

На правах рукописи

**Бурменская Валентина Васильевна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ШЛУ-ТУБЕРКУЛЕЗОМ  
ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ И  
ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M.TUBERCULOSIS* К  
ЛИНЕЗОЛИДУ И БЕДАКВИЛИНУ**

3.1.26. Фтизиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва – 2026**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

член-корр. РАН, профессор, доктор медицинских наук **Эргешов Атаджан**

Научный консультант:

кандидат медицинских наук **Смирнова Татьяна Геннадьевна**

Официальные оппоненты:

**Морозова Татьяна Ивановна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий

**Плеханова Мария Александровна** - доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», заместитель главного врача по научно-клинической работе

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северный государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «12» мая 2026 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; [www.critub.ru](http://www.critub.ru))

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В Российской Федерации, несмотря на устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом (до 26,9 на 100 тыс. населения в 2024 г.) и смертности от него (до 3,2 на 100 тыс. населения), проблема лекарственно-устойчивых форм сохраняет высокую медико-социальную значимость (Васильева И.А. и соавт., 2025). Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) МБТ характеризуется тяжёлым течением и сниженной эффективностью терапии, которая, по данным ВОЗ, составляет лишь 66–71% даже при современных подходах к лечению (Эргешов А.Э. и соавт., 2018; Ahmad N. et al., 2018).

Ключевую роль в терапии таких пациентов играют препараты группы А — линезолид и бедаквилин. Их клиническая эффективность при МЛУ/ШЛУ-туберкулезе подтверждена многочисленными исследованиями (Борисов С.Е. и соавт., 2019; Старшинова А.А. и соавт., 2023; Lee M. et al., 2012; Ndjeka N. et al., 2018). Вместе с тем в последние годы в мире и в РФ регистрируется рост устойчивости *M.tuberculosis* к этим препаратам, что создает угрозу эффективности существующих режимов химиотерапии (Kadura S. et al., 2020; Perumal R. et al., 2023; Стерликов С.А. и соавт., 2023).

В связи с этим активно изучаются молекулярные механизмы резистентности. Установлено, что устойчивость к линезолиду ассоциирована с мутациями в генах *rrl* и *rplC*, а к бедаквилину — в генах *atpE* и *mmpR* (Rv0678) (Beckert P. et al., 2012; Ismail N.A. et al., 2018; Guo Q. et al., 2022). Однако данные о клиническом значении конкретных генетических детерминант и их влиянии на прогноз заболевания и эффективность лечения остаются неоднозначными и недостаточно изученными, что и определяет актуальность настоящего исследования.

### Степень разработанности темы

Проблема лекарственно-устойчивого туберкулёза, включая формы с МЛУ и ШЛУ МБТ, активно изучается в отечественных и зарубежных

исследованиях. В работах Эргешева А.Э. и соавт., Ahmad N. et al. подробно освещены эпидемиологические особенности и факторы, влияющие на эффективность терапии. С внедрением новых препаратов особое внимание уделяется оценке клинической результативности линезолида и бедаквилина (Борисов С.Е. и соавт.; Старшинова А.А. и соавт.; Lee M. et al.; Ndjeka N. et al.).

Параллельно исследуются молекулярно-генетические механизмы устойчивости МБТ к препаратам группы А. Описаны мутации в генах *rrl* и *rplC*, ассоциированные с устойчивостью к линезолиду, а также изменения в *mmpR* и *atpE*, связанные с резистентностью к бедаквилину (Hillemann D. et al.; Beckert P. et al.; Ismail N.A. et al.). Показано, что формирование устойчивости может снижать эффективность терапии.

Вместе с тем большинство исследований носит фрагментарный характер и не предусматривает комплексного сопоставления фенотипической и генотипической устойчивости возбудителя с клиническим течением и исходами лечения. В отечественной фтизиатрии системные клинко-лабораторные работы, посвящённые одновременному анализу этих показателей у больных ШЛУ-туберкулезом с устойчивостью к линезолиду и/или бедаквилину, отсутствуют, что обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Совершенствование подходов к химиотерапии больных ШЛУ туберкулезом легких на основе оценки генотипической и фенотипической устойчивости *M.tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту встречаемости фенотипической устойчивости *M.tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину и охарактеризовать молекулярно-генетические механизмы устойчивости к этим препаратам на основании анализа мутаций в генах *rrl*, *rplC*, *atpE* и *mmpR* у клинических штаммов, выделенных от пациентов, проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ».

2. Изучить клинико-лабораторные и рентгенологические проявления туберкулеза у больных с фенотипической и генотипической устойчивостью МБТ к линезолиду и бедаквилину.

3. Оценить эффективность лечения больных туберкулезом при различных вариантах фенотипической и генотипической устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину.

4. Разработать научно-обоснованный персонализированный подход к лечению больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя в зависимости от вариантов мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью МБТ к линезолиду (*rrl* и *rplC*) и бедаквилину (*atpE* и *ttmpR*).

### Научная новизна

Впервые в РФ выполнено комплексное исследование больных туберкулёзом лёгких с ШЛУ МБТ с одновременной оценкой фенотипической и генотипической устойчивости возбудителя к линезолиду и бедаквилину и анализом их влияния на клиническое течение и эффективность химиотерапии.

Установлена реальная частота устойчивости к линезолиду и бедаквилину в федеральном центре за 11 лет, составившая 2,7% среди бактериовыделителей, и показан ее статистически значимый рост, более выраженный для бедаквилина (до 12,2% в 2022 г.) по сравнению с линезолидом (до 5,5%).

Впервые продемонстрировано, что мутации в гене *rplC*, ассоциированные с устойчивостью к линезолиду, являются независимым предиктором тяжёлого поражения трахеобронхиального дерева и формирования рубцовых стенозов бронхов (ОШ=5,32; 95% ДИ 2,18 – 12,98;  $p < 0,001$ ). Мутации в регуляторном гене *ttmpR*, ассоциированные с устойчивостью к бедаквилину, сопровождаются снижением стерилизующего эффекта терапии: прекращение бактериовыделения к 6 месяцу достигалось у 70,4% пациентов по сравнению со 100% при диком типе гена ( $p = 0,012$ ).

Установлено, что сочетанная устойчивость к линезолиду и бедаквилину формирует наиболее неблагоприятный клинический фенотип: полости

распада у 100% пациентов, крупные каверны (>4 см) у 69,6%, низкая частота конверсии мокроты к 6 мес. (52,2%) и максимальная летальность (17,4%).

Впервые для оценки результатов лечения применен композитный индекс эффективности химиотерапии (КИЭХ), доказавший статистически значимое влияние генотипа МБТ на исходы терапии (N=24,86; p=0,001). Наивысшая эффективность лечения отмечена при диком типе по генам устойчивости к бедаквилину (КИЭХ=0,95), а наименьшая — при сочетанной устойчивости с различными комбинациями мутаций (КИЭХ=0,58).

На основе полученных данных разработан персонализированный алгоритм ведения больных.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты конкретизируют роль генотипических детерминант устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину (*rrl*, *rplC*, *mmpR*, *atpE*) в формировании клинического полиморфизма ШЛУ-туберкулеза и ответа на терапию. Разработанный на их основе алгоритм индивидуализации химиотерапии позволяет оптимизировать подбор препаратов, прогнозировать эффективность и риск осложнений, что повышает результативность лечения и может быть использовано при подготовке клинических рекомендаций.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. За 11-летний период с 2011 по 2022 гг. наблюдается нарастание устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину. При этом скорость развития устойчивости возбудителя к бедаквилину значительно выше, чем к линезолиду. Мутации в гене *rplC* чаще всего являются маркерами устойчивости МБТ к линезолиду, устойчивость к бедаквилину чаще связана с изменениями в гене *mmpR* (*Rv0678*), при сочетанной резистентности преобладают комбинации мутаций в генах *rplC* + *mmpR*. Генетический анализ показал существенное многообразие выявленных мутаций.
2. Среди пациентов с ШЛУ-туберкулезом преобладают мужчины трудоспособного возраста, ранее леченные от МЛУ/преШЛУ-

туберкулеза, с неоднократными курсами противотуберкулезной терапии в анамнезе. Наиболее тяжелое клиническое течение туберкулёза с ШЛУ возбудителя наблюдается при одновременной устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину, у таких пациентов отмечено преобладание фиброзно-кавернозных форм, с крупными кавернами более 4 см. При этом мутации в гене *rplC*, ассоциированные с лекарственной устойчивостью МБТ к линезолиду, являются независимым предиктором тяжёлого поражения трахеобронхиального дерева с формированием рубцовых стенозов бронхов.

3. У больных с устойчивостью МБТ к линезолиду прекращение бактериовыделения и клиническое улучшение достигались в большинстве случаев к пятому-шестому месяцу терапии. У пациентов с устойчивостью МБТ к бедаквилину положительная динамика наблюдалась в те же сроки, но реже, тогда как у больных с устойчивостью МБТ одновременно к линезолиду и бедаквилину купирование симптомов, закрытие полостей распада и конверсия мокроты происходили значительно медленнее и регистрировались менее чем у половины пациентов к шестому месяцу лечения.
4. Наличие различных генетических детерминант устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину оказывает достоверное влияние на эффективность химиотерапии. Наиболее высокая эффективность отмечена у пациентов, инфицированных МБТ с диким типом по генам, ассоциированным с устойчивостью к бедаквилину, наименьшая эффективность - у пациентов, инфицированных МБТ с устойчивостью одновременно к линезолиду и бедаквилину с разными сочетаниями мутаций в генах. Мутации в гене *mpvR*, контролирующем систему эффлюкса MmpS5-MmpL5, ассоциированы со значительным снижением эффективности бедаквилин-содержащих режимов химиотерапии в сравнении с диким типом гена.

### **Методология и методы исследования**

Исследование выполнено в виде ретроспективно-проспективного когортного клинико-лабораторного исследования. Включен 101 пациент с ШЛУ-туберкулезом легких, проходивший лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период 2011–2023 гг. Всем проведено комплексное клинико-лабораторное и лучевое обследование. Микробиологическое исследование включало бактериоскопию, культуральное выделение МБТ на жидких и плотных питательных средах, фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности, в том числе к линезолиду и бедаквилину. Генотипическая устойчивость МБТ определялась методом таргетного секвенирования по Сэнгеру с анализом мутаций в генах *rrl*, *rplC*, *mmpR* и *atpE*. Эффективность химиотерапии оценивалась в фиксированные сроки (2, 4 и 6 месяцев) по динамике клинических симптомов, прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада и летальности. Для интегральной оценки эффективности использован композитный индекс эффективности химиотерапии (КИЭХ). Статистическая обработка выполнена с использованием SPSS 27.0 (критерии  $\chi^2$ , Фишера, Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, логистическая регрессия). Уровень значимости  $p < 0,05$ .

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечена применением стандартизированных микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования, сопоставлением фенотипических и генотипических профилей лекарственной устойчивости МБТ, а также использованием адекватных статистических методов анализа.

Репрезентативность выборки ( $n=101$ ) и динамическая оценка клинических, микробиологических и лучевых показателей в фиксированные сроки (2, 4 и 6 месяцев терапии) обеспечили надёжность и обоснованность полученных результатов. Полученные выводы основаны на статистически значимых различиях ( $p < 0,05$ ).

Основные положения и результаты диссертации доложены на

конференциях и конгрессах: Конференция молодых ученых ФГБНУ «ЦНИИТ» 23-24 марта 2023 г., Москва; Юбилейная всероссийская научно-практическая конференция «Фтизиатрия в XXI веке: взгляд в будущее» 18-20 октября 2023 г., Новосибирск; XIII Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров 27-29 ноября 2024 г., Санкт-Петербург; Покровские Чтения V Ежегодная Конференция по инфекционным болезням 27-28 октября 2025 г., Москва.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия и направлениям исследования: пунктам 4. Средства и методы диагностики социально – значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения; 6. Персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями.

### **Внедрение в практику результатов исследования**

Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, а также используются в учебном процессе в отделе подготовки кадров высшей квалификации, последипломного образования и телемедицины ФГБНУ «ЦНИИТ» для подготовки ординаторов и на курсах повышения квалификации врачей-фтизиатров.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработана концепция исследования, проведён сбор и анализ клинико-лабораторных и молекулярно-генетических данных, выполнена статистическая обработка результатов и сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации**

Диссертационная работа подготовлена в рамках выполнения темы НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» №1024032600106-9-3.2.7 «Совершенствование

комплексного лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких, в том числе с коморбидной патологией».

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации всего опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 в научных журналах и изданиях, включённых в «Перечень рецензируемых научных изданий», рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций.

### **Объем и структура диссертации**

Работа состоит из 154 страниц машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, а также библиографический указатель, включающий 142 источника, из них 112 иностранных. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и документирована 34 таблицами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование выполнено в ФГБНУ «ЦНИИТ» и носило ретроспективно-перспективный характер. В анализ включены данные 3817 пациентов с бактериологически подтверждённым туберкулёзом органов дыхания, находившихся на лечении в период с 2011 по 2023 гг. Для углублённого анализа отобраны 101 пациент с широкой лекарственной устойчивостью МБТ к линезолиду и/или бедаквилину.

Пациенты были распределены на группы в зависимости от фенотипической устойчивости МБТ к линезолиду, бедаквилину либо их сочетанию. Всем больным проводилось комплексное клиничко-рентгенологическое, микробиологическое и молекулярно-генетическое обследование в соответствии с действующими нормативными документами.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $p>0,05$ ). Среди обследованных преобладали мужчины (65,3%), пациенты трудоспособного возраста 30–49 лет (61,4%), ранее леченные больные (81,2%) и лица с выраженной социальной дезадаптацией. Наиболее частой клинической формой являлся фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких; у 89,1% пациентов выявлялись полости распада, при этом у 50,5% их размер превышал 4 см. С учётом клинико-демографических характеристик сформированной когорты и сопоставимости выделенных групп пациентов дальнейшее исследование было направлено на комплексную оценку фенотипической и генотипической устойчивости МБТ, а также анализ клинического течения заболевания и эффективности проводимой химиотерапии. В связи с этим применён комплекс клинических, микробиологических, молекулярно-генетических и инструментальных методов исследования.

Микробиологическое исследование включало бактериоскопию, культуральное выделение МБТ на жидких и плотных питательных средах, фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности методом пропорций в системе ВАСТЕС MGIT 960, в том числе к линезолиду и бедаквилину.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом таргетного секвенирования по Сэнгеру с анализом мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к линезолиду (*rrl*, *rplC*) и бедаквилину (*mmpR*, *atrE*).

Обследование включало подробный анализ анамнеза заболевания. Лучевая диагностика выполнялась с использованием цифровой рентгенографии и мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Функциональное состояние дыхательной системы оценивали методом спирометрии; эндоскопическое обследование проводилось по клиническим показаниям.

Эффективность лечения оценивалась по срокам купирования клинических симптомов, прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, а также с использованием композитного индекса эффективности химиотерапии (КИЭХ), включающего клинические, микробиологические и рентгенологические показатели.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде абсолютных и относительных величин; различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования проанализированы результаты тестирования лекарственной чувствительности МБТ у 3817 пациентов, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период 2011–2023 гг. Устойчивость МБТ к линезолиду и/или бедаквилину выявлена у 101 пациента, что составило 2,7% от общего числа бактериовыделителей.

Изолированная устойчивость МБТ к линезолиду при сохранённой чувствительности к бедаквилину выявлена у 38 пациентов (1,0%), устойчивость к бедаквилину при сохранённой чувствительности к линезолиду — у 40 пациентов (1,0%), сочетанная устойчивость к линезолиду и бедаквилину — у 23 пациентов (0,6%). Все штаммы с устойчивостью к

линезолиду и/или бедаквилину соответствовали критериям широкой лекарственной устойчивости и имели резистентность к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

Анализ динамики лекарственной устойчивости возбудителя к линезолиду и бедаквилину проводился за период 2011-2022 гг. Анализ годовой динамики выявления лекарственной устойчивости показал статистически значимый рост частоты резистентности как к линезолиду, так и к бедаквилину ( $p < 0,05$ ). Частота устойчивости к линезолиду увеличилась с 0,2% в 2011 г. до 5,5% в 2022 г., а устойчивость к бедаквилину — с 0% в 2016 г. до 12,2% в 2022 г. Динамика формирования лекарственной устойчивости представлена на рисунке 2.

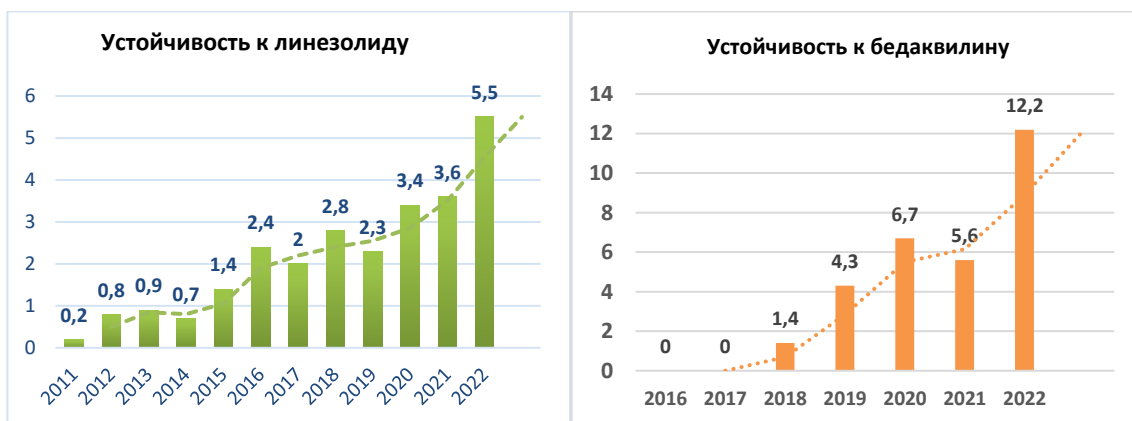


Рисунок 2 – Динамика формирования ЛУ МБТ к Lzd и Bdq

Фенотипическая устойчивость МБТ к линезолиду и бедаквилину сочеталась с резистентностью к значительному числу противотуберкулёзных препаратов. Спектр лекарственной устойчивости включал от 6 до 10 противотуберкулёзных препаратов. При сочетанной устойчивости к линезолиду и бедаквилину доля штаммов с резистентностью к 9–10 препаратам достигала 82%, что отражает тяжесть и длительность лекарственного воздействия.

Генотипический анализ показал, что мутации, ассоциированные с устойчивостью, выявлялись у 84,2% штаммов с фенотипической устойчивостью к линезолиду и у 77,5% штаммов с устойчивостью к

бедаквилину. При устойчивости к линезолиду наиболее часто выявлялись мутации в гене *rplC* (55,3%), реже — в гене *rrl* (28,9%).

При устойчивости к бедаквилину доминировали мутации в регуляторном гене *mmpR* (67,5%), при этом выявлялись как точечные нуклеотидные замены, так и мутации со сдвигом рамки считывания. Мутации в гене *atpE* встречались значительно реже (2,5%) и, как правило, сочетались с мутациями в *mmpR*.

При сочетанной устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину мутации выявлены в 95,7% случаев. Наиболее распространёнными были комбинации мутаций в генах *rplC* и *mmpR* (43,5%), а также сочетания мутаций в генах *rrl* и *mmpR* (13,0%).

Таким образом, результаты микробиологического и молекулярно-генетического исследования свидетельствуют о нарастающем характере устойчивости *M.tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину, её выраженной ассоциации с расширенными профилями лекарственной устойчивости возбудителя и ключевой роли мутаций в генах *rplC*, *rrl*, *mmpR* и *atpE* в формировании лекарственной устойчивости возбудителя к линезолиду и бедаквилину.

Обследованные группы пациентов, сформированные в зависимости от фенотипической устойчивости МБТ к линезолиду и/или бедаквилину, были сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ), что позволило рассматривать выявленные клинические различия как обусловленные особенностями лекарственной устойчивости возбудителя.

Во всех группах отсутствовали случаи впервые выявленного туберкулёза; преобладали ранее леченные пациенты с длительным течением заболевания. Вместе с тем при сочетанной фенотипической устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину чаще регистрировались неблагоприятные варианты течения туберкулёзного процесса до госпитализации. Отрицательная динамика заболевания выявлялась у 52,2% пациентов данной группы по сравнению с 22,5–36,8% при изолированной устойчивости ( $p < 0,10$ ),

что отражает более тяжёлое и прогрессирующее течение заболевания при расширении спектра лекарственной устойчивости.

Основной причиной неэффективности предшествующего лечения во всех группах являлся нерегулярный приём противотуберкулёзных препаратов. При этом при сочетанной устойчивости данный фактор выявлялся статистически значимо чаще (86,9% против 57,5% во 2-й группе;  $p=0,024$ ), что свидетельствует о сложности и длительности проводимой терапии у пациентов с наиболее тяжёлыми вариантами лекарственной устойчивости.

Клиническая структура заболевания при всех вариантах фенотипической устойчивости характеризовалась доминированием фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких и распространённых форм процесса. Однако, при сочетанной устойчивости отмечалась максимальная выраженность деструктивных изменений. Полости распада выявлялись у 100% пациентов с устойчивостью МБТ к линезолиду и бедаквилину одновременно, тогда как при изолированной устойчивости данный показатель составлял 81,6–90,0% ( $p=0,032$ ). Крупные каверны диаметром более 4 см при сочетанной устойчивости регистрировались у 69,6% пациентов, что существенно превышало аналогичные показатели в других группах и отражало наиболее выраженную деструкцию лёгочной ткани.

Функциональное состояние дыхательной системы у пациентов с ШЛУ МБТ характеризовалось высокой частотой нарушений функции внешнего дыхания, преимущественно обструктивно-рестриктивного типа. При сочетанной фенотипической устойчивости достоверно чаще выявлялись тяжёлые формы сопутствующей бронхолёгочной патологии, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких с дыхательной недостаточностью (52,2%;  $p=0,016$ ) и буллёзную дистрофию лёгких (30,4%;  $p=0,045$ ), что подчёркивает тяжесть поражения респираторной системы у данной категории больных.

Таким образом, расширение фенотипического профиля лекарственной устойчивости МБТ ассоциировано с утяжелением клинического течения

туберкулёза органов дыхания, нарастанием деструктивных изменений в лёгких и увеличением частоты функциональных нарушений дыхательной системы.

Анализ клинических проявлений с учётом генотипических детерминант устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину показал, что влияние генотипа возбудителя на клиническое течение туберкулёза носит избирательный характер и реализуется преимущественно через особенности поражения трахеобронхиального дерева.

Показано, что сами по себе различные варианты мутаций, ассоциированных с устойчивостью к линезолиду или бедаквилину, не определяют частоту формирования полостей распада и их размеры. Частота кавернообразования оставалась высокой во всех генотипических подгруппах и не демонстрировала статистически значимых различий, что указывает на ведущую роль фенотипического профиля лекарственной устойчивости в формировании деструктивных изменений лёгочной ткани.

Вместе с тем выявлены принципиально иные закономерности при анализе поражения трахеобронхиального дерева. Установлено, что мутации в гене *rplC*, ассоциированные с устойчивостью МБТ к линезолиду, обладают самостоятельным клинико-прогностическим значением и определяют тяжесть бронхиальных осложнений.

У пациентов, выделяющих МБТ с мутациями в гене *rplC*, рубцовые стенозы бронхов выявлялись достоверно чаще по сравнению с пациентами без данных мутаций (45,2% против 21,4%). При объединённом анализе, выполненном независимо от фенотипического профиля устойчивости к бедаквилину, наличие мутаций в *rplC* сопровождалось более чем пятикратным увеличением риска формирования рубцовых стенозов бронхов (ОШ=5,32; 95% ДИ 2,18–12,98;  $p < 0,001$ ). Таким образом, наличие мутаций в гене *rplC* следует рассматривать как ключевой прогностический фактор тяжёлого поражения трахеобронхиального дерева у больных с широкой лекарственной устойчивостью.

В отличие от этого, мутации в гене *mmpR*, ассоциированные с устойчивостью МБТ к бедаквилину, в изолированном виде не демонстрировали достоверной связи с формированием рубцовых стенозов бронхов ( $p=0,175$ ). Более того, при диком типе по гену *mmpR* чаще регистрировалось отсутствие патологических изменений трахеобронхиального дерева, что указывает на относительно благоприятное течение бронхиального компонента заболевания при данном варианте генотипа.

При сочетанной устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину показано, что именно наличие мутаций в *rplC*, а не в *mmpR*, определяет риск формирования необратимых фибротических изменений бронхов. Рубцовые стенозы бронхов достоверно чаще выявлялись у пациентов с сочетанием мутаций *rplC* и *mmpR* по сравнению с пациентами с изолированной устойчивостью к бедаквилину ( $p=0,015$ ), что подтверждает доминирующую роль генотипа устойчивости к линезолиду в формировании бронхиальных осложнений.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о дифференцированном влиянии фенотипической и генотипической устойчивости МБТ на клиническое течение заболевания: фенотип лекарственной устойчивости в большей степени определяет выраженность деструктивных изменений лёгочной ткани, тогда как генотип, в частности наличие мутаций в *rplC*, является ключевым фактором формирования тяжёлых и необратимых поражений трахеобронхиального дерева.

Оценка эффективности комплексного лечения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью МБТ ( $n=101$ ) показала, что сроки купирования клинических симптомов, прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада существенно различались в зависимости от фенотипического профиля лекарственной устойчивости возбудителя (таблица 1).

Таблица 1 – Эффективность комплексного лечения больных с ШЛУ МБТ

Эффективность комплексного лечения	1 гр. ЛУ к Lzd (n=38)		2 гр. ЛУ к Вq (n=40)		3 гр. ЛУ к Lzd и Вq (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Сроки купирования симптомов</b>						
На 5-6 мес	33	86,80	33	82,50	16	69,57
<b>Сроки закрытия полостей распада</b>						
На 5-6 мес	25	65,80	32	80,00	11	47,83 <b>p<sub>2-3</sub>=0,011</b>
<b>Сроки прекращения бактериовыделения (микроскопия)</b>						
На 5-6 мес	35	92,10	31	77,50	12	52,17 <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,050</b>
<b>Сроки прекращения бактериовыделения (посев)</b>						
На 5-6 мес	35	92,10	31	77,50	12	52,17 <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub>=0,050</b>

Анализ данных, представленных в таблице 1, показал, что наиболее быстрый клинико-бактериологический ответ достигался у пациентов с изолированной устойчивостью МБТ к линезолиду: прекращение бактериовыделения к 5–6 месяцу терапии отмечено у 92,1% больных. При устойчивости к бедаквилину частота прекращения бактериовыделения к 5–6 месяцу составила 77,5%, тогда как при сочетанной устойчивости к линезолиду и бедаквилину — 52,2% ( $p < 0,05$ ). Закрытие полостей распада к 5–6 месяцу терапии при сочетанной устойчивости наблюдалось существенно реже (47,8%) по сравнению с изолированными вариантами устойчивости, что отражает снижение эффективности лечения при расширении фенотипического профиля лекарственной устойчивости возбудителя.

Для интегральной оценки эффективности лечения применён композитный индекс эффективности химиотерапии (КИЭХ), учитывающий купирование клинических симптомов, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада и отсутствие летальности к 6 месяцу терапии.

Наиболее высокая эффективность лечения (КИЭХ  $> 0,90$ ) отмечена у пациентов с диким типом генов, ассоциированных с устойчивостью МБТ к бедаквилину, а также у больных, выделяющих МБТ с мутациями в гене *rrl*, ассоциированными с устойчивостью к линезолиду. Данные подгруппы характеризовались высокой частотой достижения всех компонентов КИЭХ и

узкими доверительными интервалами, что указывает на стабильный терапевтический ответ.

У пациентов, выделяющих МБТ с мутациями в гене *mmpR*, ассоциированными с устойчивостью МБТ к бедаквилину, отмечалось достоверное снижение эффективности лечения, преимущественно за счёт замедленного прекращения бактериовыделения. Это свидетельствует о снижении абациллярного эффекта бедаквилина при наличии данных мутаций.

Мутации в гене *rplC*, ассоциированные с устойчивостью к линезолиду, сопровождались снижением эффективности лечения за счёт замедленного закрытия полостей распада, что отражает влияние генотипа на репаративные процессы в лёгочной ткани.

Наименее эффективной оказалась химиотерапия у пациентов, выделяющих МБТ с сочетанной фенотипической и генотипической устойчивостью (*rplC* + *mmpR*) и при других сочетаниях мутаций, где значения КИЭХ составляли 0,70 и ниже. Различия по интегральной эффективности между генотипическими подгруппами носили статистически значимый характер ( $p=0,001$ ).

Таким образом, генотип лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* оказывает самостоятельное и клинически значимое влияние на эффективность химиотерапии. Мутации в гене *mmpR* ассоциированы со снижением абациллярного эффекта терапии, мутации в *rplC* — с замедлением репарации лёгочной ткани, а сочетанная устойчивость к линезолиду и бедаквилину характеризуется наихудшими показателями эффективности лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что за период наблюдения с 2011 по 2022 гг. отмечено нарастание частоты выявления фенотипической устойчивости микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам группы А — линезолиду и бедаквилину. Частота устойчивости МБТ к линезолиду возросла с 0,2% в 2011 г. до 5,5% в 2022 г., к бедаквилину — с 1,4% в 2016 г. до 12,2% в 2022 г. При

этом увеличение доли клинических изолятов МБТ с устойчивостью к бедаквилину было более выраженным по сравнению с линезолид-устойчивыми штаммами.

2. Выявлено, что устойчивость МБТ к линезолиду преимущественно ассоциирована единственной мутацией в гене *rplC* (*rplC\_tgt460cgt*) – в 55,3% случаев. В 28,9% случаев зарегистрированы 6 вариантов мутаций в гене *rrl*. Устойчивость к бедаквилину в 67,5% случаев ассоциирована с мутациями в гене *mpvR*, приводящие к изменению структуры продукта гена разной степени выраженности. При сочетанной устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину наиболее часто выявлялись комбинации мутаций в генах *rplC* и *mpvR* (43,5%).

3. Установлено, что клинические проявления туберкулеза легких у пациентов с установленными вариантами фенотипической ШЛУ возбудителя значительно не различаются, однако у пациентов, выделяющих МБТ с устойчивостью одновременно к линезолиду и бедаквилину отмечается более тяжелое течение заболевания, характеризующиеся преобладанием фиброзно-кавернозных форм (87,0%), тотальным поражением лёгких с полостями распада у 100% пациентов, высокой частотой крупных каверн (>4 см - 69,6%).

4. Показано, что выраженных различий клинических проявлений туберкулёза лёгких в зависимости от спектра мутаций в геноме микобактерий туберкулёза не выявлено. При этом наличие мутаций в гене *rplC* являются независимым предиктором тяжёлого поражения трахеобронхиального дерева с формированием рубцовых стенозов бронхов (38,1% против 0% при мутациях *rrl*;  $p=0,019$ ) и отсутствием вариантов без патологии бронхиального дерева ( $p=0,033$ ).

5. Прекращение бактериовыделения по посеву у больных туберкулезом легких с устойчивостью МБТ к линезолиду наблюдалось: 13,2% к 2-м месяцам, 28,9% - к 3–4 месяцам, и 92,1% - к 5–6 месяцу лечения; в группе с устойчивостью МБТ к бедаквилину - в 12,5%, 37,5% и 77,5% соответственно; у пациентов с сочетанной устойчивостью МБТ к линезолиду и бедаквилину -

в первые четыре месяца терапии отрицательных посевов не отмечалось, а 52,2% пациентов достигли конверсии мокроты только к 5–6 месяцу лечения ( $p < 0,05$ ). Закрытия полостей распада к 5–6 месяцев от начала терапии было достигнуто в сравниваемых группах в 65,8%, 80,0%, 47,8% соответственно.

6. Показано, что эффективность химиотерапии у больных ШЛУ-туберкулёзом легких достоверно различается в зависимости от генотипических характеристик микобактерий туберкулёза ( $N=24,86$ ;  $p=0,001$ ). Наиболее высокая эффективность отмечена у пациентов, выделяющих МБТ с диким типом генов, ассоциированных с устойчивостью к бедаквилину (КИЭ=0,95), наименьшая - при сочетанной устойчивости к линезолиду и бедаквилину с другими сочетаниями мутаций (КИЭХ=0,58). Комбинированный неблагоприятный исход (сохранение полостей и МБТ) достоверно чаще регистрируется при расширении спектра устойчивости ( $p < 0,001$ ), достигая максимума при сочетанной устойчивости (46,2–50,0%). Мутации в гене *mmpR* достоверно снижают абациллярный эффект терапии - прекращение бактериовыделения достигнуто лишь у 70,4% пациентов против 100% у дикого типа ( $p=0,012$ ).

7. В результате исследования разработаны практические рекомендации и алгоритм персонализированного ведения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*, основанные на раннем молекулярно-генетическом тестировании устойчивости к линезолиду и бедаквилину. Предложенный алгоритм регламентирует выбор и усиление режимов химиотерапии, объём мониторинга и показания к хирургическим и эндобронхиальным методам лечения в зависимости от выявленных мутаций в генах МБТ, ассоциированных с устойчивостью к линезолиду и/или бедаквилину (*rrl*, *rplC*, *mmpR*, *atpE*), что позволяет повысить эффективность терапии и снизить риск неблагоприятных исходов при ШЛУ-туберкулёзе лёгких.

## Практические рекомендации

На основании результатов настоящего исследования разработан практико-ориентированный алгоритм ведения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*, направленный на повышение эффективности химиотерапии за счёт ранней стратификации риска и персонализации лечебной тактики.

### 1. Диагностический этап

1.1. Всем пациентам с подозрением на ШЛУ-туберкулёз лёгких рекомендуется включать в стандартный объём обследования молекулярно-генетическое тестирование устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину с определением мутаций в генах *rrl*, *rplC*, *mpvR*, *atpE*.

1.2. Результаты генотипирования следует использовать не только для подтверждения лекарственной устойчивости, но и для прогнозирования эффективности лечения и выбора интенсивности режима химиотерапии уже на ранних этапах терапии, до получения фенотипических данных.

### 2. Подбор и коррекция режимов химиотерапии

2.1. При выявлении дикого типа генов МБТ, ответственных за устойчивость к бедаквилину, бедаквилин рекомендуется рассматривать как ключевой препарат режима химиотерапии, поскольку вероятность терапевтического успеха в данной группе превышает 90%. Допускается применение стандартных по интенсивности режимов при условии адекватного бактериологического мониторинга.

2.2. При выявлении мутаций в гене *mpvR* бедаквилин не следует рассматривать как основной бактерицидный препарат режима.

В данных случаях рекомендуется:

- усиление схемы химиотерапии за счёт не менее 3–4 дополнительных препаратов резерва;
- ежемесячный микробиологический контроль (микроскопия и посев);

- ранняя оценка эффективности терапии с использованием композитного индекса эффективности (КИЭХ).

2.3. При устойчивости МБТ к линезолиду, ассоциированной с мутациями в гене *rrl*, линезолид может применяться в составе режима химиотерапии, поскольку эффективность лечения в данной подгруппе остаётся высокой. Рекомендуется стандартный объём клинико-рентгенологического мониторинга.

2.4. При выявлении мутаций в гене *rplC* линезолид следует использовать с осторожностью. В данной группе рекомендуется:

- обязательное усиление режима химиотерапии  $\geq 3$  новыми препаратами;
- раннее планирование альтернативных лечебных стратегий.

### 3. Тактика ведения пациентов с сочетанной устойчивостью

3.1. Пациенты с сочетанной устойчивостью МБТ к линезолиду и бедаквилину должны рассматриваться как группа крайне высокого риска неэффективности терапии.

3.2. У данной категории пациентов рекомендуется:

- изначально максимально усиленный режим химиотерапии;
- отказ от использования линезолида и бедаквилина как ключевых препаратов;
- более частый рентгенологический контроль (МСКТ не реже 1 раза в 3 месяца);
- раннее обсуждение показаний к хирургическому лечению и эндобронхиальным вмешательствам;
- отказ от применения укороченных режимов химиотерапии.

#### 4. Мониторинг и оценка эффективности лечения

4.1. Для интегральной оценки ранней эффективности терапии рекомендуется использовать композитный индекс эффективности химиотерапии (КИЭХ), включающий:

- купирование клинических симптомов;
- прекращение бактериовыделения;
- закрытие полостей распада;
- отсутствие летальности к 6 месяцам лечения.

4.2. При значениях КИЭХ  $< 0,70$  рекомендуется пересмотр режима химиотерапии, его немедленное усиление и консультация торакального хирурга.

#### 5. Ведение пациентов с поражением трахеобронхиального дерева

5.1. Наличие мутаций в гене *rplC* следует рассматривать как независимый неблагоприятный прогностический фактор тяжёлого поражения трахеобронхиального дерева.

5.2. Пациентам, выделяющим МБТ с мутациями в гене *rplC*, рекомендуется:

- раннее проведение фибробронхоскопии (в первые 1–2 месяца лечения);
- динамический эндоскопический контроль;
- своевременное привлечение специалистов по эндобронхиальным и хирургическим методам коррекции рубцовых стенозов бронхов.

Предложенный алгоритм (таблица 2) позволяет персонализировать подбор режимов химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких с ШЛУ возбудителя на основании молекулярно-генетического профилирования устойчивости к линезолиду и бедаквилину. Внедрение данных рекомендаций

в клиническую практику способствует: повышению эффективности лечения за счёт выбора оптимальных препаратов для конкретного генотипа устойчивости, снижению частоты неблагоприятных исходов путём раннего выявления пациентов с высоким риском неэффективности терапии, оптимизации использования дорогостоящих новых противотуберкулёзных препаратов, своевременному рассмотрению показаний к хирургическому лечению у пациентов с неблагоприятным генотипом и определения показаний к укороченным режимам лечения.

Таблица 2– Схема алгоритма подбора режимов химиотерапии

Генотип ЛУ	Рекомендуемый ХП	Дозировка	Усиление режима ХТ	Мониторинг	Прогноз эффективности
<i>rrl</i>	Линезолид	600 мг 1 р/сут	2–3 новых ХП	Стандартный	Высокий (КИЭХ=0,91)
<i>rplC</i>	Линезолид (ограниченно)	600 мг 1 р/сут	≥3 новых препарата + ФБС на 1–2 мес	Усиленный (МСКТ на 3 мес)	Умеренный (КИЭХ=0,79)
<i>Дикий mup (Lzd)</i>	Линезолид	600 мг 1 р/сут	2–3 новых препарата	Стандартный	Высокий (КИЭХ=0,92)
<i>Дикий mup (Bdq)</i>	Бедаквилин	400 мг → 200 мг 3 р/нед	2–3 новых ХП	Стандартный	Очень высокий (КИЭ=0,95)
<i>mmpR</i>	Бедаквилин не рекомендуется	—	При применении: ≥4 препаратов	Ежемесячный контроль МБТ	Сниженный (КИЭ=0,79)
<i>rplC+mmpR</i>	Lzd+Bdq осторожно	Стандартные	≥3 новых ХП	Усиленный	Умеренный (КИЭ=0,70)
<i>Др.сочетания</i>	Избегать Lzd+Bdq	—	Резервные препараты + хирургия	Максимально усиленный	Низкий (КИЭ=0,58)

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Динамика формирования устойчивости к линезолиду и бедаквилину штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом органов дыхания в ФГБНУ «ЦНИИТ» за период 2011-2022 гг. / Алгазина В.В. (Бурменская В.В.) // Вестник Центрального

- научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № S1.- С. 78-79. - DOI 10.57014/2587-6678-2023-5-78-79.
2. Частота встречаемости туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя./ Алгазина В.В. (Бурменская В.В.), Ерцева Е.В., Смирнова Т.Г., Эргешов А.Э.// Тезисы докладов XIII Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. — Санкт-Петербург, 27–29 ноября 2024 г. — С. 14–16.
  3. Частота встречаемости устойчивости *M.tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину у пациентов за период 2011–2022 гг./ Алгазина В.В. (Бурменская В.В.), Смирнова Т.Г., Романов В.В., Эргешов А.Э.// Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 20-25. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25>
  4. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью *M.tuberculosis*./ Алгазина В.В. (Бурменская В.В.), Тихонов А.М., Комиссарова О.Г., Смирнова Т.Г., Романов В.В., Эргешов А.Э.// Вестник ЦНИИТ. 2025;9(4):60-71, <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2025-9-4-60-71>
  5. Клинические особенности туберкулёза лёгких у больных с лекарственной устойчивостью возбудителя к бедаквилину/ Захаров А.В., Полянский Д.Д., Тихонов А.М., Алгазина В.В. (Бурменская В.В.), Романов В.В.// Сборник тезисов V Ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения», 27–28 октября 2025 года, Москва. – Москва: Медицинское Маркетинговое Агентство, 2025. – С.32

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КТ – компьютерная томография

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ЛУ – лекарственная устойчивость

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость