различий между группами не отмечено.

Через 6 месяцев после начала химиотерапии для анализа эффективности были доступны данные 72 пациентов ОГ и 50 пациентов ГС (66,7% и 79,4% от числа исходно включенных пациентов соответственно). В обеих группах причиной выбывания пациентов из исследования было прерывание курса

Таблица 1. Частота встречаемости коморбидной патологии и привычных интоксикаций в группах наблюдения
Table 1. Prevalence of comorbidities and substance use in the study groups

Коморбидная патология	ОГ n=108		ГС n=63		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Недостаточность питания	43	39,8	13	20,6	6,924	0,009
Патология органа зрения	4	3,7	3	4,8	0,111	0,739
Болезни опорно-двигательного аппарата	4	3,7	4	6,3	0,603	0,438
Неврологическая патология	10	9,3	7	11,1	0,150	0,699
Болезни почек	8	7,4	5	7,9	0,016	0,901
Болезни печени	7	6,5	4	6,3	0,001	0,973
Болезни желудочно-кишечного тракта	15	13,9	13	20,6	1,293	0,256
Болезни эндокринной системы	20	18,5	10	18,8	0,195	0,660
Патология дыхательной системы (помимо ТБ)	27	25,0	15	23,8	0,031	0,862
Заболевания сердечно-сосудистой системы	21	19,4	13	20,6	0,035	0,852
Употребление наркотических веществ	15	13,9	2	3,2	5,967	0,015
Злоупотребление алкоголем	44	40,8	26	41,3	0,005	0,946
Курение более 10 пачка-лет	89	82,4	50	79,4	0,240	0,625

Примечание: статистически значимые различия ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом
Note: Statistically significant differences ($p < 0.05$) are shown in semi-bold.

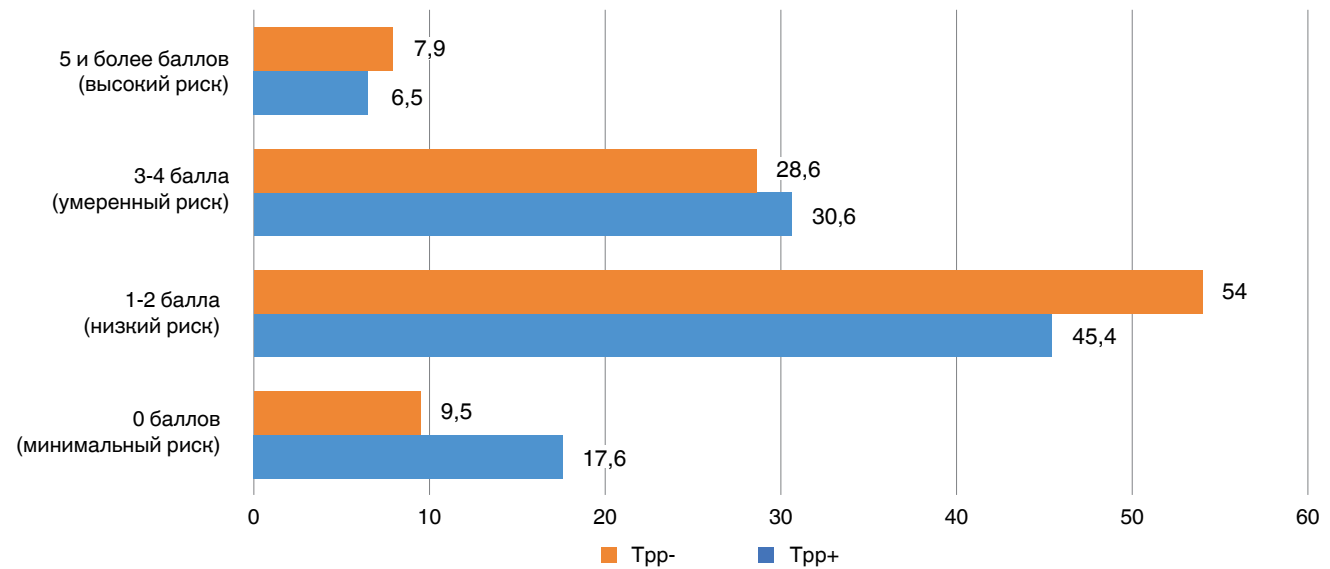


Рис. 1. Оценка индекса коморбидности Charlson в группах наблюдения (%)
Fig. 1. Charlson Comorbidity Index assessment in the study groups (%)

Таблица 2. Причины выбывания пациентов из исследования за 6 месяцев наблюдения
Table 2. Reasons for patient drop-out during the 6-month follow-up period

Причины выбывания	ОГ n=108		ГС n=63		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Отмена Трр из-за нежелательных реакций	10	9,2	-	-	-	-
Прерывание курса химиотерапии ТБ	11	10,1	6	9,5	0,020	0,889
Выбыли из-под наблюдения	12	11,1	6	9,5	0,108	0,743
Смерть от туберкулеза	1	0,9	0	0	-	-
Смерть от других причин	2	1,8	1	1,5	0,016	0,899

химиотерапии вследствие отказа от лечения либо самовольный уход из стационара и потеря дальнейшего наблюдения (табл. 2).

Через 2 месяца от начала химиотерапии у 10 пациентов ОГ был отменен Трр из-за развития нежелательных реакций. В соответствии с протоколом исследования результаты этих пациентов были исключены из дальнейшего анализа. Результаты сравнительной оценки эффективности химиотерапии в группах приведены в табл. 3.

В ОГ и ГС через 6 месяцев ХТ клинические симптомы ТБ были купированы у 93% и 92% пациентов соответственно, у 84,7% и 86,0% достигнуто прекращение бактериовыделения (метод посева) и у 70,8% и 74,0% была положительная рентгенологическая динамика. В ОГ по сравнению с ГС через 2 месяца ХТ отмечалось более быстрое купирование клинических симптомов (63,8% против 40,0%, $p_{\chi^2} = 0,010$). В этот же период положительная рентгенологическая динамика была достигнута у большего числа пациентов в ГС по сравнению с ОГ (34,0% против 18,0%, $p_{\chi^2} = 0,046$). Через 4 и 6 месяцев эффективность ХТ была сопоставимой между группами по всем сравниваемым критериям.

Таблица 3. Оценка эффективности химиотерапии в группах наблюдения, абс. (%)
Table 3. Chemotherapy efficacy assessment in the study groups, abs. (%)

Критерии эффективности	ОГ n=72			ГС n=50		
	2 мес.	4 мес.	6 мес.	2 мес.	4 мес.	6 мес.
Купирование клинических симптомов	46 (63,8)	57 (79,1)	67 (93,0)	20 (40,0)	39 (78,0)	46 (92,0)
Положительная рентгенологическая динамика, в том числе закрытие полостей распада	13 (18,0)	38 (52,7)	51 (70,8)	17 (34,0)	25 (50,0)	37 (74,0)
Прекращение бактериовыделения (метод посева)	32 (44,4)	53 (73,6)	61 (84,7)	25 (50,0)	34 (68,0)	43 (86,0)

Примечание: статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами выделены полужирным шрифтом.
Note: Statistically significant differences ($p < 0.05$) between the groups are shown in semi-bold.

Таблица 4. Эффективность ХТ ТБ в ОГ по критериям с учетом индекса коморбидности пациентов
Table 4. TB chemotherapy efficacy in the main study group by criteria adjusted for the patients' comorbidity index

Срок ХТ	Индекс коморбидности	Всего <i>n</i>	абс. (%)		
			Купирование клинических симптомов	Положительная рентгенологическая динамика	Прекращение бактериовыделения
2 мес.	0 баллов	9	9 (100,0)	6 (66,7)	8 (88,8)
	1-2 балла	35	20 (57,1)	4 (11,4)	13 (37,1)
	3-4 балла	23	16 (69,5)	2 (8,7)	8 (34,7)
	5 и более баллов	5	1 (20,00)	1 (20,00)	3 (60,0)
	<i>p</i> χ ²		= 0,017	<0,001	= 0,026
4 мес.	0 баллов	9	9 (100,0)	9 (100,0)	9 (100,0)
	1-2 балла	35	30 (85,7)	18 (51,4)	22 (62,8)
	3-4 балла	23	17 (73,9)	9 (39,1)	18 (78,2)
	5 и более баллов	5	2 (40,0)	2 (40,0)	4 (80,0)
	<i>p</i> (χ ²)		= 0,035	= 0,018	= 0,129
6 мес.	0 баллов 9	9	9 (100,0)	9 (100,0)	9 (100,0)
	1-2 балла	35	35 (100,0)	22 (62,8)	28 (80,0)
	3-4 балла	23	21 (91,3)	16 (69,5)	20 (86,9)
	5 и более баллов	5	2 (40,0)	4 (80,0)	4 (80,0)
	<i>p</i> (χ ²)		<0,001	= 0,172	= 0,494

Примечание: статистически значимые значения (*p* < 0,05) выделены полужирным шрифтом.
Note: Statistically significant values (*p* < 0.05) are shown in semi-bold.

Для более полной оценки эффективности ХТ с включением Трр было проведено сравнение результатов лечения с учетом коморбидности. Пациенты были разделены на 4 подгруппы в зависимости от величины индекса коморбидности. Оценка результатов лечения также включала анализ по каждому критерию эффективности через 2, 4 и 6 месяцев химиотерапии (табл. 4).

Через 2 месяца ХТ для каждого критерия эффективности были получены статистически значимые различия между пациентами с различной коморбидностью. Купирование клинических симптомов наблюдалось у 100% пациентов с индексом коморбидности 0 баллов и только у 20% пациентов с индексом коморбидности 5 и более баллов. Сопоставимые результаты были получены при оценке критериев рентгенологической динамики и прекращения бактериовыделения.

Через 4 месяца ХТ сохранялись статистически значимые различия между пациентами с разным индексом коморбидности при оценке эффективности ХТ по критериям «купирование клинической симптоматики» и «положительная рентгенологическая динамика», но уже отсутствовали различия в отношении критерия «прекращение бактериовыделения».

Через 6 месяцев ХТ у пациентов с разными индексами коморбидности не было значимых различий

в эффективности лечения по критериям рентгенологической динамики и бактериовыделения, но сохранялись таковые по критерию «купирование клинических симптомов».

Для уточнения вклада отдельных видов сопутствующей патологии в результаты лечения ТБ была определена структура коморбидной патологии у пациентов, не достигших критериев эффективности через 6 месяцев наблюдения (рис. 2).

Как видно на рис. 2, сохранение клинической симптоматики ассоциировалось с сопутствующими заболеваниями дыхательной системы, чаще всего с ХОБЛ, которая возникала у пациентов со стажем курения более 10 пачка-лет (80% случаев). Возможно предположить, что наличие общих симптомов при ТБ и ХОБЛ, таких как одышка и кашель, не позволяет оценить вклад ТБ в их существование и эффективность лечения туберкулеза легких по критерию «купирование клинических симптомов». Второй по частоте группой заболеваний у пациентов с сохраняющимися симптомами явилась неврологическая патология (60% случаев), при этом чаще всего у пациентов наблюдались различные варианты соматоформных расстройств, для которых характерны жалобы на слабость, плохое самочувствие и нехватку воздуха. У пациентов с недостаточно быстрой рентгенологической динамикой наблюдалась схожая структура коморбидной пато-

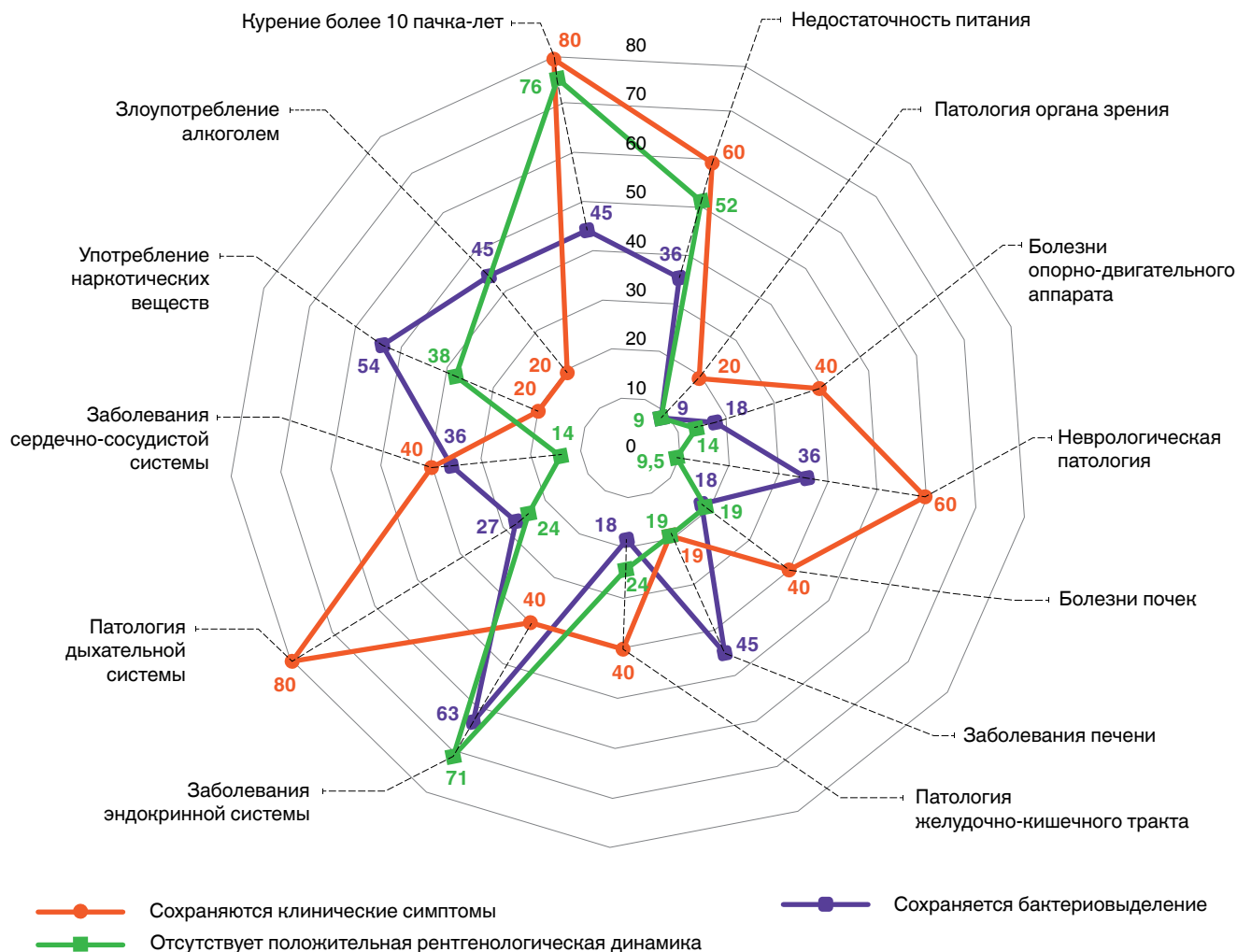


Рис. 2. Структура коморбидной патологии у пациентов, не достигших критериев эффективности через 6 месяцев наблюдения (%)
Fig. 2. Comorbidity profile in patients who did not achieve efficacy criteria after 6 months of follow-up (%)

логии (курение и ХОБЛ), однако неврологическая патология у таких пациентов отмечалась реже (14% случаев).
Сохранение бактериовыделения через 6 месяцев химиотерапии было зарегистрировано у 15% пациентов и ассоциировалось с наибольшим количеством сопутствующих состояний, прежде всего сахарным диабетом (70% случаев) и наличием алкогольной и наркотической зависимостей (45% и 54% случаев соответственно), которые проявлялись поражением различных органов и систем.

Заключение и обсуждение

С современной точки зрения коморбидная патология представляет собой результат сложного взаимодействия патологических процессов, влияющий на результаты диагностических методов, изменяющий привычную клиническую картину и, несомненно, требующий особого внимания при выборе методов лечения [1]. Сочетание ТБ и хро-

нических неинфекционных заболеваний занимает особое место, поскольку результат лечения ТБ при этом зависит как от характеристик возбудителя, так и особенностей течения сопутствующего заболевания, которое может даже симулировать неблагоприятное течение ТБ, как, например, ХОБЛ, изменять клиническое проявление, снижать информативность диагностических тестов, ухудшать прогноз ТБ и сопутствующих заболеваний [3].
Оценка эффективности противотуберкулезных препаратов у коморбидных пациентов является сложной задачей, учитывая это, необходимо прогнозировать их взаимовлияние [4]. В нашем исследовании изучались особенности применения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората для лечения ТБ у коморбидных пациентов. Этот препарат уже успешно используется в условиях реальной практики. Полученные в этом исследовании данные также свидетельствуют о высокой эффективности режимов химиотерапии с его включением и у коморбидных пациентов.

Разделение пациентов на подгруппы по величине индекса коморбидности продемонстрировало зависимость от него эффективность лечения ТБ по общепринятым критериям. Пациенты с более высоким коморбидным индексом позже достигали улучшения при лечении ТБ. При этом клиническая симптоматика, характерная для интоксикационного и бронхолегочного синдромов, сохранялась у них даже через шесть месяцев ХТ. Это не всегда являлось признаком неэффективного лечения ТБ, поскольку у них имелась ХОБЛ, симптомы которой практически совпадают с про-

явлениями бронхолегочного синдрома при туберкулезе. Отсутствие должной клинической динамики в ряде случаев могло быть также объяснено наличием соматоформных расстройств с характерным разнообразием жалоб, затрудняющих диагностику интоксикационного и бронхолегочного синдромов. Сохранение бактериовыделения через шесть месяцев ХТ ассоциировалось с тяжелой полиморбидной патологией на фоне наркотической и алкогольной зависимостей, а также с эндокринной патологией (прежде всего сахарным диабетом).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н. и соавт. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 3, № 3. – С. 3996. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3996>
2. Ершова Е.С., Турик А.Л., Павлова М.В., Ревякин Е.А. Эффективность и безопасность комбинированных режимов химиотерапии туберкулеза с включением препарата Перхлорзон. Методы прогнозирования, профилактики и устранения нежелательных явлений // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 43-53. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-4-43-53>
3. Моисеева М.В., Мордык А.В., Багишева Н.В. Коморбидный пациент фтизиатра, пульмонолога и кардиолога: в фокусе качество жизни // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 32-37. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-32-37>
4. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Захарова И.Н., Пискунова О.А. Коморбидные состояния во фтизиатрии – основы междисциплинарного взаимодействия педиатров и фтизиатров (обзор литературы и комментарий) // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 19. – С. 178-186. <https://doi.org/10.21518/ms2024-412>
5. Старшинова А.А., Беляева Е.Н., Кудрявцев И.В. и др. Особенности возбудителя и эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза // Трансляционная медицина. – 2024. – Т. 11, № 5. – С. 398-406. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-398-406>
6. Стрыгин А.В., Кляусов А.С., Доценко А.М., Стрыгина А.О., Морковин Е.И. Влияние перхлорона и антител к гамма-интерферону и гликопротеину cd4 на состояние иммунной системы больных с ВИЧ и ассоциированным туберкулезом легких // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 42-46. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-2\(62\)-42-46](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-2(62)-42-46)
7. Хромова П.А., Синьков В.В., Савилов Е.Д. Персонализированный подход как основа будущей диагностики туберкулеза (обзор литературы) // Acta biomedica scientifica. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 127-137. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.17>
8. Шувалова Е.В., Пантелеев А.М., Дайновец А.В., Удальцова Е.Н. Оценка безопасности применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлорзон) в схеме терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 69-74. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-69-74>
9. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/363752> [Accessed 27.09.2025]
10. Verboven L., Calders T., Callens S., Black J., Maartens G., Dooley K.E., Potgieter S., Warren R.M., Laukens K., Van Rie A. A treatment recommender clinical decision support system for personalized medicine: method development and proof-of-concept for drug resistant tuberculosis // BMC Med Inform Decis Mak. – 2022. – Т. 22, № 1. – P. 56. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01790-0>

REFERENCES

1. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., et.al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3996>. EDN: AVZLPJ
2. Ershova E.S., Turik A.L., Pavlova M.V., Revjakin E.A. The effectiveness and the safety of combined tuberculosis treatment regimens using the drug perchloron. Methods of forecasting, prevention and elimination of adverse events. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2021;9(4):43-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-4-43-53>
3. Moiseeva M.V., Mordyk A.V., Bagisheva N.V., et.al. A co-morbid patient of a phthisiologist, pulmonologist and cardiologist: focus on quality of life. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(6):32-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-32-37>
4. Ovsyankina ES, Panova LV, Zakharova IN, Piskunova OA. Comorbid conditions in phthisiology: The basis of interdisciplinary collaboration between pediatricians and phthisiologists (literature review and commentaries). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(19):178-186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-412>
5. Starshinova A.A., Belyaeva E.N., Kudryavtsev I.V., et.al. Features of the pathogen and efficacy of drug-resistant tuberculosis treatment. *Translational Medicine*. 2024;11(5):398-406. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-398-406>
6. Strygin A.V., Klyausov A.S., Dotsenko A.M., Strygina A.O., Morkovin E.I. Effects of perchloron and antibodies against human gamma-interferon and CD4 glycoprotein on the immune system of HIV-infected patients with associated pulmonary tuberculosis. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2017; vol. 14 no.2, pp. 42-46. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-2\(62\)-42-46](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-2(62)-42-46)
7. Khromova P.A., Sinkov V.V., Savilov E.D. Personalized approach as a basis for the future diagnosis of tuberculosis (Literature Review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(3):127-137. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.17>
8. Shuvalova E.V., Panteleev A.M., Daynovets A.V., Udaltsova E.N. Safety assessment of the use of thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozone) in the treatment of drug-resistant tuberculosis in patients with HIV infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2023; 12 (1): 69–74. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-69-74> (in Russ.)
9. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/363752> [Accessed 27.09.2025]
10. Verboven L., Calders T., Callens S., Black J., Maartens G., Dooley K.E., Potgieter S., Warren R.M., Laukens K., Van Rie A. A treatment recommender clinical decision support system for personalized medicine: method development and proof-of-concept for drug resistant tuberculosis // BMC Med Inform Decis Mak. – 2022. – Т. 22, № 1. – P. 56. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01790-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»
141132, Россия, Московская область, г. Мытищи,
п. Здравница, ул. Дубки, д. 7
Тел. + 7(496) 588-41-29

Смердин Сергей Викторович

Д. м. н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой
фтизиатрии ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт»
им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Вершинина Мария Вячеславовна

Д. м. н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог, профессор
кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт»
им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mver@yandex.ru

Плеханова Мария Александровна

Д. м. н., заместитель главного врача по научной работе,
профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский клинический
институт им. М. Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

Ильина Ольга Сергеевна

Зав. клиникой № 2
E-mail: ilina_aleshino@mail.ru

Никитина Екатерина Сергеевна

Заместитель зав. клиникой № 2
E-mail: Ekaterina.nikitina0419@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary,
7 Dubki Str., Zdravnitsa, Mytishchi, Moscow region,
141132, Russia;
Tel. + 7(496) 588-41-29

Sergey V. Smerdin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Physician, Moscow Regional Clinical Tuberculosis
Dispensary; Head of the Department of Phthysiology,
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Maria V. Vershinina

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department
of Phthysiology, M.F. Vladimirsky Moscow
Regional Research Clinical Institute; Phthysilogist,
Pulmonologist
Email: mver@yandex.ru

Maria A. Plekhanova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief Physician
for Research; Professor of the Department of Phthysiology,
M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Olga S. Ilyina

Head of Clinic No. 2
Email: ilina_aleshino@mail.ru

Ekaterina S. Nikitina

Deputy Head of Clinic No. 2.
Email: Ekaterina.nikitina0419@yandex.ru

Поступила 02.03.2026

Submitted as of 02.03.2026



Коррекция гликемии – стратегическое направление для успешного лечения туберкулеза у больных при сочетании с сахарным диабетом

В.В. ТИНЬКОВА^{1,2}, О.В. ЛОВАЧЕВА¹, Д.О. ЧУРКИН¹, А.К. КАРАЕВА¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить причины, влияющие на дисгликемию у больных с сочетанием туберкулеза легких и сахарного диабета, определить эффективность контроля дисгликемии с учетом показателя вариабельности гликемии в течение суток.

Материалы и методы. В исследование включен 51 ВИЧ-негативный пациент с прогрессирующим течением туберкулеза и декомпенсированным сахарным диабетом 1-го или 2-го типа.

Результаты. Установлено, что ведущей причиной декомпенсации углеводного обмена у 98,0% больных является инфекционно-индуцированная дисгликемия на фоне активности туберкулезного процесса, нередко сочетающаяся с нарушениями диеты и самоконтроля, а также межлекарственным взаимодействием препаратов. Внедрение в клиническую практику дополнительного критерия – показателя суточной вариабельности гликемии позволило тщательно контролировать сахароснижающую терапию, достигнув стабилизации гликемического профиля в течение 3-8 недель. На этом фоне и при оптимизации противотуберкулезной терапии был получен положительный результат в лечении туберкулеза, подтвержденный положительной рентгенологической динамикой у 66,7% пациентов, а медиана прекращения бактериовыделения составила 2,2 месяца. Совместная курация пациента фтизиатром и эндокринологом с коррекцией дисгликемии является стратегическим направлением повышения эффективности лечения туберкулеза у данной категории пациентов.

Ключевые слова: туберкулез легких, сахарный диабет, дисгликемия, гликемический контроль, лекарственные взаимодействия, показатель вариабельности гликемии.

Для цитирования: Тинькова В.В., Ловачева О.В., Чуркин Д.О., Караева А.К. Коррекция гликемии – стратегическое направление для успешного лечения туберкулеза у больных при сочетании с сахарным диабетом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 48–55. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-48-55>

Glycemic Control: A Strategic Approach for Successful Tuberculosis Treatment in Patients with Comorbid Diabetes Mellitus

V.V. TINKOVA^{1,2}, O.V. LOVACHEVA¹, D.O. CHURKIN¹, A.K. KARAEVA¹

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify factors contributing to dysglycemia in patients with pulmonary tuberculosis and comorbid diabetes mellitus, and to assess the effectiveness of dysglycemia management based on the 24-hour glycemic variability.

Materials and methods. The study included 51 HIV-negative patients with advanced tuberculosis (TB) and decompensated type 1 or type 2 diabetes.

Results. Infection-induced dysglycemia driven by active TB was found to be the leading cause of glycemic decompensation in 98.0% of patients; this condition was frequently compounded by dietary non-compliance, poor self-monitoring, and drug-drug interactions. The introduction of the 24-hour glycemic variability as an additional clinical parameter enabled careful monitoring of glucose-lowering therapy resulting in glycemic profile stabilization within 3–8 weeks. Against this background, combined with the optimization of TB therapy, this approach yielded favorable TB treatment outcomes demonstrated by the radiographic improvements in 66.7% of patients, with the median time to sputum conversion of 2.2 months. Joint management by phthisiologists and endocrinologists combined with management of dysglycemia represents a strategic approach to enhancing TB treatment efficacy in this patient population.

Keywords: pulmonary tuberculosis, diabetes mellitus, dysglycemia, glycemic control, drug interactions, glycemic variability.

For citation: Tinkova V.V., Lovacheva O.V., Churkin D.O., Karaeva A.K. Glycemic control: a strategic approach for successful tuberculosis treatment in patients with comorbid diabetes mellitus. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 48–55. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-48-55>

Для корреспонденции:
Тинькова Валентина Вячеславовна
E-mail: tinkova_valentina@mail.ru

Correspondence:
Valentina V. Tinkova
Email: tinkova_valentina@mail.ru

Введение

Проблема лечения туберкулеза легких (ТБЛ) у больных сахарным диабетом (СД) сохраняет свою актуальность. По данным разных авторов, такое сочетание в структуре сопутствующей патологии у больных туберкулезом составляет от 5,1% до 22,0% [2, 7, 6, 9]. В исследованиях последних лет отмечено, что сочетание СД и ТБЛ – это не просто наличие двух разных заболеваний, а качественно новое клиническое состояние, реализованное синдромом взаимногоотягощения, где дисгликемия является ключевым патогенетическим звеном [10, 12, 14].

Значительные колебания уровня глюкозы в крови при СД являются причиной повышенной восприимчивости организма человека к инфекции. Взаимное отягощение проявляется формированием особенностей течения туберкулеза, такими как быстрое прогрессирование, высокая частота деструктивных, распространенных процессов, множественная лекарственная устойчивость МБТ и, как следствие, низкая эффективность лечения туберкулеза [3, 13, 15, 18]. К тому же есть данные, что гипергликемия напрямую снижает бактерицидную активность противотуберкулезных препаратов [19]. Традиционный подход, при котором фтизиатр фокусируется на подборе и проведении химиотерапии туберкулеза, а эндокринолог – на подборе сахароснижающей терапии, часто оказывается несостоятельным. Непонимание причин дисгликемии на фоне развития и лечения туберкулеза у данной категории пациентов ведет к прогрессированию ТБ.

Основным лабораторным маркером компенсации углеводного обмена является гликированный гемоглобин (HbA1c). Однако данный показатель отражает среднюю гликемию за длительный период, но не учитывает суточную вариабельность. При этом высокая вариабельность гликемии в течение суток может приводить к нормальным или близким к норме значениям HbA1c, а также к искажению оценки риска гипогликемических и гипергликемических состояний [1].

Выявление причин дисгликемии позволяет формировать индивидуальную лечебную тактику для каждого пациента. Коррекция дисгликемии это не вспомогательная, а стратегическая, приоритетная

задача, определяющая успех лечения туберкулеза, требующая не параллельного, а синергичного ведения пациента фтизиатром и эндокринологом. Вследствие такого подхода ежедневный мониторинг глюкозы крови и коррекция противотуберкулезной терапии становятся рутинными и обязательными действиями на период отработки стабильных показателей у сложных пациентов.

Цель исследования

Установить причины, влияющие на дисгликемию у больных с сочетанием ТБЛ и СД, определить эффективность контроля дисгликемии с учетом показателя вариабельности гликемии в течение суток.

Материалы и методы

В исследование включен 51 человек (группа ТБЛ+СД) с сочетанием туберкулеза легких и СД, пациенты проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в период с 2023–2025 гг. Средний возраст больных составил $48,7 \pm 4,5$ лет. Мужчин было 23/51 (45,1%), женщин – 28/51 (54,9%). Изучены клиничко-анамнестические данные, формы туберкулеза, рентгенологическая динамика туберкулеза, объем противотуберкулезной терапии, характер осложнений сахарного диабета, параметры гликемического контроля (HbA1c, гликемический профиль), объем сахароснижающей терапии. В качестве дополнительного маркера мы использовали показатель суточной вариабельности гликемии, который рассчитывался как разница между самым высоким и самым низким уровнем гликемии. Такой подход позволяет оптимизировать терапию и туберкулеза, и сахарного диабета за счет своевременного выявления гипер- и гипогликемий, в том числе бессимптомных, а также постпрандиальных пиков.

Все пациенты были отобраны для госпитализации в результате телемедицинских консультаций. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, прогрессирующее течение туберкулеза легких на фоне сахарного диабета, сложности с подбором противотуберкулезной терапии (ПТТ), наличие противопоказаний к использованию некоторых противотуберкулезных препара-

Таблица 1. Распределение пациентов группы ТБ+СД по клиническим формам туберкулеза легких и их дополнительные характеристики

Table 1. Distribution of patients with TB-DM comorbidity by clinical forms of pulmonary tuberculosis and their additional characteristics

Клинические формы ТБЛ	Всего		Наличие распада в легких		Двусторонний процесс		МБТ+ и/или ДНК МБТ+	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфильтративная	18	35,3	11	21,6	5	9,8	13	25,5
Диссеминированная	4	7,8	4	7,8	4	7,8	3	5,9
Туберкулема	15	29,4	11	21,6	2	3,9	14	27,5
Кавернозная + фиброзно-кавернозная	14	27,5	14	27,5	6	11,8	14	27,5
Итого	51	100,0	40	78,4	17	33,3	44	86,3

тов, неконтролируемое течение сахарного диабета. Критерии не включения: пациенты с ВИЧ-инфекцией, беременные и кормящие женщины. Всем им проводилось стандартное лабораторное и рентгенологическое обследование, консультации врачей-специалистов, в том числе врача-эндокринолога в соответствии с клиническими рекомендациями (КР) «Туберкулез у взрослых», актуальных на момент госпитализации.

Материалы исследования были статистически обработаны. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и ее статистический анализ, визуализация полученных результатов проводились в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2021. Полученные нами данные объединялись в вариационные ряды, проводился расчет средней арифметической величины (М) со средней ошибкой средней арифметической (m).

Распределение пациентов группы ТБЛ+СД по клиническим формам туберкулеза легких представлено в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что в группе ТБ+СД туберкулезный процесс был в 33% (17/51) случаев двусторонним, в 78,4% (40/51) – деструктивным. Наиболее частыми формами ТБЛ были инфильтративная, кавернозная+фиброзно-кавернозная, которые в сумме составили 62,8% (32/51). Высокая частота туберкулем – 29,4% (15/51) объясняется тем, что у пациентов с СД эта форма является частым вариантом исхода в стадии обратного развития других форм туберкулеза или их заживления.

У 44/51 (86,3%) пациентов выявлено наличие МБТ или ДНК МБТ в биологическом материале (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа) культуральными и/или молекулярно-генетическими методами. У 30/44 (68,1%) больных выявленные МБТ или ДНК МБТ имели лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам, спектр представлен на рис. 1. Множественная, пре-широкая и широкая лекарственная устойчивость МБТ выявлена у 24/51 (47,0%) пациентов, устойчивость МБТ к изониазиду при чувствительности к рифампицину была у 6/51 (11,8%).

У 11/51 (21,6%) пациентов регистрировались осложнения туберкулезного процесса (кровохарканье, дыхательная недостаточность). У 36/51 (70,5%) пациентов ТБЛ был выявлен при обращении с жалобами в лечебное учреждение, только у 7/51 (13,7%) – при профилактическом осмотре, еще у 8 – при обследовании по поводу контакта с больным туберкулезом.

В группе ТБЛ+СД у 33/51 (64,7%) пациентов установлен сахарный диабет 2 типа, у 18/51 (35,3%) – сахарный диабет 1 типа. Принимая во внимание различия в ключевых механизмах патогенеза, течения и подходах к медикаментозной терапии пациентов с различными типами диабета, мы объединили их в общую группу, фиксируя лишь синдром «дисгликемия», что позволило выработать единый подход к курации пациентов с ТБЛ+СД. Установлено, из 51 пациента с ТБЛ+СД одновременно оба заболевания были выявлены у 5 (9,8%), длительность СД до выявления ТБЛ составила 1-5 лет у 18 (35,3%), более 5 лет до 10 лет включитель-

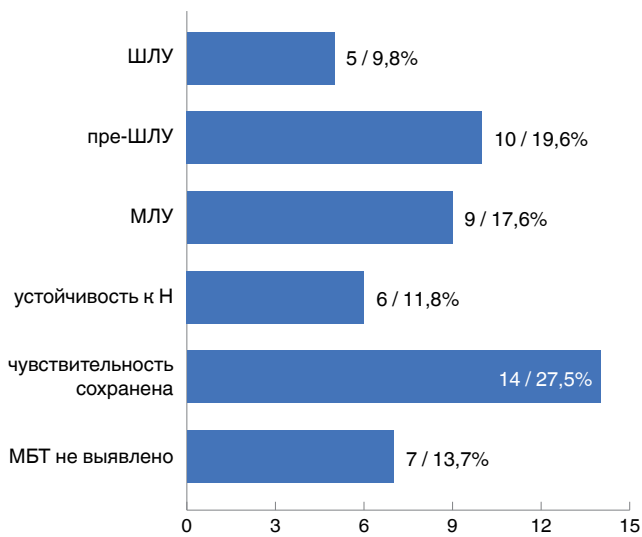


Рис. 1. Спектр лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам
Fig. 1. Drug resistance profile of M. tuberculosis

Перечень 1. Клинические проявления туберкулеза у пациентов с ТБЛ+СД

List 1. Clinical manifestations of tuberculosis in patients with comorbid diabetes mellitus

Симптомы	абс.	%
Лихорадка фебрильная	7	13,7
Лихорадка субфебрильная	29	56,7
Слабость	44	86,3
Потливость	40	78,4
Потеря массы тела	19	37,3
Кашель сухой	10	19,6
Кашель с мокротой	34	66,7
Одышка при физической нагрузке	17	33,3
Боли в грудной клетке	17	33,3

но – у 13 (25,5%), более 10 лет – у 15/ (29,4%). Все пациенты на момент данной госпитализации имели осложнения сахарного диабета, преобладали: ангиопатия – у 49 (96,1%), полинейропатия – у 37 (72,6%), нефропатия – у 19 (37,3%). У 39/51 (76,5%) пациентов помимо туберкулеза и СД диагностированы другие сопутствующие заболевания, требующие медикаментозной коррекции и/или их учета при назначении противотуберкулезной терапии. Гипертоническая болезнь или артериальная гипертензия была у 26/51 (51,0%), хронические вирусные гепатиты – у 5/51 (9,8%).

Основной сахароснижающей терапией (ССТ) у 22/51 (43,1%) пациентов была базис-болюсная инсулинотерапия, у 13/51 (25,5%) – таблетированные сахароснижающие препараты, у 16/51 (31,4%) – комбинированная схема.

При данной госпитализации у 45/51 (88,2%) пациентов были симптомы туберкулеза (перечень 1).

Отмечено, что наиболее часто регистрировались жалобы, связанные с интоксикацией: слабость, потливость, похудание, повышение температуры. Среди респираторных жалоб преобладали кашель, одышка при физической нагрузке, боли в грудной клетке. Все пациенты до госпитализации в НМИЦ имели анамнез лечения туберкулеза на фоне СД и поступили на фоне приема схем ПТП и сахароснижающих препаратов. Анализ медицинской документации и результаты обследования выявили, что все пациенты госпитализированы с явлениями дисгликемии, нерациональными схемами сахароснижающей и противотуберкулезной терапии.

Причинами коррекции в НМИЦ режима химиотерапии ТБЛ были: уточнение лекарственной устойчивости МБТ молекулярно-генетическими методами – у 18/51 (35,3%) пациентов, наличие нежелательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты на предыдущем этапе – у 19/51 (37,3%), диагностика осложнений туберкулеза – у 13/51 (25,4%) пациентов. У 45/51 (88,2%) пациентов были сформированы индивидуальные режимы химиотерапии, при этом учитывалось дисгликемическое действие назначаемых противотуберкулезных препаратов и межлекарственное взаимодействие противотуберкулезных и сахароснижающих препаратов.

Установлено, что у 18/51 (35,9%) пациентов до данной госпитализации контроль гликемии проводился эпизодически, не чаще одного раза в неделю, а у 20/51 (39,2%) пациентов контроль не проводился уже более 2-х месяцев, остальным пациентам коррекция сахароснижающей терапии проводилась под контролем эндокринолога не чаще 1 раза в 3-6 месяцев. Анализ данных пациентов группы

Перечень 2. Основные причины дисгликемии у пациентов группы ТБЛ+СД

List 2. Factors contributing to dysglycemia in PTB-DM patients

Причины дисгликемии	Частота	
	абс.	%
Инфекционно-индуцированная (активность туберкулезного процесса, наличие симптомов интоксикации)	50	98,0
Индивидуальные особенности пациента (несоблюдение диеты и рекомендаций врача-эндокринолога, правил самоконтроля гликемии)	31	60,7
Лекарственно-индуцированная:		
взаимодействия между ПТП и ССП*	5	9,8
воздействие препаратов (противотуберкулезных и/или патогенетических, симптоматических, дополнительных (лечение сопутствующих заболеваний, кроме СД)	4	7,8
Сочетание двух и более причин	41	80,3

*ПТП – противотуберкулезные препараты; ССП – сахароснижающие препараты

*Anti-TB drugs – antituberculosis drugs; GLDs – glucose-lowering drugs

ТБЛ+СД позволил установить основные причины дисгликемии у них (перечень 2).

Как видно из перечня 2, ведущей причиной декомпенсации углеводного обмена в группе ТБ+СД у 50/51 (98,0%) была инфекционно-индуцированная дисгликемия и вследствие этого недостаточность сахароснижающей терапии. То есть у этих пациентов на момент госпитализации схема сахароснижающего лечения не обеспечивала целевой уровень гликемического контроля, что указывает на несостоятельность традиционного подхода, при котором коррекция СД не входит в общую стратегию лечения туберкулеза. Второй по частоте причиной явилось поведение больного (нарушение диеты, самоконтроля гликемии, рекомендаций врача), отмеченное у 31/51 (60,8%) пациента. Это указывает на необходимость тщательного мониторинга за соблюдением предписаний, особенно в условиях стресса, вызванного туберкулезом. Коррекция возможна за счет внедрения в клиническую практику образовательных программ для больных с СД.

Совместное применение рифампицина с метформином стало причиной дисгликемии у 5/51 (9,8%) пациентов группы ТБЛ+СД. Коррекция дозы метформина либо перевод пациента на режим химиотерапии туберкулеза, не содержащий рифампицин, позволило быстро достичь целевого уровня гликемии. Лекарственно-индуцированная дисгликемия была диагностирована у 4/51 (7,8%)

пациентов, у 3 препаратом-виновником был протионамид, у 1 – левофлоксацин. С учетом инструкции к препарату и литературных данных дисгликемическое действие зарегистрировано у следующих препаратов: протионамид, изониазид, левофлоксацин, линезолид [4, 8, 11, 16, 17]. Несмотря на низкую частоту этой причины, она имеет клиническую значимость, требуя внимания при подборе и коррекции противотуберкулезной терапии.

У 41/51 (80,4%) пациента наблюдалось сочетание двух и более причин дисгликемии, что указывает на частую возможность мультифакторного воздействия и делает неэффективным подход к коррекции лечения без охвата всех причин. Это требует синергичного ведения пациента фтизиатром и эндокринологом.

Комплекс разработанных нами мероприятий для устранения основных причин дисгликемии представлен на рис. 2.

Основная стратегия лечения туберкулеза в группе ТБЛ+СД была направлена помимо оптимизации режима химиотерапии ТБ на достижение стабильного гликемического состояния и его контроль, так, в ходе лечения проводился ежедневный мониторинг уровня глюкозы (4-6 измерений в сутки), индивидуальное обучение пациентов правилам самоконтроля, коррекция сахароснижающей терапии. Такое сочетание позволило достичь положительной динамики в лечении и ТБЛ.



Рис. 2. Комплекс проводимых мероприятий в зависимости от причины дисгликемии у пациентов ТБЛ+СД
Fig. 2. Tailored interventions based on factors contributing to dysglycemia in PTB-DM patients

Таблица 2. Динамика показателя вариабельности гликемии во время оптимизации лечения
Table 2. Changes in glycemic variability during treatment optimization

Сахароснижающая терапия	Показатель вариабельности гликемии M ± m ммоль/л					
	1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя	6 неделя	8 неделя
Базисно-болюсная инсулинотерапия	16,5±5,5	9,3±3,5	7,5±2,1	<6	<6	<6
Пероральная	4,5±1,5	4,5±0,5	<4	<4	<4	<4
Комбинированная	9,1±3,2	4,4±2,0	4,3±0,5	<4	<4	<4

Как отмечено ранее, в качестве основного маркера компенсации СД принято считать гликированный гемоглобин (HbA1c). Средний уровень данного показателя в группе ТБ+СД составлял 8,6%. Однако отмечено, что у 28/51 (54,9%) пациентов, находившихся на терапии инсулинами, данный показатель не отражал истинного положения (был занижен из-за частых чередующихся эпизодов гипо- и гипергликемии, а также анемии, встречавшихся у некоторых пациентов). Поэтому помимо HbA1c в качестве дополнительного маркера состояния углеводного обмена мы использовали показатель суточной вариабельности гликемии, амплитуда которого была принята 4,0 ммоль/л и менее. Это позволило более полно охарактеризовать гликемический профиль пациента и лучше прогнозировать риски, связанные с гликемией. При поступлении у пациентов, находящихся на базис-болюсной инсулинотерапии, вариабельность гликемии в течение суток составила 16,5±5,5 ммоль/л, при комбинированной сахароснижающей терапии 9,1±3,2 ммоль/л, при приеме пероральных препаратов 4,5±1,5 ммоль/л. Динамика коэффициента вариабельности гликемии в течение лечения представлена в табл. 2.

После коррекции ССТ и ПТТ наблюдалось купирование симптомов интоксикации, зарегистрировано существенное снижение показателя вариабельности гликемии. Наибольшее время для стабилизации гликемии необходимо больным, находящимся на базис-болюсной инсулинотерапии. Пациентам, получающим инсулинотерапию (18/51) в течение первой недели, проводилась оптимизация доз инсулина и коррекция противотуберкулезной терапии. После оптимизации лечения купирование симптомов интоксикации происходило в течение 2-4 недель.

При стабилизации уровня гликемии, отсутствии противопоказаний и при уменьшении клинических симптомов туберкулеза проводилась деинтенсификация с формированием оптимального объема

ССТ с учетом индивидуальных особенностей и сопутствующей патологии. Стойкая нормализация гликемии в течение суток позволяла уменьшить кратность курации пациента врачом-эндокринологом, в некоторых случаях изменить кратность мониторинга гликемии и продолжить лечение уже в стационаре туберкулезной больницы по месту жительства.

Улучшение клинического состояния пациента, нормализация уровня гликемии коррелировали с результатами рентгенологического обследования. Положительная рентгенологическая динамика через 60-70 доз скорректированной ПТТ отмечалась у 34/51 (66,7%) пациентов, у 14/51 (27,5%) динамики не было, только у 3/51 (5,9%) зарегистрирована отрицательная динамика, которая была связана с выявленной патологией бронхов. У всех 44 пациентов, у которых при поступлении были обнаружены МБТ или ДНК МБТ в биологическом материале, к 70 дням лечения анализы мокроты были отрицательными по методу посева и молекулярно-генетически. При этом длительность предыдущих неэффективных курсов лечения до поступления в НМИЦ ФПИ в среднем составляла 120±23,5 дней и характеризовалась отсутствием положительной динамики либо прогрессированием туберкулеза.

Заключение

Рациональная химиотерапия туберкулеза совместно с оптимизацией сахароснижающей терапией являются неотъемлемыми составляющими лечения больных с сочетанием туберкулеза и сахарного диабета. Для оптимальной коррекции дисгликемии необходимо определение ее причины по детальному анализу медицинской документации, лабораторным данным. В качестве дополнительного маркера компенсации углеводного обмена можно использовать показатель вариабельности гликемии в течение суток.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 11-й выпуск. – Москва, 2023. <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Иванова Д.А., Белиловский Е.М., Богородская Е.М. и др. Влияние сопутствующей патологии на исходы лечения больных туберкулезом // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 8. – С. 790-796.
- Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Аleshina С.В., Романов В.В. Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 29-32. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.4.29-32
- Сычев Д.А., Остроумова О.Д. (ред.) // Лекарственно-индуцированные заболевания. – Москва: Прометей, 2022.
- Baker M.A., Harries A.D., Jeon C.Y., et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review // BMC Med. – 2011. – № 9. – P. 81. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-81>
- Bhattacharya P., Talukdar K., Barman B., et al. Clinical Spectrum and Medical Comorbidities in Tuberculosis: A Hospital-Based Study in Northeast India // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. e10580. <https://doi.org/10.7759/cureus.10580>
- Cáceres G., Calderon R., Ugarte-Gil C. Tuberculosis and comorbidities: treatment challenges in patients with comorbid diabetes mellitus and depression // Therapeutic Advances in Infectious Disease. – 2022. – № 9. – P. 20499361221095831.
- Hajjar E.R., Cafiero A.C., Hanlon J.T. Polypharmacy in elderly patients // Am J Geriatr Pharmacother. – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 345-351.
- Khattak M., Rehman A.U., Muqaddas T., et al. Tuberculosis (TB) treatment challenges in TB-diabetes comorbid patients: a systematic review and meta-analysis // Ann Med. – 2024. – Vol. 56, № 1. – P. 2313683.
- Lin Y., Harries A.D., Kumar A.M.V, et al. Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2019. Available at: https://theunion.org/sites/default/files/2020-11/TheUnion_DMTB_Guide.pdf [Accessed 27.09.2025].
- Niazi A.K., Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control // J Diabetes Metab Disord. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 28. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-11-28>
- Nyirenda J.L., Mbemba E., Chirwa M, et al. Acceptability and feasibility of tuberculosis and diabetes mellitus bidirectional screening and joint treatment services in Malawi: a cross-sectional study and a policy document review // BMJ Open. – 2023. – № 13. – P. e062009. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062009>
- Rehman A.U., Khattak M., Mushtaq U., et al. The impact of diabetes mellitus on the emergence of multi-drug resistant tuberculosis and treatment failure in TB-diabetes comorbid patients: a systematic review and meta-analysis // Front Public Health. – 2023. – № 11. – P. 1244450. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1244450>
- Saifullah N., Abbas U., Masood K.I., Khan A., et al. Tuberculosis and diabetes mellitus: Relating immune impact of co-morbidity with challenges in disease management in high burden countries // Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. – 2022. – № 29. – P. 100343.
- Van Crevel R., Critchley J.A. The Interaction of Diabetes and Tuberculosis: Translating Research to Policy and Practice // Trop. Med. Infect. Dis. – 2021. – № 6. – P. 8. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6010008>
- Viswanathan P., Iarikov D., Wassel R., Davidson A., Nambiar S. Hypoglycemia in patients treated with linezolid // Clin Infect Dis. – 2014. – Vol. 59, № 8. – P. e93-5. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu487>
- Walker K., Toshner R., Sandeep Th.C., et al. Linezolid-induced hypoglycaemia in a patient with type 1 diabetes // The British Journal of diabetes and vascular disease. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P.186-188. doi:10.1177/1474651412458530
- Zhao L., Gao F., Zheng C., Sun X. The Impact of Optimal Glycemic Control on Tuberculosis Treatment Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis // JMIR Public Health Surveill. – 2024. – № 10. – P. e53948. <https://doi.org/10.2196/53948>
- Zhu Y., Forsman L.D., Chen C., Zhang H., et al. Drug Exposure and Treatment Outcomes in Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis and Diabetes Mellitus: A Multicenter Prospective Cohort Study From China // Clin Infect Dis. – 2024. – Vol. 79, № 2. – P. 524-533. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae329>

REFERENCES

- Dedov I., Shestakova M., Mayorova A. (editors). Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. Diabetes mellitus. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Ivanova DA, Belilovskiy EM, Bogorodskaya EM, Reshetnikov MN, Plotkin DV, Avdentova VB. The influence of comorbidities on treatment outcomes in patients with tuberculosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(8):790-796 (In Russ.).
- Komissarova O.G., Abdullaev R. Yu., Aleshina S.V., Romanov V.V. Pulmonary tuberculosis with multiple drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 29-32. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.4.29-32
- Sychov DA, Ostroumova OD, editors. Drug-induced diseases. Moscow: Prometey; 2022. (In Russ.).
- Baker M.A., Harries A.D., Jeon C.Y., et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review // BMC Med. – 2011. – № 9. – P. 81. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-81>
- Bhattacharya P., Talukdar K., Barman B., et al. Clinical Spectrum and Medical Comorbidities in Tuberculosis: A Hospital-Based Study in Northeast India // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. e10580. <https://doi.org/10.7759/cureus.10580>
- Cáceres G., Calderon R., Ugarte-Gil C. Tuberculosis and comorbidities: treatment challenges in patients with comorbid diabetes mellitus and depression // Therapeutic Advances in Infectious Disease. – 2022. – № 9. – P. 20499361221095831.
- Hajjar E.R., Cafiero A.C., Hanlon J.T. Polypharmacy in elderly patients // Am J Geriatr Pharmacother. – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 345-351.
- Khattak M., Rehman A.U., Muqaddas T., et al. Tuberculosis (TB) treatment challenges in TB-diabetes comorbid patients: a systematic review and meta-analysis // Ann Med. – 2024. – Vol. 56, № 1. – P. 2313683.
- Lin Y., Harries A.D., Kumar A.M.V, et al. Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2019. Available at: https://theunion.org/sites/default/files/2020-11/TheUnion_DMTB_Guide.pdf. Accessed September 27, 2025].
- Niazi A.K., Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control // J Diabetes Metab Disord. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 28. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-11-28>
- Nyirenda J.L., Mbemba E., Chirwa M, et al. Acceptability and feasibility of tuberculosis and diabetes mellitus bidirectional screening and joint treatment services in Malawi: a cross-sectional study and a policy document review // BMJ Open. – 2023. – № 13. – P. e062009. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062009>
- Rehman A.U., Khattak M., Mushtaq U., et al. The impact of diabetes mellitus on the emergence of multi-drug resistant tuberculosis and treatment failure in TB-diabetes comorbid patients: a systematic review and meta-analysis // Front Public Health. – 2023. – № 11. – P. 1244450. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1244450>
- Saifullah N., Abbas U., Masood K.I., Khan A., et al. Tuberculosis and diabetes mellitus: Relating immune impact of co-morbidity with challenges in disease management in high burden countries // Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. – 2022. – № 29. – P. 100343.
- Van Crevel R., Critchley J.A. The Interaction of Diabetes and Tuberculosis: Translating Research to Policy and Practice // Trop. Med. Infect. Dis. – 2021. – № 6. – P. 8. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6010008>
- Viswanathan P., Iarikov D., Wassel R., Davidson A., Nambiar S. Hypoglycemia in patients treated with linezolid // Clin Infect Dis. – 2014. – Vol. 59, № 8. – P. e93-5. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu487>
- Walker K., Toshner R., Sandeep Th.C., et al. Linezolid-induced hypoglycaemia in a patient with type 1 diabetes // The British Journal of diabetes and vascular disease. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P.186-188. doi:10.1177/1474651412458530
- Zhao L., Gao F., Zheng C., Sun X. The Impact of Optimal Glycemic Control on Tuberculosis Treatment Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis // JMIR Public Health Surveill. – 2024. – № 10. – P. e53948. <https://doi.org/10.2196/53948>
- Zhu Y., Forsman L.D., Chen C., Zhang H., et al. Drug Exposure and Treatment Outcomes in Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis and Diabetes Mellitus: A Multicenter Prospective Cohort Study From China // Clin Infect Dis. – 2024. – Vol. 79, № 2. – P. 524-533. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae329>

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

Тинькова Валентина Вячеславовна

К. м. н., заместитель главного врача
по медицинской части,
доцент кафедры фтизиатрии
ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: tinkova_valentina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5974-1319>

Ловачева Ольга Викторовна

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

Чуркин Денис Олегович

Врач-фтизиатр отделения туберкулеза
органов дыхания
E-mail: den.chur@yandex.ru

Кареева Алина Казбековна

Врач-эндокринолог
E-mail: karaevaak@nmrc.ru
<https://orcid.org/0009-0009-7518-9171>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Ministry of Health of the Russian Federation
127473, Moscow, 4 Dostoevsky Street, Building 2
Tel.: +7 (495) 631-15-15

Valentina V. Tinkova

Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician
for Medical Affairs, Assistant Professor, Department
of Phthisiology, Institute of Clinical Medicine,
N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation
Email: tinkova_valentina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5974-1319>

Olga V. Lovacheva

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

Denis O. Churkin

TB specialist, Department of Respiratory Tuberculosis
Email: den.chur@yandex.ru

Alina K. Karaeva

Endocrinologist
Email: karaevaak@nmrc.ru
<https://orcid.org/0009-0009-7518-9171>

Поступила 14.04.2026

Submitted as of 14.04.2026



Отдаленные результаты экстраплевральной торакопластики у больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Г.А. ЯКОВЛЕВ¹, Г.М. БОЯРКИН^{1,2}, Т.С. БАСЕК^{1,2}, П.М. ИОНОВ¹, Д.В. АЛКАЗ¹, А.В. ЕЛЬКИН¹

¹ ФГБОУ 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 отдаленные результаты экстраплевральной торакопластики (ЭТП) при деструктивном туберкулезе легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией, уточнить влияние на них социальных и медицинских факторов.

Материалы и методы. Изучены результаты у 55 больных в два временных периода: от полугода до двух лет и от двух до пяти лет после выписки из хирургического отделения. При оценке результатов ЭТП фиксировались следующие исходы: излечен от ТБ и снят с диспансерного наблюдения (ДН), переведен в III группу диспансерного наблюдения (III группа ДН), продолжает лечение ТБ (включая рецидив ТБ после ЭТП). Параллельно оценивалось течение ВИЧ-инфекции по уровням вирусной нагрузки и CD4⁺ - Т-лимфоцитов. Учтены случаи отрыва от химиотерапии ТБ (ХТ) и приема АРТ, рецидивы туберкулеза, прогрессирование ВИЧ-инфекции, летальные исходы (от ВИЧ-инфекции, ТБ и других причин).

Результаты. У 55 больных с деструктивным туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией в течение 5 лет наблюдения после операции ЭТП были следующие результаты: излечены от ТБ и сняты с ДН 29 (52,7%) больных, продолжали диспансерное наблюдение в III группе – 3 (5,5%) больных, продолжали лечиться от ТБ – 4 (7,3 %) пациента (все с пре-ШЛУ ТБ, имели эпизоды прерывания лечения), были потеряны для ДН 2 (3,6%) пациента. Летальный исход наступил у 17 (30,9%) пациентов по разным причинам.

Ключевые слова: отдаленные результаты, хирургическое лечение, экстраплевральная торакопластика, деструктивный туберкулез легких, ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Яковлев Г.А., Бояркин Г.М., Басек Т.С., Ионов П.М., Алказ Д.В., Елькин А.В. Отдаленные результаты экстраплевральной торакопластики у больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 56–63. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-56-63>

Long-Term Outcomes of Extrapleural Thoracoplasty in HIV-Positive Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis

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

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

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate long-term outcomes of extrapleural thoracoplasty (ET) in HIV-positive patients with destructive pulmonary tuberculosis (TB) and to identify socio-medical factors influencing these outcomes.

Materials and methods. The outcomes of 55 HIV-positive patients with destructive pulmonary tuberculosis were evaluated across two follow-up periods: from 6 months to 2 years, and from 2 to 5 years after the discharge from the surgical department. When evaluating the ET results, the following outcomes were reported: cured of TB, discharged from dispensary follow-up, transferred to dispensary follow-up group III, and continuing treatment (including TB relapses after ET). Concurrently, the course of HIV-infection was evaluated based on the viral load and CD4⁺ T-lymphocyte levels. Cases of loss to follow-up for TB chemotherapy and ART, TB relapses, HIV progression and fatalities (due to HIV infection, TB, or other causes) were recorded.

Results. Among 55 patients with destructive pulmonary TB and HIV infection, the 5-year post-operative follow-up outcomes after extrapleural thoracoplasty were as follows: 29 (52.7%) patients were cured of TB and discharged from the follow-up group; 3 (5.5%) remained in the follow-up group III; 4 (7.3%) continued TB treatment (all of whom had pre-XDR and a history of treatment interruption); 2 (3.6%) were lost to follow-up. Fatal outcomes due to various causes were reported in 17 (30.9%) patients.

Keywords: long-term outcomes, surgical treatment, extrapleural thoracoplasty, destructive pulmonary tuberculosis, HIVinfection.

For citation: Yakovlev G.A., Boyarkin G.M., Basek T.S., Ionov P.M., Alkaz D.V., Elkin A.V. Long-term outcomes of extrapleural thoracoplasty in HIV-positive patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 56–63. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-56-63>

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

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

Введение

Эффективность консервативного лечения больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией не превышает 60%, а летальность достигает 26% [4, 5, 9]. Известны факторы, обуславливающие прогрессирование или рецидив туберкулеза (ТБ) после завершения основного курса противотуберкулезной химиотерапии (ХТ), в том числе и у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). К ним относят выраженные посттуберкулезные изменения в легких; бактериовыделение на момент операции; множественную и широкую лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МЛУ/ШЛУ МБТ, которые характерны для ЛЖВ). Также негативное влияние оказывают сопутствующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких и хронические вирусные гепатиты), отрывы от ХТ ТБ и АРТ. Улучшению эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких на фоне ВИЧ-инфекции способствует хирургическое лечение. При невозможности или нецелесообразности резекционных операций альтернативой может быть ЭТП [1, 7, 10]. Непосредственные результаты экстраплевральной торакопластики обеспечивают приемлемую эффективность по частоте прекращения бактериовыделения и закрытию полостей распада [2, 6, 8]. Есть указания о том, что в раннем послеоперационном периоде ЭТП не ухудшает течение ВИЧ-инфекции [8, 10]. Следует отметить, что отдаленные результаты коллапсохирургических операций, в том числе ЭТП, у больных деструктивным туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции практически изучены недостаточно.

Цель исследования

Изучить отдаленные результаты экстраплевральной торакопластики (ЭТП) при деструктивном туберкулезе легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией, уточнить влияние на них социальных и медицинских факторов.

Материалы и методы

Работа выполнена на клинической базе кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Городская туберкулезная больница № 2, г. Санкт-Петербург).

Дизайн – амбидирекционное когортное исследование. В основную группу (ОГ) вошли 55 больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которым выполнена ЭТП в период с 2009 по 2023 г. Контрольную группу (КГ) составили 57 ВИЧ-негативных больных деструктивным туберкулезом легких после ЭТП, выполненной в те же сроки. Отдаленные результаты лечения оценивались на диспансерном этапе в два временных периода: от полугода до двух лет (1-й период) и от двух до пяти лет (2-й период) после экстраплевральной торакопластики.

Оценка эффективности лечения деструктивного туберкулеза после ЭТП осуществлялась по следующим этапам:

- излечен от ТБ и снят с ДН;
- завершение фазы продолжения ХТ или перевод пациента в III группу диспансерного наблюдения (ДН) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 марта 2019 г. № 127н;
- продолжение лечения;
- отрыв от лечения;
- потеря ДН по причине, не связанной с летальным исходом (смена места жительства, убытие в УФСИН);
- летальный исход.

Учитывались результаты компьютерной томографии (КТ):

- закрытие полости деструкции, рассасывание очагов;
- уменьшение полости деструкции (более чем на $\frac{2}{3}$), частичное рассасывание очагов;
- сохранение полости деструкции при рассасывании очагов;
- увеличение размера полости деструкции и сохранение (появление новых) очагов.

Мониторились данные микробиологических исследований: посев мокроты на жидкие питательные среды, молекулярно-генетические исследования (GeneXpert и амплитуб-РВ), наличие МБТ и ДНК МБТ описывалось как негативация, уменьшение массивности, без динамики, увеличение массивности. Установление стадий ВИЧ-инфекции производилось в соответствии с клинической классификацией, утвержденной приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 166 от 17.03.2006 г. Антиретровирусная терапия (АВТ) назначалась

врачом-инфекционистом согласно клиническим рекомендациям. Течение ВИЧ-инфекции оценено в динамике от исходного уровня до ЭТП, через 1-5 месяцев после ЭТП и в конце 5-летнего периода наблюдения после ЭТП по следующим показателям: уровень вирусной нагрузки (ВН); уровень CD4+ - Т-хелперов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в соответствии со стандартными методиками. Использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 27. Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия U – Манна-Уитни и критерия χ^2 – Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Дооперационные характеристики групп сопоставимы по возрасту и половому составу (табл.1). Значимых различий по срокам заболевания туберкулезом не было (ОГ $5,9 \pm 4,8$ лет, КГ $4,8 \pm 4,7$ лет, $p > 0,05$). В обеих группах преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез легких. в ОГ – у 44 (80,0%) больных, в КГ – у 48 (84,2%), $p > 0,05$. Диссеминированный туберкулез легких в фазе распада был у 9 (16,4%) больных в ОГ и у 3 (5,3%) – в КГ, $p < 0,05$. Общие характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Двусторонняя локализация специфического процесса диагностирована у пациентов обеих групп.

Протяженность основного деструктивного поражения была в пределах одной доли (или трех сегментов) легкого у 42 (76,4%) больных ОГ и у 39 (68,4%) – в КГ, $p > 0,05$. Полости распада в верхних долях с обеих сторон с двусторонней очаговой диссеминацией имели место у 17 (34,7%) пациентов ОГ и у 11 (22,5%) – в КГ, $p > 0,05$. Очаговое обсеменение зафиксировано у 41 (74,5%) больного ОГ и у 34 (59,6%) – в КГ, и было оно преимущественно двусторонним. Отграниченный процесс в пределах одной доли легкого отмечен у 1 (2,0%) пациента ОГ и у 3 (5,3%) – в КГ, $p > 0,05$. В ОГ ЛЧ МБТ определена у 6 (10,9%) больных, в КГ – у 14 (24,6%), $p > 0,05$. МЛУ МБТ зарегистрирована у пациентов обеих групп (ОГ – 16/55 (29,1%) больных, КГ – 22/57 (38,6%), $p > 0,05$). Пре-ШЛУ МБТ в ОГ выявлена статистически значимо чаще у 29 (52,7%) больных, против 16 (29,1%) в КГ, $p < 0,05$. Средняя давность заболевания ВИЧ-инфекцией в ОГ составила $9,5 \pm 5,6$ лет. Стадия 4Б была у 26 (47,3%) пациентов, 4В – у 29 (52,7%). Средний уровень CD4-лимфоцитов в крови составил 392 ± 351 клеток в мкл. Средний уровень вирусной нагрузки был 248592 ± 144593 копий в мл, АРТ получал 41/55 (74,5%) пациент. В обеих группах пациентов по объему преобладала пятиреберная ЭТП, выполненная в ОГ у 44 (80,0%) пациентов, и в КГ – у 41 (71,9%), $p > 0,05$.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов до операции

Table 1. Baseline characteristics of patients prior to surgery

Показатель	ОГ (n = 55)		КГ (n = 57)		p
	абс.	%	абс.	%	
Лица мужского пола	39	70,9	49	86,0	>0,05
Возраст, Ме (медиана) (годы)	38,8±6,5 (39)	-	42,7±12,9 (43)	-	>0,05
Ранее фиксировался отрыв от лечения	27	49,1	20	35,1	>0,05
Длительность заболевания туберкулезом, Ме (медиана) (годы)	5,9±4,8 (4)	-	4,8±4,7 (2)	-	>0,05
МБТ (+) после ЭТП	38	69,1	36	63,2	>0,05
МБТ (-) после ЭТП	17	30,9	21	36,8	>0,05
МЛУ	16	29,1	22	38,6	>0,05
ШЛУ*	29	52,7	16	28,1	<0,05
Длительность заболевания ВИЧ, Ме (медиана) (годы)	9,1±5,6 (9)	-	-	-	
Стадия 4 Б	26	47,3	-	-	
Стадия 4 В	29	52,7	-	-	
Средний уровень CD 4-Т-лимфоцитов (кл./мкл) , Ме (медиана)	392±351 (288)	-	-	-	
Средний уровень вирусной нагрузки (ВН) (копии/мл), Ме (медиана)	248592±144593 (26169)	-	-	-	
Прием АРТ	41	74,5	-	-	
Хронические вирусные гепатиты					
С	11	20	10	17,5	>0,05
В+С*	32	58,2	1	1,8	<0,05
В	1	1,8	3	5,3	>0,05

*значимые различия между ОГ и КГ ($p < 0,05$)

*Significant differences between the main and control groups ($p < 0.05$)

Проведение ЭТП сопровождалось умеренным числом осложнений. Интраоперационные осложнения: вскрытие плевральной полости у 10 (18,2%) пациентов ОГ, у 8 (11,9%) – в КГ, $p>0,05$. Повреждение стенки каверны при декостации в ОГ – у 5 (9,1%) пациентов, в КГ – у 3 (5,3%), $p>0,05$. Возможно, этому способствовала большая давность ТБ у пациентов в ОГ (медиана давности 4,0 года в ОГ и 2,5 года – в КГ), $p>0,05$.

Нагноение операционных ран произошло в ОГ у 5 (9,1%) пациентов (у всех CD4-лимфоциты были менее 200 кл/мкл), в КГ – у 3 (5,3%) (у всех было сочетание с хроническим вирусным гепатитом В и С), $p>0,05$. Плевро-легочные и системные послеоперационные осложнения зафиксированы по классификации Clavien-Dindo: I класс – у 3 (5,5%) в ОГ и у 2 (3,5%) – в КГ, $p>0,05$; II класс – у 3 (5,5%) в ОГ и у 2 (3,5%) – в КГ, $p>0,05$; III А класс – у 9 (16,4%) в ОГ, у 7 (12,3%) – в КГ, $p>0,05$. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде в группах не было.

Динамика характеристик через 1-5 месяцев после ЭТП. Уменьшение размеров полости деструкции зафиксировано у 28 (50,9%) больных ОГ и у 28 (49,1%) – в КГ, $p>0,05$. Распространенность очагов существенно не изменилась. Частичное или полное рассасывание произошло у 8 (14,5%) больных ОГ и у 14 (24,6%) – в КГ, $p>0,05$. Интенсивность выявления МБТ снизилась у 13 (23,6%) больных ОГ и у 6 (10,5%) – в КГ, $p>0,05$. Абациллирование достигнуто у 3 (5,5%) больных ОГ и у 5 (8,8%) – в КГ, $p>0,05$. После ЭТП отмечено статистически значимое уменьшение уровня вирусной нагрузки у больных в ОГ, которая в среднем составила 481 ± 243 копии/мл, а до операции была 248592 ± 144593 копий/мл ($p<0,05$). В ОГ средний уровень CD4+-лимфоцитов после 1-5 месяцев после операции оказался несколько выше (441 ± 316 кл/мкл) в сравнении с дооперационным (392 ± 351 кл/мкл), $p>0,05$.

Характеристики течения туберкулеза через полгода после ЭТП. У всех пациентов обеих групп после ЭТП продолжалась ХТ ТБ на протяжении не менее 6 месяцев. Переведены на фазу продолжения ХТ в условиях фтизиатрического стационара или противотуберкулезных диспансеров 43 (78,2%) пациента ОГ и 51 (89,5%) КГ. Успешно завершили фазу продолжения ХТ 3 (5,5%) больных ОГ и 13 (22,8%) из КГ, $p<0,05$. Продолжили ХТ 45 (81,8%) больных ОГ и 37 (64,9%) из КГ пациентов, $p>0,05$. Отрыв от лечения отмечен в ОГ у 5 (9,1%) пациентов, в КГ – у 1 (1,8%), $p>0,05$. Потерян для ДН 1 (1,8%) пациент в ОГ (убытие в УФСИН), в КГ таких случаев не было.

Рентгенологическая динамика после выписки из хирургического отделения была следующей: закрытие полостей деструкции наблюдалось у 14/55 (25,5%) пациентов в ОГ и у 9/57 (15,8%) в КГ, $p>0,05$. Уменьшение размера деструкции достигнуто у 25 (45,5%) пациентов ОГ и у 32 (56,1%) КГ, $p>0,05$. Рас-

сасывание очагов при сохранении полости распада произошло у 7 (12,7%) больных ОГ и у 11 (19,3%) – в КГ, $p>0,05$. Отрицательная динамика с незначительным увеличением полости распада при сохранении очагового обсеменения отмечена в ОГ – у 9 (16,4%) больных и в КГ – у 5 (8,8%), $p>0,05$.

Абациллирование достигнуто в ОГ у 3 (5,5%) больных и у 5 (8,8%) – в КГ, $p>0,05$. Уменьшение интенсивности выявления МБТ произошло у 11 (20,0%) больных ОГ и у 5 (8,8%) пациентов – в КГ, $p>0,05$. Дооперационный уровень выявления МБТ сохранялся у 13 (23,6%) больных ОГ и у 12 (21,1%) – в КГ, $p>0,05$. Нарастание интенсивности выявления МБТ отмечено у 8 (14,5%) больных ОГ и у 7 (12,3%) – в КГ, $p>0,05$.

Таким образом, в полугодовой период после выписки из хирургического отделения прогрессирование ТБ на основании клинических, рентгенологических и микробиологических характеристик произошло у 9 (16,4%) больных ОГ. Основной причиной явился отказ от ХТ и/или АРТ (в совокупности с продолжением употребления психоактивных веществ (ПАВ)). В ОГ умерли 2 (3,6%) пациента (1 – от прогрессирования ВИЧ-инфекции и ТБ и 1 – от передозировки ПАВ). В КГ летальных исходов в данный период не отмечено.

Средняя продолжительность дальнейшего наблюдения за больным составила $3,9\pm 1,9$ года у пациентов ОГ и $4,9\pm 2,1$ года у пациентов КГ, $p>0,05$. Динамика результатов лечения пациентов по периодам после ЭТП представлена в табл. 2.

В период (от 6 мес. до менее 24 мес.) 39 (73,6%) пациентов ОГ и 43 (75,4%) КГ переведены в III группу ДН, $p>0,05$. Потеряны для ДН 3 (5,8%) пациента ОГ и 3 (5,3%) из КГ. Умерло 5 (9,6%) пациентов ОГ (2 – прекратили ХТ ТБ и АРТ, что привело к прогрессированию ВИЧ-инфекции и туберкулеза, у 2 была передозировка ПАВ, еще у 1 пациента была криминальная смерть).

В сроки от 2 до 5 лет после ЭТП продолжилась положительная динамика в виде закрытия полостей деструкции и рассасывания очагов: в ОГ у 34/44 (77,3%) пациентов и у 39/54 (72,2%) из КГ, $p>0,05$. Сохранялись полости деструкции у 10 (22,7%) пациентов из ОГ и у 15 (27,8%) больных – из КГ, $p>0,05$. Отсутствие улучшения рентгенологических характеристик отмечалось у больных с декомпенсацией сопутствующих заболеваний (хронические вирусные гепатиты с исходом в цирроз печени), ранее прерывавших лечение и употребляющих ПАВ. Абациллирование достигнуто в ОГ у 36 (81,8%) пациентов и у 51 (94,4%) больного – в КГ, $p>0,05$. МБТ продолжали выявляться у 5 (11,4%) больных ОГ и у 3 (5,6%) в КГ (у всех сохранялись полости деструкции в легких, $p>0,05$).

У 5 (11,4%) больных ОГ (потребители ПАВ) с зафиксирован рецидив ТБ и прогрессирование ВИЧ-инфекции на фоне отказа от ХТ ТБ и АРТ. Летальный исход зафиксирован в ОГ у 10/44 (22,7%)

Таблица № 2. Динамика результатов комплексного лечения пациентов после ЭТП
Table 2. Post-operative outcomes of comprehensive treatment in patients after extrapleural thoracoplasty

Результаты	Период наблюдения после ЭТП					
	После выписки из Х.О.		6 мес. – менее 24 мес.		2-5 лет	
	ОГ (n=55)	КГ (n=57)	ОГ (n=52)	КГ (n=57)	ОГ (n=44)	КГ (n=54)
Клинические результаты						
Излечение или перевод в III группу ДН (успешное завершение фазы продолжения ХТ)	3 (5,5%)	13 (22,8)	39 (73,6%)	43 (75,3%)	29 (65,9%)	43 (79,6%)
Продолжение лечения ТБ	45 (81,8%)	37 (64,9%)	4 (7,7%)	11 (19,3%)	2 (4,5%)	2 (3,7%)
Отрыв от лечения	5 (9,1%)	1 (1,8%)	1 (1,9%)	0	1 (2,3%)	0
Летальный исход	2 (3,6%)	0	5 (9,6%)	0	10 (22,7%)	8 (14,8%)
Потеря для ДН	1 (1,8%)	0	3 (5,8%)	3 (5,3%)	2 (4,5%)	1 (1,9%)
Рентгенологические данные						
Закрытие полости деструкции, рассасывание очагов в легочной ткани	14 (25,5%)	9 (15,8%)	-	-	34 (77,3%)	39 (72,2%)
Существенное уменьшение полости деструкции (более чем на %), частичное рассасывание очагов	25 (45,5%)	32 (56,1%)	-	-	8 (18,2%)	9 (16,7%)
Сохранение полости деструкции и рассасывание очагов	7 (12,7%)	11 (19,3%)	-	-	2 (4,5%)	6 (11,1%)
Увеличение полости деструкции и сохранение очагов	9 (16,4%)	5 (8,8%)	-	-	0	0
Микробиологические характеристики МБТ						
Отрицательный результат (посев МБТ -)	3 (5,5%)	5 (8,8%)	24 (46,2%)	32 (56,1%)	34 (77,3%)	51 (94,4%)
Уменьшение интенсивности	32 (58,2%)	32 (56,1%)	25 (45,5%)	20 (35,1%)	5 (9,1%)	0
Без динамики	13 (23,6%)	12 (21,1%)	1 (1,9%)	1 (1,8%)	1 (2,3%)	1 (1,9%)
Нарастание интенсивности	7 (12,7%)	8 (14,0%)	2 (3,8%)	1 (1,8%)	4 (9,1%)	2 (3,7%)

Примечание: различий между группами не зафиксировано, по всем изученным показателям $p > 0,05$. ДН-диспансерное наблюдение.
Note: No significant differences were recorded between the groups; $p > 0.05$ for all evaluated parameters. DFU – dispensary follow-up

больных, в КГ – у 8/54 (14,8%). Причины летальных исходов в ОГ (у 3/44 (6,8%) больных – прогрессирование ВИЧ-инфекции и ТБ, у 2 (4,5%) – передозировка ПАВ, у 4 (9,1%) – COVID-19 (на фоне адекватной ХТ ТБ и непрерывного приема АРТ), у 1 пациента (2,3%) прогрессирование и генерализация туберкулеза с развитием туберкулезного менингита). Причины летального исхода у 8 пациентов в КГ: у 4/54 (7,0%) развитие дыхательной недостаточности на фоне прогрессирования ТБ и ХОБЛ, у 2 (3,5%) – печеночная недостаточность вследствие прогрессирования хронических вирусных гепатитов с исходом в цирроз печени, у 2 (3,5%) – двусторонняя полисегментарная пневмония при COVID-19.

Конечная эффективность отдаленных результатов (через 5 лет после операции) приведена в табл. 3.

После операции произошло излечение ТБ и снятие с ДН у 29/55 (52,7%) больных ОГ (был деструктивный туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции) и у 43/57 (75,4%) пациентов КГ (был деструктивный туберкулез у ВИЧ-негативных лиц), $p > 0,05$. Безрецидивное течение ТБ при продолжении ДН по III группе продолжалось у 3 (5,5%) пациентов ОГ и у 2 (3,5%) КГ, $p > 0,05$. Продолжили лечение в связи с сохранением полостей деструкции и бакте-

Таблица 3. Конечная эффективность отдаленных результатов после ЭТП
Table 3. Final effectiveness of long term ET outcomes

Характеристики исходов	ОГ (n=55) абс. (%)	КГ (n =57) абс. (%)
Излечены и сняты с учета	29 (52,7)	43 (75,4)
Состоит в III группе ДН (рецидива ТБ нет)	3 (5,5)	2 (3,5)
Продолжает лечение ТБ	2 (3,6)	2 (3,5)
Рецидив ТБ	4 (7,3)	2 (3,5)
Летальный исход	17 (30,9)	8 (14,0)

Примечание: значимых различий между группами нет по всем изученным показателям, $p > 0,05$.
Note: No significant differences were recorded between the groups for all evaluated parameters ($p < 0.05$)

риовыделения – 6 (10,9%) пациентов ОГ и 4 (7,0%) КГ, $p > 0,05$.

На фоне комплексного лечения ТБ и приема АРТ у продолжавших наблюдение пациентов ОГ средний уровень CD4+ лимфоцитов у приверженных к лечению составил 498 ± 104 кл/мкл, у прерывав-

ших прием АРТ – 476 ± 95 кл/мкл. Вирусная нагрузка у них, соответственно, была 3687 ± 2581 копий и 17099 ± 9922 копий в мл, $p < 0,05$.

Следует отметить, что в ОГ летальные исходы были чаще у больных, отказавшихся от приема АРТ – 11 (20,0%) больных (в период до 6 месяцев после операции – 2 (3,6%) больных, в период с 6 мес. до менее 24 мес. – 5 (9,1%), в период от двух до пяти лет – 4 (7,3%) больных). Летальных исходов среди больных, продолжавших прием АРТ, было 6 (10,9%), все произошли во период от двух до пяти лет.

Заключение

После операции экстраплевральной торакопластики по поводу деструктивного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией через 6 месяцев закрытие полостей деструкции произошло у 14/55 (25,5%) больных, прекращение бактериовыделе-

ния – у 3/33 (5,5%) больных. Кумулятивный эффект операции и химиотерапии ТБ нарастал в течение 2 лет, к этому моменту излечены или успешно завершили фазу продолжения ХТ 39 (70,9%) пациентов. В последующем в связи с отрывом от приема АРТ, возвратом к употреблению наркотиков, рецидивами туберкулеза, летальными случаями (в том числе во время эпидемии COVID-19) произошло снижение общей эффективности лечения. К моменту завершения 5-летнего наблюдения после ЭТП излечены от туберкулеза и сняты с ДН были 29 (52,7%) из 55 прооперированных ВИЧ-позитивных пациентов (9 (16,4%) продолжали болеть туберкулезом, 17 (39,9%) умерли по разным причинам). Статистически значительно лучше оказались результаты лечения в группе ВИЧ-негативных пациентов: излечены от туберкулеза и сняты с ДН были 43 (75,4%) из 57 прооперированных ($\chi^2 = 6,29$; $p < 0,05$), продолжали болеть ТБ 6 (10,6%) и умерли – 8 (14,0%).

Конфликт интересов: Конфликт интересов не заявлен.

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

Прозрачность исследования: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Research transparency: This study was not supported by any sponsor or funder. The authors are solely responsible for providing the final version of the manuscript for publication.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях: все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей изделий медицинского назначения авторы не получали.

Declaration of financial interests and personal relationships: All authors contributed to the study conception and design. The final version of the manuscript was approved by all the authors. The authors did not receive any fees for this study. The authors did not receive any financial support from companies manufacturing medical devices.

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

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

Благодарность: авторы выражают благодарность ректору СЗГМУ им. И.И. Мечникова проф. Сайганову С.А.

Acknowledgments: The authors express their gratitude to prof. Saiganov S., rector of the I. I. Mechnikov North-Western State Medical University.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алказ Д.В., Басек Т.С., Джамshedов 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. Аскалонова О.Ю., Цеймах Е.А., Левин А.В., Зимонин П.Е. Отдаленные результаты лечения больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением клапанной бронхоблокации // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 29-33. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-29-33>
3. Батыршина Я.Р., Краснов В.А., Петренко Т.И. Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 28-34. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-28-34>

REFERENCES

1. Alkaz D.V., Basek T.S., Dzhamshedov D.Sh., Elkin A.V. Impact of medical and social factors on surgical outcomes of pulmonary Tuberculosis in HIV positive patients. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018;96(2):11-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-11-15>
2. Askalonova O.Yu., Tseymakh E.A., Levin A.V., Zimonin P.E. Postponed treatment outcomes in patients with limited fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with use of valve bronchial block. Tuberculosis and Lung Diseases. 2021;99(2):29-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-29-33>
3. Batyrshina Ya.R., Krasnov V.A., Petrenko T.I. Treatment outcomes of multiple and extensive drug resistant tuberculosis and efficiency of surgical resections in patients with high risk of unfavorable outcomes. Tuberculosis and Lung Diseases. 2016;94(5):28-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-28-34>

4. Зоркальцева Е.Ю., Егорова Ю.О. Клинические проявления рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – № 98, № 6. – С. 32-35. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-32-35>
5. Мышкова Е.П., Петренко Т.И., Колпакова Т.А. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 35-40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>
6. Рейхруд М.В., Краснов Д.В., Авдиенко К.А., Грищенко Н.Г., Скворцов Д.А., Кононенко В.Г. Отдаленные результаты резекционных и коллапсо-хирургических вмешательств при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 34-40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-34-40>
7. Синицын М.В., Вирский Н.Ю., Титухина М.В., Барский Б.Г., Абу Аркуб Т.И., Калинина М.В. хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 18-24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-18-24>
8. 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>
9. Филинчук О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э., Голубчиков П.Н., Попелю Ю.С., Добкина М.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 45-51. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51>
10. Яковлев Г.А., Ионов П.М., Алказ Д.В., Елькин А.В., Бояркин Г.М., Басек Т.С. Непосредственные результаты экстраплевральной торакопластики у больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2024. – Т. 183, № 2. – С. 11-19. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2024-183-2-11-19>
4. Zorkaltseva E.Yu., Egorova Yu.O. Clinical signs of tuberculosis relapses in HIV patients. Tuberculosis and Lung Diseases. 2020;98(6):32-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-32-35>
5. Myshkova E.P., Petrenko T.I., Kolpakova T.A. Comparative analysis of efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2022;100(5):35-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>
6. Reykhurd M.V., Krasnov D.V., Avdienko K.A., Grischenko N.G., Skvortsov D.A., Kononenko V.G. Postpones outcomes of resection and collapse surgical interventions for pulmonary Tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018;96(12):34-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-34-40>
7. Sinitsyn M.V., Virskiy N.Yu., Tityukhina M.V., Barskiy B.G., Abu Arkub T.I., Kalinina M.V. surgical treatment of Tuberculosis in HIV patients. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018;96(7):18-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-18-24>
8. 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;99(5):43-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-43-50>
9. Filinyuk O.V., Alliluev A.S., Amichba D.E., Golubchikov P.N., Popelo Yu.S., Dobkina M.N. HIV infection and multiple drug-resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy. Tuberculosis and Lung Diseases. 2021;99(2):45-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51>
10. Yakovlev G.A., Ionov P.M., Alkaz D.V., Elkin A.V., Boyarkin G.M., Basek T.S. Immediate results of extrapleural thoracoplasty in patients with destructive pulmonary tuberculosis and HIV infection. Grekov's Bulletin of Surgery. 2024;183(2):11-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2024-183-2-11-19>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Тел.: +7 (812) 303-50-00

Яковлев Глеб Анатольевич

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

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»
<https://orcid.org/0000-0003-3211-6772>
E-mail: dr-greg@yandex.ru

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>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation
41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia
Tel.: +7 (812) 303-50-00

Gleb A. Yakovlev

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

Grigoriy M. Boyarkin

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

Taufik S. Basek

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

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.alkaz@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5228-818X>

Елькин Алексей Владимирович

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

Pavel M. Ionov

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

Denis V. Alkaz

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

Aleksey V. Elkin

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

Поступила 11.07.2025

Submitted as of 11.07.2025



Динамика типа отношения к болезни у больных туберкулезом легких с учетом психологического статуса

Н.В. ЗОЛотова, В.В. СТРЕЛЬЦОВ, Г.В. БАРАНОВА, Н.Ю. ХАРИТОНОВА

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнительный анализ типов отношения к болезни (ТОБ) у пациентов с туберкулезом легких в процессе стационарного лечения, в том числе с учетом психологического статуса.

Материалы и методы. Проведено изучение ТОБ и особенностей психологического статуса у 189 больных туберкулезом легких: 143/189 (76%) женщин и 46/189 (24%) мужчин, средний возраст которых составлял $33,9 \pm 10,5$ лет.

Результаты. Наиболее часто выявлялся эргопатический (39,2% случаев), сензитивный (36,5% случаев), тревожный (27,0% случаев) и анозогнозический (25,9% случаев) ТОБ. Эргопатический и анозогнозический ТОБ значимо чаще диагностировали среди мужчин. Женщинам были свойственны проявления тревожного типа. Среди пациентов с нарушениями психологического статуса значимо чаще диагностировали ТОБ, свидетельствующие о психологической дезадаптации в ситуации заболевания. Среди пациентов без нарушений психологического статуса чаще выявляли ТОБ, при наличии которого психологическая адаптация на фоне заболевания не нарушается. Через 2 месяца стационарного лечения наблюдалась положительная динамика по большинству показателей психологического статуса, а также значимо снизилась частота регистрации тревожного ТОБ и увеличилась частота анозогнозического типа. Указанной динамике ТОБ у части пациентов способствовала психологическая работа, направленная на повышение ресурсов их психологической адаптации.

Ключевые слова: туберкулез легких, внутренняя картина болезни, тип отношения к болезни, психологический статус.

Для цитирования: Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Баранова Г.В., Харитонов Н.Ю. Динамика типа отношения к болезни у больных туберкулезом легких с учетом психологического статуса // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 64–71. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-64-71>

Dynamics of Attitudes Toward Illness Based on the Psychological Status of Patients with Pulmonary Tuberculosis

N.V. ZOLOTOVA, V.V. STRELTSOV, G.V. BARANOVA, N.YU. KHARITONOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare attitudes toward illness (ATIs) based on the psychological status of inpatients with pulmonary tuberculosis (TB).

Materials and methods. ATIs and psychological statuses were evaluated in 189 patients with pulmonary tuberculosis: 143/189 (76%) women and 46/189 (24%) men; mean age: 33.9 ± 10.5 years.

Results. The most prevalent ATIs were ergopathic (39.2%), sensitive (36.5%), anxious (27.0%), and anosognosic (25.9%). Ergopathic and anosognosic ATIs were significantly more frequent in men, while women predominantly demonstrated the anxious type. In patients with psychological distress, ATIs indicative of psychological maladjustment were significantly more frequent. Conversely, ATIs associated with preserved psychological adjustment were more common in patients without psychological distress. After two months of inpatient treatment, positive shifts were observed in most psychological status indicators, with a significant decrease in anxiety-related ATIs and an increase in the frequency of the anosognosic type. In some patients, the observed changes in ATIs were facilitated by psychological interventions aimed at enhancing their coping resources.

Keywords: pulmonary tuberculosis, illness perception, attitudes toward illness, psychological status.

For citations: Zolotova N.V., Streltsov V.V., Baranova G.V., Kharitonova N.Yu. Dynamics of attitudes toward illness based on the psychological status of patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 64–71. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-64-71>

Для корреспонденции:
Золотова Наталья Владимировна
E-mail: Zolotova_n@mail.ru

Correspondence:
Natalya V. Zolotova
Email: Zolotova_n@mail.ru

Введение

Концепт «отношение к болезни», «внутренняя картина болезни», несмотря на долгую историю изучения влияния болезни на физиологическое и психологическое функционирование человека, продолжает оставаться одной из важнейших научных проблем клинической психологии [5, 9, 11]. Знания об особенностях восприятия человеком состояний здоровья и болезни позволяют учитывать психосоматические аспекты патогенеза заболевания, адаптационные ресурсы пациента в процессе лечения, а также способствовать формированию у пациентов более адаптивной модели поведения в кризисной ситуации заболевания [5, 8, 15, 17, 18]. Необходимо отметить, что тип внутренней картины болезни детерминирует качество терапевтического сотрудничества пациента с медицинским персоналом, которое имеет особое значение в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания, обеспечивая такие важнейшие условия его эффективности, как длительность и непрерывность [4, 6, 10, 12, 13, 19].

Исследования, посвященные изучению отношения к болезни фтизиатрических пациентов, весьма немногочисленны [1, 12, 17]. Установлено, что наиболее значимое влияние на субъективное восприятие обстоятельств заболевания туберкулезом легких может оказывать тяжесть состояния, длительность заболевания, а также уровень социальной незащищенности пациентов, отсутствие у них гарантированных средств к существованию [1, 2, 3, 5]. Приводятся данные, что на начальных этапах заболевания в личностных реакциях на болезнь чаще встречаются проявления сензитивного и тревожного типов отношения к болезни, однако бессимптомный дебют туберкулеза может сопровождаться и отрицанием болезни в вариантах эргопатии и анозогнозии [13, 17]. Отмечается также весомый вклад в формирование дезадаптивного отношения пациентов к заболеванию таких негативных микросоциальных и психологических факторов, как стигматизация, высокий уровень социальной тревожности и страх социальной изоляции [3, 20].

Неизученным является вопрос о динамике особенностей отношения к болезни у больных туберкулезом легких в процессе стационарного лечения. Между тем постановка такого вопроса является вполне закономерной, поскольку пациенты находятся на стационарном лечении довольно продолжительное время, в течение которого происходит перестройка привычного жизненного уклада в контексте заболевания, трансформация ценностно-мотивационной сферы, что оказывает влияние и на внутреннюю картину болезни. Также можно полагать, что влияние на тип отношения к болезни оказывают и особенности психологического статуса пациента. Ранее было показано, что больные туберкулезом легких с различным психологическим статусом отличаются поведением при выполнении врачебных рекомендаций,

соблюдении дисциплины лечения, взаимодействии с медицинским персоналом [6].

Цель исследования

Сравнительный анализ типов отношения к болезни у пациентов с туберкулезом легких в процессе стационарного лечения, в том числе с учетом психологического статуса.

Материалы и методы

Изучение типов отношения к болезни и особенностей психологического статуса проведено у 189 больных туберкулезом легких (ТБЛ), проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2022 по 2024 г.: 143/189 (76%) женщин и 46/189 (24%) мужчин, средний возраст которых составлял $33,9 \pm 10,5$ лет. Преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом – 123/189 (65%), ранее получавшие противотуберкулезную терапию 54/189 (28,6%), рецидив заболевания был у 12/189 (6%) пациентов.

Психологическая диагностика типа отношения к болезни проводилась с помощью опросника Тип отношения к болезни (ТОБОЛ) [14]. Указанная методика в течение многих лет успешно применяется в клинике хронических соматических, неврологических, нейрохирургических заболеваний, в наркологии, при пограничных нервно-психических расстройствах для выявления наиболее значимых характеристик отношения к болезни. Методика ТОБОЛ построена в форме опросника, включающего 12 таблиц-наборов утверждений (отношение пациента к болезни, лечению, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе/учебе, одиночеству, будущему, а также самооценка самочувствия, настроения, сна и аппетита), и позволяет диагностировать 12 типов отношения к болезни. Возможно выявление одного типа отношения к болезни («чистый тип»), а также 2-3 и более (соответственно «смешанный» и «диффузный» типы). Практическая ценность данного инструмента состоит также в возможности оценки динамики процесса изменения отношения пациента к своему заболеванию и лечению.

Для диагностики психологического статуса применялась клиническая шкала Symptom Check List (SCL-90-R), которая широко используется в различных областях клинической практики для определения уровня актуального неблагополучия в психической сфере [16]. Данная шкала относится к числу стандартизированных методик, обладает высокой диагностической чувствительностью и доказала свою релевантность задаче обнаружения признаков развития неблагоприятных психических состояний. Установленные фиксированные нормы для различных групп испытуемых позволяют диагностировать наличие симптомов обсессивно-компульсивных, депрессивных, тревожных, фобических, соматизированных, психотических

расстройств, а также признаки негативных аффективных состояний и межличностной сензитивности. Наличие нарушений психологического статуса фиксировали в случаях, когда обобщенный индекс GSI (General Symptomatic Index), отражающий выраженность общего субъективного психологического неблагополучия, превышал установленные нормативные значения ($GSI > 0,64$). Диагностику типа отношения к болезни и особенностей психологического статуса проводили после поступления в стационар, в течение первой недели (189 пациентов), а также через 2 месяца лечения (97 пациентов). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью φ^* критерия Фишера (углового преобразования Фишера), значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При поступлении «чистый» тип отношения к болезни был диагностирован у 87/189 (46,0%) пациентов, «смешанный» и «диффузный» – у 102/189 (54,0%) пациентов. Как видно из табл. 1, наиболее часто выявлялись эргопатический, сензитивный, тревожный и анозогнозический типы отношения к болезни. Доминирование эргопатического типа – 74/189 (39,2%) случаев свидетельствует, что больные ТБЛ характеризуются избирательным отноше-

нием к обследованию и лечению, что обусловлено стремлением сохранить профессиональный статус и включенность в рабочий процесс, даже несмотря на тяжесть состояния

Для пациентов были свойственны колебания настроения и чрезмерная ранимость, опасения встретить пренебрежительное и негативное отношение со стороны окружающих в связи с заболеванием (сензитивный тип отношения к болезни) – 69/189 (36,5%) случаев. Мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни, возможных осложнений, неэффективности и даже опасности лечения, угнетенность настроения и психической активности (тревожный тип отношения к болезни) выявлялись в 51/189 (27,0%) случаев. Проведенный качественный анализ особенностей выбора утверждений, характеризующих анозогнозический тип отношения к болезни, диагностируемый в 49/189 (25,9%) случаях, позволил установить, что в данном контексте имело место не отрицание болезни и необходимости лечения, традиционно понимаемые под термином «анозогнозия», а отсутствие у пациентов ограничений в физическом и социальном функционировании в связи с болезнью (табл. 6). Гармоничный тип отношения к болезни, который характеризуется реалистичной, адекватной оценкой своего состояния, стремлением во всем активно содействовать успеху лечения, диагностировали лишь в 13/189 (6,9%) случаях. Эргопатический и анозогнозический типы отношения к болезни достоверно чаще выявлялись среди пациентов-мужчин по сравнению с пациентами-женщинами: соответственно 25/46 (54,4%) случаев против 49/143 (34,3%) ($p < 0,01$) и 18/46 (39,1%) случаев против 31/143 (21,7%) ($p < 0,05$). В свою очередь, женщинам были чаще свойственны проявления тревожного типа отношения к болезни: 44/143 (30,8%) случаев против 7/46 (15,2%) у мужчин ($p < 0,05$). Как указывают авторы методики ТОБОЛ, при наличии анозогнозического и эргопатического типов отношения к болезни психологическая и социальная адаптация пациента на фоне заболевания существенно не нарушается; тревожное реагирование является проявлением дезадаптивного отношения к заболеванию [13]. Таким образом, можно констатировать, что в связи с заболеванием ТБЛ женщины более склонны к психологической дезадаптации, по сравнению с мужчинами.

Результаты первичной диагностики психологического статуса пациентов (табл. 2) показали, что 95/189 (50,3%) пациентов при поступлении на стационарное лечение ощущали высокую интенсивность дистресса по индексу PSDI (Positive Distress Symptomatic Index). Наличие нарушений психологического статуса (по суммарному индексу GSI, General Symptomatic Index) было установлено у 74/189 (39,2%) пациентов. Так, высокая фоновая тревожность (шкала «Тревожность») диагностировалась у 88/189 (46,6%) пациентов, снижение жизненного тонуса и психологической устойчивости

Таблица 1. Диагностируемые типы отношения к болезни при поступлении в стационар (частота выявления)

Table 1. Attitudes toward illness diagnosed upon admission (detection rate)

Типы отношения к болезни	Частота встречаемости типов абс. (%) (у 1 пациента может быть несколько типов)		
	В группе n=189	Среди мужчин n=46	Среди женщин n=143
Гармоничный	13 (6,9)	3 (6,5)	10 (7,0)
Эргопатический	74 (39,2)	25 (54,4)	49 (34,3)**
Анозогнозический	49 (25,9)	18 (39,1)	31 (21,7)*
Тревожный	51 (27,0)	7 (15,2)	44 (30,8)*
Ипохондрический	11 (5,8)	2 (4,4)	9 (6,3)
Неврастенический	26 (13,8)	4 (8,7)	22 (15,4)
Меланхолический	10 (5,3)	2 (4,4)	8 (5,6)
Апатический	14 (7,4)	3 (6,5)	11 (7,7)
Сензитивный	69 (36,5)	13 (28,3)	56 (39,2)
Эгоцентрический	8 (4,2)	2 (4,4)	6 (4,2)
Паранойяльный	6 (3,2)	1 (2,2)	5 (3,5)
Дисфорический	9 (4,8)	1 (2,2)	8 (5,6)

Примечание: статистическая значимость различий между пациентами мужского и женского пола по φ^* -критерию углового преобразования Фишера обозначена: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Note. Statistical significance of differences between male and female patients based on Fisher’s angular transformation (φ^*) test is denoted as follows: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Таблица 2. Особенности психологического статуса пациентов при поступлении в стационар (у 1-го пациента может быть несколько форм психологического неблагополучия)

Table 2. Psychological status features of patients upon hospital admission (individual patients may present with multiple forms of psychological distress)

Формы психологического неблагополучия по шкале SCL-90-R	Частота выявления, n=189 абс. (%)
Соматизация	92 (48,7)
Обсессивно-компульсивные расстройства	84 (44,4)
Неуверенность в социальных контактах	46 (24,3)
Депрессия	86 (45,5)
Тревожность	88 (46,6)
Агрессивность и враждебность	32 (16,9)
Фобические расстройства	58 (30,7)
Параноидное мышление	42 (22,2)
Психотизм	51 (27,0)
Суммарные индексы шкалы SCL-90-R	
Индекс GSI: наличие нарушений психологического статуса	74 (39,2)
Индекс PSDI: высокая интенсивность ощущаемого дистресса	95 (50,3)

в виде дисфорических расстройств и утраты интереса к жизни (шкала «Депрессия») – у 86/189 (45,5%) пациентов, 84/189 (44,4%) пациентов испытывали психический дискомфорт, связанный с навязчивыми мыслями и переживаниями (шкала «Обсессивно-компульсивные расстройства»). Также картина психологического неблагополучия проявлялась у 92/189 (48,7%) пациентов различными неприятными или болевыми ощущениями, фиксированными в различных системах организма (шкала «Соматизация»).

Проведенный сравнительный анализ типов отношения к болезни между пациентами с наличием и отсутствием нарушений психологического статуса позволил обнаружить значимые различия по 6 из 12 типов отношения к болезни (табл. 3).

Так, достоверно чаще среди пациентов с нарушением психологического статуса диагностировали тревожный и сензитивный типы отношения к болезни. Особенно часто среди пациентов с нарушениями психологического статуса обнаруживался неврастенический тип отношения к болезни, который характеризуется поведением по типу «раздражительной слабости»: нетерпеливостью в обследовании и лечении, вспышками раздражения, особенно при болях, неприятных ощущениях, неудачах лечения. Также пациенты с нарушениями психологического статуса отличались ипохондрическими проявлениями: чрезмерной сосредоточенностью на субъективных болезненных и иных неприятных ощущениях, преувеличением имеющихся симптомов и неприятных ощущений в связи с нежелательными действиями лекарств и диагностических процедур.

Таблица 3. Частота диагностируемых типов отношения к болезни у пациентов с наличием и отсутствием нарушений психологического статуса

Table 3. Frequency of diagnosed ATIs in patients with and without psychological distress

Типы отношения к болезни	Частота встречаемости, абс. (%)	
	При наличии нарушений психологического статуса n=74	При отсутствии нарушений психологического статуса n= 115
Гармоничный	1 (1,4)	12 (10,4)**
Эргопатический	25 (33,8)	49 (42,6)
Анозогнозический	4 (5,4)	45 (39,1)**
Тревожный	36 (48,7)	15 (13,0)**
Ипохондрический	9 (12,2)	2 (1,7)**
Неврастенический	19 (25,7)	7 (6,1)**
Меланхолический	6 (8,1)	4 (3,5)
Апатический	7 (9,5)	7 (6,10)
Сензитивный	33 (44,6)	36 (31,3)*
Эгоцентрический	6 (8,1)	2 (1,7)
Паранойяльный	3 (4,1)	3 (2,6)
Дисфорический	6 (8,1)	3 (2,6)

Примечание: Статистическая значимость различий по Φ^* -критерию углового преобразования Фишера обозначена: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ (и далее в таблицах 4, 5, 6).

Note: Statistical significance of differences based on Fisher's angular transformation (Φ^*) test is denoted as * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ (also applied to Tables 4–6).

Среди пациентов без нарушений психологического статуса значимо чаще выявляли анозогнозический тип отношения к болезни, при котором свойственно отсутствие психологической дезадаптации на фоне заболевания. Также необходимо отметить, что несмотря на небольшую в целом по группе частоту гармонического типа отношения к болезни, абсолютное большинство таких случаев не имело нарушений психологического статуса.

По результатам динамического исследования 97 пациентов через 2 месяца стационарного лечения (табл. 4) наблюдалась положительная динамика психологического статуса. Число пациентов с различными формами психологического неблагополучия снизилось, соответственно нарушения психологического статуса выявлялись значимо реже, чем при поступлении.

Также значимо снизилась частота регистрации тревожного типа отношения к болезни – с 29,9% до 12,4% ($p<0,01$) и увеличилась частота выявления анозогнозического типа – с 25,8% до 39,2% ($p<0,05$) (табл. 5).

Увеличение частоты выявления анозогнозического типа отношения к болезни было связано с достоверным увеличением числа пациентов, выбирающих утверждения опросника ТОБОЛ, отражающие улучшение настроения, аппетита, а также оптимистическое отношение к возможности дальнейше-

Таблица 4. Изменения особенностей психологического статуса через 2 месяца стационарного лечения

Table 4. Changes in psychological status features after two months of inpatient treatment

Формы психологического неблагополучия по шкале SCL-90-R	Частота встречаемости, абс. (%)	
	При поступлении n=97	Через 2 месяца лечения n=97
Соматизация	47 (48,5)	38 (39,2)
Обсессивно-компульсивные расстройства	45 (46,4)	32 (33,0)*
Неуверенность в социальных контактах	24 (24,7)	10 (10,3)**
Депрессия	49 (50,5)	22 (22,7)**
Тревожность	45 (46,4)	20 (20,6)**
Агрессивность и враждебность	17 (17,5)	6 (6,2)**
Фобические расстройства	28 (28,9)	12 (12,4)**
Параноидное мышление	23 (23,7)	10 (10,3)**
Психотизм	26 (26,8)	11 (11,3)**
Суммарные индексы шкалы SCL-90-R		
Индекс GSI: наличие нарушений психологического статуса	37 (38,1)	21 (21,6)**
Индекс PSDI: высокая интенсивность ощущаемого дистресса	53 (54,6)	28 (28,9)**

го полноценного социального функционирования и собственному будущему в целом (табл. 6).

Необходимо отметить, что 67/97 (69,0%) пациентов не выражали запроса на получение психологической помощи. Как было установлено ранее, эти пациенты отличались благоприятным психологическим статусом, были удовлетворены условиями пребывания в клинике ЦНИИТ, качеством оказания медицинской помощи, работой медицинского персонала и т.д., что способствует успешной гармонизации их личностного реагирования на заболевание и ситуацию лечения [7]. Для 30/97 (31,0%) пациентов, обратившихся за психологической помощью, ситуация госпитализации (резкое нарушение жизненных планов, ограничение жизненно важных потребностей, общая неопределенность) имела выраженное стрессогенное воздействие, создавая риск развития психологической дезадаптации и снижения приверженности к лечению [7]. Психологическая работа с ними была направлена на нормализацию психологического статуса и повышение личностной вовлеченности в лечебный процесс, что позволило сформировать более адаптивную модель поведения в ситуации заболевания.

Выявленную в ходе исследования динамику психологического статуса и типов отношения к болезни

Таблица 5. Изменение частоты типов отношения к болезни у пациентов при поступлении и через 2 месяца лечения

Table 5. Changes in the frequency of ATIs in patients upon admission and after two months of treatment

Типы отношения к болезни	Частота встречаемости абс. (%)	
	При поступлении n=97	Через 2 месяца лечения n= 97
Гармоничный	5 (5,2)	4 (4,1)
Эргопатический	42 (43,3)	39 (40,2)
Анозогнозический	25 (25,8)	38 (39,2)*
Тревожный	29 (29,9)	12 (12,4)**
Ипохондрический	5 (5,2)	9 (9,3)
Неврастенический	16 (16,5)	12 (12,4)
Меланхолический	7 (7,2)	8 (8,3)
Апатический	9 (9,3)	12 (12,5)
Сензитивный	35 (36,1)	29 (29,9)
Эгоцентрический	4 (4,1)	5 (5,2)
Паранойальный	4 (4,1)	2 (2,1)
Дисфорический	9 (9,3)	3 (3,1)

также можно рассматривать в качестве психологического индикатора эффективности противотуберкулезной химиотерапии в условиях стационара.

Заключение

Изучение типов отношения к болезни у больных туберкулезом легких позволило установить достоверные различия между пациентами женского и мужского пола, а также между пациентами с наличием и отсутствием нарушений психологического статуса. Выявленные особенности личностного реагирования у пациентов женского пола, а также у пациентов с нарушениями психологического статуса свидетельствуют о том, что эти пациенты более склонны к дезадаптивному поведению на фоне заболевания. Положительные изменения в особенностях личностного реагирования на заболевание и ситуацию лечения заключались в значимом снижении частоты выявления тревожного типа и увеличении частоты выявления анозогнозического типа отношения к болезни. Указанной динамике способствовала психологическая работа, направленная на повышение ресурсов психологической адаптации. Выявленная динамика психологического статуса и типов отношения к болезни также может рассматриваться в качестве психологического индикатора эффективности противотуберкулезной химиотерапии в условиях стационара.

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

Таблица 6. Частота встречаемости пациентов, выбравших в опроснике ТОБОЛ утверждения, свойственные анозогнозическому типу отношения к болезни, при поступлении и через 2 месяца лечения
Table 6. Frequency of patients endorsing statements indicative of the anosognosic attitude toward illness on the TOBOL questionnaire at admission and after two months of treatment

Утверждения	Частота встречаемости абс. (%)	
	При поступлении n=97 (%)	Через 2 месяца лечения n=97
I. Самочувствие		
Я почти всегда чувствую себя бодрым и полным сил	18 (47,4)	23 (60,5)
Мое самочувствие вполне удовлетворительно	20 (52,6)	20 (52,6)
II. Настроение		
Как правило, настроение у меня очень хорошее	20 (52,6)	30 (79,0)**
Я не позволяю себе из-за болезни предаваться унынию и грусти	14 (36,8)	23 (60,5)*
III. Сон и пробуждение ото сна		
Я сплю мало, но встаю бодрым. Сны вижу редко	3 (7,9)	3 (7,9)
Утром я встаю бодрым и энергичным	17 (44,7)	19 (50,0)
IV. Аппетит и отношение к еде		
У меня хороший аппетит	25 (65,8)	29 (76,3)
Я люблю сытно поесть	9 (23,7)	16 (42,1)*
Я ем с удовольствием и не люблю ограничивать себя в еде	14 (36,8)	9 (23,7)
V. Отношение к болезни		
Стараюсь не думать о своей болезни и жить беззаботной жизнью	11 (29,0)	21 (55,3)**
Считаю, что опасность моей болезни врачи преувеличивают	3 (7,9)	0 (0,0)
Я здоров, и болезни меня не беспокоят	4 (10,5)	5 (13,2)
VI. Отношение к лечению		
Избегаю всякого лечения – надеюсь, что организм сам переборет болезнь, если о ней поменьше думать	0 (0,0)	0 (0,0)
Я ни в каком лечении не нуждаюсь	0 (0,0)	0 (0,0)
VII. Отношение к врачам и медперсоналу		
Я здоров и в помощи врачей не нуждаюсь	1 (2,6)	1 (2,6)
Считаю, что врачи и медперсонал попусту тратят на меня время	2 (5,3)	1 (2,6)
VIII. Отношение к родным и близким		
Близкие напрасно хотят сделать из меня тяжелобольного	1 (2,6)	1 (2,6)
IX. Отношение к работе (учебе)		
Не считаю, что болезнь может помешать моей работе (учебе)	12 (31,6)	19 (50,0)*
Все удивляются и восхищаются тем, как я успешно работаю (учусь), несмотря на болезнь	4 (10,5)	2 (5,3)
Мое здоровье не мешает мне работать (учиться) там, где я хочу	9 (23,7)	21 (55,3)**
X. Отношение к окружающим		
Мое здоровье не мешает мне общаться с окружающими, сколько мне хочется	26 (68,4)	30 (79,0)
Моя болезнь не мешает мне иметь друзей	19 (50,0)	24 (63,2)
XI. Отношение к одиночеству		
Желание побыть одному зависит у меня от обстоятельств и настроения	22 (57,9)	22 (57,9)
XII. Отношение к будущему		
Мое здоровье пока не дает никаких оснований беспокоиться за будущее	10 (26,3)	18 (47,4)*
Я всегда надеюсь на счастливое будущее, даже в самых отчаянных положениях	16 (42,1)	14 (36,8)
Не считаю, что болезнь может существенно отразиться на моем будущем	8 (21,1)	12 (31,6)

ЛИТЕРАТУРА

1. Бастрыкина О.В., Фоменко Л.А. О психологических типах отношения к болезни у больных туберкулезом // Большой Целевой Журнал о туберкулезе. – 2000. URL: <http://www.medafarm.ru/doctor/ftziopulmo/001.shtml> [Дата обращения: 27.03.2025].
2. Валиев Р.Ш. Лечение больных туберкулезом легких с учетом особенностей их личности и отношения к болезни // Проблемы туберкулеза. – 1999. – № 2. – С. 27-31.
3. Горбунова Н. В. Социально-психологические особенности пациентов, больных туберкулезом // Молодой ученый. – 2012. – Т. 46, № 11. – С. 350-353. URL: <https://moluch.ru/archive/46/5609/> [Дата обращения: 27.03.2025].
4. Данилов Д. С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 4-12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-4-12>
5. Ельникова О.Е. Концепт «отношение к болезни» как научная проблема. Обзор литературы // Комплексные исследования детства. – 2020. – Т. 2, № 4. – С. 292-304. <https://doi.org/10.33910/2687-0223-2020-2-4-292-304>
6. Золотова Н. В., Стрельцов В. В., Баранова Г. В., Харитонов Н. Ю., Багдасарян Т. Р. Психологические факторы формирования терапевтического сотрудничества больных туберкулезом легких в условиях стационарного лечения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 34-40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-34-40>
7. Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Харитонов Н.Ю., Баранова Г.В. Удовлетворенность стационарным лечением у больных туберкулезом легких с различным психологическим статусом // Вестник Центрального научно-исследовательского института. – 2025. – Т. 9, № 2. – С. 75-83. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2025-9-2-75-83>
8. Лазарева Е.Ю., Николаев Е.Л. Психосоматические соотношения при кардиальной патологии: современные направления исследований // Вестник Чувашского университета. – 2012. – № 3. – С. 429-435.
9. Лурья Р.А. Внутренняя картина болезней и иатрогенные заболевания. Москва: Медицина, 1977. – 112 с.
10. Любаева Е.В., Ениколопов С.Н. Роль индивидуальных психологических характеристик пациентов в формировании приверженности терапии туберкулеза и ВИЧ // Консультативная психология и психотерапия. – 2011. – № 2. – С. 111-127.
11. Мясисhev В. Н. Психология отношений: избранные психологические труды. 4-е изд. Воронеж: МОДЕК, 2011. – 398 с.
12. Петунова С.А. Психологические факторы комплаентности больных туберкулезом // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 78.
13. Петунова С.А. Психосоциальные особенности отношения к заболеванию у больных туберкулезом легочной локализации // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 60-78.
14. Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей / Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова, А.Я. Вукс. – СПб.: СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева. – 2005. – 32 с.
15. Суслова Е.С., Николаев Е.Л. Психологические механизмы совладания при дезадаптации личности: культуральный аспект // Вестник Чувашского университета. – 2006. – № 1. – С. 281-288.
16. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб.: Питер, 2001. – 272 с.
17. Узлов Н.Д., Габдрахманова Н.Н. Совладающее поведение и защитные механизмы личности у больных туберкулезом легких с анозогнозическим типом отношения к болезни [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России. – 2013. – Т. 20, № 3. URL: <http://medpsy.ru> [Дата обращения: 27.03.2025].
18. Abitov I.R. Model of psychological disadaptation at psychosomatic and neurotic disorders // Review of European Studies. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 136-140. <https://doi.org/10.5539/res.v7n1p136>
19. Bam K., Bhatt L.P., Thapa R., Dossajee H.K., Angdembe M.R. Illness perception of tuberculosis (TB) and health seeking practice among urban slum residents of Bangladesh: a qualitative study // BMC Res. Notes. – 2014. – № 7. – P. 572. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-572>
20. Kibrisli E., Bez Y., Yilmaz A., Aslanhan H., Taylan M., Kaya H., Tanrikulu A.C., Abakay O. High social anxiety and poor quality of life in patients with pulmonary tuberculosis // Medicine (United States). – 2015. – Vol. 94, № 3. – P. e413-null. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000413>

REFERENCES

1. Bastykina O.V., Fomenko L.A. On psychological attitudes toward illness in patients with tuberculosis. *Bolshoi Tselevoy Zhurnal o Tuberkuleze*. 2000, (in Russ.) URL: <http://www.medafarm.ru/doctor/ftziopulmo/001.shtml>. Accessed March 27, 2025
2. Valiev R.Sh. Treatment of patients with pulmonary tuberculosis based on their personality characteristics and attitude toward illness. *Problemy Tuberkuleza*, 1999, no. 2, pp. 27–31 (In Russ.)
3. Gorbunova N.V. Socio-psychological characteristics of patients with tuberculosis. *Young Scientist*, 2012; vol. 46, no. 11, pp. 350–353. (In Russ.) URL: <https://moluch.ru/archive/46/5609/>. Accessed March 27, 2025.
4. Danilov D. Therapeutic collaboration (compliance): Content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2):4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-4-12>
5. Elnikova O.E. Attitude to illness as a research topic. Review of prior research. *Comprehensive Child Studies*. 2020, vol.2, no. 4, pp. 292–304. (In Russ.) doi:10.33910/2687-0223-2020-2-4-292-304
6. Zolotova N.V., Streltsov V.V., Baranova G.V., Kharitonova N.Yu., Bagdasaryan T.R. Psychological factors influencing the formation of therapeutic cooperation in pulmonary tuberculosis patients undergoing in-patient treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(12):34-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-34-40>
7. Zolotova N.V., Streltsov V.V., Kharitonova N.Yu., Baranova G.V. Satisfaction with inpatient treatment in pulmonary tuberculosis patients with different psychological statuses. *CTRI Bulletin*. 2025, vol. 9, no. 2, pp. 75-83. (In Russ) <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2025-9-2-75-83>
8. Lazareva E.Yu., Nikolaev E.L. Psychosomatic interrelations in cardiac pathology: current research trends. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2012, no. 3, pp. 429-435. (In Russ)
9. Luria RA. Illness perception and iatrogenic diseases. Moscow: Meditsina; 1977. p.112
10. Lubaeva, E.V., Enikolopov, S.N. (2011). The role of individual psychological characteristics of patients in developing of adherence to tuberculosis and HIV therapy. *Counseling Psychology and Psychotherapy*, 19(2), pp.111–127. (In Russ.)
11. Myasishchev V.N. Psychology of relations: selected psychological works. 4th ed. Voronezh: MODEK; 2011. p. 398
12. Petunova S.A. Psychosocially factors of tuberculosis patients' compliance. *Modern Problems of Science and Education*. 2015, no. 3, p. 78. (In Russ.)
13. Petunova S.A. Psychosocial characteristics of attitudes toward illness in patients with pulmonary tuberculosis. *Vestnik psikiatrii i psikhologii Chuvashii*. 2015, vol. 11, no. 4, pp. 60-78. (In Russ.)
14. Vasserman L.I., Iovlev B.V., Karpova E.B. Psychological assessment of attitudes toward illness: a guide for physicians. Saint-Petersburg: V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, 2005. p. 32 (In Russ.)
15. Suslova E.S., Nikolaev E.L. Psychological mechanisms of coping in personality maladaptation: cultural aspect. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2006, no. 1, pp. 281-288. (In Russ.)
16. Tarabrina N.V. Workshop on psychology of post-traumatic stress. St. Petersburg: Piter; 2001. p. 272
17. Uzlov N.D., Gabdrakhmanova N.N. Coping behavior and personality defense mechanisms in patients with pulmonary tuberculosis and anosognosic attitude toward illness [Internet]. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2013, vol. 20, no. 3. (In Russ.) URL: <http://medpsy.ru>. Accessed March 27, 2025
18. Abitov I.R. Model of psychological disadaptation at psychosomatic and neurotic disorders // Review of European Studies. – 2015. – Vol. 7, № 1. – pp. 136-140. <https://doi.org/10.5539/res.v7n1p136>
19. Bam K., Bhatt L.P., Thapa R., Dossajee H.K., Angdembe M.R. Illness perception of tuberculosis (TB) and health seeking practice among urban slum residents of Bangladesh: a qualitative study // BMC Res. Notes. – 2014. – № 7. – P. 572. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-572>
20. Kibrisli E., Bez Y., Yilmaz A., Aslanhan H., Taylan M., Kaya H., Tanrikulu A.C., Abakay O. High social anxiety and poor quality of life in patients with pulmonary tuberculosis // Medicine (United States). – 2015. – Vol. 94, № 3. – P. e413-null. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000413>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел.: 8 (499) 785-90-52

Золотова Наталья Владимировна
К. п. н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией изучения психологических проблем туберкулеза, отдел фтизиатрии
E-mail: Zolotova_n@mail.ru

Стрельцов Владимир Владимирович
К. п. н., старший научный сотрудник лаборатории по изучению психологических проблем туберкулеза, отдел фтизиатрии
E-mail: vvst-64@mail.ru

Баранова Галина Викторовна
К. п. н., старший научный сотрудник лаборатории по изучению психологических проблем туберкулеза, отдел фтизиатрии
E-mail: g_a_l_i_n_a_62@mail.ru

Харитоновна Надежда Юрьевна
Научный сотрудник лаборатории по изучению психологических проблем туберкулеза, отдел фтизиатрии
E-mail: nuh65@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya alleya, Moscow 107564, Russia
Tel.: +7 (499) 785-90-52.

Natalya V. Zolotova
Candidate of Psychological Sciences,
Head of the Laboratory for Psychological Research in Tuberculosis, Senior Researcher,
Department of Phthisiology
Email: Zolotova_n@mail.ru

Vladimir V. Streltsov
Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher,
Laboratory for Psychological Research in Tuberculosis, Department of Phthisiology
Email: vvst-64@mail.ru

Galina V. Baranova
Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher,
Laboratory for Psychological Research in Tuberculosis, Department of Phthisiology
Email: g_a_l_i_n_a_62@mail.ru

Nadezhda Yu. Kharitonova
Researcher, Laboratory for Psychological Research in Tuberculosis, Department of Phthisiology
Email: nuh65@mail.ru

Поступила 25.04.2025

Submitted as of 25.04.2025



Развитие генерализованного туберкулеза на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа ревматоидных заболеваний

Н.В. МАКАРОВА¹, Л.Д. ГУНТУПОВА¹, М.В. КАЛИНИНА¹, К.К. КАСЕНОВА¹, Г.В. ЛУКИНА²

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Риски развития туберкулеза у ревматологических пациентов, получающих терапию с использованием ингибитора ФНО-альфа (α), повышаются. Представлены два клинических случая, демонстрирующие трудности диагностики и лечения генерализованного туберкулеза, возникшего на фоне терапии ингибиторами ФНО-α у пациентов с анкилозирующим спондилитом. У обоих пациентов срок диагностики туберкулеза превысил 3 мес. за счет выраженных клинических проявлений полиорганного воспаления (лихорадка, полисерозит, генерализованная лимфаденопатия), отсутствия регулярного мониторинга туберкулеза во время терапии генно-инженерными препаратами, первоначального акцента на онкологический поиск. Атипичные клиничко-рентгенологические проявления вынуждали усиливать базисную глюкокортикостероидную терапию, что способствовало прогрессированию и генерализации туберкулеза. В обоих случаях после длительной терапии туберкулез был успешно излечен.

Ключевые слова: ревматические заболевания, ингибиторы ФНО-α, дифференциальная диагностика, генерализованный туберкулез, онкология, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, IGRA-тесты.

Для цитирования: Макарова Н.В., Гунтупова Л.Д., Калинина М.В., Касенова К.К., Лукина Г.В. Развитие генерализованного туберкулеза на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа-ревматоидных заболеваний // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 72–80. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-72-80>

Development of Generalized Tuberculosis During Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor Therapy for Rheumatic Disease

N.V. MAKAROVA¹, L.D. GUNTUPOVA¹, M.V. KALININA, K.K. KASENOVA¹, G.V. LUKINA²

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

The risk of developing tuberculosis (TB) increases in rheumatology patients receiving tumor necrosis factor-alfa (TNF- α) inhibitor therapy. This paper presents two clinical case reports demonstrating the difficulties in diagnosing and treating generalized TB that occurred during TNF-α inhibitor therapy in patients with ankylosing spondylitis. In both patients, the time to TB detection exceeded three months due to the pronounced clinical manifestations of the multiorgan inflammation (fever, polyserositis, generalized lymphadenopathy), the lack of regular TB monitoring during biologic therapy, and initial focus on oncology screening. Atypical clinical and radiological manifestations prompted an escalation of the baseline glucocorticoid therapy, which further contributed to TB progression and generalization. In both cases, TB was successfully cured following prolonged treatment.

Keywords: rheumatic diseases, TNF- α inhibitors, differential diagnosis, generalized tuberculosis, oncology, recombinant tuberculosis allergen test, IGRA test.

For citation: N.V. Makarova, L.D. Guntupova, M.V. Kalinina, K.K. Kasanova, G.V. Lukina. Development of generalized tuberculosis during tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy for rheumatic disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 72–80. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-72-80>

Для корреспонденции:
Макарова Наталья Владимировна
E-mail: nmyke@mail.ru

Correspondence:
Natalia V. Makarova
Email: nmyke@mail.ru

Введение

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в ревматологической практике напрямую сопряжена с риском развития туберкулеза. Выявление туберкулеза чрезвычайно важно как на этапе инициации ГИБП, так и при их длительном применении, поскольку развитие тяжелых инфекций является неотъемлемым следствием их терапевтического воздействия [2]. Наиболее частое развитие инфекции отмечено на фоне терапии препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Так, среди 10 тыс. пациентов с ревматоидным артритом, включенных в Британский регистр, риск развития туберкулеза составил 171 на 100 тыс. пациенто-лет; из 5 случаев диссеминированного туберкулеза 4 получали адалимумаб и один – инфликсимаб [5]. Описаны случаи туберкулеза внелегочных и множественных локализаций как при терапии адалимумабом [4, 9, 13], так и инфликсимабом [6] со сроком развития через 9-45 месяцев от инициации терапии ингибиторами ФНО- α [8], в том числе с летальным исходом [7, 12]. Кроме того, ингибиторы ФНО- α могут снижать противоопухолевый иммунитет с увеличением риска развития лимфом [1, 10], что требует своевременного проведения онкологического поиска.

Представляем клинические наблюдения развития генерализованного туберкулеза на фоне терапии ингибиторами ФНО- α из практики Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (МНПЦ БТ ДЗМ).

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Б., женщина 33 лет, жительница Москвы. В 2004 г. диагностирована болезнь Рейтера. В дальнейшем установлен диагноз: Анкилозирующий спондилит, HLA-B27 ассоциированный, развернутая стадия, с внеаксиальными проявлениями (полиартрит, увеит). До 2018 г. получала короткие курсы метотрексата, сульфасалазина и преднизолона. С 2020 по ноябрь 2022 г. проводилась терапия ГИБП адалимумабом (препарат «Хумира»); известно, что при скрининге на туберкулез в 2020 г. отсутствовали изменения на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК), впоследствии до 2022 г. рентгенологический контроль и иммунологическое тестирование на туберкулез не выполнялись. С сентября 2022 г. у пациентки появились жалобы на кашель, подъем температуры тела до 39,0°C. При рентгенологическом исследовании выявлены изменения в легких. С подозрением на туберкулез направлена к фтизиатру. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (препарат диаскинтест) от 15.11.2022 г. показала сомнительную реакцию (гиперемия 10 мм). С учетом гипертермии

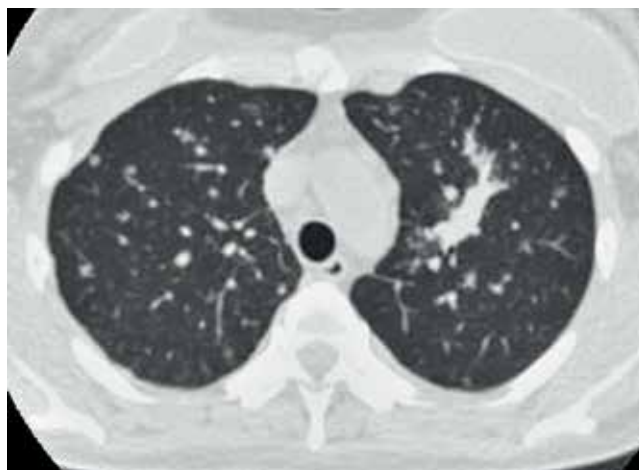


Рис. 1. Пациентка Б., КТ ОГК от 18.11.2022 г. – мелкие перилимфатические очаги обеих легких, зона сливных очагов в верхней доле левого легкого

Fig. 1. Patient B., chest CT dated November 18, 2022: small perilymphatic foci in both lungs and a zone of confluent foci in the left upper lobe

18.11.2022 г. госпитализирована в общесоматический стационар, где при компьютерной томографии (КТ) ОГК выявлены перилимфатические очаги в легочной паренхиме с обеих сторон (рис. 1), умеренная гиперплазия внутригрудных лимфатических узлов всех групп, двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Эти изменения трактовали как проявления ревматического процесса.

Проведена терапия дексаметазоном в дозе 8 мг/сут парентерально в течение 33 дней в сочетании с антибактериальной терапией (азитромицин и цефперазон сульбактам по 5 дней). Выписана с клиническим улучшением; однако 03.01.2023 г. вновь экстренно госпитализирована в стационар общей лечебной сети с жалобами на постоянную рвоту. В приоритете диагностического поиска рассматривали метастатический процесс или генерализованный саркоидоз, так как при КТ ОГК и органов брюшной полости (ОБП) от 13.01.2023 г. сохранялись двусторонняя диссеминация в легких с преимущественно перилимфатическим распространением, внутригрудная и внутрибрюшная лимфоаденопатия, гидроперикард, жидкость в левой плевральной полости, асцит, очаги в селезенке; отмечено появление гепатоспленомегалии и увеличения тазовых лимфоузлов. При ультразвуковом исследовании ОБП также выявлены большой объем жидкости, объемные образования в селезенке и структурные изменения большого сальника. Гинекологом при осмотре заподозрено злокачественное новообразование яичника; при колоноскопии обнаружены изъязвления ободочной кишки, деформация и сужение ее ректосигмоидного отдела, а также сигмовидной кишки. С предварительным диагнозом «Канцероматоз брюшины без выявленного первоначального источника, метастатическое поражение

легких, селезенки» продолжено обследование в онкологическом отделении. При фибробронхоскопии (ФБС) от 17.01.2023 г. выявлен диффузный двусторонний бронхит; при исследовании материала чрезбронхиальной биопсии легкого морфологически установлено неспецифическое воспаление, при цитологическом исследовании обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). В дальнейшем КУМ выявили при микроскопии мокроты от 21.01.2023 г.

Пациентка госпитализирована во фтизиатрическое учреждение – клинику № 2 МНПЦ БТ ДЗМ 25.01.2023 г., где в тот же день по результатам ПЦР мокроты диагностирована новая коронавирусная инфекция. На момент поступления из жалоб – похудание на 10 кг за последние 6 месяцев, при физикальном обследовании – жесткое дыхание и сухие хрипы при аускультации легких; SpO₂ – 96%. В анализах крови при поступлении – лейкоциты 12*10⁹/л, нейтрофилез – 82%, лимфопения – 4%, гемоглобин – 108 г/л, СОЭ – 63 мм/ч, С-реактивный белок – 121 мг/л, Д-димер – 2020 нг/мл.

При КТ ОГК, ОБП и головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием 28.01.2023 г. отмечена отрицательная динамика. В легких – в виде нарастания очагов диссеминации с увеличением размеров с 5 мм до 8 мм, появления левостороннего выпота с толщиной слоя до 10 мм, и более (рис. 2А.), слияния очагов с формированием лобулярных уплотнений в верхних отделах легких, нарастания количественной внутригрудной лимфаденопатии с размером лимфатических узлов не более 9 мм.

В брюшной полости межпечельно и в малом тазу – умеренное количество выпота (Рис. 2Б.), гиперваскуляризация брыжейки и утолщение листков брюшины до 2 мм, увеличение лимфа-



Рис. 2А. Пациентка Б., КТ ОГК от 28.01.2023 г. – описание в тексте

Fig. 2. A. Patient B., chest CT dated January 28, 2023 – description provided in the text



Рис. 2Б, В. Пациентка Б., КТ ОБП и малого таза с контрастированием от 28.01.2023 г. Б – асцит, В – нарастание количества очагов в селезенке

Fig. 2. B,C Patient B., abdominal and pelvic contrast-enhanced CT dated January 28, 2023. B – ascites; C – increase in the number of splenic foci

тических узлов ворот печени и селезенки, перипанкреатической и парааортальной групп размером до 20 мм с измененной структурой за счет контрастированной капсулы; селезенка с множественными гиповаскулярными очагами 7-20 мм в диаметре (Рис. 2В.). В верхнем полюсе правой почки определялось вытяжение паренхимы до 1 мм с включением кальцината, чашечка на этом уровне деформирована до 12 мм; в проекции придатков – мультикистозные структуры размерами 27х40 мм. В веществе головного мозга в области затылочной доли левой гемисферы определялся очаг до 7 мм в диаметре со слабым кольцевым типом накопления контраста.

С учетом генерализации процесса по клинико-рентгенологическим проявлениям, данным анамнеза о синкопальном состоянии от декабря

2022 г., наличия очага в левой гемисфере головного мозга, 30.01.2023 г. пациентке выполнена люмбальная пункция. При исследовании: ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз 3/3 (лимфоциты – 3), эритроциты не обнаружены. Реакция Панди отрицательная; белок – 0,28 г/л, глюкоза – 3,0 ммоль/л, хлориды – 123 ммоль/л, калий – 2,8 ммоль/л, натрий – 143 ммоль/л. Методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены, посев на микобактерии туберкулеза (МБТ) – отрицательный, ДНК МБТ не обнаружены; ДНК цитомегаловируса, *T. gondii*, вируса Эпштейна-Бара не обнаружены.

На основании данных обследования установлен диагноз: «Генерализованный туберкулез: туберкулезный энцефалит, активная фаза, диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации. МБТ+ в мокроте, с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации, туберкулез периферических л/узлов (надключичная группа справа) – активная фаза, туберкулез органов брюшной полости (кишечника, селезенки, активная фаза, внутрибрюшных лимфоузлов – фаза абсцедирования), туберкулез мочевой системы (паренхимы почек, МБТ+ в моче), туберкулез гениталий?, полисерозит (гидроперикард, гидроторакс, асцит). 1 ГДН». Туберкулез гениталий в дальнейшем не подтвердился, диагностированы кисты яичников.

С января 2023 г. начата противотуберкулезная химиотерапия (ПТХТ) по режиму лечения туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью, модифицированному с учетом переносимости препаратов пациенткой, сопутствующей патологии и характера процесса: амикацин (Am), левофлоксацин (Lfx), меропенем (Mr), изониазид (H) в/в – (18 доз), далее лизезолид (Lzd), Mr, Lfx (21 доза) в сочетании с кортикостероидной терапией (преднизолон 15мг/сут – весь период лечения в стационаре), в том числе и как базовая терапия анкилозирующего спондилита. При культуральном исследовании мокроты от 26.01.2023 г. и 01.02.2023 г. на плотных средах получен рост МБТ с сохраненной чувствительностью к стрептомицину, рифампицину, изониазиду, этамбутолу, канамицину, капреомицину, циклосерину, офлоксацину и ПАСК (соответственно S, R, H, E, Km, Cs, Sm, Ofx, PAS). С 06.03.2023 г. все противотуберкулезные препараты были отменены в связи с развитием генерализованной аллергической крапивницы. С 14.03.2023 г. поэтапно введены вновь Lfx, Cs, R и Am (приняла 100 доз). При попытке возобновить H и Mr вновь развилась аллергическая реакция в виде кожной сыпи. С 23.06.2023 г. получала моксифлоксацин (Mfx) (Lfx отменен в связи с артралгией), Cs, R, Am – (33 дозы). С 27.07.2023 г. в связи с ототоксической реакцией Am отменен, продолжила прием Mfx, Cs, R, введен

протионамид (Pto) (60 доз). Всего по интенсивной фазе режима лекарственно-чувствительного туберкулеза получено 232 дозы.

На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика в виде купирования симптомов интоксикации (стойкая нормализация температуры, увеличение массы тела на 7 кг, отсутствие диспептических проявлений). Зафиксировано прекращение бактериовыделения (мокрота, всего 6 проб с 01.03.2023 по 13.09.2023 гг.): КУМ методом люминесцентной микроскопии и рост МБТ при посеве не обнаружены. При КТ ОГК, ОБП и головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием от 22.09.2023 г. – полное рассасывание очагов в головном мозге, уменьшение внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, частичное рассасывание очагово-инфильтративных изменений в легких, формирование кальцинатов в верхних бронхопulмональных лимфоузлах слева и множественных разнокалиберных в селезенке, кальцината верхнего полюса правой почки; полный регресс полисерозита.

В сентябре 2023 г. пациентка переведена на амбулаторную фазу продолжения химиотерапии; до 22.01.2024 г. получала R, Cs, Mfx, Pto до завершения полного курса противотуберкулезной химиотерапии, признанного эффективным. Далее наблюдение в 3 группе диспансерного наблюдения (ГДН). В качестве базисного противореumatического средства получала преднизолон 10 мг в сутки. Далее в условиях филиала МНПЦ БТ по месту жительства проведены противорецидивные курсы с включением Cs и R с положительной динамикой по КТ ОГК от 15.01.2025 г. в виде дальнейшего рассасывания очагов в обоих легких (рис. 3).

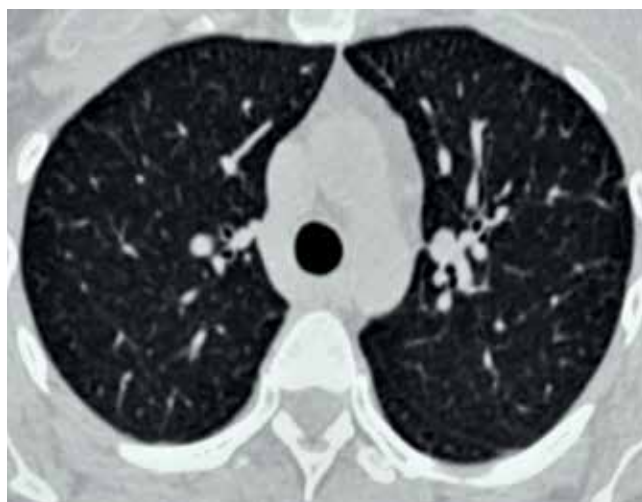


Рис. 3. Пациентка Б., КТ ОГК 15.01.2025 г. – практически полное рассасывание очагов в обоих легких на фоне проведенной противотуберкулезной терапии

Fig. 3. Patient B., chest CT dated January 15, 2025: near-complete resolution of foci in both lungs following anti-tuberculosis therapy

Клиническое наблюдение 2

Пациент Л., мужчина 50 лет, непостоянный житель Москвы. В 1989 г. установлен диагноз анкилозирующего спондилита, по поводу которого получал сульфасалазин, глюкокортикостероиды внутрисуставно и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с недостаточным эффектом. В 2013 г. при планировании терапии ГИБП обследован у фтизиатра. После получения положительного результата пробы с АТР (препарат диаскинтест) папула 12 мм, дополнительно выполнен тест *in vitro*, основанный на высвобождении Т-лимфоцитами интерферона- γ (Иммунотест), дважды показавший отрицательный результат (повторно в июле 2014 г.). По этой причине превентивная противотуберкулезная терапия не проводилась. С учетом отсутствия клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза (по данным КТ ОГК в апреле 2016 г.) в мае 2016 г. была инициирована терапия ГИБП из группы ингибиторов ФНО- α (назначен инфликсимаб). После третьего введения инфликсимаба в июне 2016 г. отмечено повышение температуры с нормализацией после антибактериальной терапии (курса азитромицина с амоксициллином). В сентябре 2016 г. (через месяц после четвертого введения инфликсимаба) у пациента появились лихорадка и потливость. На фоне лечения цефтриаксоном и метронидазолом по поводу предполагаемой пневмонии температура тела снизилась, но сохранялся астенический синдром с потерей массы тела до 12 кг. В октябре 2016 г. при КТ ОГК и ОБП выявлено увеличение внутригрудных лимфоузлов, гидроперикард и асцит. Госпитализирован в стационар г. Владимира с 18.10.2016–10.11.2016 гг., где дополнительно при КТ ОГК диагностированы правосторонний гидропневмоторакс, двусторонняя полисегментарная пневмония, гепатоспленомегалия с множественными гиподенсивными участками в паренхиме. Пациенту произведен торакоцентез справа с эвакуацией до 300 мл прозрачного темно-оранжевого экссудата, проведена антибактериальная терапия (цефалоспирин, Ам, Lfx) в течение 7 дней с положительным эффектом. Материал плеврального выпота на МБТ не исследовали.

При проведении КТ ОГК в динамике (от 16.12.2016 г. и 08.02.2017 г.) отмечено дальнейшее увеличение внутригрудных лимфатических узлов, появление ателектаза средней доли, диссеминации в легких. Пациент был госпитализирован в Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена с подозрением на онкологический процесс, где 08.02.2017 г. проведена фибробронхоскопия, выявлены изменения в среднедолевом бронхе с сужением его просвета, однако информативный материал получен не был. В связи с чем 21.02.2017 г. выполнена трансторакальная биопсия образования верхней доли правого легкого, при цитологическом исследовании выявлено гра-

нулематозное воспаление легочной ткани. На МБТ биосированный материал не исследовали. В связи с тем, что клинико-рентгенологическая картина не позволяла полностью исключить неопластический процесс, предпринята повторная трансторакальная пункция легкого из зоны гранулематозного воспаления, но диагностически значимый материал не был получен. При повторной ФБС 15.03.2017 г. в материале чрезбронхиальной биопсии правого легкого вновь обнаружены элементы гранулематозного воспаления, в большей степени соответствующие туберкулезу (мелкие эпителиоидно-клеточные гранулемы и гигантские многоядерные клетки типа Лангханса, фрагменты специфических грануляций с распространенным казеозным некрозом и примесью распавшихся сегментоядерных нейтрофилов, участком фиброзной капсулы), а при окраске препаратов по Цилю-Нильсену в ткани легкого обнаружены единичные КУМ, методом ПЦР выделена ДНК МБТ.

Консультирован в МНПЦ БТ ДЗМ, где рекомендован перевод в противотуберкулезное учреждение с подозрением на генерализованный туберкулез. Так как состояние пациента ухудшилось, гипертермия достигла 39°C, сохранялся кашель со скудной слизистой мокротой, имели место признаки генерализации процесса по данным КТ ОГК и ОБП, положительные результаты экспресс-анализа на ДНК МБТ в мокроте, 28.03.2017 г. пациент был госпитализирован в стационар МНПЦ БТ ДЗМ. Проведено комплексное обследование. В смыве из бронхов обнаружены КУМ, методом посева определялся рост МБТ с устойчивостью к стрептомицину. В мокроте МБТ не определялись никакими методами исследования. По результатам комплексного обследования был установлен диагноз: «Генерализованный туберкулез: туберкулез ВГЛУ, осложненный лимфогематогенной диссеминацией, правосторонним экссудативным плевритом, в фазе начавшегося рассасывания, МБТ (-), ЛУ к S, туберкулез мочеполовой системы (кавернозный туберкулез правой почки, туберкулез предстательной железы и семенных пузырьков, туберкулезный эпидидимит справа). Диагноз туберкулеза мочеполовой системы был подтвержден результатами КТ с контрастированием органов мочеполовой системы и результатами гистологического исследования удаленного придатка яичка справа. Операция эпидидимэктомии справа проведена 13.06.2017 г. В связи с гепатотоксическими реакциями на рифампицин и пиразинамид лечение проводилось по индивидуализированной схеме (Н, Mfx, Lzd, Trd, Pas) до 257 доз в интенсивной фазе; в фазе продолжения назначены три препарата (Н, Cs, Pas). Изониазид вскоре отменен в связи с полинейропатией. В результате лечения отмечалось купирование интоксикационного и бронхолегочного синдромов, достигнута положительная динамика по данным КТ ОГК от 29.11.2017 г. и 20.03.2018 г.



Рис. 4. Пациент Л., КТ ОБП от 2017 г. –
туберкулезный абсцесс брюшины

Fig. 4. Patient L., abdominal CT dated 2017: tuberculous peritoneal abscess

в виде значительного рассасывания очагов в обоих легких, формирования фиброателектаза средней доли, нормализации размеров ВГЛУ с отложением кальция. Отмечалось стойкое отсутствие бактериовыделения – и по результатам исследования мокроты, и смывов из бронхов. Курс лечения завершен как эффективный в 2019 г. (общая длительность составила 24 месяца), пациент переведен в 3 ГДН. Состояние сохранялось удовлетворительным, для купирования суставного синдрома использовали только нестероидные противовоспалительные средства.

В августе 2020 г. при плановом ультразвуковом обследовании и далее КТ ОБП (рис. 4) выявлено округлое образование 9,6x8,1 см в передних левых отделах брюшной полости, с четкими контурами, жидкостной плотностью, неоднородной структуры. Госпитализирован в стационар общей лечебной сети, где произведена пункционная биопсия образования, получено гнойное содержимое, цитологических данных за злокачественное образование не выявлено. Этиология образования оставалась неясной.

С целью исключения специфического процесса в брюшной полости госпитализирован в МНПЦ БТ ДЗМ. Проведена 09.10.2020 г. лечебно-диагностическая операция: лумболапаротомия слева, ревизия забрюшинного пространства слева и брюшной полости, получена биопсия казеозных брыжеечных лимфатических узлов и участков патологически измененного большого сальника и брюшины. В операционном материале были обнаружены КУМ (позднее получен рост МБТ и ДНК МБТ с сохраненной чувствительностью к H, R и Fq по данным молекулярно-генетического метода). По результатам гистологического исследования операционного материала подтвердилась туберкулезная этиоло-



Рис. 5. Пациент Л., КТ ОБП от 2017 г. –
туберкулезный папиллит правой почки,
туберкулезный уретрит справа

Fig. 5. Patient L., abdominal CT dated 2017: tuberculous papillitis of the right kidney and right-sided tuberculous ureteritis

гия поражения брыжеечных лимфатических узлов, брюшины и сальника.

По данным КТ ОБП имелись признаки туберкулезного папиллита правой почки, туберкулезного уретрита справа (рис. 5), однако в моче МБТ не обнаружены, что, возможно, было связано со снижением функции пораженной почки.

В послеоперационном периоде было начато лечение инъекционными препаратами: Мр с амоксиклавом, Lzd, Mfx, H. От назначения рифампицина решено воздержаться в связи с гепатотоксическими реакциями в анамнезе. Несмотря на лечение, состояние больного ухудшалось. Появились признаки перфорации полого органа. Через 4 дня после первой диагностической операции была выполнена лапаротомия, резекция подвздошной кишки и большого сальника по поводу перфорации язв кишечника. Предполагалась туберкулезная этиология язвенного поражения кишечника, продолжалось лечение в реанимационном отделении.

Больному был подтвержден диагноз: «Генерализованный туберкулез (рецидив): туберкулез органов брюшной полости (туберкулез брюшины, инфильтративная форма, туберкулез большого сальника с формированием абсцесса (КУМ+, ДНК МБТ+), туберкулез внутрибрюшных лимфатических узлов, инфильтративная форма, активная фаза, туберкулез кишечника, инфильтративно-язвенная форма, перфоративная язва подвздошной кишки, активная фаза), туберкулез мочевой системы (туберкулезный папиллит правой почки, активная форма, туберкулезный уретрит справа, инфильтративная форма,

активная фаза, МБТ-». Диагноз установлен на Головной Центральной врачебной комиссии (ЦВК) и на подкомиссии ЦВК по внелегочному туберкулезу. Признаков активности туберкулеза органов дыхания не выявлено.

Состояние ухудшалось, в течение 7 суток применялась продленная ИВЛ с подключением вазопрессоров. У пациента лихорадка приняла гектический характер, нарастали явления системной воспалительной реакции: лейкоцитоз, нарушение азотвыделительной функции почек. Предполагалось прогрессирование туберкулезного процесса в брюшной полости, с интервалом 48 часов были проведены санационные операции: 1) релапаротомия, сегментарная резекция участка подвздошной кишки, илеостомия, назоинтестинальная интубация, санации и дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства; 2) операция релапаротомия, санации и дренирование брюшной полости; 3) релапаротомия, энтеропексии, наложение подвесной энтеростомы по Майделю, санации и дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства. Результаты исследования отделяемого из брюшной полости на неспецифическую флору были отрицательными.

Ситуация принимала угрожающий характер. В брыжейке и большом сальнике гистологически сохранялись организованные (инкапсулированные) милиарные казеозно-некротические очажки, тотальный организующийся туберкулезный казеозный лимфаденит мезентериальных лимфатических узлов (туберкулезный мезентерит, оментит, мезаденит с явлениями организации). Помимо этого, при гистологическом исследовании операционного материала установлена микотическая (*Candida spp.*) этиология подострого язвенного дефекта кишки, а признаков туберкулезного воспаления не было. Назначение вориконазола улучшило состояние пациента: температура постепенно снижалась, исчезла необходимость в вазопрессорной поддержке, снижались показатели активности системной воспалительной реакции. Больной был экстубирован и через 18 дней лечения в отделении анестезиологии и реанимации переведен в палату хирургического отделения.

Лечение продолжалось с минимальным количеством пероральных препаратов в связи с наличием у больного высокой илеостомы, не позволяющей надеяться на полное всасывание перорально введенных препаратов (Lzd, Lfx, H, E, Cs). Схема лечения требовала постоянной коррекции в связи с нежелательными реакциями: через 2 месяца отмечено развитие панцитопении, миелотоксическая реакция со снижением гемоглобина до 41 г/л, потребовавшие отмены линезолида и левофлоксацина. Учитывая медленный тип ацетилирования у пациента, суточную дозу H пришлось снизить до 0,3 г. В течение третьего и четвертого меся-

ца лечения на фоне коррекции гипоальбуминемии и панцитопении и под контролем состояния и биохимических показателей функции печени в схему удалось добавить внутривенные введения рифампицина. Через четыре месяца лечения проведена операция лапаротомии, парциального адгезиолизиса, наложения илео-илеоанастомоза. В послеоперационном периоде в связи с невозможностью перорального приема продолжено лечение парентерально: Mr, H, R, каспофунгин. По мере восстановления перорального питания возобновлен прием Cs, E.

Подтвержденный в дальнейшем морфологическими и микробиологическими методами системный кандидоз с поражением дыхательных путей, слизистых полости рта, кишечника и мочевых путей у пациента потребовал длительной (в течение 8 месяцев) антимикотической терапии (вориконазол, флуконазол, каспофунгин, микофунгин) с учетом лекарственной чувствительности выявленных возбудителей. Интенсивная фаза химиотерапии (380 доз) была завершена, пациент переведен на фазу продолжения (всего 372 дозы) по схеме H (0,3), Mfx, Cs, E, а 22.11.2022 г. по решению ЦВК курс лечения расценен как эффективный и пациент переведен в 3 ГДН. Далее продолжил наблюдение у фтизиатра по месту жительства в регионе. Из противоревматических средств получал только НПВС.

Комментарий

Наблюдения демонстрируют трудности диагностики и лечения туберкулеза у иммунокомпрометированных пациентов, получающих ГИБП из группы ингибиторов ФНО-α.

Терапия ингибиторами ФНО-α требует обязательного скрининга для выявления латентной туберкулезной инфекции и обследования на туберкулез до инициации лечения ГИБП, а затем мониторинга туберкулеза на фоне многолетнего использования данных препаратов [2, 11]. Скрининговые мероприятия в представленных клинических примерах до и во время лечения ГИБП выполнены не полностью или отсутствовали. Превентивное противотуберкулезное лечение не проведено, в одном случае имел место сомнительный результат пробы с АТР – гиперемия 10 мм, а в другом – неоправданная ориентация на отрицательный результат IGRA-теста (иммуотест) при наличии положительного результата пробы с АТР. Проведение превентивного противотуберкулезного лечения до инициации ГИБП важно при любых положительных иммунологических ответах [2]. На наш взгляд, особого контроля требуют сомнительные результаты иммунологического скрининга, так как в момент первичного обследования популяция активно метаболизирующих микобактерий может быть незначительной или иммунный ответ пода-

влен в условиях текущего аутоиммунного заболевания.

У обоих пациентов имело место удлинение сроков диагностики туберкулеза до 3-3,5 месяцев за счет выраженных клинических проявлений воспаления (лихорадка, полисерозит, генерализованная лимфаденопатия), предполагаемого онкологического поиска. Атипичные клинко-рентгенологические проявления вынуждали продолжать и усиливать базисную глюкокортикоидную терапию, что способствовало прогрессированию и генерализации туберкулеза. На время лечения туберкулезного процесса требовалась отмена терапии генно-инженерными биологическими препаратами активного ревматического заболевания, что также ухудшало качество жизни пациентов. Учитывая особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов при многокомпонентной и длительной противоту-

беркулезной терапии у пациентов с системной патологией, лечение их весьма затруднено. Терапия сопряжена с плохой переносимостью, развитием жизнеугрожающих состояний, связанных с прогрессированием туберкулеза, а также присоединением микотической и другой инфекции.

На наш взгляд, в случае развития гектической лихорадки, полисерозита, лимфаденопатии любой локализации у больного с отрицательными или сомнительными иммунологическими пробами на туберкулез на фоне терапии ГИБП, особенно ингибиторами ФНО- α , целесообразно сразу начинать противотуберкулезную терапию *ex juvantibus* до получения убедительного подтверждения туберкулеза за счет лимфогематогенного распространения и склонности к поражению лимфатических узлов и серозных оболочек [1].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е., Лукина Г.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Методические рекомендации № 133 ДЗМ, Москва, 2018. URL: www.rheumatolog.ru/files/natrec21.pdf [Дата обращения 27.06.2025].
2. Матиевская Н. В., Кроткова Е. Н., Прокопчик Н. И., Тищенко Г. В., Цыркунов В. М. Клинико-морфологические особенности и проблемы диагностики генерализованного гематогенного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Журнал ГрГМУ. – 2010. – Т. 32, № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-osobennosti-i-problemy-diagnostiki-generalizovannogo-gematogenno-guberkuleza-u-vich-infitsirovannyh> [Дата обращения 27.06.2025].
3. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. – М.: «Практическая медицина», 2015. – С. 72-73.
4. Antolin J., Azahara M., Hernández C., Blanco M., Mao L., Cigüenza R. Tuberculous peritonitis after treatment with adalimumab // Scand J Infect Dis. – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 677-678. <https://doi.org/10.1080/00365540701877320>
5. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D., et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 522-528. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.118935>
6. Gin A., Dolianitis C. Multidrug resistant miliary tuberculosis during infliximab therapy despite tuberculosis screening // Australas J Dermatol. – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 140-141. <https://doi.org/10.1111/ajd.12053>
7. Molenaar E.T., Bultink I.E., Dijkmans B.A., Lems W.F. Development of fatal tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis after three years of treatment with infliximab: comment on the article by Wolfe et al. // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 4. – P. 1334-1336. <https://doi.org/10.1002/art.20973>
8. Oh J.H., Ham S.P., Park H.J. Disseminated Tuberculosis in a Psoriasis Patient under Adalimumab Treatment despite the Chemoprophylaxis of Latent Tuberculosis: A Case Report // Ann Dermatol. – 2021. – Vol. 33, № 1. – P. 77-81. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.1.77>
9. Ortiz Balbuena J., Muñoz Rubio E., Ramos Martínez A. Peritoneal tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis undergoing adalimumab treatment // Med Clin (Barc). – 2017. – Vol. 149, № 8. – P. 368. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.04.001>
10. Saba N.S., Kosseifi S.G., Charaf E.A., Hammad A.N. Adalimumab-induced acute myelogenous leukemia // South Med J. – 2008. – Vol. 101, № 12. – P. 1261-1262. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318188950a>

REFERENCES

1. Borisov S.E., Lukina G.V. Recommendations for screening and monitoring of tuberculosis infection in patients receiving biologics // Guidelines No. 133 of the Moscow Department of Healthcare. Moscow; 2018. (In Russ.) URL: www.rheumatolog.ru/files/natrec21.pdf. Accessed May 22, 2026.
2. Matievskaya, N.V., Krotkova, E.N., Prokopchik, N.I., Tishchenko, G.V. and Tsyrcunov, V.M. Clinico-morphological features and diagnostic challenges of generalized hematogenous tuberculosis in HIV-infected patients // Journal of the Grodno State Medical University. – 2010. – vol. 32, no. 4. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-osobennosti-i-problemy-diagnostiki-generalizovannogo-gematogenno-guberkuleza-a-u-vich-infitsirovannyh>. Accessed June 27, 2025.
3. Sigidin Ya.A., Lukina G.V. Biologic therapy in rheumatology. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2015, pp. 72-73. (In Russ.)
4. Antolin J., Azahara M., Hernández C., Blanco M., Mao L., Cigüenza R. Tuberculous peritonitis after treatment with adalimumab // Scand J Infect Dis. – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 677-678. <https://doi.org/10.1080/00365540701877320>
5. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D., et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 522-528. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.118935>
6. Gin A., Dolianitis C. Multidrug resistant miliary tuberculosis during infliximab therapy despite tuberculosis screening // Australas J Dermatol. – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 140-141. <https://doi.org/10.1111/ajd.12053>
7. Molenaar E.T., Bultink I.E., Dijkmans B.A., Lems W.F. Development of fatal tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis after three years of treatment with infliximab: comment on the article by Wolfe et al. // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 4. – P. 1334-1336. <https://doi.org/10.1002/art.20973>
8. Oh J.H., Ham S.P., Park H.J. Disseminated Tuberculosis in a Psoriasis Patient under Adalimumab Treatment despite the Chemoprophylaxis of Latent Tuberculosis: A Case Report // Ann Dermatol. – 2021. – Vol. 33, № 1. – P. 77-81. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.1.77>
9. Ortiz Balbuena J., Muñoz Rubio E., Ramos Martínez A. Peritoneal tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis undergoing adalimumab treatment // Med Clin (Barc). – 2017. – Vol. 149, № 8. – P. 368. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.04.001>
10. Saba N.S., Kosseifi S.G., Charaf E.A., Hammad A.N. Adalimumab-induced acute myelogenous leukemia // South Med J. – 2008. – Vol. 101, № 12. – P. 1261-1262. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318188950a>

11. Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J.J., Rieder H.L., Ehlers S., Milburn H.J., Kampmann B., Hellmich B., Groves R., Schreiber S., et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement // Eur Respir J. – 2010. – № 36. – P. 1185–1206.
12. Vonkeman H.E., van der Valk P.D., Mulder L., van de Laar M.A. Fatale miliaire tuberculose tijdens behandeling met infliximab // Ned Tijdschr Geneeskd. – 2002. – Vol. 146, № 25. – P. 1196–1199.
13. Yoo W.H. Multiple organ tuberculosis of lung, pleura, and peritoneum in ankylosing spondylitis during adalimumab therapy // Rheumatol Int. – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 787–790. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1357-x>
11. Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J.J., Rieder H.L., Ehlers S., Milburn H.J., Kampmann B., Hellmich B., Groves R., Schreiber S., et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement // Eur Respir J. – 2010. – № 36. – P. 1185–1206.
12. Vonkeman H.E., van der Valk P.D., Mulder L., van de Laar M.A. Fatale miliaire tuberculose tijdens behandeling met infliximab // Ned Tijdschr Geneeskd. – 2002. – Vol. 146, № 25. – P. 1196–1199.
13. Yoo W.H. Multiple organ tuberculosis of lung, pleura, and peritoneum in ankylosing spondylitis during adalimumab therapy // Rheumatol Int. – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 787–790. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1357-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
107014, Москва, ул. Стромьинка, д. 10
Тел.: + 7 (499) 268-00-05

Макарова Наталья Владимировна

К. м. н., врач-фтизиатр Городского
клинико-диагностического центра
E-mail: nmyke@mail.ru

Гунтупова Лидия Доржиевна

Д. м. н., заведующая Городским клинико-диагностическим
центром
E-mail: guntupov@mail.ru

Калинина Марина Валериевна

К. м. н., врач-фтизиатр туберкулезного хирургического
отделения № 2 Клиники № 2
E-mail: marina-kalynina@yandex.ru

Касенова Кумус Кожамсейтовна

Врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 6
Клиники № 2
E-mail: kasenovakumus@gmail.ru

ГБУЗ «Московский клинический научный центр
им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города
Москвы»
111123, г. Москва, улица Новогиреевская, д. 1, к. 1
Тел.: +7 (495) 304-30-39

Лукина Галина Викторовна

Д. м. н., профессор, руководитель отдела ревматологии
E-mail: GVL3@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control
of the Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., 107014 Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 268-00-05

Natalia V. Makarova

Candidate of Medical Sciences, Phthisiatrician,
City Clinical Diagnostic Center
Email: nmyke@mail.ru

Lidia D. Guntupova

Doctor of Medical Sciences, Head of the City Clinical
Diagnostic Center
Email: guntupov@mail.ru

Marina V. Kalinina

Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist, 2nd Tuberculosis
Surgical Department, Clinic No. 2
Email: marina-kalynina@yandex.ru

Kumus K. Kasenova

Phthisiologist, 6th Tuberculosis Pulmonary Department,
Clinic No. 2
Email: kasenovakumus@gmail.ru

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow
Government Department of Health
1 Novogireevskaya St., Bldg. 1, 111123 Moscow,
Russian Federation
Tel.: +7 (495) 304-30-39

Galina V. Lukina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Rheumatology Department
Email: GVL3@yandex.ru

Поступила 30.06.2025

Submitted as of 30.06.2025



Абдоминальный туберкулез у подростка – долгий путь к правильному диагнозу

Е.П. ШИЛОВА^{1,2}, Л.В. ПОДДУБНАЯ^{1,2}, А.А. БАРАНЧУКОВА¹, Т.И. ПЕТРЕНКО¹, Е.В. КУЛЬЧАВЕНЯ¹,
Т.С. ГЕЛЕСКУЛ²

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, РФ

² ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Клинические проявления абдоминального туберкулеза многообразны симптомами интоксикации и локального специфического поражения органов желудочно-кишечного тракта и/или других органов брюшной полости, что затрудняет своевременную диагностику. Приведен клинический случай длительных сроков диагностики абдоминального туберкулеза у подростка без ВИЧ-инфекции. Согласно заключительному диагнозу у девушки 14 лет был абдоминальный туберкулез (туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов), осложненный абсцедированием, а позже присоединился туберкулез органов дыхания (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов всех групп с наличием единичных очагов в S1-2 слева и S4 справа). Отсутствие фтизиатрической настороженности у врачей различных специальностей, схожие клинические проявления с неспецифическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта явились причиной многомесячного наблюдения без эффективного лечения. Представлен подробный анализ ошибок.

Ключевые слова: туберкулез кишечника, внелегочный туберкулез, туберкулез у детей и подростков, биопсия мезентериальных лимфатических узлов, диагностическая лапароскопия, патоморфологическая верификация туберкулеза.

Для цитирования: Шилова Е.П., Поддубная Л.В., Баранчукова А.А., Петренко Т.И., Кульчавеня Е.В., Гелескул Т.С. Абдоминальный туберкулез у подростка – долгий путь к правильному диагнозу // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 81–87. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-81-87>

Abdominal Tuberculosis in an Adolescent: A Long Journey to the Right Diagnosis

Е.П. SHILOVA,² Л.В. PODDUBNAYA^{1,2}, А.А. BARANCHUKOVA¹, Т.И. PETRENKO¹, Е.В. KULCHAVENYA¹,
Т.С. GELESKUL²

¹ Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Clinical manifestations of abdominal tuberculosis (TB) include diverse symptoms of intoxication and specific local lesions of the gastrointestinal tract and/or other abdominal organs, complicating its timely diagnosis. The article presents a clinical case of delayed diagnosis of abdominal TB in an HIV-negative 14-year-old girl. According to the final diagnosis, the patient had abdominal TB (TB of the intestines, peritoneum, and mesenteric lymph nodes) complicated by abscess formation and, subsequently, by the respiratory TB (TB of the intrathoracic lymph nodes of all groups with single foci in the left S1–2 and right S4). The lack of TB vigilance among clinicians of various medical specialties combined with clinical manifestations similar to non-specific gastrointestinal diseases resulted in several months of observation without effective treatment. A detailed analysis of the diagnostic errors is presented.

Keywords: intestinal tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, tuberculosis in children and adolescents, mesenteric lymph node biopsy, diagnostic laparoscopy, pathomorphological verification of tuberculosis.

For citation: Shilova E.P., Poddubnaya L.V., Baranchukova A.A., Petrenko T.I., Kulchavenya E.V., Geleskul T.S. Abdominal tuberculosis in an adolescent: a long journey to the right diagnosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 81–87. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-81-87>

Для корреспонденции:
Шилова Елена Петровна
E-mail: ftizio-23@yandex.ru

Correspondence:
Elena P. Shilova
Email: ftizio-23@yandex.ru

Введение

Показатель заболеваемости туберкулезом в Новосибирской области (НСО) снижается, в 2021 г. он составил 61,9 случая на 100 тыс. населения,

а в 2024 г. – 47,3, что выше среднероссийского в 1,7 раза (в РФ в 2024 г. – 26,9) [5]. Показатель заболеваемости внелегочным туберкулезом (ВЛТ) в НСО также имеет тенденцию к снижению: в 2021 г. составил 4,0 на 100 тысяч населения, в 2024 – 1,2 случая

[5]. Основными факторами, предрасполагающими к развитию ВЛТ, являются иммуносупрессия, тесный контакт с больным туберкулезом. Среди внелегочных форм туберкулеза как у детей, так и у взрослых преобладают костно-суставной туберкулез, туберкулез периферических лимфатических узлов и мочеполовой системы. Данных о частоте абдоминального туберкулеза у детей нет, а у взрослых он диагностируется в 2-15% от всех случаев внелегочного туберкулеза, и в основном ассоциируется с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [1, 6, 8, 14]. Абдоминальный туберкулез – одна из форм ВЛТ, характеризующаяся наличием специфического воспалительного процесса в брюшной полости: органах пищеварения, брюшине, лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства. Клинические проявления абдоминального туберкулеза многообразны, продолжительность клинической манифестации при остром течении составляет 1-2 месяца, подостром – 3-6 мес., а при хроническом – более полугода [1, 7, 14, 15]. Диагностика его затруднена из-за сходства клинических проявлений с неспецифическими заболеваниями и частым вовлечением в патологический процесс нескольких анатомических образований. Абдоминальный туберкулез более чем в трети случаев диагностируется на стадии осложнений в виде гнойного перитонита вследствие перфорации туберкулезных гастроинтестинальных язв; кишечной непроходимости, обусловленной инфильтратами стенок кишки, реже – спайками; изредка – развитием массивного кишечного кровотечения из туберкулезных язв. Данные проявления абдоминального туберкулеза почти всегда требуют экстренных хирургических вмешательств [1, 4]. Одной из форм абдоминального туберкулеза является мезаденит – специфическое воспаление мезентериальных лимфоузлов, расположенных в брыжейке кишечника. Заболевание сопровождается постепенным нарастанием симптомов, протекает длительно, хронически. Клиника отличается большим полиморфизмом. Отмечается интоксикация с развитием слабости, апатии, бледности кожных покровов, субфебрилитета. Жалобы на периодическую тошноту, рвоту, боль в животе, которая не имеет четкой локализации, бывает постоянной, усиливается после еды, при физической нагрузке, может быть тупой, ноющей, интенсивной в виде колик и напоминать картину острого живота. Для подтверждения туберкулезного мезаденита необходимы проведение комплексного клинико-лабораторного, бактериологического и рентгенологического исследований, иммунодиагностических тестов на туберкулез, осмотр хирурга. В неясных диагностических случаях показана лапароскопия с биопсией лимфоузлов для патоморфологического исследования [7, 8, 9, 11]. Туберкулезный мезаденит требует дифференциальной диагностики с острым аппендицитом, острым панкреатитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки,

мезентериальной формой лимфогранулематоза, но наиболее часто с острым неспецифическим мезаденитом. Неспецифический мезентериальный лимфаденит составляет около 10% от общего числа острой хирургической патологии, является частым заболеванием у детей, подростков и молодых людей, в 2 раза чаще встречается у девочек астенической конституции и пониженного питания [11, 12]. В клинике мезаденита отмечается абдоминальный болевой синдром, лихорадка, диспепсические явления в виде тошноты, рвоты, нарушения стула [12]. Именно мезаденит является наиболее частой клинической «маской» острого аппендицита в детском возрасте, диагностика которого требует диагностической лапароскопии [10].

Представляем клинический случай длительной диагностики туберкулеза множественных локализаций у ВИЧ-негативного подростка. Пациентка П. 17 лет поступила в детскую туберкулезную больницу ГБУЗ НСО ГОНКТБ 05.06.2024 г.

Анамнез жизни: родилась здоровым доношенным ребенком. Росла и развивалась по возрасту. Плановое наблюдение у педиатра. Профилактическими прививками привита по возрасту. Вакциной БЦЖ привита в роддоме, сформировался рубчик 5 мм. Аллергический анамнез неотягощен. Вредных привычек нет.

Эпидемиологический анамнез: контакт с больным туберкулезом не установлен. Семья полная, проживает в благоустроенной квартире. Родители обследованы, при флюорографии легких патологии не выявлено; младшие 5 детей в семье здоровы. Материально-бытовые условия семьи удовлетворительные, питание домашнее.

Пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л до 6 лет не проводили, в 7 лет – папула 6 мм, вираж туберкулиновых проб, в 8 лет – папула 11 мм. По поводу положительных туберкулиновых проб направлялась к фтизиатру, но родители отказались от посещения врача. Реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест) в 13 лет была положительной с папулой 10 мм, в 14 лет – 12 мм, в 15 и 16 лет – отрицательная, 20.04.2024 г. – папула 10 мм.

Анамнез настоящего заболевания: впервые обратилась к врачу в июле 2021 г. в возрасте 14 лет с жалобами на боль в животе, рвоту до 10 раз в сутки. Была госпитализирована 26.07.2021 г. в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит, диагноз был исключен. Затем в течение последующих трех лет девочка 6 раз поступала в хирургическое отделение с повторяющимися жалобами на боли в животе, рвоту (табл. 1). При каждой госпитализации проводилось комплексное обследование, диагностические лапароскопии, однако биоптаты при этом не брали. Девочка наблюдалась у педиатра, гастроэнтеролога, получала симптоматическое лечение. В 2024 г. при очередном обращении во время лапароскопии визуализиро-

ван абсцедирующий мезентериальный лимфоузел, 15.04.2024 г. выполнена лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, аппендэктомия, дренирование абсцесса. Послеоперационный диагноз: абсцедирующий мезаденит, тифлит, илеит, вторичный катаральный аппендицит. В послеоперационном периоде проведен курс антибактериальной терапии (цефтриаксон внутримышечно).

Результат посева из брюшной полости, содержимого абсцесса, отделяемого из раны на неспецифическую микрофлору 17.04.2024 г. – отрицательный. Гистологическое исследование фрагмента стенки абсцесса и лимфоузла: в присланном материале фрагмент жировой ткани, среди которой располагаются обширные очаги грануляционной ткани с полнокровными сосудами, неравномерно выраженным отеком, лимфо-плазмоцитарным инфильтратом с примесью большого количества макрофагов, нейтрофилов. В структуре воспалительного инфильтрата определяются многоядерные гигантские клетки по типу клеток Пирогова-Лангханса. В некоторых полях зрения определяются небольшие очаги некроза, окруженные валом из гистиоцитов, лимфоцитов и плазмоцитов. К одному из фрагментов грануляционной ткани прилежат массы тканевого детрита. Среди грануляционной ткани определяются гигантоклеточные гранулемы с некрозами в центре, часть гранулем в стадии организации. Микроскопия препарата с окраской по Цилю-Нильсену – кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

Патологоморфологическое заключение: поверхностный аппендицит; фрагменты жировой и грануляционной тканей с диффузным активным продуктивным воспалением и гигантоклеточной реакцией по типу клеток Пирогова-Лангханса, формирование гигантоклеточных гранул с некрозом в центре.

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) 17.04.2024 г. не выявила очаговых и инфильтративных изменений в легких, однако имелись плевро-диафрагмальные и плевроплевральные спайки в S6, S9, S10 сегментах с обеих сторон. Консультация фтизиатра 25.04.2024 г., убедительных данных за специфическое воспаление брыжеечных лимфоузлов нет.

Выписана домой 02.05.2024 г. в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Состояние после операции по поводу абсцедирующего мезаденита. Тифлит. Илеит. Вторичный катаральный аппендицит.

Через месяц в области послеоперационного рубца сформировался свищ, появилось отделяемое. Проведена лапароскопия, вскрытие и дренирование внутрибрюшной флегмоны. В связи с отсутствием положительной динамики на фоне проводимой антибактериальной терапии, учитывая данные биопсии, результаты иммунодиагностических тестов на туберкулез, пациентка повторно консультирована фтизиатром и переведена в туберкулезную больницу.

Жалобы при поступлении: снижение аппетита, слабость, быстрая утомляемость, тошнота в течение месяца, периодически многократная рвота, редкий малопродуктивный кашель. В течение года похудела на 10 кг. Данные объективного обследования при поступлении: рост – 161 см, масса тела – 45,5 кг, артериальное давление – 110/75 мм рт. ст., температура тела – 36,5°C, частота дыхания – 18 в минуту, частота сердечных сокращений – 88 в минуту. Общее состояние тяжелое, обусловленное симптомами интоксикации, течением основного заболевания. Сознание ясное. Пациентка нормостенического телосложения, пониженного питания, тургор тканей снижен. Кожные покровы бледные, чистые, парорбитальный цианоз. Периферические лимфоузлы не увеличены. Видимые слизистые чистые. Перкуторно легочный звук не изменен. Аускультативно дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот при пальпации мягкий, не увеличен в объеме, участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации дефанса нет. Пальпация эпигастральной области умеренно болезненная. В точке желчного пузыря болезненности нет, пузырьные симптомы отрицательные. В точках проекции головки и хвоста поджелудочной железы пальпация болезненная. Сигмовидная кишка пальпируется в виде тяжа диаметром 1,5-2 см, безболезненная. При пальпации восходящего отдела ободочной кишки до уровня пупка выражена болезненность, пальпация нисходящего отдела безболезненная. Умеренная болезненность при пальпации слепой кишки. В области послеоперационного рубца пальпируется болезненное образование плотной консистенции. Мезентериальные лимфатические узлы не пальпируются. Пальпация места проекции брыжеечных лимфоузлов умеренно болезненная. Печень выступает на 0,5 см из-под края реберной дуги. Размеры печени по Курлову 12*10*9 см. Рубцы после операций в подвздошных областях и в местах введения троакаров светло-розового цвета, свищевых отверстий нет. При аускультации живота выслушивается периодическая перистальтика кишечника. Стул в последние дни с периодичностью 1 раз в 2-3 дня, оформленный, коричневый, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

Общий анализ крови: эритроциты – $4,34 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 111 г/л, лейкоциты – $3,38 \times 10^9/л$, СОЭ – 23 мм/час, эозинофилы – 5%, нейтрофилы палочкоядерные – 4%, нейтрофилы сегментоядерные – 51%, лимфоциты – 30%, моноциты – 10%. Биохимический анализ крови: общий белок – 72 г/л, билирубин общий – 47,6 мкмоль/л, билирубин прямой – 36,7 мкмоль/л, АЛТ – 178,3 ЕД/л, АСТ – 59,9 ЕД/л, щелочная фосфатаза – 551 ЕД/л (синдром холестаза). Тесты на ВИЧ, сифилис, маркеры гепатитов от 03.07.2024 г. – отрицательные. Иссле-

дование образцов мокроты, кала, мочи на кислотоустойчивые микобактерии методом люминесцентной микроскопии от 01.07.2024 и от 02.07.2024 г. – отрицательные. При проведении ПЦР мокроты, мочи ДНК МБТ не обнаружена. Посевы на МБТ (на плотные и жидкие среды) мокроты, мочи, кала – роста нет.

КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 28.06.2024 г.: печень увеличена, размеры 228×125×164 мм, с четкими и ровными контурами, внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Очаговых образований в печени не обнаружено. Желчный пузырь с ровными стенками, содержимое однородное. Форма и размеры поджелудочной железы не изменены, денситометрические показатели паренхимы не изменены, дольчатое строение сглажено. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка увеличена, размеры 84×54×118 мм, однородная по плотности. Почки обычно расположены, форма и размеры обычные, чашечно-лоханочная система не расширена. Патологических включений в почках нет. Мочеточники без особенностей. Форма и размеры надпочечников не изменены. Определяются увеличенные лимфатические узлы мезентериальной, парааортальной групп, достигающие в поперечнике до 17 мм. Отмечается неравномерное утолщение стенок слепой кишки до 6 мм. В условиях нативного сканирования складывается впечатление о наличии по внутренней поверхности слепой кишки мягкотканого образования с размерами 53×33×44 мм. Над входом в малый таз определяется жидкостный очаг с максимальной толщиной до 48 мм.

КТ ОГК 28.06.2024 г. (рис. 1): В S2 правого и в S6, S8 левого легких – очаги диаметром до 4 мм, плотностью до 65 НУ, с недостаточно четкими контурами. В проекции субплевральных очагов видны плевро-костальные спайки без утолщения костальной плевры. Деструктивных изменений не выявлено. В S1-2 слева и в S5 справа – единичные субплевральные очаги диаметром до 4 мм, вероятно, фиброзного характера. Перифокально имеется локальная склеротическая деформация и участки снижения пневматизации легочного интерстиция по типу «матового стекла». Лимфоузлы верхней паравазальной, парааортальной, паратрахеальной, бифуркационной, перибронхиальной групп увеличены, достигают размера в поперечнике до 34,3 мм. В структуре наиболее крупных лимфоузлов определяются гиподенсивные участки без четкого отграничения от окружающих тканей.

По данным бронхоскопии описан двусторонний катарально-гнойный бронхит. УЗИ органов брюшной полости и почек: выраженный мезаденит с признаками деструкции узлов; свободная жидкость в полости малого таза в малом количестве. Фиброгастродуоденоскопия: хронический эрозивный гастрит, дуодено-гастральный рефлюкс. Получены биоптаты из антрального отдела желудка, большой



Рис. 1. Пациентка П. КТ ОГК 28.06.2024 г. (описание в тексте)

Fig. 1. Patient P. Chest CT dated June 28, 2024 (described in the text)

кривизны. Патоморфологическое заключение: умеренно выраженный хронический эрозивный гастрит, умеренной степени активности.

На основании полученных данных был выставлен диагноз A19.8. Туберкулез множественных локализаций: абдоминальный туберкулез (с поражением кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов), активная фаза. МБТ (-). Туберкулез внутригрудных лимфоузлов, фаза инфильтрации, с наличием единичных очагов в S1-2 слева и S4 справа. ДН 0. МБТ (-). Осложнение: абсцесс правой подвздошной ямки, флегмона брюшной полости от 05.06.2024 г.

Сопутствующее заболевание: Эрозивный гастрит. Неэрозивный эзофагит. Дуоденогастральный рефлюкс. Недостаточность кардии 2 степени. Катарально-гнойный эндобронхит I стадии.

Сформирована противотуберкулезная терапия с включением препаратов резервного ряда (изониазид, этамбутол, амикацин, левофлоксацин, циклосерин), интенсивная фаза – 90 доз, затем фаза продолжения – 150 доз.

На фоне противотуберкулезного лечения достигнута положительная клинико-рентгенологическая динамика: через 2 месяца от начала терапии симптомы интоксикации и диспепсический синдром купированы, увеличилась масса тела, через восемь месяцев по данным КТ ОГК и брюшной полости отмечено значительное уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов, рассасывание единичных очагов в легких, в брюшной полости – исчезновение инфильтративных изменений в стен-

ке слепой кишки, разрешение отечности висцеральной жировой клетчатки вокруг восходящего отдела ободочной кишки.

Комментарий

Данное наблюдение абдоминального туберкулеза с множественной локализацией у пациентки с ВИЧ-негативным статусом позволяет продемонстрировать сложности диагностики такого заболевания и обратить внимание на ошибки, допущенные при ведении пациентки (табл. 1). Так, в представленном случае при первичном обращении ребенка (в 14 лет) с учетом жалоб и клинической картины патологического процесса заподозрить туберкулезную этиологию заболевания было сложно из-за схожести клинических проявлений с неспецифическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Однако и при повторных обращениях не был проведен анализ анамнеза заболевания, не учтены как отсутствие эффекта от проводимой терапии,

так и повторяемость жалоб и госпитализаций. При этом проводилась диагностическая лапароскопия (в 2021 и 2023 гг.), при которой визуализировали воспаление и увеличение мезентериальных лимфатических узлов, но ни разу не была выполнена биопсия, соответственно, этиология илеоцекального мезаденита не была установлена. Также не были учтены результаты проб Манту 2ТЕ и с АТР на туберкулезную инфекцию, из которых следует: инфицирование МБТ произошло в 6-летнем возрасте, положительные пробы с АТР были в 13 лет, то есть за год до первого обращения к врачу. Факты указывают на отсутствие фтизиатрической необходимости врачей, наблюдавших девочку.

Согласно данным литературы, микробиологическое исследование на МБТ, а также ПЦР-диагностика дают положительный результат только в четверти случаев абдоминального туберкулеза (23%) [11, 14]. Наибольшее значение в верификации туберкулезной этиологии заболевания имеет морфологическое исследование биопсии из ме-

Таблица 1. Диагноз и тактика врачей – детских хирургов при обращении пациентки за медицинской помощью в хирургический стационар

Table 1. Diagnosis and management strategy of pediatric surgeons upon patient admission to the surgical ward

№	Дата госпитализации – дата выписки	Жалобы	Диагноз	Диагностическая тактика
11	26.07.2021 – 30.07.2021 гг.	Боль в нижних отделах живота, рвота до 10 раз в сутки.	Острый неспецифический мезаденит. Хронический поверхностный гастродуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс	Лапароскопия. Биопсия не выполнена. Иммунологический тест на туберкулез (препарат диаскинтест) – выраженная положительная реакция.
22	15.07.2023 – 15.07.2023 гг.	Боль в эпигастрии, мезогастррии, внизу живота и в правой подвздошной области, тошнота, рвота до 5 раз в сутки.	Функциональное нарушение кишечника неуточненное	В госпитализации отказано
33	18.11.2023 – 28.11.2023 гг.	Боль в животе, тошнота, рвота.	Илеоцекальный мезаденит. Хронический гастрит, обострение.	Лапароскопия. Биопсия не выполнена. Рекомендовано наблюдение педиатра
44	05.01.2024 – 06.01.2024 гг.	Боль в эпигастрии, правой подвздошной области, тошнота.	Кишечная колика	Рекомендовано наблюдение педиатра
55	19.01.2024 – 19.01.2024 гг.	Боль в животе (эпигастрии, правой подвздошной области).	Мезаденит, рецидив. Хронический гастрит.	Рекомендовано наблюдение педиатра, прием ферментов поджелудочной железы
6	13.04.2024 – 02.05.2024гг.	Острая боль в животе, преимущественно в правой подвздошной области, тошнота, рвота до 10 раз в сутки.	Абсцедирующий мезаденит. Тифлит. Илеит. Вторичный катаральный аппендицит.	Экстренная диагностическая лапароскопия, затем лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, аппендэктомия, дренирование абсцесса. Патоморфологически – гранулемы с некрозом. Проба с АТР выраженная положительная. Консультация фтизиатра. Выписана для наблюдения в поликлинике.
77	04.06.2024 – 05.06.2024 гг.	Боль в животе, повышение температуры тела.	Абсцесс правой подвздошной ямки Внутрибрюшная флегмона.	Лапароскопия, вскрытие и дренирование внутрибрюшной флегмоны. Консультация фтизиатра.
88	05.06.2024 – 25.02.2025 гг.	Снижение аппетита, слабость, быстрая утомляемость, тошнота в течение месяца, периодически многократная рвота, редкий малопродуктивный кашель.	Туберкулез множественных локализаций (кишечник, брюшина и брыжеечные лимфатические узлы), туберкулезный илеотифлит, оментит, стадия ремиссии. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, фаза инфильтрации, ДН 0, МБТ (-).	Начата противотуберкулезная терапия

зентеральных лимфатических узлов, выявляющее гранулемы с наличием казеозного некроза, окруженные эпителиоидными клетками, гигантскими клетками Пирогова-Лангханса [2, 11, 13]. Абдоминальный туберкулез нередко сочетается с туберкулезом других локализаций, так, у каждого третьего больного позже поражаются и легкие, реже другие органы. В нашем случае абдоминальный туберкулез также сочетался с поражением органов дыхания. КТ ОГК пациентке была проведена через 3 года после появления абдоминальных симптомов.

Таким образом, при локализации воспалительного процесса в брюшной полости, особенно сопровождающегося рецидивирующим течением мезаденита и отсутствием клинической эффективности лечения неспецифическими антибиотиками, для правильной и своевременной диагностики этиологии заболевания важны не только лапароскопия, но и обязательно проведение биопсии для морфологического исследования, а также мультидисциплинарный подход к анализу анамнеза и данных обследования пациента.

Анализ данного клинического наблюдения позволил выделить ошибки, приведшие к поздней диагностике заболевания у пациента подросткового возраста.

1. Низкая фтизиатрическая настороженность врачей первичного звена оказания медицинской помощи.

2. При наличии положительных результатов иммунодиагностических тестов (в возрасте 6 лет и 13 лет) не проведено обследование на туберкулез согласно приказу Минздрава России № 951н от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

3. Не проведена в полном объеме этиологическая верификация мезаденита, а именно не сделана биопсия увеличенных мезентериальных лимфоузлов (самого информативного метода верификации абдоминального туберкулеза) при проведении диагностических лапароскопий в 2021 и 2023 гг., когда уже имелись указания на илеоцекальный мезаденит.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Арямкина О.Л., Савоненкова Л.Н. Абдоминальный туберкулез // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 1. – С. 41-43.
2. Арямкина О.Л., Савоненкова Л.Н., Кузьмина О.А., Таланова О.С., Холева А.О. Хронические неспецифические заболевания при абдоминальном туберкулезе // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 29-37.
3. Корейба Е.А., Корейба К.А. Абдоминальный туберкулез. Клинический случай // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 8. – С. 129-132.
4. Круглякова Л.В., Кругляков С.В. Абдоминальный туберкулез в работе врача общей практики // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – Выпуск 67. – С. 77-82.
5. Ленский Е. В. Абдоминальный туберкулез: трудности диагностики // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 5-11.
6. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе / ННИИТ, 2025. – 158 с.
7. Поддубная Л.В., Зырянова Т.В., Петренко Т.И., Кононенко В., Колпакова Т.А., Жукова Е.М. Туберкулез органов брюшной полости у больных туберкулезом легких // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 153, № 5. – С. 38-43.
8. Плоткин Д. В., Силицын М. В., Решетников М. Н., Харитонов С. В., Скопин М. С., Соколова И. А. Туберкулезный перитонит. «Забывтая» болезнь // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2018. – № 12. – С. 38-44.
9. Поддубная Л.В., Дубакова Г.Ф., Гелескул, Т.С. Шилова Е.П., Колпакова Т.А., Осипенко М.Ф., Никонов С.Д., Дробышева В.П. Абдоминальный туберкулез у ребенка раннего возраста (клиническое наблюдение) // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 5. – С. 337-342.
10. Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Колчин Д.В. и др. Трудности и ошибки диагностики абдоминального туберкулеза в практике терапевта // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 11. – С. 21-24.
11. Скопин М.С., Батыров Ф.А., Корнилова З.Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – Том 84, № 1. – С. 22-26.

REFERENCES

1. Aryamkina O.L., Savonenkova L.N. Abdominal tuberculosis. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2008, no. 1, pp. 41-43. (In Russ.)
2. Aryamkina O.L., Savonenkova L.N., Kuzmina O.A., Talanova O.S., Kholeva A.O. Chronic non-specific diseases with abdominal tuberculosis. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*, 2014, no. 4, pp. 29-37. (In Russ.)
3. Koreyba E.A., Koreyba K.A. Abdominal tuberculosis. Clinical case. *Practical medicine*. 2019. vol. 17, no.8, pp. 129-132 (In Russ.).
4. Kruglyakova L.V., Kruglyakov S.V. ABDOMINAL TUBERCULOSIS IN THE GENERAL PHYSICIAN PRACTICE. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018;(67):77-82. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5a9f25448168d6.40977490
5. Lensky E.V. Abdominal tuberculosis: difficulties in diagnosis. *Siberian Medical Journal*, 2006, no. 1, pp. 5-11. (In Russ.)
6. Key indicators of TB control activities in the Siberian and Far Eastern Federal Districts. Novosibirsk, NTRI., 2025, p. 158 p. (In Russ.)
7. Poddubnaya L. V., Zyryanova T. V., Petrenko T. I., Kononenko V. G., Kolpakova T. A., Zhukova E. M. Abdominal tuberculosis in pulmonary tuberculosis patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;153(5): 38–43. (In Russ.)
8. Plotkin DV, Sinitsyn MV, Reshetnikov MN, Kharitonov SV, Skopin MS, Sokolina IA. Tuberculous peritonitis. «Forgotten» disease. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(12):38 44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia201812138>
9. Poddubnaya L.V., Dubakova G.F., Geleskul T.S., Shilova E.P., Kolpakova T.A., Osipenko M.F., Nikonov S.D., Drobysheva V.P. Abdominal tuberculosis in a baby (case report). *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(5):337–342 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-13
10. Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Kolchin D.V., et al. Difficulties and mistakes in the diagnosis of abdominal tuberculosis in the practice of the general practitioner. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (11): 21–24. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000374
11. Skopin M.S., Batyrov F.A., Kornilova Z.Kh. Prevalence of abdominal tuberculosis and features of its detection. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2007, vol. 84, no. 1, pp. 22-26. (In Russ.)

12. Сологуб Э.А., Карасева О.В., Тимофеева А.Г. Неспецифический мезаденит у детей (обзор литературы) // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Том 10, № 1. – С. 18–25.
13. Холтобин Д.П., Анисимов Н.В. Абдоминальный туберкулез. Клиническое наблюдение и обзор литературы // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – Т. 26, № 2. – С. 86–92.
14. Юсубова А.Н., Киселевич О.К., Богданова Е.В. Абдоминальный туберкулез у детей // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2003. – № 13. – С. 3–13.
15. Eraksoy H. Gastrointestinal and Abdominal Tuberculosis // Gastroenterol Clin North Am. –2021. – Vol. 50, № 2. – P. 341–360.
12. Sologub E.A., Karaseva O.V., Timofeeva A.G. Non-specific mesenteric lymphadenitis in children (literature review). *Pediatric Pharmacology*, 2013, vol. 10, no. 1, pp. 18–25. (In Russ.)
13. Kholto bin D.P., Anisimov N.V. Abdominal tuberculosis. Clinical observation and review of the literature. *Bulletin of Medical Science*, 2022, vol. 26, no. 2, pp. 86–92. (In Russ.) DOI: 10.31684/25418475_2022_2_86
14. Yusubova A.N., Kiselevich O.K., Bogdanova E.V. Abdominal tuberculosis in children. *Meditsinskiy Nauchny i Uchebno-Metodicheskiy Zhurnal*, 2003, no. 13, pp. 3–13. (In Russ.)
15. Eraksoy H. Gastrointestinal and Abdominal Tuberculosis // Gastroenterol Clin North Am. –2021. – Vol. 50, № 2. – P. 341–360.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Россия,
г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52,
Тел: + 7 (383) 343-12-65

Шилова Елена Петровна

Ассистент кафедры фтизиопульмонологии,
врач-фтизиатр ГБУЗ НСО «Государственная областная
Новосибирская клиническая туберкулезная больница»
E-mail: ftizio-23@yandex.ru

Поддубная Людмила Владимировна

Д. м. н., доцент, профессор кафедры фтизиопульмонологии,
врач-фтизиатр ГБУЗ НСО «Государственная областная
Новосибирская клиническая туберкулезная больница»
E-mail: ftizio-23@yandex.ru

Баранчукова Анжелика Анатольевна

К. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: ftizio-23@yandex.ru

Петренко Татьяна Игоревна

Д. м. н., доцент, заведующая кафедрой
фтизиопульмонологии
E-mail: ftizio-23@yandex.ru

Кульчавеня Екатерина Валерьевна

Д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: ftizio-23@yandex.ru

ГБУЗ НСО Государственная областная «Новосибирская
клиническая туберкулезная больница» (ГОНКТБ)
630082, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д. 14
Тел: + 7 (383) 225-59-81

Гелескул Татьяна Сергеевна

Врач-фтизиатр, заведующая филиалом
«Детская туберкулезная больница»
E-mail: ftizio-23@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Ave.,
Novosibirsk, 630091, Russian Federation
Tel: +7 (383) 343-12-65.

Elena P. Shilova

Teaching Assistant, Department of Phthisiopulmonology,
Novosibirsk State Medical University; Phthisiologist,
Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital
Email: ftizio-23@yandex.ru

Lyudmila V. Poddubnaya

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of
the Department of Phthisiopulmonology, Novosibirsk State
Medical University; Phthisiologist, Novosibirsk State Regional
Clinical Tuberculosis Hospital
Email: ftizio-23@yandex.ru

Anzhelika A. Baranchukova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Department of Phthisiopulmonology
Email: ftizio-23@yandex.ru

Tatyana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department of Phthisiopulmonology,
Email: ftizio-23@yandex.ru

Ekaterina V. Kulchavenya

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Department of Phthisiopulmonology
Email: ftizio-23@yandex.ru

Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, 14,
Vavilova St., Novosibirsk, 630082, Russian Federation
Tel: +7 (383) 225-59-81

Tatiana S. Geleskul

Phthisiologist, Branch Head, Children's Tuberculosis Hospital
Email: ftizio-23@yandex.ru

Поступила 17.10.2025

Submitted as of 17.10.2025



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

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

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

РЕЗЮМЕ

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

Введение

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

Цель исследования

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

Материалы и методы

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

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

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

Доклинические исследования

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

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

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

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

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

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

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

Клинические исследования I-II фазы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Клинические исследования II-III фазы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Закключение

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

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

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Гайда Анастасия Игоревна

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

Можожкина Галина Николаевна

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

Докторова Наталья Петровна

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

Ладью Роман Сергеевич

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

Самойлова Анастасия Геннадьевна

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Anastasiya I. Gayda

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

Galina N. Mozhokina

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

Natalya P. Doktorova

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

Roman S. Ladieu

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

Anastasiya G. Samoylova

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

Поступила 29.12.2025

Submitted as of 29.12.2025



Профилактика туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди контактных лиц (обзор литературы)

С.И. КАЮКОВА^{1,2}, А.А. ПРИХОДЬКО^{1,2}, А.С. ПОЛЯКОВА³, Е.Д. СОКОЛОВА¹, Т.И. ШАРКОВА¹, Н.Г. ЕРШОВА¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

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

³ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Обобщены результаты исследований по превентивному лечению лиц, имевших контакты с больными множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУ-ТБ). Проведен систематический поиск научных публикаций в электронных библиотеках Google Scholar, PubMed и eLibrary по эпидемиологии и превентивному лечению лиц из контакта с МЛУ-ТБ. Запрашиваемый период – с 2018 по 2025 г., поиск осуществлен по ключевым словам, представленным в медицинских предметных рубриках (MeSH), «Tuberculosis, Multidrug-Resistant» / «epidemiology», «transmission», «prevention & control». В результате отбора в обзор литературы включена 41 публикация.

Результаты. Обзор литературы показал, что разработка и применение новых высокоэффективных и безопасных противотуберкулезных препаратов в схемах превентивного лечения лиц из контакта с больным МЛУ-ТБ является перспективным направлением по снижению заболеваемости МЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, превентивное лечение, контактные лица.

Для цитирования: Каюкова С.И., Приходько А.А., Полякова А.С., Соколова Е.Д., Шаркова Т.И., Ершова Н.Г. Профилактика туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди контактных лиц (обзор литературы) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 98–106. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-98-106>

Prevention of Multidrug-Resistant Tuberculosis among Contacts (Literature Review)

S.I. KAYUKOVA^{1,2}, A.A. PRIKHODKO^{1,2}, A.S. POLYAKOVA³, E.D. SOKOLOVA¹, T.I. SHARKOVA¹, N.G. ERSHOVA¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

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

³ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

This review summarizes the results of research on preventive treatment for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) contacts. A systematic literature search was conducted in the Google Scholar, PubMed and eLibrary databases to identify publications on the epidemiology and preventive treatment of MDR-TB contacts. The search covered the period from 2018 to 2025 using the following Medical Subject Headings (MeSH) keywords: “Tuberculosis, Multidrug-Resistant” / “Epidemiology”, “Transmission”, and “Prevention & Control”. Following the selection process, 41 publications were included in this literature review

Results. The literature review demonstrated that the development and implementation of new, highly effective and safe antituberculosis drugs in preventive treatment regimens for MDR-TB contacts represents a promising approach to reducing the incidence of multidrug-resistant tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, multidrug resistance, preventive treatment, contacts

For citation: Kayukova S.I., Prikhodko A.A., Polyakova A.S., Sokolova E.D., Sharkova T.I., Ershova N.G. Prevention of multidrug-resistant tuberculosis among contacts (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 98–106. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-98-106>

Для корреспонденции:
Приходько А.А.
E-mail: aln.prikhodko@yandex.ru

Correspondence:
A. A. Prikhodko
Email: aln.prikhodko@yandex.ru

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2024 г. туберкулезом (ТБ) в мире заболело 10,7 млн человек, умерло – 1,08 млн человек [20]. В Российской Федерации (РФ) заболеваемость туберкулезом в 2023-2024 гг. составила соответственно 29,6 и 26,9 на 100 тыс. населения [3]. Одной из проблем международного здравоохранения является распространение МЛУ-ТБ. По данным ВОЗ, в 2024 г. в мире 390 тыс. человек заболело МЛУ ТБ или туберкулезом с лекарственной устойчивостью к рифампицину (ЛУ/Р-ТБ). При этом среди впервые выявленных больных ТБ отмечено стабильное ежегодное уменьшение доли МЛУ-ТБ, однако существуют региональные отличия: уменьшение до 2% в Африканском и Восточном Средиземноморском регионах; увеличение до 3,1% в странах Северной и Южной Америки и до 3,6% – в Юго-Восточной Азии; сохранение высокой доли (23%) в Европейском регионе. Более половины впервые выявленных случаев МЛУ-ТБ во всем мире приходится на четыре страны: Индию (32%), Китай (7,1%), Филиппины (7,1%) и Российскую Федерацию (6,7%) [20]. В РФ доля случаев МЛУ-ТБ среди впервые выявленных бактериовыделителей в 2024 г. составила 33,8% [3].

Причинами возникновения хромосомных мутаций в генах МБТ, обуславливающих лекарственную устойчивость возбудителя, являются: отсутствие ранней диагностики лекарственной устойчивости возбудителя и учета ее при подборе схемы лечения, неадекватное или незавершенное предыдущее лечение, использование некачественных противотуберкулезных препаратов, перерывы в лечении, несоблюдение сроков лечения [29, 34].

В фокусе внимания должны оставаться лица, имеющие контакт с больным лекарственно-устойчивым туберкулезом как источником распространения инфекции [30]. По данным ВОЗ, в 2024 г. в мире зарегистрировано около 11 млн бытовых контактов с больными ТБ легких, имеющими бактериовыделение, что на 14% больше, чем в 2023 г. (9,3 млн) [20]. В РФ в 2023 г. заболеваемость ТБ среди контактных лиц составила 98,9 на 100 тыс. [8], среди детей в возрасте 0-17 лет – 135,7 на 100 тыс. среднегодовых лиц, состоящих под наблюдением по контакту [9]. Одной из эффективных мер по предотвращению распространения ЛУ-ТБ является разработка и внедрение клинически и экономически эффективных схем превентивного лечения контактных лиц.

Нами были обобщены результаты анализа работ по эпидемиологии ТБ и превентивному лечению лиц, имевших контакты с больными МЛУ-ТБ; проведен систематический поиск научных публикаций в электронных библиотеках Google Scholar, PubMed и E-Library, посвященных эпидемиологии и профилактике ТБ среди взрослых и детей из кон-

такта с МЛУ-ТБ. Поискové запросы охватывали период с 2018 по 2025 г. При поиске использовали ключевые слова, представленные в медицинских предметных рубриках (MeSH): среди англоязычных публикаций «Tuberculosis, Multidrug-Resistant» / «epidemiology», «transmission», «prevention & control». Критериями включения в исследование были: оригинальные статьи в рецензируемых журналах, метаанализы, литературные обзоры, монографии, методические и клинические рекомендации, а также материалы с веб-ресурсов, признанных надежными источниками информации. Критериями невключения в исследование были: дубликаты статей, публикации с ограниченным и платным доступом, тезисы, главы из монографий; публикации, не соответствующие теме исследования. Первоначально обнаружено 20808 публикаций: Google Scholar – 18300, PubMed – 1553 и e-Library – 955. После тщательного отбора по критериям в обзор включен 41 литературный источник.

Особенности эпидемиологии туберкулеза среди лиц, контактных с больным МЛУ-ТБ. Расследование контактов – это систематическое выявление лиц, в том числе детей и подростков, находящихся в бытовом контакте с больным ТБ органов дыхания при установленном бактериовыделении [41]. Нами проанализирована распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и заболеваемость ТБ среди лиц из контактов с больным МЛУ-ТБ (далее контакты) в странах с различной эпидемической ситуацией по туберкулезу.

В метаанализе Akalu T.Y., et al. с включением 30 исследований (7659 чел. из 29 стран, в том числе с благоприятной ситуацией по МЛУ-ТБ (США, Великобритания, Германия, Австралия, Канада, Австрия, Испания, Швейцария)), установлена общая распространенность ЛТИ среди лиц из контакта с ЛУ-ТБ в 36,52% (95% ДИ: 30,27-42,77). Однако этот показатель значительно варьировал в зависимости от региона, уровня дохода страны, спектра ЛУ-ТБ, изучаемой популяции (дети или взрослые), места контакта [11].

По данным сравнительного анализа Hiruy, et al. (2018 г.) установлено, что в Эфиопии среди 393 лиц, контактных с больным лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ ТБ), туберкулез органов дыхания развился у 14 (4%), при этом в группе из 340 человек, контактных с МЛУ ТБ, выявлено 9 (2,7%) новых случаев ТБ ($p>0,05$) [24]. Статистически значима частота совпадения результатов GeneXpert у контактного и заболевшего как при ЛЧ ТБ, так и МЛУ-ТБ ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно). В исследовании Getachew Seid, et al. (2024 г.) продемонстрировано, что из 484 человек из контакта с ЛУ ТБ заболели 2 (0,8%) [39]. В исследовании Ahmed S., et al. (2023 г.) [10] среди 1911 лиц из контакта с МЛУ/ЛУ-Р ТБ заболело 20 (1,1%), по данным GeneXpert ($n=18$) профиль резистентности совпадал с источником у 7/18 (39%) человек,

пре-ШЛУ МБТ выявлена в 11/20 (61%) случаях. По данным Aye Mon Phyo, et al. (Мьянма, 2020 г.) [33] среди 1134 контактных с МЛУ-ТБ туберкулез выявлен у 27 (2,4%) человек. На территории Индии [36] среди контактных лиц ($n=428$) зарегистрированы 15 (3,5%) случаев, с ЛЧ ТБ – 4 (27%), с МЛУ ТБ – 11 (73%). Исследование Chakrapani Chatla, et al. (2018 г.) [14] показало, что среди контактных ($n=781$) выявлено 34 (4,4%) случая ТБ (ЛУ/Р-ТБ – 15 (44%). Benhur Joel Shadrach, et al. (2021 г.) [13] выявили из бытового контакта с МЛУ-ТБ 271 человека с наличием клинических симптомов, похожих на ТБ, у которых ТБ обнаружен в 97 (35,8%) случаях (с ЛЧ -ТБ – у 35 (12,9%), МЛУ -ТБ – у 62 (22,9%). По данным национального регистра Республики Казахстан, в 2020-2022 гг. среди 486 лиц из контакта с МЛУ-ТБ заболели 6 (1,2%) взрослых [5]. В метаанализе Amita Gupta, et al. (2020 г.) [21] на основании исследований, проведенных в восьми странах (Ботсвана, Бразилия, Гаити, Индия, Кения, Перу, Южно-Африканская Республика, Таиланд) среди 1007 человек из бытового контакта с 284 больными МЛУ-ТБ у 17 (1,7%) обнаружен туберкулез (у 11 (64,7%) – ЛЧ-ТБ, у 5 (29,4%) – МЛУ-ТБ). В Российской Федерации подобное исследование проведено среди детей. По данным Никифорова Н.А. и соавт. (2021 г.) [7], среди 78 детей из контакта с больными ЛУ/Р-ТБ заболели 26 (33,3%).

Превентивное лечение лиц из контакта с больным МЛУ-ТБ. Длительное время вопросам превентивного лечения лиц из контакта с больным ЛУ-ТБ не придавалось значения. В конце XX – начале XXI вв. Американское торакальное общество (ATS) и Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) не рекомендовали проведение превентивного лечения лицам с ЛТИ из очага МЛУ-ТБ без наличия факторов высокого риска развития туберкулеза [32]. С 2018 г. в связи с ростом заболеваемости ЛУ-ТБ, несмотря на ограниченное количество данных, в большинство международ-

ных рекомендаций включена схема превентивного лечения лиц из контакта с больным МЛУ-ТБ, основанная на ежедневном приеме моксифлоксацина или левофлоксацина в течение 6-12 мес. в качестве монотерапии или в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами (ПТП) на основании теста лекарственной чувствительности МБТ у больного [15, 22].

Согласно рекомендациям ATS, CDC и Европейского респираторного общества (2019 г.) для лечения ЛТИ, вызванной штаммами МБТ с МЛУ, предпочтительным является прием левофлоксацина в течение 6-12 мес. в качестве монотерапии или в комбинации с другими ПТП (по данным лекарственной чувствительности МБТ у больного) [32]. На основании доказанной высокой токсичности, частых нежелательных реакций и прекращений лечения не рекомендуется использовать пиразинамид в качестве второго препарата в схеме лечения [37].

В 2020 г. схема химиопрофилактики ЛТИ с использованием левофлоксацина была впервые опубликована в документах ВОЗ [40]. В настоящее время 6-месячный курс превентивного лечения с ежедневным приемом левофлоксацина при наличии контакта с больным МЛУ-ТБ применяется в клинической практике 49 стран, включая страны с высоким бременем туберкулеза (Индия, Индонезия, Монголия, Мозамбик, Южная Африка, Таиланд и Замбия) и высоким бременем МЛУ-ТБ (Казахстан, Перу, Молдова, Российская Федерация, Сомали и Украина) [20].

У детей и подростков из контакта с больным МЛУ-ТБ (при наличии бактериовыделения и сохраненной лекарственной чувствительности к фторхинолонам) ВОЗ рекомендует использование левофлоксацина (средняя дозировка для детей младше 15 лет – 15-20 мг/кг/сут.) в течение 6 мес. в качестве монотерапии или в комбинации с этамбутолом или этионамидом (при сохраненной лекарственной чувствительности к ним у источника

Таблица 1. Характеристика существующих схем превентивного лечения лиц из контакта с МЛУ-ТБ

Table 1. Characteristics of existing preventive treatment regimens for MDR-TB contacts

Страна/ Организация	Схема превентивного лечения	Режим дозирования
ВОЗ	6Lfx ежедневно (дети и взрослые)	Возраст >15 лет, при массе тела < 46 кг – 750 мг/сут.; >45 кг – 1 г/сут. Возраст <15 лет – средняя дозировка 15-20 мг/кг/сут.) или в зависимости от массы тела: 5-9 кг – 150 мг/сут.; 10-15 кг – 200-300 мг/сут.; 16-23 кг – 300-400 мг/сут.; 24-34 кг – 500-750 мг/сут.
	6H, 9H ежедневно (дети)	–
ATS, CDC, ERS	6-12Lfx ежедневно	–
Клинические рекомендации МЗ РФ «Латентная туберкулезная инфекция у детей» (2024 г.)	3EZ, 3EPto, 3ZPto ежедневно (дети)	H 7-15 мг/кг Z 15-20 мг/кг Pto/Eto 10-20 мг/кг

инфекции) с последующим клиническим мониторингом в течение 2 лет [40, 41]. Если у источника инфекции сохранена чувствительность к изониазиду (H), возможно применение 6H или 9H схем превентивного лечения.

Публикаций по оценке безопасности и эффективности, а также приверженности к лечению новыми режимами с использованием препаратов резервного ряда в настоящее время недостаточно, в том числе по применению фторхинолонов у детей [26]. Превентивное лечение у детей из очагов туберкулезной инфекции с МЛУ-ТБ согласно Клиническим рекомендациям «Латентная туберкулезная инфекция у детей» (2024 г.) представлено в виде схем, содержащих пипразинамид, этамбутол и этионамид/протионамид, при подтверждении лекарственной чувствительности МБТ к данным препаратам у источника инфекции [1, 6] (табл. 1).

В 2020-2022 гг. на территории Республики Казахстан проводилось проспективное когортное исследование по оценке безопасности и приверженности при новых режимах превентивного лечения. В группу превентивной терапии по контакту с МЛУ-ТБ вошли 56 лиц, они получали ежедневно левофлоксацин (Lfx) в течение 6 мес. (среди них 5 детей в возрасте от 7 до 17 лет). Частота нежелательных реакций (НР) составила – 5/56 (8,9%), что в 4 (7,1%) случаях явилось причиной отмены препарата. Еще 6/56 (10,7%) человек отказались от продолжения терапии [5]. Ограничением данного исследования явились: отсутствие группы сравнения и наблюдения после окончания курса превентивного лечения.

В ходе проспективного когортного исследования в Перу Chuan-Chin Huang, et al. [25] (2106 лиц младше 19 лет) было назначено превентивное лечение изониазидом, из них 265 человек были из контакта с больным МЛУ-ТБ. В течение проводимого исследования заболеваемость ТБ среди контактов была ниже, но не приведены режим дозирования и длительность приема изониазида.

Во Вьетнаме в 2016-2019 гг. проводилось двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование в рамках программы V-QUIN [17], в котором в течение 6 месяцев сравнивали ежедневный прием левофлоксацина в дозировке 10-15 мг/кг с приемом плацебо у лиц из контакта с больными МЛУ ТБ. В исследовании участвовали 1995 человек в возрасте 2-87 лет, которых наблюдали в течение 30 месяцев. Туберкулезом заболели 6 (0,6%) участников исследования, принимавших левофлоксацин, и 11 (1,1%), принимавших плацебо. НР различной степени были зарегистрированы у 306 (31,9%) участников, принимавших левофлоксацин, и у 125 (13,0%), принимавших плацебо ($p \leq 0,05$; 95% ДИ от 14,2 до 23,6). При этом завершили 6-месячный курс лечения левофлоксацином только 68,4% участников [18].

В исследовании ТВ-СНАМР [23, 31], проведенном в Южной Африке, оценивали эффективность

и безопасность применения левофлоксацина в качестве превентивной терапии у детей, проживающих со взрослыми больными МЛУ-ТБ (с бактериологическим подтверждением). Среди 922 детей в возрасте от 0 до 17 лет 453 ребенка принимали левофлоксацин в дозировке 15-20 мг/кг и 469 пациентам было назначено плацебо один раз в день в течение 24 недель. Через 48 недель наблюдения туберкулез был выявлен у 5 (1,1%) участников среди принимавших левофлоксацин и у 12 (2,6%), принимавших плацебо ($p=0,12$). НР 3-4 степени наблюдали у 4 (0,9%) участников, принимавших левофлоксацин, и у 8 (1,7%), принимавших плацебо ($p=0,29$). Несмотря на то, что превентивное лечение левофлоксацином привело к снижению заболеваемости туберкулезом на 60%, статистически значимых различий между группами не было [16, 19].

В настоящее время проводится исследование PHOENIX MDR-TB [27, 28, 35] с участием 12 стран (Ботсвана, Бразилия, Гаити, Индия, Кения, Перу, Филиппины, Южная Африка, Танзания, Таиланд, Уганда и Зимбабве). В исследование включены 5832 человека, контактных с больным МЛУ-ТБ для сравнения эффективности и безопасности приема деламанида и изониазида в течение 26 недель для предотвращения заболевания ТБ, в том числе у лиц из групп высокого риска (наличие иммуносупрессии, ВИЧ-инфекции, ЛТИ, возраст младше 5 лет).

В 2026 г. планируется начало набора пациентов в многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование BREACH-TB, цель которого – оценка безопасности и эффективности 1-месячного курса приема бедаквилина в сравнении с режимом превентивного лечения по актуальным рекомендациям ВОЗ (6Lfx) [12, 19, 38].

В Российской Федерации имеется исследование Аксеновой В.А. и соавт. [2] по ретроспективному анализу эффективности превентивного лечения по схеме 3Н и 3НЗ у 37 детей в возрасте от 0 до 17 лет из контакта с больным МЛУ-ТБ. Превентивное лечение оказалась неэффективным: все дети заболели ЛУ ТБ, при этом больше трети – в течение первых двух лет от момента назначения препаратов 1-го ряда.

В Архангельской области в 2011-2021 гг. Гурьевой и соавт. проведено когортное проспективное исследование по оценке безопасности и эффективности препаратов из группы фторхинолонов (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) в течение 6-9 месяцев для профилактики ТБ у детей в возрасте от 0 до 18 лет из контакта с больным МЛУ ТБ. Результаты продемонстрировали высокую приверженность к лечению и эффективность. НР на прием фторхинолонов были у 48 (21,33%) детей (из них 8 (3,6%) квалифицированы как серьезные). Из 225 детей закончили курс лечения 219 (97,3%), в течение 2-х лет с момента его окончания заболевания ТБ не было [4, 22]. Характеристика отечественных и зарубеж-

Таблица 2. Характеристика публикаций о клинических исследованиях по превентивному лечению лиц из контакта с МЛУ-ТБ

Table 2. Characteristics of publications on clinical trials of preventive treatment of MDR-TB contacts

Первый автор, год публикации, ссылка	Дизайн исследования	Годы наблюдений	Страна	Число участников, возраст	Схема	Длительность наблюдения, месяцы
Жандаулетова Ж.Т., 2023 [5]	Проспективное когортное	2020-2022	Казахстан	56, дети и взрослые	6Lfx	6
Chuan-Chin Huang, 2020 [25]	Проспективное когортное	2009-2012	Перу	265, 19 лет и младше	H	–
Greg J. Fox, 2024 [17, 18]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	2016-2019	Вьетнам	1023, дети и взрослые	6Lfx	30
				1018, дети и взрослые	плацебо	
Anneke C. Hesseling, 2024 [23]	Многоцентровое двойное слепое кластерное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	2017-2023	Южная Африка	453 дети	6Lfx	18
				469, дети	плацебо	
Michelle A. Kendall, 2025 [27, 28, 35]	Многоцентровое рандомизированное контролируемое кластерное исследование 3 фазы	2019-2027	Ботсвана, Бразилия, Гаити, Индия, Кения, Перу, Филиппины, Южная Африка, Танзания, Таиланд, Уганда, Зимбабве	5832, дети и взрослые	26 недель DIm	24
					26 недель H	
BREACH-TB [12, 19, 38]	Многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование 2-3 фазы	2026	Перу, Танзания, Уганда	2530, дети и взрослые	1Bq	24
					6Lfx	24
Аксенова В.А., 2018 [2]	Ретроспективный анализ	нет данных	Российская Федерация	37, дети	3H, 3HZ	–
Гурьева Т.И., 2025 [4, 22]	Проспективное когортное исследование	2011-2021	Российская Федерация	225, дети	6-9 Ofx, Mfx, Lfx	24

ных публикаций о клинических исследованиях по превентивному лечению лиц из контакта с больным МЛУ-ТБ представлена в табл. 2.

Результаты

Распространение лекарственно-устойчивых штаммов МБТ является одной из актуальных проблем международного здравоохранения. Проведенный обзор литературы показал, что одной из эффективных мер по предотвращению распространения

ЛУ-ТБ является разработка и внедрение эффективных схем превентивного лечения для контактных лиц. При этом использование традиционных схем с назначением противотуберкулезных препаратов 1-го ряда является неэффективным, а применение левофлоксацина не приводит к статистически значимому снижению заболеваемости ТБ среди лиц, контактных с больным МЛУ ТБ. Использование для превентивного лечения новых высокоэффективных и безопасных препаратов является перспективным направлением.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В.А., Баронова О.Д., Барышникова Л.А., Казаков А.В., Клевно Н.И. Латентная туберкулезная инфекция у детей. Клинические рекомендации. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2024.
- Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М., Казаков А.В., Пахлавонова А.Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17>

REFERENCES

- Aksenova V.A., Baronova O.D., Baryshnikova L.A., Kazakov A.V., Klevno N.I. Latent tuberculosis infection in children. Clinical guidelines. Moscow, RPODP Zdorovie cheloveka Publ., 2024. (In Russ.)
- Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D. The nidus of tuberculous infection as a risk factor of multiple drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(1):11-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17>

3. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлов А.Ю., Голубев Н.А., Кучерявая Д.А., Пономарев С.Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2023–2024 гг. – М.: ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России, 2025.
4. Гурьева Т.И., Никишова Е.И., Золотая О.А., Свешникова О.М., Перхин Д.В., Марьяндышев А.О. Профилактика туберкулеза фторхинолонами, в том числе моксифлоксацином, у детей из контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 24–31. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-24-31>
5. Жандаулетова Ж.Т., Никишова Е.И., Марьяндышев А.О., Серикбаева К.С., Аденев М.М., Исмаилов Ш.Ш., Сапиева Ж.А., Трусов А.А., Мусабекова Г.А., Касымбекова С.Ж., Ракишева А.С. Безопасность новых режимов профилактического лечения туберкулеза и приверженность к их соблюдению по данным Республики Казахстан // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 17–26. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-17-26>
6. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/507_3 [Дата обращения: 15.12.2025].
7. Никифорова Н.А., Лозовская М.Э., Новик Г.А., Деревянко А.В., Кочмарев Н.В. Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 18–25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-18-25>
8. Стерликов С.А., Кучерявая Д.А. Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в Российской Федерации за 2023 год. Ресурсы и деятельность медицинских организаций, оказывающих фтизиатрическую помощь. URL: <https://t.me/TBStat> [Дата обращения: 15.12.2025].
9. Стерликов С.А. Эпидемиология туберкулеза у детей и подростков в 2024 году. URL: <https://t.me/TBStat> [Дата обращения: 15.12.2025].
10. Ahmed S., Lotia-Farrukh I., Khan P.Y., Adnan S., Sodho J.S., Bano S., Siddiqui M.R., Ghafoor A., Isani A.K., Salahuddin N., Khan U. High prevalence of multidrug-resistant TB among household contacts in a high burden setting // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2023. – Vol. 27, № 8. – P. 646–648. <https://doi.org/10.5588/ijtld.23.0123>
11. Akalu T.Y., Clements A.C.A., Gebreyohannes E.A., Gilmour B., Alene K.A. Prevalence of tuberculosis infection among contacts of drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis // The Journal of infection. – 2024. – Vol. 89, № 2. – P. 106198. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106198>
12. Bedaquiline Roll-out Evidence in Contacts and People Living With HIV to Prevent TB. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06568484?cond=Tuberculosis&term=breach&rank=1> [Accessed 27.09.2025].
13. Benhur J. S., Santosh K., Kunal D., Gajendra V. S., Hariharan, Rishabh G. A study of multidrug resistant tuberculosis among symptomatic household contacts of MDR-TB patients // Indian Journal of Tuberculosis. – 2021. – Vol. 68, № 1. – P. 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.030>
14. Chatla C., Jaju J., Achanta S., Samyuktha R., Chakramahanti S., Purad C., Chepuri R., Nair S. A., Parmar M. Active case finding of rifampicin sensitive and resistant TB among household contacts of drug resistant TB patients in Andhra Pradesh and Telangana states of India – A systematic screening intervention // The Indian journal of tuberculosis. – 2018. – Vol. 65, № 3. – P. 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.02.004>
15. Chihota V., Gombe M., Gupta A., et al. Tuberculosis Preventive Treatment in High TB-Burden Settings: A State-of-the-Art Review // Drugs. – 2025. – Vol. 85, № 2. – P. 127–147. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02131-3>
16. Duong T., Brigden J., Simon Schaaf H., Garden F., Marais B.J., Anh Nguyen T., White I.R., Gibb D.M., Nhung N.V., Martinson N.A., Fairlie L., Martinez L., Layton C., Benedetti A., Marks G.B., Turner R.M., Seddon J.A., Hesselting A.C., Fox G.J. A Meta-Analysis of Levofloxacin for Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis // NEJM evidence. – Vol. 4, № 1. – P. EVID0a2400190. <https://doi.org/10.1056/EVID0a2400190>
17. Fox G.J., Nguyen C.B., Nguyen T.A., et al. Levofloxacin versus placebo for the treatment of latent tuberculosis among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis (the VQUIN MDR trial): a protocol for a randomised controlled trial // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. e033945. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033945>
18. Fox G.J., Nhung N.V., Cam Binh N., Hoa N.B., Garden F.L., Benedetti A., Ngoc Yen P., Cuong N.K., MacLean E.L., Yapa H.M., Dowdy D.W., Lan N.H., Guevara-Rattray E., Duc Cuong P., Solomon O., Behr M.A., Marais B.J., Graham S.M., Menzies D., Thu Anh N., Marks G.B. Levofloxacin for the Prevention of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Vietnam // The New England journal of medicine. – 2024. – Vol. 391, № 24. – P. 2304–2314. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314325>
3. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhailov A.Yu., Golubev N.A., Kucheryavaya D.A., Ponomarev S.B. Resources and activities of TB control institutions of the Russian Federation in 2023–2024. Moscow, NMRC PP&ID, Ministry of Health of the Russian Federation, 2025. (In Russ.)
4. Guryeva T.I., Nikishova E.I., Zolotaya O.A., Sveshnikova O.M., Perkhin D.V., Maryandyshev A.O. Preventive Treatment of Tuberculosis with Fluoroquinolones Including Moxifloxacin in Children Exposed to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(4):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-24-31>
5. Zhandauletova Zh.T., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O., Serikbaeva K.S., Adenov M.M., Ismailov Sh.Sh., Sapieva Zh.A., Trusov A.A., Musabekova G.A., Kasymbekova S.Zh., Rakisheva A.S. Safety of new tuberculosis treatment regimens and compliance with these regimens according to data from the Republic of Kazakhstan. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(1):17–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-17-26>
6. Clinical guidelines. Tuberculosis in children, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/507_3 (Accessed: December 15, 2025). (In Russ.)
7. Nikiforenko N.A., Lozovskaya M.E., Novik G.A., Derevyanko A.V., Kochmarev N.V. The role of risk factors in the development of tuberculosis in children exposed to rifampicin resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(7):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-18-25>
8. Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A. Main epidemiological TB indicators in the Russian Federation for 2023. Resources and activities of the healthcare institutions providing phthisiatric care, 2024. Available at: <https://t.me/TBStat> (Accessed: December 15, 2025) (In Russ.)
9. Sterlikov S.A. Epidemiology of tuberculosis in children and adolescents in 2024. Available at: <https://t.me/TBStat> (Accessed: December 15, 2025). (In Russ.)
10. Ahmed S., Lotia-Farrukh I., Khan P.Y., Adnan S., Sodho J.S., Bano S., Siddiqui M.R., Ghafoor A., Isani A.K., Salahuddin N., Khan U. High prevalence of multidrug-resistant TB among household contacts in a high burden setting // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2023. – Vol. 27, № 8. – P. 646–648. <https://doi.org/10.5588/ijtld.23.0123>
11. Akalu T.Y., Clements A.C.A., Gebreyohannes E.A., Gilmour B., Alene K.A. Prevalence of tuberculosis infection among contacts of drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis // The Journal of infection. – 2024. – Vol. 89, № 2. – P. 106198. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106198>
12. Bedaquiline Roll-out Evidence in Contacts and People Living With HIV to Prevent TB. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06568484?cond=Tuberculosis&term=breach&rank=1> [Accessed 27.09.2025].
13. Benhur J. S., Santosh K., Kunal D., Gajendra V. S., Hariharan, Rishabh G. A study of multidrug resistant tuberculosis among symptomatic household contacts of MDR-TB patients // Indian Journal of Tuberculosis. – 2021. – Vol. 68, № 1. – P. 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.030>
14. Chatla C., Jaju J., Achanta S., Samyuktha R., Chakramahanti S., Purad C., Chepuri R., Nair S. A., Parmar M. Active case finding of rifampicin sensitive and resistant TB among household contacts of drug resistant TB patients in Andhra Pradesh and Telangana states of India – A systematic screening intervention // The Indian journal of tuberculosis. – 2018. – Vol. 65, № 3. – P. 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.02.004>
15. Chihota V., Gombe M., Gupta A., et al. Tuberculosis Preventive Treatment in High TB-Burden Settings: A State-of-the-Art Review // Drugs. – 2025. – Vol. 85, № 2. – P. 127–147. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02131-3>
16. Duong T., Brigden J., Simon Schaaf H., Garden F., Marais B.J., Anh Nguyen T., White I.R., Gibb D.M., Nhung N.V., Martinson N.A., Fairlie L., Martinez L., Layton C., Benedetti A., Marks G.B., Turner R.M., Seddon J.A., Hesselting A.C., Fox G.J. A Meta-Analysis of Levofloxacin for Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis // NEJM evidence. – Vol. 4, № 1. – P. EVID0a2400190. <https://doi.org/10.1056/EVID0a2400190>
17. Fox G.J., Nguyen C.B., Nguyen T.A., et al. Levofloxacin versus placebo for the treatment of latent tuberculosis among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis (the VQUIN MDR trial): a protocol for a randomised controlled trial // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. e033945. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033945>
18. Fox G.J., Nhung N.V., Cam Binh N., Hoa N.B., Garden F.L., Benedetti A., Ngoc Yen P., Cuong N.K., MacLean E.L., Yapa H.M., Dowdy D.W., Lan N.H., Guevara-Rattray E., Duc Cuong P., Solomon O., Behr M.A., Marais B.J., Graham S.M., Menzies D., Thu Anh N., Marks G.B. Levofloxacin for the Prevention of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Vietnam // The New England journal of medicine. – 2024. – Vol. 391, № 24. – P. 2304–2314. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314325>

19. Guidance on evidence generation on new regimens for tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
21. Gupta A., Swindells S., Kim S., Hughes M.D., Naini L., Wu X., Dawson R., Mave V., Sanchez J., Mendoza A., Gonzales P., Kumarasamy N., Comins K., Conradie F., Shenje J., Fontain S.N., Garcia-Prats A., Asmelash A., Nedsuwan S., Mohapi L., Churchyard G. Feasibility of Identifying Household Contacts of Rifampin-and Multidrug-resistant Tuberculosis Cases at High Risk of Progression to Tuberculosis Disease // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2020. – Vol. 70, № 3. – P. 425-435. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz235>
22. Gureva T., Turkova A., Yablokova E., Smirnova P., Sveshnikova O., Zolotaya O., Nikishova E., Helder E., Hinderaker S., Seddon J. A., Mariandyshev A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2022. – Vol. 26, № 2. – P. 171-173. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0443>
23. Hesselting A.C., Purchase S.E., Martinson N.A., Fairlie L., Schaaf H.S., Brigden J., Staples S., Gibb D.M., Garcia-Prats A., Conradie F., McGowan C., Layton C., Batist E., Demers A.M., Nyamathe S., Frigati L., Turner R., Duong T., Seddon J.A. Levofloxacin Preventive Treatment in Children Exposed to MDR Tuberculosis // *The New England journal of medicine*. – 2024. – Vol. 391, № 24. – P. 2315-2326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314318>
24. Hiruy N., Melese M., Habte D., Jerene D., Gashu Z., Alem G., Jemal I., Tessema B., Belayneh B., Suarez P.G. Comparison of the yield of tuberculosis among contacts of multidrug-resistant and drug-sensitive tuberculosis patients in Ethiopia using GeneXpert as a primary diagnostic test // *International journal of infectious diseases: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. – 2018. – № 71. – P. 4-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.011>
25. Huang C.C., Becerra M.C., Calderon R., Contreras C., Galea J., Grandjean L., Lecca L., Yataco R., Zhang Z., Murray M. Isoniazid Preventive Therapy in Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2020. – Vol. 202, № 8. – P. 1159-1168. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1576OC>
26. Huynh J., Marais B.J. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs // *Therapeutic advances in infectious disease*. – 2019. – № 6. – P. 2049936119864737. <https://doi.org/10.1177/2049936119864737>
27. Kendall Michelle A. Protecting Households on Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients: Study Protocol for the Phoenix Phase 3 Clinical Trial, 2025. Available at: <https://ssrn.com/abstract=5292585> [Accessed 27.09.2025].
28. Kherabi Y., Tunesi S., Kay A., Guglielmetti L. Preventive Therapy for Contacts of Drug-Resistant Tuberculosis // *Pathogens*. – 2022. – № 11. – P. 1189. <https://doi.org/10.3390/pathogens11101189>
29. Koch A., Mizrahi V. Mycobacterium tuberculosis // *Trends Microbiol.* – 2018. – Vol. 26, № 6. – P. 555-556. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.02.012>
30. Liebenberg D., Gordhan B.G., Kana B.D. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – № 12. – P. 943545. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.943545>
31. Migliori G.B., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya J.M., Wejse C., Muñoz Torrico M., Duarte R., Alffenaar J.W., Schaaf H.S., Marais B.J., Cirillo D.M., Alagna R., Rendon A., Pontali E., Piubello A., Figueroa J., Ferlazzo G., Garcia-Basteiro A., Centis R. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network // *International journal of infectious diseases: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. – 2020. – № 92S. – P. 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.042>
32. Nahid P., Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Brozek J.L., Cattamanchi A., Cegielski J.P., Chen L., Daley C.L., Dalton T.L., Duarte R., Fregonese F., Horsburgh C.R., Jr Ahmad Khan F., Kheir F., Lan Z., Lardizabal A., Lauzardo M., Mangan J.M., Seaworth B. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2019. – Vol. 200, № 10. – P. e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>
19. Guidance on evidence generation on new regimens for tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
21. Gupta A., Swindells S., Kim S., Hughes M.D., Naini L., Wu X., Dawson R., Mave V., Sanchez J., Mendoza A., Gonzales P., Kumarasamy N., Comins K., Conradie F., Shenje J., Fontain S.N., Garcia-Prats A., Asmelash A., Nedsuwan S., Mohapi L., Churchyard G. Feasibility of Identifying Household Contacts of Rifampin-and Multidrug-resistant Tuberculosis Cases at High Risk of Progression to Tuberculosis Disease // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2020. – Vol. 70, № 3. – P. 425-435. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz235>
22. Gureva T., Turkova A., Yablokova E., Smirnova P., Sveshnikova O., Zolotaya O., Nikishova E., Helder E., Hinderaker S., Seddon J. A., Mariandyshev A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2022. – Vol. 26, № 2. – P. 171-173. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0443>
23. Hesselting A.C., Purchase S.E., Martinson N.A., Fairlie L., Schaaf H.S., Brigden J., Staples S., Gibb D.M., Garcia-Prats A., Conradie F., McGowan C., Layton C., Batist E., Demers A.M., Nyamathe S., Frigati L., Turner R., Duong T., Seddon J.A. Levofloxacin Preventive Treatment in Children Exposed to MDR Tuberculosis // *The New England journal of medicine*. – 2024. – Vol. 391, № 24. – P. 2315-2326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314318>
24. Hiruy N., Melese M., Habte D., Jerene D., Gashu Z., Alem G., Jemal I., Tessema B., Belayneh B., Suarez P.G. Comparison of the yield of tuberculosis among contacts of multidrug-resistant and drug-sensitive tuberculosis patients in Ethiopia using GeneXpert as a primary diagnostic test // *International journal of infectious diseases: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. – 2018. – № 71. – P. 4-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.011>
25. Huang C.C., Becerra M.C., Calderon R., Contreras C., Galea J., Grandjean L., Lecca L., Yataco R., Zhang Z., Murray M. Isoniazid Preventive Therapy in Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2020. – Vol. 202, № 8. – P. 1159-1168. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1576OC>
26. Huynh J., Marais B.J. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs // *Therapeutic advances in infectious disease*. – 2019. – № 6. – P. 2049936119864737. <https://doi.org/10.1177/2049936119864737>
27. Kendall Michelle A. Protecting Households on Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients: Study Protocol for the Phoenix Phase 3 Clinical Trial, 2025. Available at: <https://ssrn.com/abstract=5292585> [Accessed 27.09.2025].
28. Kherabi Y., Tunesi S., Kay A., Guglielmetti L. Preventive Therapy for Contacts of Drug-Resistant Tuberculosis // *Pathogens*. – 2022. – № 11. – P. 1189. <https://doi.org/10.3390/pathogens11101189>
29. Koch A., Mizrahi V. Mycobacterium tuberculosis // *Trends Microbiol.* – 2018. – Vol. 26, № 6. – P. 555-556. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.02.012>
30. Liebenberg D., Gordhan B.G., Kana B.D. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – № 12. – P. 943545. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.943545>
31. Migliori G.B., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya J.M., Wejse C., Muñoz Torrico M., Duarte R., Alffenaar J.W., Schaaf H.S., Marais B.J., Cirillo D.M., Alagna R., Rendon A., Pontali E., Piubello A., Figueroa J., Ferlazzo G., Garcia-Basteiro A., Centis R. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network // *International journal of infectious diseases: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. – 2020. – № 92S. – P. 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.042>
32. Nahid P., Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Brozek J.L., Cattamanchi A., Cegielski J.P., Chen L., Daley C.L., Dalton T.L., Duarte R., Fregonese F., Horsburgh C.R., Jr Ahmad Khan F., Kheir F., Lan Z., Lardizabal A., Lauzardo M., Mangan J.M., Seaworth B. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2019. – Vol. 200, № 10. – P. e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>

33. Phyo A.M., Kumar A.M.V., Soe K.T., Kyaw K.W.Y., Thu A.S., Wai P.P., Aye S., Saw S., Win Maung H.M., Aung S.T. Contact Investigation of Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients: A Mixed-Methods Study from Myanmar // *Trop Med Infect Dis.* – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 3. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010003>
34. Pradipta I.S., Forsman L.D., Bruchfeld J., Hak E., Alffenaar J.W. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis // *J Infect.* – 2018. – Vol. 77, № 6. – P. 469-478. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.10.004>
35. Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383> [Accessed 27.09.2025].
36. Rajeev K., RAS Kushwaha, Amita J., Zameerul H., Priyanka G., Sarika P. Tuberculosis Among Household Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases at a Tertiary Hospital in Lucknow, India // *International Journal of Life-Sciences Scientific Research.* – 2018. – Vol. 4, № 2. – P. 1707-1712. <https://doi.org/10.21276/ijlssr.2018.4.2.16>
37. Seddon J.A., Garcia-Prats A.J., Purchase S.E., Osman M., Demers A.M., Hoddinott G., Crook A.M., Owen-Powell E., Thomason M.J., Turkova A., Gibb D.M., Fairlie L., Martinson N., Schaaf H.S., Hesselning A.C. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP) // *Trials.* – Vol. 19, № 1. – P. 693. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3070-0>
38. Seddon J.A., Achar J., Malik A.A., et al. Management of individuals exposed to multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis // *Lancet Infect Dis.* – 2025. – Vol. 25, № 12. – P. e692-e704. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00157-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00157-4)
39. Seid G., Alemu A., Diriba G., Zerihun B., Abebaw Y., Moga S., Abdela S., Habtemariam S., Gumi B. Routine tuberculosis contact investigation yield and preventive treatment cascade in central Ethiopia // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10, № 10. – P. e30942. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30942>
40. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
41. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. PMID:35404556.
33. Phyo A.M., Kumar A.M.V., Soe K.T., Kyaw K.W.Y., Thu A.S., Wai P.P., Aye S., Saw S., Win Maung H.M., Aung S.T. Contact Investigation of Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients: A Mixed-Methods Study from Myanmar // *Trop Med Infect Dis.* – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 3. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010003>
34. Pradipta I.S., Forsman L.D., Bruchfeld J., Hak E., Alffenaar J.W. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis // *J Infect.* – 2018. – Vol. 77, № 6. – P. 469-478. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.10.004>
35. Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383> [Accessed 27.09.2025].
36. Rajeev K., RAS Kushwaha, Amita J., Zameerul H., Priyanka G., Sarika P. Tuberculosis Among Household Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases at a Tertiary Hospital in Lucknow, India // *International Journal of Life-Sciences Scientific Research.* – 2018. – Vol. 4, № 2. – P. 1707-1712. <https://doi.org/10.21276/ijlssr.2018.4.2.16>
37. Seddon J.A., Garcia-Prats A.J., Purchase S.E., Osman M., Demers A.M., Hoddinott G., Crook A.M., Owen-Powell E., Thomason M.J., Turkova A., Gibb D.M., Fairlie L., Martinson N., Schaaf H.S., Hesselning A.C. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP) // *Trials.* – Vol. 19, № 1. – P. 693. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3070-0>
38. Seddon J.A., Achar J., Malik A.A., et al. Management of individuals exposed to multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis // *Lancet Infect Dis.* – 2025. – Vol. 25, № 12. – P. e692-e704. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00157-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00157-4)
39. Seid G., Alemu A., Diriba G., Zerihun B., Abebaw Y., Moga S., Abdela S., Habtemariam S., Gumi B. Routine tuberculosis contact investigation yield and preventive treatment cascade in central Ethiopia // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10, № 10. – P. e30942. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30942>
40. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
41. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. PMID:35404556.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
 Тел. +7 (495) 434-14-22

Каюкова Светлана Ивановна

Д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии ИКМ, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
 E-mail: kajukovalnp@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5233-3515>

Приходько Алена Андреевна

Аспирант кафедры фтизиатрии ИКМ, младший научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, врач-фтизиатр ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
 E-mail: aln.prikhodko@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0009-1518-4555>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pirogov Russian National Research Medical University,
 Ministry of Health of the Russian Federation
 1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia
 Tel. +7 (495) 434-14-22

Svetlana I. Kayukova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Phthisiology, Institute of Clinical Medicine; Leading Researcher, Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, MH RF
 Email: kajukovalnp@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5233-3515>

Alena A. Prikhodko

Postgraduate Student, Department of Phthisiology, Institute of Clinical Medicine; Junior Researcher, Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Co-infections, Phthisiologist, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, MH RF
 Email: aln.prikhodko@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0009-1518-4555>

Соколова Елизавета Дмитриевна

Ординатор кафедры фтизиатрии ИКМ
E-mail: elizaveta.sokolova.2015@gmail.com

Шаркова Татьяна Ивановна

Доцент кафедры фтизиатрии ИКМ
E-mail: tisharkova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4224-6060>

Ершова Наталья Германовна

Доцент кафедры фтизиатрии ИКМ
E-mail: natalygerman@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2494-0622>

ГБУЗ «Московский городской
научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения
города Москвы»
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10
Тел. + 7 (499) 268-28-10

Полякова Александра Сергеевна

Врач-фтизиатр участковый филиала
по ЗелАО г. Москвы
E-mail: polyak0611@mail.ru

Elizaveta D. Sokolova

Resident, Department of Phthiology,
Institute of Clinical Medicine
Email: elizaveta.sokolova.2015@gmail.com

Tatyana I. Sharkova

Associate Professor, Department of Phthiology,
Institute of Clinical Medicine
Email: tisharkova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4224-6060>

Natalya G. Ershova

Associate Professor, Department of Phthiology,
Institute of Clinical Medicine
Email: natalygerman@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2494-0622>

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control,
Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., 107014 Moscow, Russia
Tel. + 7 (499) 268-28-10

Alexandra S. Polyakova

District Phthiologist, Zelenograd AD Branch, Moscow
Email: polyak0611@mail.ru

Поступила 23.03.2026

Submitted as of 23.03.2026



Фенотипическая и молекулярно-генетическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам: обзор литературы

И.К. ОЛЕЙНИК, П.И. ЕЛИСЕЕВ, А.Е. ПАНОВА, А.Г. САМОЙЛОВА

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

РЕЗЮМЕ

Фторхинолоны являются важнейшими препаратами для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, однако рост резистентности к ним снижает эффективность терапии. В обзоре представлены современные данные о молекулярно-генетических и фенотипических механизмах устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам. Основное внимание уделено мутациям генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих ДНК-гиразу – основную мишень препаратов данного класса. Показано, что мутации QRDR-области гена *gyrA* являются ведущими детерминантами резистентности и связаны с повышением минимальных ингибирующих концентраций фторхинолонов. Рассмотрены роль альтернативных механизмов устойчивости, включая эффлюксные системы и изменения гена *glpK*, а также значение каталога мутаций ВОЗ для клинической интерпретации генетических вариантов. Подчеркивается необходимость комплексного применения фенотипических и молекулярно-генетических методов для диагностики и контроля лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, туберкулез, фторхинолоны, лекарственная устойчивость, *gyrA*, *gyrB*, ДНК-гираза, молекулярная диагностика, полногеномное секвенирование.

Для цитирования: Олейник И.К., Елисеев П.И., Панова А.Е., Самойлова А.Г. Фенотипическая и молекулярно-генетическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам: обзор литературы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 107–117. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-107-117>

Phenotypic and Molecular Genetic Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to Fluoroquinolones: A Literature Review

I.K. OLEYNIK, P.I. ELISEEV, A.E. PANOVA, A.G. SAMOILOVA

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

ABSTRACT

Fluoroquinolones are essential drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis; however, the rise in resistance to these agents significantly reduces treatment efficacy. This review summarizes current data on the molecular genetic and phenotypic mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to fluoroquinolones. Particular attention is focused on mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes encoding DNA gyrase, the primary target of fluoroquinolones. Mutations within the QRDR of *gyrA* are the major determinants of resistance and are associated with an increase in the minimum inhibitory concentrations of fluoroquinolones. This review examines the role of alternative resistance mechanisms, including efflux pump systems and *glpK*-associated adaptations, as well as the importance of the WHO Catalogue of Mutations for variant interpretation. The integration of phenotypic and molecular diagnostic approaches is essential for the effective detection and control of drug-resistant tuberculosis.

Keywords: *M. tuberculosis*, tuberculosis, fluoroquinolones, drug resistance, *gyrA*, *gyrB*, DNA gyrase, molecular diagnostics, whole-genome sequencing.

For citation: Oleynik I.K., Eliseev P.I., Panova A.E., Samoilova A.G. Phenotypic and Molecular Genetic Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to Fluoroquinolones: A Literature Review. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 107–117. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-107-117>

Для корреспонденции:
Олейник Ирина Константиновна
E-mail: OleynikIK@nmrc.ru

Correspondence:
Irina K. Oleynik
Email: OleynikIK@nmrc.ru

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2024 г. в мире зарегистрировано около 10,7 млн новых случаев и 1,22 млн летальных исходов ТБ, при этом в Российской Федерации отмечается снижение заболеваемости до 29,6 случаев на 100 тыс. населения [47]. Ключевым ограничивающим фактором дальнейшего улучшения остается рост частоты ТБ с лекарственной устойчивостью (ЛУ), прежде всего множественной и широкой (МЛУ/ШЛУ-ТБ), существенно ухудшающих эффективность и возможности лечения [3, 4, 14, 47]. В Российской Федерации доля МЛУ-ТБ составляет 34,1% среди новых случаев и 58,6% при рецидивах [4, 10].

Фторхинолоны (FQ), прежде всего левофлоксацин (LFX) и моксифлоксацин (MFX), занимают центральное место в химиотерапии МЛУ-ТБ и включены в рекомендованные ВОЗ режимы лечения. Устойчивость к ним рассматривается как ключевой фактор неблагоприятного прогноза лечения и ограничивает возможности современных схем терапии [18, 51]. Помимо применения при МЛУ-ТБ, MFX входит в состав укороченного четырехмесячного режима лечения лекарственно-чувствительного (ЛЧ) ТБ наряду с рифапентином, изониазидом и пиразинамидом, обеспечивая сопоставимую эффективность при сокращении длительности терапии [8, 43]. Это делает данный режим альтернативой стандартному лечению при подтвержденной чувствительности возбудителя.

Проведен систематический анализ литературы по молекулярным механизмам устойчивости

МБТ к FQ с использованием баз PubMed, Scopus и Cochrane Library за период 2000-2025 гг. Включались оригинальные исследования и обзоры с данными о мутациях в генах *gyrA* и *gyrB* и фенотипической валидацией в виде определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) или тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ).

Интерпретация клинической значимости мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* проводилась с использованием каталога мутаций ВОЗ [48, 49]. В итоговый анализ были включены 52 публикации, соответствующие критериям отбора.

FQ: химическая структура, механизм действия и классификация

FQ представляют собой синтетические антибактериальные препараты, производные 4-хинолон-3-карбоновой кислоты. Введение атома фтора в положение С-6 хинолонового ядра стало ключевым этапом эволюции данного класса, обеспечив расширение спектра антимикробной активности и улучшение фармакокинетических свойств [20, 28].

Механизм действия FQ основан на ингибировании ДНК-гиразы МБТ, что приводит к стабилизации комплекса «ДНК-гираза-ДНК», блокированию религирования цепей и формированию двуцепочечных разрывов [17, 21, 28]. У МБТ отсутствует функциональная топоизомераза IV, поэтому ДНК-гираза является единственной ключевой мишенью для препаратов этого класса [21, 31, 33]. Структура фермента и локализация QRDR представлены на рис. 1, механизм действия – на рис. 2.

ДНК-ГИРАЗА: СТРУКТУРА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ QRDR

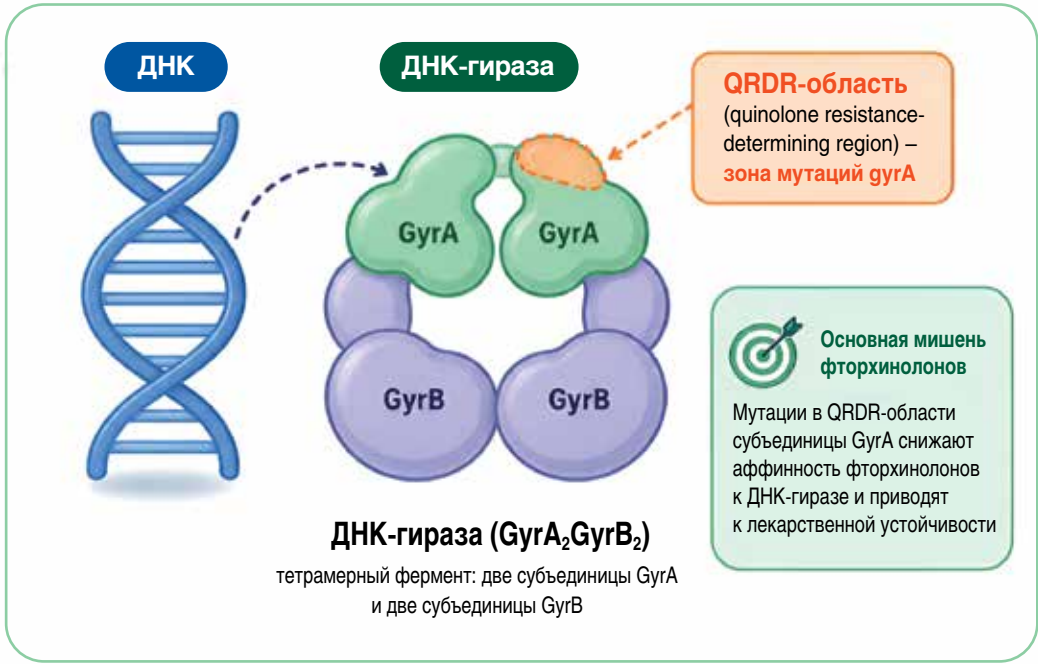


Рис. 1. Структура ДНК-гиразы
Fig. 1. Structure of DNA gyrase

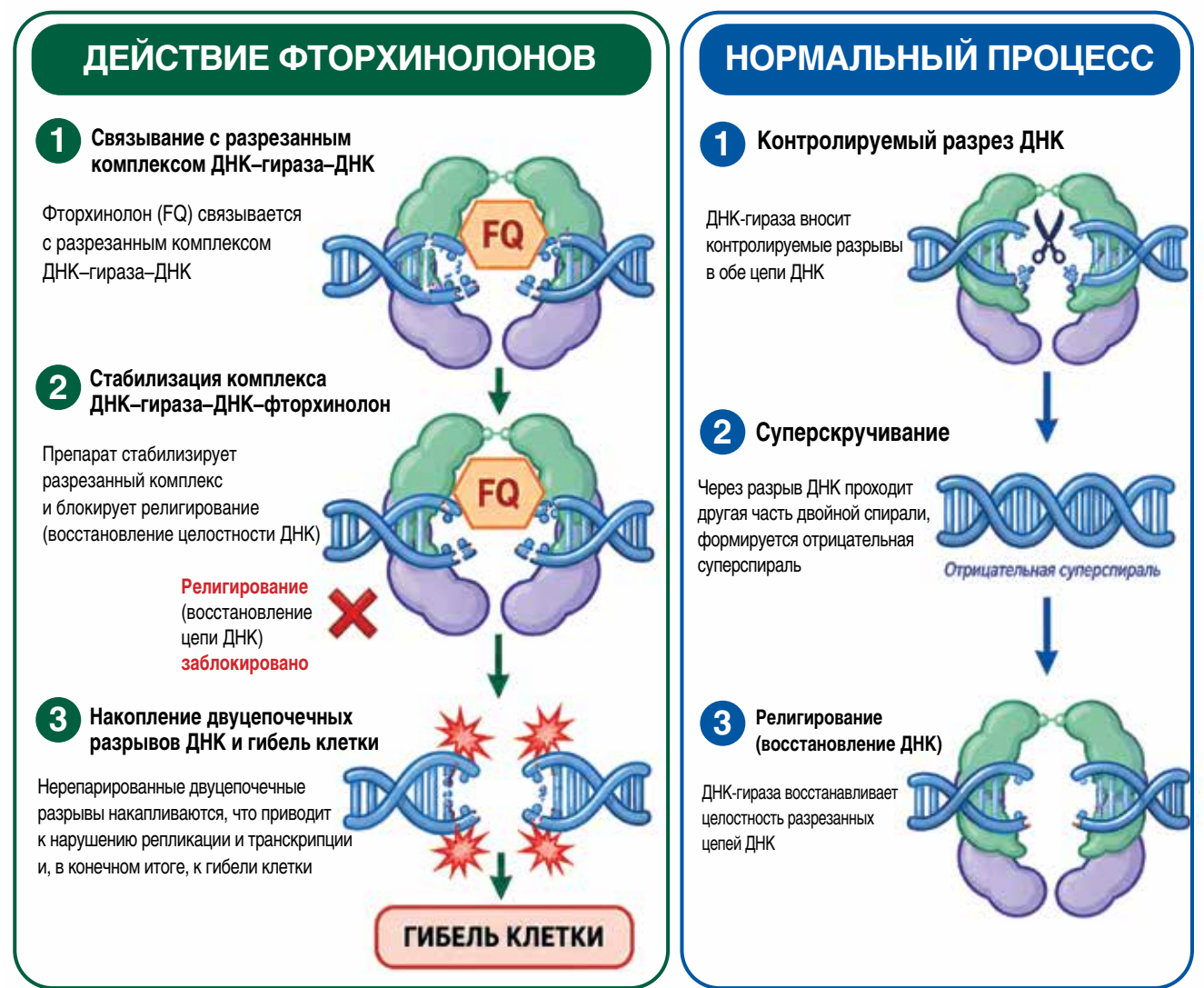


Таблица 1. Классификация фторхинолонов и их клиническое значение в химиотерапии туберкулеза
Table 1. Classification of fluoroquinolones and their clinical significance in tuberculosis chemotherapy

Поколение	Представители	Краткая характеристика применения при ТБ
I.	Налидиксовая кислота, оксо-линовая кислота, пипемидовая кислота	Неактивны против МБТ, не применяются
II.	Ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, эноксацин	Умеренная активность, не используются из-за слабой стерилизующей способности и быстрой резистентности
III.	Левифлоксацин, спарфлоксацин, марбофлоксацин	Высокая активность; левофлоксацин – ключевой препарат при МЛУ/ШЛУ-ТБ
IV.	Моксифлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин, ситафлоксацин, делафлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин	Максимальная активность; моксифлоксацин – основной FQ в ХТ ТБ; остальные препараты активны, но ограничены токсичностью

сацин и офлоксацин, которые в современных рекомендациях уступают препаратам поздних поколений вследствие более низкой стерилизующей активности [18, 30, 37, 51].

К третьему поколению относятся LFX, спарфлоксацин и марбофлоксацин, при этом ключевое значение в лечении МЛУ-ТБ сохраняет LFX [13, 18, 51]. Среди препаратов четвертого поколения (MFX, гемифлоксацин, гатифлоксацин, ситафлоксацин, делафлоксацин, тровафлоксацин и грепафлоксацин) ведущую роль играет MFX благодаря высокой антимикобактериальной активности и оптимальной тканевой пенетрации [18, 30, 51], тогда как применение остальных представителей ограничено недостаточной доказательной базой или неблагоприятным профилем безопасности [20, 28, 41, 52]. Классификация FQ и их клиническое значение в ХТ ТБ представлены в табл. 1.

Механизмы и фенотипические проявления устойчивости к фторхинолонам

Фенотипическая устойчивость МБТ к FQ определяется как «способность микобактерий сохранять рост при концентрациях препарата, превышающих установленные критические значения, разделяющие чувствительные и устойчивые изоляты». Основным параметром является МИК, однако в рутинной практике используются критические концентрации (КК). Референсными методами остаются культуральный метод пропорций на средах Миддлбука 7Н10/7Н11 и автоматизированные системы жидких сред, включая ВАСТЕС MGIT, обеспечивающие более быструю и воспроизводимую оценку ЛЧ [33, 50].

Согласно рекомендациям ВОЗ КК для интерпретации результатов ТЛЧ в системе MGIT 960 составляют: для LFX – 1,0 мкг/мл, для MFX – 0,25 мкг/мл и 1,0 мкг/мл. Использование двух пороговых значений для MFX позволяет учитывать дозозависимый характер активности FQ и необходимость разграничения различных уровней устойчивости. Концентрация 0,25 мкг/мл соответствует клинически значимой устойчивости, однако в отдельных случаях может быть преодолена повышением дозы препарата, тогда как порог 1,0 мкг/мл

ассоциирован с более высоким уровнем устойчивости и существенно меньшей вероятностью клинической эффективности препарата. Превышение указанных значений свидетельствует о наличии фенотипической устойчивости и имеет непосредственное значение при выборе режима ХТ [50, 51].

Следует учитывать, что КК подлежат регулярному пересмотру по мере накопления клинических, фармакокинетических и популяционных данных. Даже незначительное изменение пороговых значений может приводить к изменению категории чувствительности, что подчеркивает необходимость стандартизации методов и осторожной интерпретации результатов [33, 50, 51].

Уровень фенотипической устойчивости в значительной степени определяется мутациями в QRDR, где изменения *gyrA* (кодоны 90, 91, 94) чаще ассоциированы с высокой резистентностью, другие замены, а также вариации *gyrB* – с низким или промежуточным уровнем [29, 37, 38, 42, 49].

Перекрестная устойчивость к FQ у МБТ обусловлена общей мишенью, ДНК-гиразой и приводит к снижению эффективности препаратов внутри класса, включая переход от OFL и LFX к MFX [17, 21, 37]. Ее выраженность определяется типом мутаций в QRDR: изменения *gyrA* в кодонах 90 и 94 чаще формируют класс-резистентный фенотип, тогда как редкие варианты могут сохранять активность препаратов поздних поколений, прежде всего MFX [6, 37, 48, 49]. Аналогичные механизмы устойчивости, связанные с мутациями генов топоизомераз, описаны и у других бактериальных патогенов [39].

Так, мутация *gyrA* Ala90Val чаще ассоциирована с низкоуровневой устойчивостью (МИК: LFX 1,0-2,0 мкг/мл; MFX 0,25-0,5 мкг/мл), и в ряде случаев МБТ сохраняют фенотипическую чувствительность. Напротив, замены в кодоне 94 (Asp94Gly/Ala) приводят к высокоуровневой устойчивости (МИК: LFX ≥ 2,0-4,0 мкг/мл; MFX ≥ 1,0-2,0 мкг/мл) и утрате клинической эффективности препаратов [5, 29, 37, 38, 42, 49].

Данное явление, обозначаемое как селективная или дифференциальная устойчивость, отражает различия в химической структуре FQ и их про-

странственном взаимодействии с мутированной ДНК-гиразой. Его учет позволяет обосновывать выбор конкретного препарата внутри класса на основе молекулярного профиля и уровня МИК [17, 21, 29]. Корреляция генотипа и фенотипа для *gyrA/gyrB* в целом высока: классические QRDR-мутации устойчиво ассоциированы с повышением МИК и клинической неэффективностью терапии. Однако данная взаимосвязь не является абсолютной и может варьировать в зависимости от типа мутации, уровня экспрессии альтернативных механизмов резистентности, а также особенностей используемых методов фенотипического тестирования [30, 37, 38, 49]. Часть изолятов демонстрирует фенотипическую устойчивость при отсутствии выявляемых замен в *gyrA/gyrB*, что указывает на вклад альтернативных механизмов – снижении проницаемости клеточной стенки, активации эффлюксных систем и регуляторных изменений экспрессии [11, 25, 27, 28, 32, 34, 35, 37].

Гетерорезистентность представляет собой состояние, при котором в пределах одного клинического изолята одновременно присутствуют чувствительные и устойчивые субпопуляции МБТ. Для FQ данный феномен имеет особое значение, поскольку формирование устойчивости часто сопровождается постепенным накоплением мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* [24, 46, 48, 49]. Наиболее часто гетерорезистентность связана с минорными субпопуляциями, несущими мутации в QRDR-области *gyrA* (кодоны 90, 91 и 94). Наличие таких вариантов может приводить к расхождению результатов фенотипических и молекулярно-генетических методов, поскольку чувствительность диагностических тестов к низкочастотным мутациям ограничена [24, 48, 49]. При низкой доле устойчивой субпопуляции фенотипические методы могут интерпретировать изолят как чувствительный, тогда как в процессе терапии возможно последующее селективное накопление устойчивого клона [24, 42]. Внедрение WGS и методов глубокого секвенирования расширяет возможности выявления минорных резистентных вариантов и повышает точность диагностики [9, 24, 40, 48, 49].

Каталог мутаций ВОЗ и классификация устойчивости. Принципы классификации мутаций

В 2021 г. ВОЗ впервые опубликовала систематизированный каталог мутаций МБТ, ассоциированных с ЛУ МБТ, который был впоследствии обновлен в 2023 г. Данный документ представляет собой стандартизированную базу генетических вариантов с оценкой их клинической значимости, основанной на интеграции данных фенотипического тестирования ЛЧ, молекулярно-генетического анализа и их клинических ассоциаций, полученных при анализе крупных международных выборок [48, 49].

В соответствии с каталогом ВОЗ, мутации подразделяются на пять групп. К группе *associated with resistance* (группа 1) относятся варианты с убедительными и воспроизводимыми доказательствами связи с фенотипической резистентностью, которые рассматриваются как надежные молекулярные маркеры устойчивости. Группа *associated with resistance – interim* (группа 2) включает мутации с вероятной ассоциацией с устойчивостью, однако с ограниченной или недостаточной доказательной базой, требующие осторожной интерпретации. К категории *associated with susceptibility* (группа 3) относятся варианты, статистически ассоциированные с фенотипической чувствительностью. Мутации с недостаточной или противоречивой доказательной базой классифицируются как *not associated with resistance – interim* (группа 4), тогда как варианты, не влияющие на ЛЧ, отнесены к категории *not associated with resistance* (группа 5) и рассматриваются как фоновые полиморфизмы [48, 49].

Практическое применение каталога ВОЗ

Использование каталога мутаций ВОЗ обеспечивает стандартизацию интерпретации генетических вариантов МБТ и позволяет минимизировать гипердиагностику устойчивости, связанную с выявлением редких или клинически незначимых мутаций. Каталог обеспечивает переход от описательного перечня вариантов к их клинически обоснованной интерпретации и регулярно обновляется с учетом накопления глобальных и региональных данных, включая вариативность спектра мутаций [48, 49].

Молекулярно-генетические механизмы устойчивости МБТ к фторхинолонам

Мутации в гене *gyrA* являются основными генетическими детерминантами устойчивости МБТ к FQ [7, 12, 22, 37]. Наиболее клинически значимые замены локализованы в QRDR-области (кодоны 90, 91 и 94). В соответствии с классификацией ВОЗ большинство замен в этих позициях относятся к категории *associated with resistance* (группа 1), демонстрируя высокую степень соответствия фенотипической устойчивости [48, 49].

В то же время выраженность фенотипического эффекта отдельных мутаций существенно различается. Замены в кодоне 94 (Asp94Gly/Asn/Tyr/Val) ассоциированы с высокоуровневой устойчивостью и сопровождаются значительным повышением МИК для всех представителей класса. Напротив, мутация Ala90Val, а также Ser91Pro чаще обуславливают низкий или промежуточный уровень ЛУ, при котором возможно сохранение чувствительности к FQ поздних поколений, прежде всего MFX [29, 37, 38]. Редкие замены в позициях 88-89 (Gly88, Asp89) характеризуются вариативным фенотипом и могут относиться как к группе 1, так и к группе 2 [29, 37]. Представленные данные в целом согласу-

ются с классификацией мутаций, принятой в каталоге ВОЗ [48, 49].

Таким образом, один и тот же локус может определять различные уровни устойчивости: Ala90Val часто сохраняет чувствительность к MFX при повышении МИК LFX, тогда как мутации кодона 94 формируют перекрестную устойчивость ко всему классу FQ, что критично для выбора ХТ [29, 37, 38].

Мутации в гене *gyrB* встречаются значительно реже (~5-10% случаев устойчивости). Наиболее часто они локализованы в QRDR-области (кодоны 461, 499-501, 504) и включают варианты Asp461His/Asn/Leu/Gly, Asn499Thr, Thr500Ala/Asn, Glu501Asp/Val и преимущественно относятся к группам 2 и 4. В большинстве случаев мутации *gyrB* усиливают эффект изменений *gyrA* и лишь редко ассоциированы с самостоятельным повышением МИК [22, 37, 38]. В каталоге ВОЗ данные варианты отнесены к категории *associated with resistance* [48, 49].

Наряду с клинически значимыми мутациями в QRDR-области гена *gyrA* описан широкий спектр генетических вариантов, локализованных вне ключевых позиций, включая Glu21Gln, Ala74Ser, Thr80Ile/Ser/Ile/Ala, Ser95Thr, Arg252Leu, Ala384Val, Ala403Ser, Asp500His/Asn, Lys512Gln, Val513Ala, Glu668Asp. Эти варианты обычно являются либо в сочетании с каноническими мутациями, либо у фенотипически чувствительных изолятов и не демонстрируют воспроизводимой ассоциации с повышением МИК. В соответствии с каталогом ВОЗ они относятся к группам 4-5 [48, 49].

В последние годы изучается роль промоторных и регуляторных изменений *gyrA*, *gyrB* и связанных с метаболизмом генов МБТ, потенциально влияющих на экспрессию мишеней FQ и уровень чувствительности. Мутация промоторной области *gyrA*

с.-34C>T описана в клинических изолятах, однако ее связь с повышением МИК не подтверждена; в каталоге ВОЗ она отнесена к категории *not associated with resistance – interim*, группа 4 [48, 49].

Дополнительно выявлены изменения в *glpK* (Rv3696c), включая Met29Ile, p.Gly247Ser, p.Pro123Leu (с.368C>T), p.Gly161Ser, а также варианты со сдвигом рамки считывания, нонсенс-мутации и промоторные замены с.-48A>C и с.-28T>C. Их инактивация ассоциирована с метаболической перестройкой без прямого повышения МИК [23, 36, 45]. В соответствии с каталогом ВОЗ большинство вариантов *glpK* относятся к группам 4-5, отражая адаптивный, а не резистентный характер [23, 36, 45, 48, 49]. В табл. 2 представлены основные мутации генов *gyrA*, *gyrB* и *glpK* МБТ и их классификация согласно каталогу мутаций ВОЗ [48, 49].

У МБТ выявлен ряд эффлюксных систем, представленных в том числе транспортерами семейства MFS (Major Facilitator Superfamily), участвующими в активном выведении антимикробных препаратов [11, 27, 34]. Сниженная чувствительности к FQ может формироваться за счет участия эффлюксных систем *Rv1258c (Tap)* и *EfpA*, а также изменения структуры и проницаемости клеточной стенки, приводящих к уменьшению внутриклеточного накопления препарата [27, 34, 35, 37]. Однако в совокупности данные механизмы рассматриваются как вспомогательные и существенно уступают по клинической значимости мутациям в генах *gyrA* и *gyrB*, которые определяют основную долю случаев фенотипически и клинически значимой устойчивости к FQ [24, 37, 48, 49].

**Эпидемиология устойчивости
к фторхинолонам и региональные особенности**

Распространенность устойчивости МБТ к FQ варьирует в зависимости от географического региона, эпидемической ситуации и контингента пациентов.

Таблица 2. Ассоциация мутаций генов *gyrA*/*gyrB* *M. tuberculosis* с уровнем устойчивости к фторхинолонам
Table 2. Association of *gyrA*/*gyrB* gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with the level of fluoroquinolone resistance

Ген	Кодон	Аминокислотная замена	Группа согласно каталогу ВОЗ
<i>gyrA</i>	90	Ala90Val/Ala90Gly/Thr/Leu	1-2
<i>gyrA</i>	91	Ser91Pro	1
<i>gyrA</i>	94	Asp94Gly/Asn/Tyr/Val; Asp94Thr/Pro/Glu/Ser/Ile	1-2
<i>gyrA</i>	88-89	Asp89Gly/Asn/Val	1-2
<i>gyrA</i>	вне QRDR	Glu21Gln; Ala74Ser; Thr80Ile/Ser/Ala; Ser95Thr; Arg252Leu; др.	4-5
<i>gyrA</i>	промотор	с.-34C>T	4
<i>gyrB</i>	461	Asp461His/Asn/Leu/Gly	2
<i>gyrB</i>	499-501	Asn499Thr/Asp; Thr500Ala/Asn; Glu501Asp/Val	2-4
<i>gyrB</i>	504-513	Ala504Val; Lys512Gln; Val513Ala	4-5
<i>gyrB</i>	вне QRDR	Ser447Phe	5
<i>glpK</i>	кодирующие	Met29Ile; p.Gly247Ser; p.Pro123Leu; др.	4
<i>glpK</i>	промотор	с.-48A>C; с.-28T>C и др.	4-5

По данным ВОЗ, среди пациентов с МЛУ-ТБ частота устойчивости к FQ составляет в среднем 10-40%, достигая более высоких значений в регионах с высоким бременем ТБ [15, 26, 47]. Устойчивость к FQ ассоциирована с ухудшением эффективности и исходов лечения у пациентов с МЛУ ТБ, что требует пересмотра и индивидуализации режимов ХТ [16, 18, 26, 42, 47].

Факторами риска формирования устойчивости являются предшествующее применение FQ, контакт с пациентами с ШЛУ-ТБ, наличие ВИЧ-инфекции, ассоциированной с более тяжелым течением ТБ, низкая приверженность лечению и нерациональное использование препаратов данного класса [19, 26, 30].

В РФ спектр мутаций, ассоциированных с устойчивостью к FQ, характеризуется относительной стабильностью и доминированием ограниченного набора вариантов. Наиболее часто выявляются замены *gyrA* Ala90Val, Ser91Pro и мутации кодона Asp94 (Asp94Gly/Ala), которые формируют основную долю фенотипически значимой лекарственной устойчивости [2, 6, 7]. Реже встречаются мутации *gyrB* и нетипичные варианты *gyrA*, преимущественно ассоциированные с низкоуровневой или вариабельной устойчивостью [24, 37, 48, 49]. Таким образом, ключевой вклад в формирование устойчивости МБТ к FQ в РФ принадлежит мутациям QRDR-области *gyrA* (кодоны 90, 91, 94), тогда как вклад *gyrB* и альтернативных механизмов ассоциированы с менее значимым вкладом в формирование устойчивости [24, 48, 49].

Формирование пред-ШЛУ и ШЛУ-ТБ, при которых наблюдается устойчивость к FQ, ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом: сниже-

нием вероятности успешного лечения, увеличением сроков бактериовыделения и повышением риска накопления таких случаев в популяции [26, 42]. При этом возможно снижение эффективности современных режимов ХТ, включающих бедаквилин и линезолид [1, 18, 47].

Закключение

FQ остаются одним из ключевых компонентов ХТ ЛУ-ТБ, обеспечивая эффективность режимов при сохраненной чувствительности, однако рост устойчивости к данному классу препаратов существенно ограничивает их клиническое значение, особенно при ШЛУ-ТБ, что требует пересмотра лечебных режимов с индивидуализацией терапии.

Основным механизмом формирования устойчивости МБТ к FQ являются мутации в QRDR-области гена *gyrA* (кодоны 90, 91 и 94), тогда как изменения *gyrB* и альтернативные механизмы (эффлюкс, снижение проницаемости клеточной стенки, предположительно участвующей в метаболической адаптации с участием *glpK*) играют второстепенную роль и определяют вариабельность уровня устойчивости. Внедрение каталога мутаций ВОЗ стало ключевым этапом, обеспечив стандартизацию клинической интерпретации генетических вариантов и переход к клинически обоснованной молекулярной диагностике, лежащей в основе персонализированного выбора ХТ.

Таким образом, контроль устойчивости МБТ к FQ возможен только при комплексном подходе, включающем раннее выявление, корректную интерпретацию мутаций и клинически обоснованный выбор ХТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгазина В.В., Смирнова Т.Г., Романов В.В., Эргешов А.Э. Частота встречаемости устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину у пациентов за период 2011-2022 гг. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 20-25. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25>
2. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н., Ларионова Е.Е., Киселева Е.А., Эргешов А.Э. Особенности генотипической резистентности к фторхинолонам у *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Российской Федерации // Вестник РГМУ. – 2022. – № 5. – С. 15-22. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.054>
3. 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>
4. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А., Елисеев П.И., Гусева В.А., Кузнецов Е.О., Самойлова А.Г. Сравнительный анализ результатов тестирования лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* среди случаев туберкулеза в России в 2023-2024 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 5. – С. 8-14. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-5-8-14>

REFERENCES

1. Algazina V.V., Smirnova T.G., Romanov V.V., Ergeshov A.E. (2024) The incidence of *M. tuberculosis* resistance to linezolid and bedaquiline in patients for the period 2011-2022. Tuberculosis and socially significant diseases, Vol. 12, No 3, pp. 20-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25>
2. Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Chernousova L.N., Larionova E.E., Kiseleva E.A., Ergeshov A.A. The nature of genotypic resistance to fluoroquinolones in *Mycobacterium tuberculosis* circulating in the Russian Federation. Bulletin of RSMU. 2022; (5): 15–22. (In Russ.)
3. Vasil'eva I.A., Samoilova A.G., Ergeshov A.E., Bagdasaryan T.R., Chernousova L.N. Chemotherapy of tuberculosis: problems and perspectives // Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2012. – Vol. 67. – N. 11. – P. 9-14. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn.v67i11.465
4. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A., Eliseev P.I., Guseva V.A., Kuznetsov E.O., Samoylova A.G. Comparative Analysis of *M. tuberculosis* Drug Susceptibility Test Results among Tuberculosis Cases in Russia from 2023 to 2024. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(5):8-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-5-8-14>

5. Вахрушева Д.В., Умпелева Т.В., Еремеева Н.И., Лавренчук Л.С., Красноборова С.Ю., Панова А.Е. Генетический полиморфизм и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к офлоксацину и моксифлоксацину // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 27-31. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-27-31>
6. Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Герасимова А.А., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В. Молекулярная характеристика фторхинолон-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* от впервые выявленного больного туберкулеза на северо-западе России // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2024. – Т. 101, № 3. – С. 342–350. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-510>
7. Гордеева Е.И., Филиппов П.Н., Турсунова Н.В., Салмин А.В. Варианты генов *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (обзор литературы) // Научные результаты биомедицинских исследований. 2024. – Т. 10, № 3. – С. 324–338.
8. Гусева В.А., Васильева И.А., Тестов В.В. Эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза легких: систематический обзор и метаанализ // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 8-23. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-8-23>
9. Ковров И.К., Попова Ю.А., Попова И.А., Никишова Е.И., Марьяндышев А.О. Таргетное секвенирование генов лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* // Морская медицина. – 2025. – Т. 11, № 1. – Р. 7-26. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2025-11-1-7-26>
10. Куликова И.Б., Васильева И.А., Казаков А.В. и др. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в РФ в период завершения пандемии COVID-19 // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 8-16. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-8-16>
11. Путилина А.Д., Коменкова Т.С., Зайцева Е.А. Современные представления о механизмах формирования резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам // Здоровье и образование XXI век. – 2019. – № 10. – С. 125-130.
12. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Мутации *gyrA* и устойчивость *M. tuberculosis* к фторхинолонам // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 6. – С. 72-74.
13. Чуканов В.И., Васильева И.А., Ваниев Э.В. Фторхинолоны в лечении ЛУ-ТБ // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 10. – С. 854-856.
14. Эргешов А. Э., Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Черноусова Л. Н. Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя: механизмы формирования и методы молекулярно-генетической диагностики // Вестник РАМН. – 2023. – Т. 78, № 6. – С. 609-620.
15. Яблонский П.К., Вишневский Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А., Догонадзе М.З., Мельникова Н.Н., Журавлев В.Ю. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 133-140. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-133-140>
16. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J.N., et al. Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. – 2012. – Vol. 9, № 8. – P. e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>
17. Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance // Biochemistry. – 2014. – Vol. 53, № 10. – P.1565-1574.
18. Al-Shaer M.H., Alghamdi W.A., Alsultan A., An G., Ahmed S., Alkabab Y., Banu S., Barbakadze K., Houtp E., Kipiani M., Mikiashvili L., Cegielski J.P., Kempker R.R., Heysell SK, Peloquin C.A. Fluoroquinolones in Drug-Resistant Tuberculosis: Culture Conversion and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment To Guide Dose Selection //Antimicrob Agents Chemother. – 2019 – Vol. 63, № 7 – P. e00279-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00279-19>
19. Alsultan A., Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring in tuberculosis // Drugs. – 2014. – Vol. 74, № 8. – P. 839-854.
20. Andriole V.T. The quinolones: past, present, and future // Clin Infect Dis. – 2005. – Vol. 41, Suppl. 2. – P. S113-S119.
21. Aubry A., Pan X.S., Fisher L.M., Jarlier V., Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase: interaction with quinolones and correlation with antimycobacterial drug activity // Antimicrob Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48, № 4. – P. 1281-1288.
22. Avalos E., Catanzaro D., Catanzaro A., Ganiats T., Brodine S., Alcaraz J., Rodwell T. Frequency and geographic distribution of *gyrA* and *gyrB* mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0120470.
5. Vakhrusheva D.V., Umpeleva T.V., Ereemeeva N.I., Lavrenchuk L.S., Krasnoborova S.Yu., Panova A.E. Genetic polymorphism and phenotypic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to ofloxacin and moxifloxacin. Tuberculosis and Lung Diseases. 2020;98(11):27-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-27-31>
6. Vyazovaya A.A., Solovieva N.S., Gerasimova A.A., Zhuravlev V.Yu., Mokrousov I.V. Molecular characteristics of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from newly diagnosed tuberculosis patients in the Northwest of Russia Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2024;101(3):342–350. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-510>
7. Gordeeva EI, Filippov PN, Tursunova NV, et al. *Mycobacterium tuberculosis* gene variants associated with drug resistance to fluoroquinolones (literature review). Research Results in Biomedicine. 2024;10(3):324-338. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-1
8. Guseva V.A., Vasilyeva I.A., Testov V.V. Effectiveness and Safety of Short-Course Chemotherapy for Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(4):8-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-8-23>
9. Kovrov I.K., Popova Yu.A., Popova I.A., Nikishova E.I., Mariandyshev A.O. Targeted sequencing of drug resistance genes *Mycobacterium tuberculosis*. *Marine Medicine*. 2025;11(1):7-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2025-11-1-7-26>
10. Kulikova I.B., Vasilyeva I.A., Kazakov A.V., Klevno N.I., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Lovacheva O.V., Andreeva T.V. Tuberculosis Situation in Pediatric Population of the Russian Federation upon the End of the COVID-19 Pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(3):8-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-8-16>
11. Putilina A.D., Komenkova T.S., Zaitseva E.A. Modern concepts of mechanisms of resistance of microorganisms to antimicrobial drugs. *Health and Education Millennium*. 2019; 21(10): 125–130. (In Russ.). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-10-125-130
12. Salina T.Yu., Morozova T.I. GyrA mutations and resistance of *M. tuberculosis* to fluoroquinolones. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013; (6): 72–74. (In Russ.).
13. Chukanov V.I., Vasilyeva I.A., Vaniev E.V. Fluoroquinolones in the treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Consilium Medicum*. 2005; 7(10): 854–856. (In Russ.)
14. Ergeshov AE, Andreevskaya SN, Smirnova TG, Chernousova LN. Drug-Resistant Tuberculosis: Development Mechanisms and Methods of Molecular Genetic Diagnosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(6):609–620. (In Russ.) doi:<https://doi.org/10.15690/vramn8807>
15. Yablonskii P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyeva N.S., Manicheva O.A., Dogonadze M.Z., Melnikova N.N., Zhuravlev V.Y. Drug Resistance Of *Mycobacterium tuberculosis* In Different Localizations Of The Disease // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2016. – Vol. 6. – N. 2. – P. 133-140. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140
16. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J.N., et al. Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. – 2012. – Vol. 9, № 8. – P. e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>
17. Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance // Biochemistry. – 2014. – Vol. 53, № 10. – P.1565-1574.
18. Al-Shaer M.H., Alghamdi W.A., Alsultan A., An G., Ahmed S., Alkabab Y., Banu S., Barbakadze K., Houtp E., Kipiani M., Mikiashvili L., Cegielski J.P., Kempker R.R., Heysell SK, Peloquin C.A. Fluoroquinolones in Drug-Resistant Tuberculosis: Culture Conversion and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment To Guide Dose Selection //Antimicrob Agents Chemother. – 2019 – Vol. 63, № 7 – P. e00279-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00279-19>
19. Alsultan A., Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring in tuberculosis // Drugs. – 2014. – Vol. 74, № 8. – P. 839-854.
20. Andriole V.T. The quinolones: past, present, and future // Clin Infect Dis. – 2005. – Vol. 41, Suppl. 2. – P. S113-S119.
21. Aubry A., Pan X.S., Fisher L.M., Jarlier V., Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase: interaction with quinolones and correlation with antimycobacterial drug activity // Antimicrob Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48, № 4. – P. 1281-1288.
22. Avalos E., Catanzaro D., Catanzaro A., Ganiats T., Brodine S., Alcaraz J., Rodwell T. Frequency and geographic distribution of *gyrA* and *gyrB* mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0120470.

23. Bellerose M.M., Baek S.H., Huang C.C., Moss C.E., Koh E.I., Proulx M.K., Smith C.M., Baker R.E., Lee J.S., Eum S., Shin S.J., Cho S.N., Murray M., Sassetti C.M. Common Variants in the Glycerol Kinase Gene Reduce Tuberculosis Drug Efficacy // mBio. – 2019. – Vol. 10, № 4. – P. e00663-e00719. <https://doi.org/10.1128/mBio.00663-19>
24. Brankin A.E., Fowler P.W. Inclusion of minor alleles improves catalogue-based prediction of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // JAC Antimicrob Resist. – 2023. – Vol. 5, № 2. – P. dlad039. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad039>
25. Brennan P.J., Nikaido H. The envelope of mycobacteria // Annu Rev Biochem. – 1995. – № 64. – P. 29-63.
26. Dalton T., Cegielski P., Akksilp S., Asencios L., Campos Caoili J., Cho S.N., et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9851. – P. 1406-1417. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60734-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60734-X)
27. De Rossi E., Ainsa J.A., R ole of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question // FEMS Microbiol Rev. – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 36-52. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2005.00002.x>
28. Emmerson A.M., Jones A.M. The quinolones: decades of development // J Antimicrob Chemother. – 2003. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 13-20.
29. Farhat M.R., Jacobson K.R., Franke M.F., Kaur D., Sloutsky A., Mitnick C.D., Murray M. Gyrase Mutations Are Associated with Variable Levels of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // J Clin Microbiol. – 2016. – Vol. 54, № 3. – P. 727-733. <https://doi.org/10.1128/JCM.02775-15>
30. Ginsburg A.S., Grosset J.H., Bishai W.R. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance // The Lancet Infect Dis. – 2003. – Vol. 3, № 7. – P. 432-442. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00671-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00671-6)
31. Hooper D.C., Jacoby G.A. Topoisomerase inhibitors // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2016. – Vol. 6, № 9. – P. a025320. <https://doi.org/10.1101/025320>
32. Hooper D.C., Jacoby G.A. Mechanisms of drug resistance // Ann N Y Acad Sci. – 2015. – Vol. 1354, № 1. – P. 12-31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
33. Kim C.K. Drug susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review // Ann Clin Microbiol. – 2025. – Vol. 28, № 4. – P. 26. <https://doi.org/10.5145/ACM.2025.28.4.7>
34. Louw G.E., Warren R.M., Gey van Pittius N.C., McEvoy C.R., Van Helden P.D., Victor T.C. A balancing act: efflux/influx in mycobacterial drug resistance // Antimicrob Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, № 8. – P. 3181-3189. <https://doi.org/10.1128/AAC.01577-08>
35. Liu J., Shi W., Zhang S., Hao X., Maslov D.A., Shur K.V., Bekker O.B., Danilenko V.N., Zhang Y. Mutations in Efflux Pump Rv1258c (Tap) Cause Resistance to Pyrazinamide, Isoniazid, and Streptomycin in *M. tuberculosis* // Front Microbiol. – 2019. – № 10. – P. 216. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00216>
36. Martini M.C., Alonso M.N., Cafiero J.H., Xiao J., Shell S.S. Loss of glycerol catabolism confers carbon-source-dependent artemisinin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. – 2024. – Vol. 68, № 10 – P. e0064524. <https://doi.org/10.1128/aac.00645-24>
37. Maruri F., Sterling T.R., Kaiga A.W., Blackman A., van der Heijden Y.F., Mayer C., Cambau E., Aubry A. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system // J Antimicrob Chemother. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 819-831. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr566>
38. Miotto P., Tessema B., Tagliani E., Chindelevitch L., Starks A.M., Emerson C., et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Eur Respir J. – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 1701354. <https://doi.org/10.1183/13993003.01354-2017>
39. Nouri R., Ahangarzadeh Rezaee M., Hasani A., Aghazadeh M., Asgharzadeh M. The role of *gyrA* and *parC* mutations in fluoroquinolones-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Iran // Braz J Microbiol. – 2016. – Vol. 47, № 4. – P. 925-930. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.07.016>
40. Pankhurst L.J., Del Ojo Elias C., Votintseva A.A., Walker T.M., Cole K., Davies J., et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study // Lancet Respir Med. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 49-58.
41. Ribeiro Á.C.D.S., Santos F.F., Valiatti T.B., Lenzi M.H., Santos I.N.M., Neves R.F.B., Moses I.B., Meneses J.P., Di Sessa R.G.G., Salles M.J., Gales A.C. Comparative in vitro activity of Delafloxacin and other antimicrobials against isolates from patients with acute bacterial skin, skin-structure infection and osteomyelitis // Braz J Infect Dis. – 2024. – Vol. 28, № 6. – P. 103867. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103867>
23. Bellerose M.M., Baek S.H., Huang C.C., Moss C.E., Koh E.I., Proulx M.K., Smith C.M., Baker R.E., Lee J.S., Eum S., Shin S.J., Cho S.N., Murray M., Sassetti C.M. Common Variants in the Glycerol Kinase Gene Reduce Tuberculosis Drug Efficacy // mBio. – 2019. – Vol. 10, № 4. – P. e00663-e00719. <https://doi.org/10.1128/mBio.00663-19>
24. Brankin A.E., Fowler P.W. Inclusion of minor alleles improves catalogue-based prediction of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // JAC Antimicrob Resist. – 2023. – Vol. 5, № 2. – P. dlad039. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad039>
25. Brennan P.J., Nikaido H. The envelope of mycobacteria // Annu Rev Biochem. – 1995. – № 64. – P. 29-63.
26. Dalton T., Cegielski P., Akksilp S., Asencios L., Campos Caoili J., Cho S.N., et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9851. – P. 1406-1417. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60734-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60734-X)
27. De Rossi E., Ainsa J.A., R ole of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question // FEMS Microbiol Rev. – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 36-52. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2005.00002.x>
28. Emmerson A.M., Jones A.M. The quinolones: decades of development // J Antimicrob Chemother. – 2003. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 13-20.
29. Farhat M.R., Jacobson K.R., Franke M.F., Kaur D., Sloutsky A., Mitnick C.D., Murray M. Gyrase Mutations Are Associated with Variable Levels of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // J Clin Microbiol. – 2016. – Vol. 54, № 3. – P. 727-733. <https://doi.org/10.1128/JCM.02775-15>
30. Ginsburg A.S., Grosset J.H., Bishai W.R. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance // The Lancet Infect Dis. – 2003. – Vol. 3, № 7. – P. 432-442. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00671-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00671-6)
31. Hooper D.C., Jacoby G.A. Topoisomerase inhibitors // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2016. – Vol. 6, № 9. – P. a025320. <https://doi.org/10.1101/025320>
32. Hooper D.C., Jacoby G.A. Mechanisms of drug resistance // Ann N Y Acad Sci. – 2015. – Vol. 1354, № 1. – P. 12-31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
33. Kim C.K. Drug susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review // Ann Clin Microbiol. – 2025. – Vol. 28, № 4. – P. 26. <https://doi.org/10.5145/ACM.2025.28.4.7>
34. Louw G.E., Warren R.M., Gey van Pittius N.C., McEvoy C.R., Van Helden P.D., Victor T.C. A balancing act: efflux/influx in mycobacterial drug resistance // Antimicrob Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, № 8. – P. 3181-3189. <https://doi.org/10.1128/AAC.01577-08>
35. Liu J., Shi W., Zhang S., Hao X., Maslov D.A., Shur K.V., Bekker O.B., Danilenko V.N., Zhang Y. Mutations in Efflux Pump Rv1258c (Tap) Cause Resistance to Pyrazinamide, Isoniazid, and Streptomycin in *M. tuberculosis* // Front Microbiol. – 2019. – № 10. – P. 216. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00216>
36. Martini M.C., Alonso M.N., Cafiero J.H., Xiao J., Shell S.S. Loss of glycerol catabolism confers carbon-source-dependent artemisinin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. – 2024. – Vol. 68, № 10 – P. e0064524. <https://doi.org/10.1128/aac.00645-24>
37. Maruri F., Sterling T.R., Kaiga A.W., Blackman A., van der Heijden Y.F., Mayer C., Cambau E., Aubry A. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system // J Antimicrob Chemother. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 819-831. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr566>
38. Miotto P., Tessema B., Tagliani E., Chindelevitch L., Starks A.M., Emerson C., et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Eur Respir J. – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 1701354. <https://doi.org/10.1183/13993003.01354-2017>
39. Nouri R., Ahangarzadeh Rezaee M., Hasani A., Aghazadeh M., Asgharzadeh M. The role of *gyrA* and *parC* mutations in fluoroquinolones-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Iran // Braz J Microbiol. – 2016. – Vol. 47, № 4. – P. 925-930. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.07.016>
40. Pankhurst L.J., Del Ojo Elias C., Votintseva A.A., Walker T.M., Cole K., Davies J., et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study // Lancet Respir Med. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 49-58.
41. Ribeiro Á.C.D.S., Santos F.F., Valiatti T.B., Lenzi M.H., Santos I.N.M., Neves R.F.B., Moses I.B., Meneses J.P., Di Sessa R.G.G., Salles M.J., Gales A.C. Comparative in vitro activity of Delafloxacin and other antimicrobials against isolates from patients with acute bacterial skin, skin-structure infection and osteomyelitis // Braz J Infect Dis. – 2024. – Vol. 28, № 6. – P. 103867. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103867>

42. Rigouts L., Coeck N., Gumusboga M., de Rijk W.B., Aung K.J., Hossain M.A., Fissette K., Rieder H.L., Meehan C.J., de Jong B.C., Van Deun A. Specific *gyrA* gene mutations predict poor treatment outcome in MDR-TB // J Antimicrob Chemother. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 314-323. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv360>
43. Riunga F., Wambua G.M., Lee B.W. The Global Intensive Care Unit: Human Immunodeficiency Virus, Tuberculosis, and Malaria // Crit Care Clin. – 2026. – Vol. 42, № 3. – P. 499-522. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2026.01.002>
44. Sato K., Tomioka H., Sano C., Shimizu T., Sano K., Ogasawara K., Cai S., Kamei T. Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A-549 type II alveolar cell lines // J Antimicrob Chemother. – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 199-203. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg343>
45. Safi H., Gopal P., Lingaraju S., Ma S., Levine C., Dartois V., Yee M., Li L., Blanc L., Ho Liang H.P., Husain S., Hoque M., Soteropoulos P., Rustad T., Sherman D.R., Dick T., Alland D. Phase variation in *Mycobacterium tuberculosis glpK* produces transiently heritable drug tolerance // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2019. – Vol. 116, № 39. – P. 19665-19674. <https://doi.org/10.1073/pnas.1907631116>
46. Walker T.M., Kohl T.A., Omar S.V., Hedge J., Del Ojo Elias C., Bradley P., Iqbal Z., Feuerriegel S., Niehaus K.E., Wilson D.J., et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study // Lancet Infect Dis. – 2015. – Vol. 15, № 10. – P. 1193-1202. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30688-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30688-6)
47. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. – Geneva: World Health Organization, 2025.
48. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. – Geneva: World Health Organization, 2021.
49. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance: 2023 update. – Geneva: World Health Organization, 2023.
50. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. – Geneva: World Health Organization, 2018.
51. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2022.
52. Yi L., Aono A., Chikamatsu K., Igarashi Y., Yamada H., Takaki A., Mitarai S. In vitro activity of sitafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* with *gyrA/B* mutations isolated in Japan // J Med Microbiol. – 2017. – Vol. 66, № 6. – P. 770-776. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000493>
42. Rigouts L., Coeck N., Gumusboga M., de Rijk W.B., Aung K.J., Hossain M.A., Fissette K., Rieder H.L., Meehan C.J., de Jong B.C., Van Deun A. Specific *gyrA* gene mutations predict poor treatment outcome in MDR-TB // J Antimicrob Chemother. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 314-323. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv360>
43. Riunga F., Wambua G.M., Lee B.W. The Global Intensive Care Unit: Human Immunodeficiency Virus, Tuberculosis, and Malaria // Crit Care Clin. – 2026. – Vol. 42, № 3. – P. 499-522. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2026.01.002>
44. Sato K., Tomioka H., Sano C., Shimizu T., Sano K., Ogasawara K., Cai S., Kamei T. Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A-549 type II alveolar cell lines // J Antimicrob Chemother. – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 199-203. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg343>
45. Safi H., Gopal P., Lingaraju S., Ma S., Levine C., Dartois V., Yee M., Li L., Blanc L., Ho Liang H.P., Husain S., Hoque M., Soteropoulos P., Rustad T., Sherman D.R., Dick T., Alland D. Phase variation in *Mycobacterium tuberculosis glpK* produces transiently heritable drug tolerance // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2019. – Vol. 116, № 39. – P. 19665-19674. <https://doi.org/10.1073/pnas.1907631116>
46. Walker T.M., Kohl T.A., Omar S.V., Hedge J., Del Ojo Elias C., Bradley P., Iqbal Z., Feuerriegel S., Niehaus K.E., Wilson D.J., et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study // Lancet Infect Dis. – 2015. – Vol. 15, № 10. – P. 1193-1202. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30688-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30688-6)
47. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. – Geneva: World Health Organization, 2025.
48. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. – Geneva: World Health Organization, 2021.
49. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance: 2023 update. – Geneva: World Health Organization, 2023.
50. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. – Geneva: World Health Organization, 2018.
51. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2022.
52. Yi L., Aono A., Chikamatsu K., Igarashi Y., Yamada H., Takaki A., Mitarai S. In vitro activity of sitafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* with *gyrA/B* mutations isolated in Japan // J Med Microbiol. – 2017. – Vol. 66, № 6. – P. 770-776. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000493>

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

Олейник Ирина Константиновна

Младший научный сотрудник научной лаборатории микробиологии
E-mail: OleynikIK@nmrc.ru
<https://orcid.org/0009-0007-0850-5889>

Елисеев Платон Иванович

К. м. н., заведующий научной лабораторией микробиологии
E-mail: EliseevPI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9039-4557>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation
4, Bldg. 2, Dostoevskogo St., Moscow, 127473, Russia
Tel.: +7 (495) 631-15-15

Irina K. Oleynik

Junior Researcher of Microbiology Research Laboratory
Email: OleynikIK@nmrc.ru
<https://orcid.org/0009-0007-0850-5889>

Platon I. Eliseev

Candidate of Medical Sciences, Head of the Microbiology Research Laboratory
Email: EliseevPI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9039-4557>

Панова Анна Евгеньевна

*К. м. н., руководитель научного отдела микробиологии и
молекулярной генетики*

E-mail: panova_ae@nmrc.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9380-8727>

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>

Anna E. Panova

*Candidate of Medical Sciences, Head of the Microbiology
and Molecular Genetics Research Department*

Email: panova_ae@nmrc.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9380-8727>

Anastasia G. Samoilova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research,

Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Поступила 05.03.2026

Submitted as of 05.03.2026



Спектр возбудителей инфекций костей и суставов и их лекарственная устойчивость: обзор литературы

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

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

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ доступной литературы о спектре возбудителей инфекций костей и суставов и их лекарственной устойчивости. Выполнен систематический поиск публикаций в международной базе данных PubMed и российской научной электронной библиотеке Elibrary за период 2006-2026 гг. В обзор включили 79 исследований, содержащих данные о микробиологической структуре возбудителей инфекций костей и суставов (ИКС) и показателях резистентности к антибактериальным препаратам при остеомиелите, инфекциях протезированных суставов, септическом артрите и спондилодисците. Отбор осуществляли в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020.

Результаты. Установлено, что ведущими возбудителями ИКС остаются *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки, прежде всего *Staphylococcus epidermidis*, особенно при имплант-ассоциированных инфекциях. Значительную роль играют грамотрицательные микроорганизмы, включая *Pseudomonas aeruginosa*, представителей *Enterobacterales* и полимикробные ассоциации. Отмечается рост распространенности метициллин-резистентных стафилококков, ESBL-продуцирующих и карбапенем-резистентных грамотрицательных бактерий, что существенно ограничивает возможности эмпирической антибактериальной терапии. Показано, что структура возбудителей ИКС и профили резистентности варьируют в зависимости от клинической формы инфекции, географического региона и применяемых диагностических подходов. В ряде регионов сохраняется высокая распространенность костно-суставного туберкулеза, обусловленного *Mycobacterium tuberculosis*. Данная патология характеризуется поздней диагностикой и частой лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: инфекции костей и суставов; остеомиелит; инфекция протезированного сустава; резистентность к антибактериальным препаратам; *Staphylococcus aureus*; MRSA; *Mycobacterium tuberculosis*.

Для цитирования: Лавренчук Л.С., Вахрушева Д.В., Умпелева Т.В. Спектр возбудителей инфекций костей и суставов и их лекарственная устойчивость: обзор литературы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 118–128. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-118-128>

Pathogen Spectrum and Drug Resistance in Bone and Joints Infections: A Literature Review

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

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

ABSTRACT

We reviewed the available literature on the spectrum of bone and joint infection (BJI) pathogens and their drug resistance. A systematic search of publications was performed in the international PubMed database and the Russian scientific electronic library eLIBRARY.RU for the period of 2006-2026. The review included 79 studies containing data on the microbiological structure of BJI pathogens and antibacterial drug resistance rates in osteomyelitis, prosthetic joint infection, septic arthritis, and spondylodiscitis. The selection was performed in line with the PRISMA 2020 guidelines.

Results. *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci, primarily *Staphylococcus epidermidis*, remain the leading BJIs pathogens, particularly in implant-associated infections. Gram-negative microorganisms, including *Pseudomonas aeruginosa*, members of the order *Enterobacterales*, and polymicrobial associations, also play a significant role. An increasing prevalence of methicillin-resistant staphylococci, ESBL-producing, and carbapenem-resistant gram-negative bacteria has been noted which substantially limits the options for empirical antibacterial therapy. The structure of BJI pathogens and their resistance profiles vary depending on the clinical forms of infection, geographical region, and diagnostic approach used. In some regions, a high prevalence of bone and joint tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* persists. This pathology is characterized by delayed diagnosis and high rates of drug resistance.

Keywords: bone and joint infections; osteomyelitis; prosthetic joint infection; antibacterial resistance; *Staphylococcus aureus*; MRSA; *Mycobacterium tuberculosis*.

For citation: Lavrenchuk L.S., Vakhrusheva D.V., Umpeleva T.V. Pathogen Spectrum and Drug Resistance in Bone and Joints Infections: A Literature Review. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 118–128. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-118-128>

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

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

Введение

Инфекции костей и суставов (ИКС) остаются терапевтически и эпидемиологически недооцененной категорией инфекционных заболеваний [44]. В отличие от бактериемии, они редко становятся объектом крупных рандомизированных исследований, однако именно в этой группе пациентов наиболее ярко проявляются ограничения современной антимикробной терапии: длительные курсы лечения, высокая частота рецидивов и существенная зависимость исхода от хирургической тактики предъявляют особые требования к подбору антибиотиков.

Расширение показаний к эндопротезированию, старение населения и рост числа пациентов с иммуносупрессией трансформировали этиологическую структуру ИКС за последние два десятилетия. Инфекции протезированных суставов стали одной из ведущих причин ревизионных вмешательств, тогда как хронический остеомиелит сохраняет высокий риск персистенции возбудителя даже при адекватной хирургической санации. Вместе с тем эпидемические данные о реальном спектре возбудителей ИКС зачастую основаны на ретроспективных наблюдениях.

Микробиологический профиль ИКС традиционно ассоциируется с доминированием *Staphylococcus aureus* [77]. Однако редукция проблемы к «стафилококковой инфекции» является чрезмерным упрощением. Роль коагулазо-негативных стафилококков, в частности *Staphylococcus epidermidis*, существенно возрастает в контексте имплант-ассоциированных инфекций [45], где способность к формированию биопленок определяет клиническое течение заболевания. Параллельно увеличивается доля грамотрицательных возбудителей, включая *Pseudomonas aeruginosa* и представителей порядка *Enterobacterales*, особенно в посттравматических и госпитальных случаях. В регионах с высоким бременем туберкулеза костно-суставные формы, обусловленные *Mycobacterium tuberculosis*, продолжают формировать значимую долю случаев, но редко интегрируются в обобщающие анализы ИКС [43].

Ключевой проблемой является не только разнообразие патогенов, но и их нарастающая антимикробная резистентность. Распространение метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA)

у грамположительных кокков [65], увеличение частоты ESBL- (бета-лактамазы расширенного спектра) [68] и карбапенемазопродуцирующих среди грамотрицательных бактерий и снижение доли МБТ, чувствительных к рифампицину и изониазиду [18], снижают эффективность традиционных схем терапии. При этом интерпретация данных по резистентности при ИКС осложняется методологическими ограничениями: большинство исследований экстраполирует показатели чувствительности из изолятов крови или мягких тканей на возбудителей, присутствующих в очагах инфекции.

Ситуацию усугубляют отсутствие унифицированных диагностических критериев и различия в микробиологических подходах – от количества и характера биопсий до использования или неиспользования молекулярно-генетических методов идентификации возбудителя и тестирования его лекарственной устойчивости. В результате опубликованные разными авторами данные о спектре возбудителей и их устойчивости часто сложно сопоставить между собой.

Таким образом, современное представление о микробном спектре и лекарственной устойчивости при ИКС формируется на основании разрозненных и методологически неоднородных источников. В условиях глобального роста резистентности к антимикробным препаратам и увеличения числа ортопедических вмешательств такая фрагментарность данных препятствует разработке обоснованных стратегий диагностики и лечения пациентов с ИКС.

Нами был проведен анализ доступной литературы о спектре возбудителей инфекций костей и суставов и их лекарственной устойчивости. Настоящее исследование представляет собой систематический обзор литературы. Протокол его был разработан до начала поиска литературы и соответствовал рекомендациям PRISMA 2020. Поиск публикаций проводили в MEDLINE (через PubMed) для поиска англоязычных работ и в Elibrary для поиска русскоязычных работ. Период поиска: с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2025 г. В Elibrary поиск проводили по ключевым словам: инфекционный остеомиелит, инфекционный спондилит, инфекционный спондилодисцит, инфекционный артрит, перипротезная инфекция. В PubMed проводился программируемый поиск по ключевым словам в соответствии с контролируемыми терминами MeSH.

Критерии включения: проспективные и ретроспективные когортные исследования, многоцентровые наблюдательные исследования, рандомизированные контролируемые исследования. Критерии невключения: отдельные клинические случаи, исследования с выборкой менее 10 случаев, исследования без микробиологической верификации, работы без данных по структуре возбудителей, экспериментальные *in vitro* исследования, работы с моделированием ИКС на животных. Критерии исключения: отсутствие необходимых микробиологических данных, смешанные инфекции (ИКС вместе с инфекцией иных органов и систем), дублирование данных.

Два автора проводили первичный скрининг заголовков, вторичный – аннотаций, после чего осуществлялся полнотекстовый анализ потенциально релевантных публикаций. Разногласия разрешались путем обсуждения или с привлечением третьего автора. Извлечение данных проводилось двумя исследователями независимо друг от друга с использованием стандартизированной формы. Фиксировались следующие параметры: год проведения исследования, тип ИКС, численность выборки, выделенные возбудители и их распределение, показатели лекарственной устойчивости.

На первом этапе (идентификация) в базе PubMed нами была обнаружена информация о 271 источнике, а в базе Elibrary – о 1644 источниках. На этом этапе в соответствии с критериями включения были отобраны 155 источников из базы PubMed и 130 из базы Elibrary. На втором этапе (скрининг) были изучены аннотации отобранных статей; и в дальнейшем исследовании были включены 182 источника; на третьем этапе проводили анализ полных текстов статей, и итоговое количество статей составило 79.

Результаты

При анализе литературных источников удалось извлечь информацию о количестве пациентов из

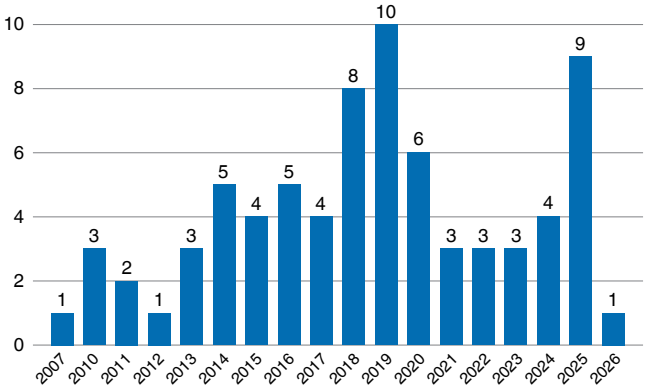


Рис. 1. Количество статей, посвященных ИКС и включенных в исследование с 2007 по 2026 гг.

Fig. 1. Number of articles on BJIs from 2007 to 2026 included in the review

67 работ (89,33%), общее количество проанализированных пациентов составило 38745. Вплоть до 2019 г. наблюдался явный тренд на увеличение количества работ, посвященных ИКС (рис. 1). Пик пришелся на 2018-2019 гг. (7-10 статей каждый год), после чего произошло резкое снижение количества работ, видимо, из-за эпидемии COVID – 19 (6 работ в 2020 г. и по 3-4 работы в 2022-2023 гг.). С 2024 г. вновь наблюдается тренд на увеличение интереса исследователей к данной теме.

Большинство работ (35, 46,67%) были посвящены перипротезным инфекциям – инфекциям, связанным с эндопротезированием. На втором месте по встречаемости среди форм ИКС – остеомиелит (22, 29,33%). К минорным группам заболеваний можно отнести артриты – 5 (6,67%) и заболевания позвоночника – 5 (6,67%). Остальные 8 работ (10,67%) были посвящены иным или неуточненным ИКС (рис. 2).

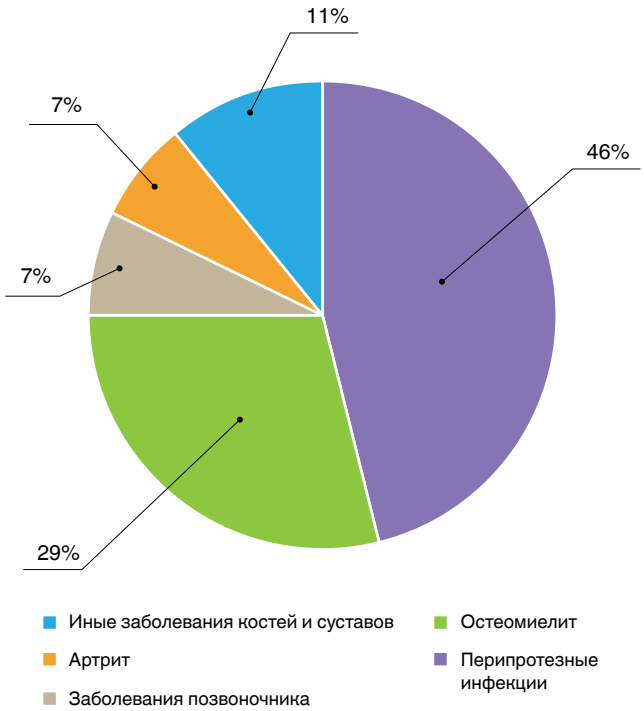


Рис. 2. Спектр ИКС в работах, включенных в исследование

Fig. 2. Spectrum of BJIs in the articles included in the review

Данные о доле образцов с отрицательными результатами бактериологического исследования были найдены лишь в 37,33% всех исследований [3, 4, 10, 11, 20, 13, 5, 33, 40, 41, 48, 53, 60, 64, 66, 67, 70, 74, 75]. Медиана этого показателя составила 28,85% с диапазоном значений от 6,1% до 76,6%. Наличие в некоторых исследованиях столь высоких показателей этого параметра может указывать на недообследованность образцов, например, в ситуациях, когда возбудителем ИКС являлся анаэробный организм или микобактерии: у рядовых лабо-

раторий не всегда есть возможности их выделить и идентифицировать.

Полимикробная этиология зарегистрирована в 41,33% исследований [3, 5, 6, 9, 14, 20, 21, 32, 33, 39, 40, 47, 48, 53, 54, 57, 63, 72, 73, 75]. Медиана составила 17,95%, с широким диапазоном значений от 0,8% до 80%. Полимикробная этиология указывает на сложность патогенеза ИКС, такие ассоциации возникают при посттравматических, послеоперационных и диабетических поражениях, где создаются условия для контаминации раны кожной, госпитальной и анаэробной микрофлорой с последующим формированием устойчивых микробных сообществ и биопленок на костной ткани и имплантах.

Во всех изученных исследованиях большая часть возбудителей приходится на грамположительную флору с доминированием стафилококков. В табл. 1 представлены медианы долей наиболее часто встречающихся грамположительных бактерий, а также диапазон их встречаемости.

Таблица 1. Доля грамположительных возбудителей ИКС
Table 1. Proportion of gram-positive BJI pathogens

Возбудитель	Медиана встречаемости	Диапазон встречаемости
<i>S. aureus</i>	34,96%	2,8%-78%
Коагулазо-негативные стафилококки	15%	2,8%-49%
<i>S. epidermidis</i>	20,05%	3,85%-42,86%
Стрептококки	8,04%	0,5%-39,1%
<i>Enterococcus spp.</i>	5,68%	1,5%-44%

Грамположительные микроорганизмы формируют основную долю выявленных возбудителей, что подтверждает их ведущую роль в развитии инфекционных осложнений различной локализации. Высокая медианная и средняя распространенность указывает на устойчивость данной тенденции вне зависимости от дизайна исследований. Структурное ядро грамположительной микрофлоры формируют представители рода *Staphylococcus*: на них приходится более половины всех грамположительных изолятов и отмечается высокая воспроизводимость этого показателя между исследованиями.

Staphylococcus aureus является наиболее значимым возбудителем среди всей микробной структуры: для него характерна стабильно высокая частота выявления. Коагулазо-негативные стафилококки (КоНС) и, в частности, *S. epidermidis*, также являются частыми возбудителями ИКС, а стрептококки и энтерококки – наиболее редкие возбудители ИКС среди всех грамположительных бактерий.

Отдельно проведен анализ данных, характеризующих **антибиотикорезистентность** наиболее распространенного возбудителя ИКС – *Staphylococcus aureus* (SA). Оценивалась представленность метициллин-резистентных и метициллин-чувствитель-

ных изолятов в структуре данного патогена. Доля метициллин-резистентного MRSA была отражена в 37 публикациях (49,3% от общего числа работ), тогда как сведения о метициллин-чувствительных вариантах (MSSA) представлены в 25 исследованиях (33,3%). Более частое упоминание MRSA, вероятно, связано с его высокой клинической значимостью и необходимостью эпидемиологического мониторинга устойчивых форм.

Медианная доля MRSA среди изолятов *S. aureus* составила 15% при широком диапазоне значений – от 2% до 67%, что указывает на выраженную вариабельность распространенности резистентных стафилококков. Для MSSA медианный показатель был выше и достигал 24,6%, диапазон варьировал от 6,6% до 47%. Сопоставление медианных значений показывает количественное преобладание метициллин-чувствительных вариантов в общей выборке *S. aureus*.

Доля грамотрицательных бактерий, в среднем, существенно меньше, чем грамположительных – в пределах 20-25 процентов. В табл. 2 представлены медианы долей наиболее часто выделяемых грамотрицательных бактерий и диапазон их встречаемости.

Таблица 2. Доля грамотрицательных возбудителей ИКС
Table 2. Proportion of gram-negative BJI pathogens

Возбудитель	Медиана встречаемости	Диапазон встречаемости
<i>E. coli</i>	5,7%	1%-21,9%
<i>P. aeruginosa</i>	5,15%	0,77%-57,75%
<i>Klebsiella spp.</i>	5,2%	0,8%-16,67%
<i>Enterobacter spp.</i>	4,2%	0,7%-10,1%
<i>Proteus spp.</i>	3,49%	1,3%-10,73%
<i>Acinetobacter spp.</i>	2,85%	0,13%-22,22%

Грамотрицательные бактерии формируют значимую, но вторую по частоте встречаемости группу возбудителей инфекций [25]. Их суммарная доля существенно уступает доле грамположительной флоры [6, 7, 9, 12, 15, 23, 24, 30, 36, 37, 46, 50, 62, 69, 71]. Отдельного рассмотрения требует представленность анаэробных бактерий, грибов и микобактерий. Сводные данные по этим группам приведены в табл. 3.

Сведения о грибковых возбудителях ИКС представлены лишь в 38% проанализированных публикаций [10, 13, 19, 21, 31, 5, 27, 32, 33, 39, 40, 41, 48, 49, 51, 52, 54, 59, 70, 72, 73, 76], а данные об анаэробных бактериях и микобактериях встречаются еще реже – в 24% [2, 4, 19, 26, 31, 5, 27, 32, 41, 47, 53] работ соответственно. Вероятно, данная диспропорция обусловлена сложностями лабораторной диагностики и культивирования указанных микроорганизмов. В связи с этим возникает и следующий вывод: данные группы микроорганизмов остаются

Таблица 3. Доля иных возбудителей ИКС
Table 3. Proportion of other BJI pathogens

Группа возбудителей ИКС	Доля работ, в которых есть данные	Медиана встречаемости	Диапазон встречаемости
Анаэробные бактерии	24%	6,78%	1%-44%
Грибы	38,67%	1,2%	0,25%-10,4%
Микобактерии	9,33%	2,3%	0,25%-10,7%

недостаточно изученными, и, возможно, их реальная доля в структуре ИКС выше.

Кроме того, нельзя исключить, что часть случаев с отрицательными результатами микробиологического исследования может быть связана с ИКС, вызванными трудно культивируемыми анаэробами, грибами или микобактериями, рост которых не был получен при стандартных условиях лабораторной диагностики.

Поскольку пациенты с туберкулезными поражениями костей и суставов обследуются и оперируются в ЛПУ противотуберкулезной службы, приведем анализ эпидемиологии костно-суставного туберкулеза отдельно. Доля внелегочного туберкулеза составляет от 4% до 15% от всех случаев туберкулеза [29], а в последние годы наблюдается увеличение доли костно-суставного туберкулеза в структуре внелегочного туберкулеза с 39% до 46% [8, 16]. Среди наиболее часто встречающихся локализаций костно-суставного туберкулеза можно выделить туберкулез позвоночника (туберкулезный спондилит), туберкулез крупных суставов (тазобедренного), туберкулезные артриты и кокситы. Диагностика туберкулеза костно-суставной локализации остается сложной задачей вследствие олигобактериального характера поражения и труднодоступности диагностического материала из очага воспаления костной ткани.

Существует три основных группы методов диагностики туберкулеза, которые также используются и для диагностики костно-суставного туберкулеза – микроскопия (со специфическими способами окраски), посев на плотные (Левенштейна-Йенсена) и жидкие (Middlebrook 7H9, Bactec MGIT) питательные среды, а также комплекс молекулярно-генетических методов (ПЦР-РВ). В случае с анализом костного операционного материала (костные резектаты и биоптаты) обращает на себя внимание низкая эффективность культуральной диагностики: рост *M. tuberculosis* наблюдается в среднем в трети случаев [13], а в некоторых исследованиях и того меньше [55]. С другой стороны, ДНК микобактерий удается обнаружить в более чем 80% случаев практически в каждом подобном исследовании [17, 55, 56, 58, 61, 78].

Помимо самого факта подтверждения туберкулезной этиологии ИКС, критически важной задачей является оценить лекарственную устойчивость выделенных МБТ. Исследования, посвященные этой

проблеме существуют, но, во-первых, их небольшое количество, а во-вторых, объем выборки каждого исследования редко превышает 50 пациентов в силу редкости патологии. При этом, в работах иностранных исследователей отмечается относительно низкий уровень устойчивости возбудителей даже к препаратам первого ряда – изониазиду и рифампицину: в работах из Индии доля таких пациентов составила 11,5% при выборке в 40 пациентов [51], 4,9% – при выборке в 730 пациентов [38], 16,2% – при выборке в 150 пациентов [42] в работе из Китая – 8,3% при выборке в 902 пациента [79].

В работах других исследователей, проведенных на территориях бывших советских республик, наблюдается обратная ситуация: большая доля лекарственно-устойчивых форм МБТ – возбудителей ИКС: множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителей костно-суставного туберкулеза наблюдается в 69,4% случаев при выборке в 691 пациент [35] start period; II 1996-2000 years, the period of acute epidemic situation and the sharp rise in drug resistance; III 2007-2011 years, the period of relative stabilization; IV 2012-2014 years, the final period, в 70%-88,5% случаев при выборке в 300 пациентов [18], в 48,3% случаев при выборке в 805 пациентов [34], в 63,5% случаев при выборке в 107 пациентов [28]. В работах из Кыргызстана этот показатель составил 23,4% при выборке в 877 пациентов [1], а в работе из Узбекистана – 67,2% при выборке в 210 пациентов [22].

Таким образом, в структуре инфекции костей и суставов туберкулезная этиология занимает относительно небольшую, но клинически значимую долю. При этом, туберкулез костно-суставной локализации характеризуется существенными диагностическими трудностями, обусловленными олигобактериальным характером поражения, труднодоступностью патологического очага и трудоемкой и специфической диагностикой. Молекулярно-генетические методы обладают значительно более высокой чувствительностью и играют ключевую роль в верификации диагноза. В то же время особое значение приобретает проблема оценки лекарственной устойчивости возбудителя, поскольку, несмотря на ограниченное количество исследований и сравнительно небольшие выборки, имеющиеся данные свидетельствуют о выраженной региональной вариабельности показателей устойчивости – от относительно низких значений в ряде зарубежных

исследований до высокой распространенности множественной лекарственной устойчивости в странах постсоветского пространства, что подчеркивает необходимость дальнейшего комплексного изучения микробиологических особенностей возбудителей инфекций костей и суставов, включая заболевания туберкулезной этиологии.

Проведенный систематический обзор литературных данных демонстрирует, что микробиологический профиль инфекций костей и суставов характеризуется устойчивым доминированием грамположительной флоры, прежде всего стафилококков, с ключевой ролью *Staphylococcus aureus* как ведущего этиологического агента. Сохраняется также и значимый вклад коагулазо-негативных стафилококков, включая *Staphylococcus epidermidis*.

Грамотрицательные бактерии формируют вторую по значимости группу возбудителей, обеспечивая в среднем пятую часть всех случаев. Наибольшую эпидемическую роль играют *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, что отражает вклад госпитальных, а также посттравматических инфекций в общую структуру ИКС. Несмотря на меньшую распространенность, грамотрицательные патогены ассоциированы с более тяжелым течением инфекций и ограниченными терапевтическими возможностями.

Существенная доля образцов с отрицательными результатами бактериологического исследования и редкая представленность данных об анаэробных микроорганизмах, грибах и микобактериях указывают на системные ограничения лабораторной диагностики. Вероятно, реальная этиологическая структура ИКС остается недооцененной вследствие трудностей культивирования и недостаточного внедрения молекулярно-генетических методов. Рези-

стентность к антимикробным препаратам является определяющим фактором успешности современной клинической практики. Почти половина исследований содержит данные о метициллин-резистентных стафилококках, медианная распространенность которых свидетельствует о сохранении значимого пула устойчивых изолятов при одновременном преобладании метициллин-чувствительных форм.

Выявленная методологическая неоднородность исследований (различия в диагностических критериях, микробиологических подходах и структуре выборок) существенно ограничивает сопоставимость данных и снижает уровень доказательности существующих оценок. В совокупности полученные результаты указывают на необходимость стандартизации микробиологической диагностики ИКС, расширения возможностей рутинного поиска трудно культивируемых патогенов, систематического мониторинга антибиотикорезистентности и формирования унифицированных регистров. Перспективным направлением преодоления выявленных диагностических пробелов может стать разработка единой мультиплексной тест-системы для идентификации широкого спектра возбудителей ИКС на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использование молекулярных методов позволяет выявлять ДНК микроорганизмов даже при отсутствии их роста в культуре, что потенциально повышает чувствительность диагностики, снижает долю «отрицательных» случаев и обеспечивает более точную этиологическую верификацию инфекции. Внедрение подобных унифицированных ПЦР-платформ способно существенно повысить качество эпидемиологического мониторинга и обоснованность этиотропной терапии при инфекциях костей и суставов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдиев М.Д., Кубатбеков М.К., Кушубаков Д.А., Ботобеков О.Р., Байназаров Э.А. Особенности клинического течения туберкулезного спондилита с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, № 2-3. – С. 198-201.
2. Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А., Мирзоев Н.Э., Лабути Д.В. Хирургическое лечение хронического остеомиелита большеберцовой кости с наличием полостного дефекта // Инфекции в хирургии. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 3-10.
3. Бабушкина И.В., Бондаренко А.С., Шпиняк С.П., Мамонова И.А., Кузьмин Э.С. Микробиологические критерии диагностики инфекционно-воспалительных осложнений после эндопротезирования коленного сустава с учетом патогенетических особенностей имплант-ассоциированной инфекции // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 186-192.
4. Базаров А.Ю., Лебедев И.А., Баринов А.Л., Ребятникова М.А., Фарйон А.О. и др. Гематогенный остеомиелит позвоночника: клиническая и микробиологическая характеристика // Хирургия позвоночника. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 102-109.

REFERENCES

1. Abdiev MD Kubatbekov MK, Kushubakov DA, Botobekov OR, Baynazarov EA. Peculiarities of the clinical course of the multi-drug resistant form of tuberculous spondylitis in the Kyrgyz Republic. *Avicenna Bulletin*. 2018;20(2-3):198-201. (In Russ.) Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-198-201>
2. Afanasiev AV, Bozhkova SA, Artyukh VA, Mirzoev NE, Labutin DV. Surgical treatment of chronic tibial osteomyelitis with a cavity defect. *Infections in Surgery*. 2016;14(4):3–10. (In Russ.)
3. Babushkina IV, Bondarenko AS, Shpinyak SP, Mamonova IA, Kuzmin ES. Microbiological diagnostic criteria of infectious inflammatory complications after total knee replacement in the aspect of periprosthetic joint infection (PJI) pathogenesis. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2018;11(3):186–192. (In Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-186-192
4. Bazarov A.Yu., Lebedev I.A., Barinov A.L., Rebyatnikova M.A., Faryon A.O., Paskov R.V., Sergeev K.S., Osintsev V.M. Hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis: clinical and microbiological characteristics. *Russian Journal of Spine Surgery*. 2020;17(1):102-109. (In Russ.) <https://doi.org/10.14531/ss2020.1.102-109>

5. Белов Б.С., Муравьева Н.В. Бактериальный (септический) артрит // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 3-4. – С. 84-91.
6. Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Середа А.Н. и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 20-31.
7. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 4. – С. 5-15.
8. Галкин В. Б., Стерликов С. А., Сердобинцев М. С., Яблонский П. К. Бремя внелегочного туберкулеза в мире и Российской Федерации // Медицинский альянс. – 2025. – Т. 13, № 3. – С. 6-19.
9. Ермаков А.М., Богданова Н.А., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г. Анализ микробного пейзажа у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава // Гений ортопедии. – 2025. – Т. 31, № 3. – С. 307-313.
10. Есин И.В., Перецманас Е.О., Тюлькова Т.Е. Клинические особенности инфекционного спондилита у больных COVID-19 // Хирургия позвоночника. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 85-92.
11. Иванцов В.А., Богданович И.П., Лашковский В.В., Аносов В.С. Клинические и микробиологические характеристики перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 237-240.
12. Касимова А.Р., Божкова С.А., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н. и др. Выбор антибиотиков для лечения ортопедической инфекции, вызванной грамположительными возбудителями, по результатам 12-летнего наблюдения // Травматология и ортопедия России. – 2025. – Т. 31, № 2. – С. 5-17.
13. Кимайкина О.В., Золовкина А.Г., Батрак Ю.М. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей ранней и поздней перипротезной инфекции // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 85-85.
14. Ключин Н.М., Абабков Ю.В., Ермаков А.М. Наш опыт лечения перипротезной инфекции коленного сустава // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 162-171.
15. Ключин Н. М., Науменко З. С., Розова Л. В., Леончук Д.С. Микрофлора хронического остеомиелита плечевой кости // Гений ортопедии. – 2014. – № 3. – С. 57-59.
16. Кульчавеня Е.В., Мерганов М.М., Шарипов Ф.Р. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 37-43.
17. Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н., Голубева Л.А. и др. Современные возможности этиологической диагностики туберкулезного спондилита у пациентов с сочетанными вирусными инфекциями // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 22-29.
18. Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н. Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 421-427.
19. Любимов Е.А., Микишанина Е.А. Динамика антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов до и после пандемии COVID-19 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2025. – Т. 27, № 3. – С. 395-405.
20. Любимова Л.В., Любимов Е.А., Павлова С.И. Этиология инфекционного спондилита: есть ли связь с успехом лечения // Гений ортопедии. – 2025. – Т. 31, № 2. – С. 202-209.
21. Митрофанов В.Н., Гординская Н. А. Фенотип антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции как основа выбора рационального антимикробного лечения // Медицинский альманах. – 2017. – № 4. – С. 72-75.
22. Назиров П.Х., Махмудова З. П., Мусурмонов Ф. Х. Причины развития МЛУ формы туберкулеза костей и суставов и его клиническое течение // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 8. – С. 68-70.
23. Науменко З.С., Розова Л.В., Годовых Н.В., Ключин Н.М. Сравнительная характеристика возбудителей хронического остеомиелита в зависимости от локализации гнойного процесса // Гений ортопедии. – 2010. – № 4. – С. 55-58.
5. Belov BS, Muravyeva NV. Bacterial (Septic) Arthritis. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(3-4):84-91. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-84-91>
6. Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tikhilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V., Liventsov V.N. Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(4): 20-31. (In Russ.). DO I: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.
7. Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Krasnova M.V., Rukina A.N. Orthopedic implant-associated infection: the main etiological agents, local resistance and antimicrobial therapy recommendations// *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2013, no.4, pp. 5–15. (In Russ.)
8. Galkin V. B., Sterlikov S. A., Serdobintsev M. S., Yablonskiy P. K. The burden of extrapulmonary tuberculosis in the world and the Russian Federation // *Meditinskiy Al'yans*. 2025, vol. 13, no. 3, pp. 6-19. (In Russ.)
9. Ermakov AM, Bogdanova NA, Matveeva EL, Gasanova AG. Analysis of the microbial landscape in patients with periprosthetic infection of the hip joint. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):307-313 (In Russ.) doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-307-313.
10. Yesin I. V., Peretsmanas E. O., Tulkova T. E. Clinical features of infectious spondylitis in patients with COVID-19 // *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2023, vol. 20, no. 1, pp. 85-92. (In Russ.)
11. Ivantsov V. A., Bogdanovich IP, Lashkovsky VV, Anosov VS. Clinical and microbiological characteristics of periprosthetic hip and knee infections // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020, vol. 22, no. 3, pp. 237–240. (In Russ.)
12. Kasimova A. R., Bozhkova S. A., Tufanova O. S., Gordina E. M., Gvozdetzky A. N., et al. Choice of Antibiotics for the Treatment of Orthopedic Infection Caused by Gram-Positive Pathogens, Based on a 12-Year Follow-Up. // *Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2025, vol. 31, no. 2, pp. 5–17. (In Russ.)
13. Kimaykina O. V., Zolovkina A. G., Batrak Y. M. Etiological structure and antimicrobial resistance early and late periprosthetic joint infections // *Problems in Medical Mycology*, 2020, vol. 22, no. 3, pp. 85–85. (In Russ.)
14. Kliushin N. M., Ababkov Iu. V., Ermakov A. M. Our experience in the management of periprosthetic knee joint infection // *Genij Ortopedii*. 2019, vol. 25, no. 2, pp. 162–171. (In Russ.)
15. Kliushin N. M., Naumenko Z. S., Rozova L. V., Leonchuk D. S. Microflora of chronic humeral osteomyelitis // *Genij Ortopedii*, 2014, no. 3, pp. 57–59. (In Russ)
16. Kulchavenya E. V., Merganov M. M., Sharipov F. R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in high-burden regions // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020, Vol. 98, no. 7, pp. 37–43 (In Russ)
17. Lavrenchuk L. S., Minogina T. V., Vakhrusheva D. V., Skornyakov S. N., Golubeva L. A., Odintseva E. M. Modern possibilities of etiological diagnosis of tuberculous spondylitis (Pott's disease) in patients with combined viral infections // *Tuberkulez i Sotsial'no-Znachimye Zabolevaniya*, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 22–29 (In Russ.)
18. Lavrenchuk L. S., Minogina T. V., Vakhrusheva D. V., Skornyakov S. N. Antimicrobial resistance of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from patients with tuberculous spondylitis // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2023, vol. 25, no. 4, pp. 421–427 (In Russ.)
19. Lyubimova L. V., Pavlova S. I., Lyubimov E. A., Mikishanina E. A. Dynamics of antibiotic resistance of pathogens causing periprosthetic joint infection of large joints before and after the COVID-19 pandemic // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2025, vol. 27, no. 3, p. 395–405 (In Russ.)
20. Lyubimova L. V., Lyubimov E. A., Pavlova S. I. Etiology of infectious spondylodiscitis: is there an associaton with successful treatment? // *Genij Ortopedii*, 2025, vol. 31, no. 2, pp. 202–209 (In Russ.)
21. Mitrofanov V. N., Gordinskaya N. A. Phenotype of antibiotic resistance of periprosthetic infections causative agents as the basis for selection of a reasonable antimicrobial treatment // *Meditinskiy Al'manakh*, 2017, no. 4, p. 72–75 (In Russ.)
22. Nazirov P. Kh., Mahmudova Z. P., Musurmonov F. H. Causes of development of MDR form of bone and joint tuberculosis and its clinical course // *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana*, 2017, no. 8, p. 68–70 (In Russ.)
23. Naumenko Z. S., Rozova L. V., Godovykh N. V., Kliushin N. M. The comparative characteristic of chronic osteomyelitis causative agents depending on the purulent process localization // *Genij Ortopedii*, 2010, no. 4, p. 55–58 (In Russ.)

24. Наумов Д.Г., Вишнеvский А.А., Соловьева Н.С., Масалова Н.Ю., Яблонский П.К. и др. Микробиологический спектр возбудителей ИОХВ у пациентов с хроническими инфекционными спондилитами, требующими ревизионных вмешательств: результаты сплошного моноцентрового 5-летнего мониторинга // Хирургия позвоночника. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 68–74.
25. Перецманас Е.О., Зар В.В., Рукин Я.А., Казюлина А.А., Пахлавонова А.Д. Микробиологический фактор при остеоартритах // Гений ортопедии. – 2025. – Т. 31, № 1. – С. 129–136.
26. Преображенский П.М., Божкова С.А., Пантелеев А.Н., Тихилов Р.М., Каземирский А.В. Свищевая и несвищевая формы перипротезной инфекции коленного сустава: исходы лечения // Травматология и ортопедия России. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 21–31.
27. Сиваконь С.В., Сретенский С.В., Митрофанова Н.Н., Мишин В.А., Мурзаева К.Ю. Основные возбудители и значение перипротезной инфекции в современной ортопедии // Хирургическая практика. – 2024. – Т. 9, № 2. – С. 55–68.
28. Соловьева Н.С., Маничева О.А., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Вишнеvский Б.И. Структура лекарственной устойчивости и генотипы клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезным спондилитом и туберкулезом органов дыхания // Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 133–134.
29. Солонко И.И., Гуревич Г.Л., Скрягина Е.М., Дюсмикеева М.И. Внепочечный туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 22–28.
30. Татур А.А., Росс А.И., Протасевич А.И., Пландовский А.В., Скачко В.А. Инфекционные артриты грудинно-ключичного сочленения: диагностика и хирургическая тактика. Белорусский государственный медицинский университет. – Минск, 2024.
31. Терехова Р.П., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е., Прудникова С.А. Возбудители остеомиелита длинных костей и их Резистентность // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченка. – 2016. – № 2. – С. 24–30.
32. Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Новожилова Е.А. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденции к резистентности // Гений ортопедии. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 179–188.
33. Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Назаренко А.Г. Результаты микробиологического мониторинга ведущих возбудителей при инфицированных переломах длинных костей в условиях чрескостного остеосинтеза // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2025. – Т. 32, № 2. – С. 457–475.
34. Яблонский П.К., Вишнеvский Б.И., Соловьева Н.С., Галкин В.Б. Частота и структура лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* при туберкулезе легких и внелегочной локализации // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 40–45.
35. Яблонский П.К., Вишнеvский Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А., Догонадзе М.З. и др. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 133–140.
36. Abeera A., Mushtaq A., Mirza I.A., Sana F., Naqvi S.R.A. Management of chronic osteomyelitis and antibiotic stewardship: an effort to delay the post-antibiotic era // Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP. – 2024. – Vol. 34, № 4. – P. 474–479.
37. Albavera-Gutierrez R.R., Espinosa-Ramos M.A., Rebolledo-Bello E., Paredes-Herrera F.J., Carballo-Lucero D., et al. Prevalence of Staphylococcus aureus Infections in the Implantation of Orthopedic Devices in a Third-Level Hospital: An Observational Cohort Study // Pathogens. – 2024. – Vol. 13, № 8. – P. 620.
38. Arockiaraj J., Karthik R., Michael J.S., Amritanand R., David K.S., et al. «need of the hour»: early diagnosis and management of multidrug resistant tuberculosis of the spine: an analysis of 30 patients from a “high multidrug resistant tuberculosis burden” country // Asian Spine Journal. – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 265–271.
39. Auñón Á., Bernaus M., Veloso M., Font-Vizcarra L., Esteban J., et al. Outcomes of the subsequent periprosthetic joint infection revisions after a failed debridement, antibiotics and implant retention: a multicentric study of 197 patients // Surgical Infections. – 2025. – Vol. 26, № 2. – P. 57–62.
40. Barbero Allende J.M., Gómez-Junyent J., Sorlí Redó L., Rodríguez-Pardo D., Murillo Rubio Ó., et al. Description of reinfection of joint prosthesis after 2-stage replacement (infection of the 2nd stage prosthesis): A multicenter study // Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica. – 2024. – Vol. 42, № 7. – P. 354–360.
24. Naumov D. G., Vishnevskiy A. A., Solovieva N.S., Masalova N.Yu., Yablonskiy P.K., et al. Microbiological spectrum of SSI pathogens in patients with chronic infectious spondylitis requiring revision surgery: results of continuous monocentric 5-year monitoring // Russian Journal of Spine Surgery, 2023, vol. 20, no. 4, p. 68–74 (In Russ.)
25. Peretsmanas E. O., Zar V. V., Rukin Ya. A., Kazyulina A. A., Pakhlavonova A. D. Microbiological factors in osteoarthritis // Genij Ortopedii, 2025, vol. 31, no. 1, p. 129–136 (In Russ.)
26. Preobrazhensky P. M., Bozhkova S. A., Panteleev A. N., Tikhilov R. M., Kazemirsky A. V. Periprosthetic Joint Infection after Primary Total Knee Arthroplasty With and Without Sinus Tract: Treatment Outcomes // Traumatology and Orthopedics of Russia, 2020, vol. 26, no. 4, p. 21–31 (In Russ.)
27. Sivakon S. V., Sretensky S. V., Mitrofanova N. N., Mishin V. A., Murzaeva K. Yu. Main pathogens and the treatment of periprosthetic infection in modern orthopedics // Surgical Practice, 2024, vol. 9, no. 2, p. 55–68 (In Russ.)
28. Solovieva N. S., Manicheva O. A., Vyazovaya A. A., Zhuravlev V. Yu., Vishnevskiy B. I. Structure of drug resistance and genotypes of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, isolated from patients with tuberculous spondylitis and respiratory tuberculosis // Problemy Meditsinskoj Mikologii, 2015, vol. 17, no. 2, p. 133–134 (In Russ.)
29. Solonko I. I., Gurevich G. L., Skryagina E. M., Dyusmikeeva M. I. Extrapulmonary tuberculosis: clinical epidemiological characteristics and diagnostics // Tuberculosis and Lung Diseases, 2018, vol. 96, no. 6, p. 22–28 (In Russ.)
30. Tatur A. A., Ross I. A., Protasevich A. I., Plandovsky A. V., Skachko V. A., et al. Infectious arthritis of the sternoclavicular joint: diagnostics and surgical tactics // Infectious complications in surgery: collection of materials of the XXIX Plenum of Surgeons of the Republic of Belarus. Minsk, 2024, p. 467–469 (In Russ.)
31. Terekhova R. P., Mitish V. A., Paskhalova Yu. S., Skladan G. E., Prudnikova S. A., Blatun L. A. Causative agents of long bones osteomyelitis and their resistance, Wounds and wound infections. The journal named after prof. B.M. Kostyuchenok, vol. 3, no. 2, p. 24–30 (In Russ.)
32. Tsiskarashvili A. V., Melikova R. E., Novozhilova E. A. Analysis of six-year monitoring of common pathogens causing periprosthetic joint infection of major joints and the tendency to resistance // Genij Ortopedii. – 2022, vol. 28, no. 2, p. 179–188 (In Russ.)
33. Tsiskarashvili A. V., Melikova R. E., Nazarenko A. G. Microbiological monitoring of major pathogens in infected long bone fractures treated with external osteosynthesis // N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics, 2025, vol. 32, no. 2, p. 457–475. (In Russ.)
34. Yablonskiy P. K., Vishnevskiy B. I., Solovyova N. S., Galkin V. B. Frequency and Structure of Drug Resistance of *M. tuberculosis* in Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis // Tuberculosis and Lung Diseases, 2024, vol. 102, no. 1, p. 40–45 (In Russ.)
35. Yablonskiy P. K., Vishnevskiy B. I., Solovieva N. S., Manicheva O. A., Dogonadze M. Z., Melnikova N. N., Zhuravlev V. Yu. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in different localizations of the disease // Russian Journal of Infection and Immunity, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 133–140 (In Russ.)
36. Abeera A., Mushtaq A., Mirza I.A., Sana F., Naqvi S.R.A. Management of chronic osteomyelitis and antibiotic stewardship: an effort to delay the post-antibiotic era // Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP. – 2024. – Vol. 34, № 4. – P. 474–479.
37. Albavera-Gutierrez R.R., Espinosa-Ramos M.A., Rebolledo-Bello E., Paredes-Herrera F.J., Carballo-Lucero D., et al. Prevalence of Staphylococcus aureus Infections in the Implantation of Orthopedic Devices in a Third-Level Hospital: An Observational Cohort Study // Pathogens. – 2024. – Vol. 13, № 8. – P. 620.
38. Arockiaraj J., Karthik R., Michael J.S., Amritanand R., David K.S., et al. «need of the hour»: early diagnosis and management of multidrug resistant tuberculosis of the spine: an analysis of 30 patients from a “high multidrug resistant tuberculosis burden” country // Asian Spine Journal. – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 265–271.
39. Auñón Á., Bernaus M., Veloso M., Font-Vizcarra L., Esteban J., et al. Outcomes of the subsequent periprosthetic joint infection revisions after a failed debridement, antibiotics and implant retention: a multicentric study of 197 patients // Surgical Infections. – 2025. – Vol. 26, № 2. – P. 57–62.
40. Barbero Allende J.M., Gómez-Junyent J., Sorlí Redó L., Rodríguez-Pardo D., Murillo Rubio Ó., et al. Description of reinfection of joint prosthesis after 2-stage replacement (infection of the 2nd stage prosthesis): A multicenter study // Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica. – 2024. – Vol. 42, № 7. – P. 354–360.

41. Benito N., Franco M., Ribera A., Soriano A., Rodriguez-Pardo D., et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 22, № 8 – P. 732-738.
42. Bhosale S., Prabhakar A., Srivastava S., Raj A., Purohit S., et al. Pattern of drug resistance in primary spinal tuberculosis: a single-center study from India // *Global Spine Journal*. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 1070-1075.
43. Carvalho V.C. de, Oliveira P.R.D. de, Dal-Paz K., Paula A.P. de, Félix C. da S., et al. Gram-negative osteomyelitis: clinical and microbiological profile // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 63-67.
44. Colston J., Atkins B. Bone and joint infection // *Clinical Medicine*. – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 150-154.
45. Connolly J.J., Gonzalez M.R., Davis J.B., Moussaoui Y.H., Goh G.S., et al. Microbiological profile of prosthetic joint infections in orthopedic oncology: a comparison with conventional joint arthroplasty // *Journal of Bone and Joint Infection*. – 2025. – Vol. 10, № 6 – P. 459-469.
46. Darbà J., Marsà A. Hospital care and medical costs of septic arthritis in Spain: a retrospective multicenter analysis // *Journal of Medical Economics*. – 2022. – Vol. 25, № 1. – P. 381-385.
47. Deroche L., Plouzeau C., Bémer P., Tandé D., Valentin A.S., et al. Probabilistic chemotherapy in knee and hip replacement infection: the place of linezolid // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*. – 2019. – Vol. 38, № 9. – P. 1659-1663.
48. Escudero-Sanchez R., Senneville E., Digumber M., Soriano A., Del Toro M.D., et al. Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 499-505.
49. Faizal B., K P S.K., Radhakrishnan S., M P M., K P S., et al. A prospective multicentric study of microbiological profile, treatment protocols and clinical indicators of cure in skull base osteomyelitis // *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. – 2026. – Vol. 283, № 1 – P. 81-90.
50. Frieler S., Hanusrichter Y., Bellova P., Geßmann J., Schildhauer T.A., et al. Facing multidrug-resistant pathogens in periprosthetic joint infections with self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy-A prospective cohort study // *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*. – 2021. – Vol. 39, № 2. – P. 320-332.
51. Gain A., Jain A.K., Bhalla M., Aggarwal A.N., Dhammi I.K., et al. Drug resistance in osteoarticular tuberculosis: a study from an endemic zone // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 8. – P. e44173.
52. Gundtoft P.H., Pedersen A.B., Schønheyder H.C., Møller J.K., Overgaard S. One-year incidence of prosthetic joint infection in total hip arthroplasty: a cohort study with linkage of the Danish Hip Arthroplasty Register and Danish Microbiology Databases // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 685-693.
53. Hirschfeld C.B., Kapadia S.N., Bryan J., Jannat-Khah D.P., May B., et al. Impact of diagnostic bone biopsies on the management of non-vertebral osteomyelitis: A retrospective cohort study // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, № 34 – P. e16954.
54. Iqbal F., Shafiq B., Zamir M., Noor S., Memon N., et al. Micro-organisms and risk factors associated with prosthetic joint infection following primary total knee replacement-our experience in Pakistan // *International Orthopaedics*. – 2020. – Vol. 44, № 2. – P. 283-289.
55. Jain A.K., Jena S.K., Singh M., Dhammi I., Ramachandran V., et al. Evaluation of clinico-radiological, bacteriological, serological, molecular and histological diagnosis of osteoarticular tuberculosis // *Indian Journal of Orthopaedics*. – 2008. – Vol. 42, № 2. – P. 173-177.
56. Khan A., Singh R., Sharma S., Singh V., Sheoran A., et al. Diagnosis of osteoarticular tuberculosis by immuno-PCR assay based on mycobacterial antigen 85 complex detection // *Letters in Applied Microbiology*. – 2022. – Vol. 74, № 1. – P. 17-26.
57. Kuehl R., Tschudin-Sutter S., Morgenstern M., Dangel M., Egli A., et al. Time-dependent differences in management and microbiology of orthopaedic internal fixation-associated infections: an observational prospective study with 229 patients // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 76-81.
41. Benito N., Franco M., Ribera A., Soriano A., Rodriguez-Pardo D., et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 22, № 8 – P. 732-738.
42. Bhosale S., Prabhakar A., Srivastava S., Raj A., Purohit S., et al. Pattern of drug resistance in primary spinal tuberculosis: a single-center study from India // *Global Spine Journal*. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 1070-1075.
43. Carvalho V.C. de, Oliveira P.R.D. de, Dal-Paz K., Paula A.P. de, Félix C. da S., et al. Gram-negative osteomyelitis: clinical and microbiological profile // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 63-67.
44. Colston J., Atkins B. Bone and joint infection // *Clinical Medicine*. – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 150-154.
45. Connolly J.J., Gonzalez M.R., Davis J.B., Moussaoui Y.H., Goh G.S., et al. Microbiological profile of prosthetic joint infections in orthopedic oncology: a comparison with conventional joint arthroplasty // *Journal of Bone and Joint Infection*. – 2025. – Vol. 10, № 6 – P. 459-469.
46. Darbà J., Marsà A. Hospital care and medical costs of septic arthritis in Spain: a retrospective multicenter analysis // *Journal of Medical Economics*. – 2022. – Vol. 25, № 1. – P. 381-385.
47. Deroche L., Plouzeau C., Bémer P., Tandé D., Valentin A.S., et al. Probabilistic chemotherapy in knee and hip replacement infection: the place of linezolid // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*. – 2019. – Vol. 38, № 9. – P. 1659-1663.
48. Escudero-Sanchez R., Senneville E., Digumber M., Soriano A., Del Toro M.D., et al. Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 499-505.
49. Faizal B., K P S.K., Radhakrishnan S., M P M., K P S., et al. A prospective multicentric study of microbiological profile, treatment protocols and clinical indicators of cure in skull base osteomyelitis // *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. – 2026. – Vol. 283, № 1 – P. 81-90.
50. Frieler S., Hanusrichter Y., Bellova P., Geßmann J., Schildhauer T.A., et al. Facing multidrug-resistant pathogens in periprosthetic joint infections with self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy-A prospective cohort study // *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*. – 2021. – Vol. 39, № 2. – P. 320-332.
51. Gain A., Jain A.K., Bhalla M., Aggarwal A.N., Dhammi I.K., et al. Drug resistance in osteoarticular tuberculosis: a study from an endemic zone // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 8. – P. e44173.
52. Gundtoft P.H., Pedersen A.B., Schønheyder H.C., Møller J.K., Overgaard S. One-year incidence of prosthetic joint infection in total hip arthroplasty: a cohort study with linkage of the Danish Hip Arthroplasty Register and Danish Microbiology Databases // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 685-693.
53. Hirschfeld C.B., Kapadia S.N., Bryan J., Jannat-Khah D.P., May B., et al. Impact of diagnostic bone biopsies on the management of non-vertebral osteomyelitis: A retrospective cohort study // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, № 34 – P. e16954.
54. Iqbal F., Shafiq B., Zamir M., Noor S., Memon N., et al. Micro-organisms and risk factors associated with prosthetic joint infection following primary total knee replacement-our experience in Pakistan // *International Orthopaedics*. – 2020. – Vol. 44, № 2. – P. 283-289.
55. Jain A.K., Jena S.K., Singh M., Dhammi I., Ramachandran V., et al. Evaluation of clinico-radiological, bacteriological, serological, molecular and histological diagnosis of osteoarticular tuberculosis // *Indian Journal of Orthopaedics*. – 2008. – Vol. 42, № 2. – P. 173-177.
56. Khan A., Singh R., Sharma S., Singh V., Sheoran A., et al. Diagnosis of osteoarticular tuberculosis by immuno-PCR assay based on mycobacterial antigen 85 complex detection // *Letters in Applied Microbiology*. – 2022. – Vol. 74, № 1. – P. 17-26.
57. Kuehl R., Tschudin-Sutter S., Morgenstern M., Dangel M., Egli A., et al. Time-dependent differences in management and microbiology of orthopaedic internal fixation-associated infections: an observational prospective study with 229 patients // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 76-81.

58. Kumar M., Kumar R., Srivastva A.K., Nag V.L., Krishnani N., et al. The efficacy of diagnostic battery in Pott's disease: A prospective study // *Indian Journal of Orthopaedics*. – 2014. – Vol. 48, № 1 – P. 60-66.
59. Liu Z., Jin G., Zhang L., Zhang R., Wang D., et al. Multicenter epidemiological distribution, pathogens, and drug-resistance characteristics of chronic osteomyelitis in Central China // *Frontiers in Public Health*. – 2025. – № 13. – P. 1654861.
60. Mu W., Xu B., Guo W., Ji B., Wahafu T., et al. Outcome of irrigation and debridement with topical antibiotics delivery for the management of periprosthetic joint infection occurring within 3 months since the primary total joint arthroplasty // *The Journal of Arthroplasty*. – 2021. – Vol. 36, № 5. – P. 1765-1771.
61. Negi S.S., Gupta S., Khare S., Lal S. Comparison of various microbiological tests including polymerase chain reaction for the diagnosis of osteoarticular tuberculosis // *Indian Journal of Medical Microbiology*. – 2005. – Vol. 23, № 4. – P. 245-248.
62. Nickinson R.S.J., Board T.N., Gambhir A.K., Porter M.L., Kay P.R. The microbiology of the infected knee arthroplasty // *International Orthopaedics*. – 2010. – Vol. 34, № 4. – P. 505-510.
63. Park K.-H., Kim D.Y., Lee Y.-M., Lee M.S., Kang K.-C., et al. Selection of an appropriate empiric antibiotic regimen in hematogenous vertebral osteomyelitis // *PloS One*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0211888.
64. Petropoulou C., Ioannou P., Eleftherakis G., Papazisi S., Davoulou C., et al. Dalbavancin for Bone and Joint Infections: A Two-Center Greek Real-World Retrospective Study // *Pathogens*. – 2025. – Vol. 14, № 11. – P. 1109.
65. Prabhoo R., Chaddha R., Iyer R., Mehra A., Ahdal J., et al. Overview of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* mediated bone and joint infections in India // *Orthopedic Reviews*. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 8070.
66. Rausch V., von Glinski A., Rosteijs T., Königshausen M., Schildhauer T.A., et al. Secondary purulent infections of the elbow joint: a retrospective, single-center study // *BMC musculoskeletal disorders*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 38.
67. Rosteijs T., Jansen O., Fehmer T., Baecker H., Citak M., et al. Evaluating the microbial pattern of periprosthetic joint infections of the hip and knee // *Journal of Medical Microbiology*. – 2018. – Vol. 67, № 11. – P. 1608-1613.
68. Rouzard C., Mellon G., Bauer T., Heym B., Roux A.-L., et al. 694 Bone and joint infection due to bacteria producing Extended Broad Spectrum Beta lactamase // *Open forum infectious diseases*. – 2014. – Vol. 1, Suppl. 1. – P. S196.
69. Saravolatz L.D., Cleveland K.O., Rikabi K., Hassoun A., Reilly J., et al. Real-world use of telavancin in the treatment of osteomyelitis // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2019. – Vol. 95, № 2. – P. 185-190.
70. Sheehy S.H., Atkins B.A., Bejon P., Byren I., Wyllie D., et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens // *The Journal of Infection*. – 2010. – Vol. 60, № 5. – P. 338-343.
71. Shi X., Yang J., Zhou Z., Shen B., Kang P., et al. Partial implant retention in two-stage exchange for chronic infected total hip arthroplasty // *International Orthopaedics*. – 2020. – Vol. 44, № 3 – P. 461-469.
72. Shohat N., Goswami K., Tan T.L., Yayac M., Soriano A., et al. 2020 Frank Stinchfield Award: Identifying who will fail following irrigation and debridement for prosthetic joint infection // *The Bone & Joint Journal*. – 2020. – Vol. 102-B, № 7 Suppl. B – P. 11-19.
73. Soldevila-Boixader L., Murillo O., Waibel F.W.A., Schöni M., Aragón-Sánchez J., et al. The increasing prevalence of Enterobacteriaceae as pathogens of diabetic foot osteomyelitis: A multicentre European cohort over two decades // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2025. – № 154. – P. 155.
74. Stambough J.B., Curtin B.M., Odum S.M., Cross M.B., Martin J.R., et al. Does change in ESR and CRP guide the timing of two-stage arthroplasty reimplantation? // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2019. – Vol. 477, № 2. – P. 364-371.
75. Tardáguila-García A., Lázaro-Martínez J.L., Sanz-Corbalán I., García-Álvarez Y., Álvaro-Afonso F.J., et al. Correlation between empirical antibiotic therapy and bone culture results in patients with osteomyelitis // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. 41-44.
76. Tootsi K., Heesen V., Lohrengel M., Enz A.E., Illiger S., et al. The use of antibiotic-loaded bone cement does not increase antibiotic resistance after primary total joint arthroplasty // *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA*. – 2022. – Vol. 30, № 9. – P. 3208-3214.
58. Kumar M., Kumar R., Srivastva A.K., Nag V.L., Krishnani N., et al. The efficacy of diagnostic battery in Pott's disease: A prospective study // *Indian Journal of Orthopaedics*. – 2014. – Vol. 48, № 1 – P. 60-66.
59. Liu Z., Jin G., Zhang L., Zhang R., Wang D., et al. Multicenter epidemiological distribution, pathogens, and drug-resistance characteristics of chronic osteomyelitis in Central China // *Frontiers in Public Health*. – 2025. – № 13. – P. 1654861.
60. Mu W., Xu B., Guo W., Ji B., Wahafu T., et al. Outcome of irrigation and debridement with topical antibiotics delivery for the management of periprosthetic joint infection occurring within 3 months since the primary total joint arthroplasty // *The Journal of Arthroplasty*. – 2021. – Vol. 36, № 5. – P. 1765-1771.
61. Negi S.S., Gupta S., Khare S., Lal S. Comparison of various microbiological tests including polymerase chain reaction for the diagnosis of osteoarticular tuberculosis // *Indian Journal of Medical Microbiology*. – 2005. – Vol. 23, № 4. – P. 245-248.
62. Nickinson R.S.J., Board T.N., Gambhir A.K., Porter M.L., Kay P.R. The microbiology of the infected knee arthroplasty // *International Orthopaedics*. – 2010. – Vol. 34, № 4. – P. 505-510.
63. Park K.-H., Kim D.Y., Lee Y.-M., Lee M.S., Kang K.-C., et al. Selection of an appropriate empiric antibiotic regimen in hematogenous vertebral osteomyelitis // *PloS One*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0211888.
64. Petropoulou C., Ioannou P., Eleftherakis G., Papazisi S., Davoulou C., et al. Dalbavancin for Bone and Joint Infections: A Two-Center Greek Real-World Retrospective Study // *Pathogens*. – 2025. – Vol. 14, № 11. – P. 1109.
65. Prabhoo R., Chaddha R., Iyer R., Mehra A., Ahdal J., et al. Overview of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* mediated bone and joint infections in India // *Orthopedic Reviews*. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 8070.
66. Rausch V., von Glinski A., Rosteijs T., Königshausen M., Schildhauer T.A., et al. Secondary purulent infections of the elbow joint: a retrospective, single-center study // *BMC musculoskeletal disorders*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 38.
67. Rosteijs T., Jansen O., Fehmer T., Baecker H., Citak M., et al. Evaluating the microbial pattern of periprosthetic joint infections of the hip and knee // *Journal of Medical Microbiology*. – 2018. – Vol. 67, № 11. – P. 1608-1613.
68. Rouzard C., Mellon G., Bauer T., Heym B., Roux A.-L., et al. 694 Bone and joint infection due to bacteria producing Extended Broad Spectrum Beta lactamase // *Open forum infectious diseases*. – 2014. – Vol. 1, Suppl. 1. – P. S196.
69. Saravolatz L.D., Cleveland K.O., Rikabi K., Hassoun A., Reilly J., et al. Real-world use of telavancin in the treatment of osteomyelitis // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2019. – Vol. 95, № 2. – P. 185-190.
70. Sheehy S.H., Atkins B.A., Bejon P., Byren I., Wyllie D., et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens // *The Journal of Infection*. – 2010. – Vol. 60, № 5. – P. 338-343.
71. Shi X., Yang J., Zhou Z., Shen B., Kang P., et al. Partial implant retention in two-stage exchange for chronic infected total hip arthroplasty // *International Orthopaedics*. – 2020. – Vol. 44, № 3 – P. 461-469.
72. Shohat N., Goswami K., Tan T.L., Yayac M., Soriano A., et al. 2020 Frank Stinchfield Award: Identifying who will fail following irrigation and debridement for prosthetic joint infection // *The Bone & Joint Journal*. – 2020. – Vol. 102-B, № 7 Suppl. B – P. 11-19.
73. Soldevila-Boixader L., Murillo O., Waibel F.W.A., Schöni M., Aragón-Sánchez J., et al. The increasing prevalence of Enterobacteriaceae as pathogens of diabetic foot osteomyelitis: A multicentre European cohort over two decades // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2025. – № 154. – P. 155.
74. Stambough J.B., Curtin B.M., Odum S.M., Cross M.B., Martin J.R., et al. Does change in ESR and CRP guide the timing of two-stage arthroplasty reimplantation? // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2019. – Vol. 477, № 2. – P. 364-371.
75. Tardáguila-García A., Lázaro-Martínez J.L., Sanz-Corbalán I., García-Álvarez Y., Álvaro-Afonso F.J., et al. Correlation between empirical antibiotic therapy and bone culture results in patients with osteomyelitis // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. 41-44.
76. Tootsi K., Heesen V., Lohrengel M., Enz A.E., Illiger S., et al. The use of antibiotic-loaded bone cement does not increase antibiotic resistance after primary total joint arthroplasty // *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA*. – 2022. – Vol. 30, № 9. – P. 3208-3214.

77. Unsworth A., Young B., Scarborough M., McNally M. A comparison of causative pathogens in bone and prosthetic joint infections: implications for antimicrobial therapy // *Antibiotics*. – 2024. – Vol. 13, № 12. – P. 1125.
78. Vardhan V., Yanamandra U. Diagnosis of osteoarticular tuberculosis // *Indian Journal of Rheumatology*. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 87-94.
79. Yuan Y., Li P., Qiu X., Zhang H., Chen H., et al. Bone and joint tuberculosis: clinical manifestation, diagnostic techniques and drug resistance analysis // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2025. – № 15 – P. 1687906.
77. Unsworth A., Young B., Scarborough M., McNally M. A comparison of causative pathogens in bone and prosthetic joint infections: implications for antimicrobial therapy // *Antibiotics*. – 2024. – Vol. 13, № 12. – P. 1125.
78. Vardhan V., Yanamandra U. Diagnosis of osteoarticular tuberculosis // *Indian Journal of Rheumatology*. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 87-94.
79. Yuan Y., Li P., Qiu X., Zhang H., Chen H., et al. Bone and joint tuberculosis: clinical manifestation, diagnostic techniques and drug resistance analysis // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2025. – № 15 – P. 1687906.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии –
филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России
620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50
Тел. +7(343) 224-33-34

Лавренчук Леонид Сергеевич

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

Вахрушева Диана Владимировна

К. б. н., зав. научно-исследовательским отделом
микробиологии и доклинических исследований
E-mail: vakhrusheva2023@yandex.ru

Умпелева Татьяна Валерьевна

К. б. н., ведущий научный сотрудник
научно-исследовательского отдела микробиологии
и доклинических исследований
E-mail: tumpeleva@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Research Institute of Phthisiopulmonology –
Branch of the National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Ministry of Health of the Russian Federation
50, XXII Partsyezda St., Yekaterinburg, 620039,
Russian Federation
Tel. +7 (343) 224-33-34

Leonid S. Lavrenchuk

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

Diana V. Vakhrusheva

Candidate of Biological Sciences, Head of the Research
Department of Microbiology and Preclinical Studies
Email: vakhrusheva2023@yandex.ru

Tatyana V. Umpeleva

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher,
Research Department of Microbiology and Preclinical Studies
Email: tumpeleva@yandex.ru

Поступила 18.02.2026

Submitted as of 18.02.2026