

УДК 615.035.1

DOI 10.24412/2312-2935-2025-2-195-206

## ПАТТЕРНЫ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТИ *Mycobacterium tuberculosis* У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ПО ДАННЫМ ЦЕНТРА ПЕРЕДОВОГО ОПЫТА СЕТИ СУПРАНАЦИОНАЛЬНЫХ РЕФЕРЕНС- ЛАБОРАТОРИЙ ВОЗ В ЦЕНТРАЛЬНОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ИНСТИТУТЕ ТУБЕРКУЛЁЗА

Л.М. Русакова<sup>1</sup>, Т.Г. Смирнова<sup>1</sup>, Д.А. Кучерявая<sup>2</sup>, А.Э. Эргешов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

**Актуальность.** Одной из глобальных проблем здравоохранения является нарастающая устойчивость возбудителей к противомикробным препаратам, в том числе – устойчивость микобактерий туберкулёза (МБТ) к противотуберкулёзным препаратам (ПТП).

**Цель исследования:** выявление наиболее характерных паттернов лекарственной устойчивости МБТ у больных полирезистентным (с устойчивостью МБТ к двум и более противотуберкулёзным препаратам кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину) туберкулёзом.

**Материалы.** Изучена частота паттернов полирезистентности МБТ у 67 впервые выявленных больных туберкулёзом с полирезистентностью МБТ к ПТП. Критерием исключения было отсутствие результатов теста к одному из препаратов: изониазид (H), рифампицин (R), пипразинамид (Z), этамбутол (E), этионамид (Eto), левофлоксацин (Lf), амикацин (Am), капреомицин (Cm), а также выявление одновременной устойчивости HR.

**Результаты.** Большинство паттернов полирезистентности (63) включали в себя комбинацию H с другими ПТП (94,0%; 95%ДИ 85,6-97,7). Полирезистентность, включающая в себя устойчивость к E, была у 37 (55,2%; 95%ДИ 43,4-66,5), к Z – у 25 (37,3%; 95%ДИ 26,7-49,3), к Eto – у 45 (67,2%; 95%ДИ 55,3-77,2), к Lf – у 18 (26,9%; 95%ДИ 17,7-38,5), к Am – у 10 (14,9%; 95%ДИ 8,3-25,3), к Cm – у 7 (10,5%; 95%ДИ 5,2-20,0). Наиболее частым сочетанием было сочетание HEto – 44 случая. Частота паттернов HZ и HE не различалась ( $p=0,9$ ), однако частота паттерна HEZ (17,9%) была статистически значимо ниже, чем частота каждого из паттернов HZ и HE ( $p=0,045$  и  $p=0,049$ , соответственно). Частота паттернов устойчивости, включающая Z и E в сочетании с ПТП второго ряда, не различалась ( $p>0,05$ ). Статистически значимых различий частоты паттернов лекарственной устойчивости, включающих в себя сочетания Lf с другими препаратами, не было ( $p>0,05$ ). Из числа паттернов полирезистентности как минимум к трём ПТП распространена HREto.

**Выводы.** Наиболее уязвимым является совместное назначение HEto; данное сочетание более чем в половине случаев имеет перспективы одновременной лекарственной устойчивости. Вероятна устойчивость HRE; в трети случаев полирезистентности пациенты будут устойчивы одновременно к двум ПТП. Уязвимо сочетание HEEto, составляющее четверть случаев полирезистентности. Следует скорректировать схемы лечения туберкулёза без подтверждённой чувствительности к H, либо устойчивостью к H без подтверждённой чувствительности к Z и E.

**Ключевые слова:** туберкулёз; лекарственная устойчивость; полирезистентность микобактерии туберкулёза; паттерны лекарственной устойчивости

**PATTERNS OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS POLYRESISTANCE IN NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS PATIENTS ACCORDING TO THE CENTER OF EXCELLENCE OF THE WHO SUPRANATIONAL REFERENCE LABORATORY NETWORK OF THE CENTRAL TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE**

*Rusakova L.M.<sup>1</sup>, Smirnova T.G.<sup>1</sup>, Kucheryavaya D.A.<sup>2</sup>, Ergeshov A.E.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Research Institute of Health, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

One of the global health problems is the growing resistance to antimicrobials, including the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (TB) to anti-TB drugs (ATD).

**Objective:** to identify the most common patterns of drug resistance of MBT in patients with polydrug-resistant (with resistance of MBT to two or more anti-tuberculosis drugs, except for simultaneous resistance to isoniazid and rifampicin) tuberculosis.

**Materials.** The frequency of MBT polydrug -resistance patterns in 67 newly diagnosed TB patients with MBT polydrug-resistance to ATD was studied. The exclusion criterion was the absence of test results for one of the drugs: isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), ethionamide (Eto), levofloxacin (Lf), amikacin (Am), capreomycin (Cm), as well as the detection of HR resistance.

**Results.** Most patterns of polyresistance (63) included a combination of H with other anti-TB drugs (94.0%; 95% CI 85.6-97.7). Polyresistance, including resistance to E, was present in 37 (55.2%; 95% CI 43.4-66.5), to Z – in 25 (37.3%; 95% CI 26.7-49.3), to Eto – in 45 (67.2%; 95% CI 55.3-77.2), to Lf – in 18 (26.9%; 95% CI 17.7-38.5), to Am – in 10 (14.9%; 95% CI 8.3-25.3), to Cm – in 7 (10.5%; 95% CI 5.2-20.0). The most common combination was the HEto combination with 44 cases. The frequency of the HZ and HE patterns does not differ ( $p=0.9$ ), however, the frequency of the HEZ pattern (17.9%) is statistically significantly lower than the frequency of each of the HZ and HE patterns ( $p=0.045$  and  $p=0.049$ , respectively). The frequency of resistance patterns, including Z and E in combination with second-line ATD, did not differ ( $p>0.05$ ). There were no statistically significant differences in the incidence of drug resistance patterns involving combinations of Lf with other drugs ( $p>0.05$ ). Of the patterns of polyresistance to at least three PTPs, HREto is common.

**Conclusion.** The most vulnerable is the combined use of HEto; this combination has the potential for simultaneous drug resistance in more than half of the cases. HRE resistance is likely; in one third of cases of polyresistant MBT, patients will be resistant to two drugs simultaneously. The HEEto combination is vulnerable, accounting for a quarter of cases of polyresistant tuberculosis. Treatment regimens for susceptible tuberculosis without confirmed susceptibility to H, or resistant to H without confirmed susceptibility to Z and E should be adjusted.

**Key words:** tuberculosis; drug resistance; polydrug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*; drug resistance patterns

Одной из глобальных проблем общественного здравоохранения во всём мире является усиливающаяся с каждым годом устойчивость возбудителей к противомикробным препаратам. Увеличение заболеваемости, продолжительности госпитализации, частоты осложнений и нежелательных побочных реакций, показателей смертности - это последствия резистентности возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам [1].

Распространение лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) представляет серьёзную клиническую и организационную проблему, снижая эффективность химиопрофилактики туберкулёза у контактных лиц, превентивной терапии латентной туберкулёзной инфекции, затрудняя лечение лиц с изначально неустановленной лекарственной устойчивостью МБТ, повышая частоту рецидивов туберкулёза [2, 3, 4].

Рост доли больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом привёл к формированию эмпирических режимов, назначаемых пациентам с высоким риском туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) ++ [5, 6],

Полирезистентность – это устойчивость МБТ к двум и более противотуберкулёзным препаратам кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину [7, 8]. В соответствии с данным определением, полирезистентность МБТ может быть сколь угодно широкой, вплоть до состояния, при котором спектр препаратов, которые могут быть назначены пациенту, сужается до достаточно ограниченного перечня, при котором подбор схемы лечения, особенно с учётом индивидуальных особенностей переносимости препаратов, может быть сильно затруднён. Однако главная негативная особенность полирезистентности состоит в повышенной вероятности назначения потенциально неэффективной схемы лечения, которая может привести к амплификации лекарственной устойчивости и/или повышенному риску рецидива туберкулёза. Знание паттернов (наиболее часто встречающихся комбинаций) полирезистентности позволит избежать назначения комбинаций препаратов, имеющих высокий риск одновременной лекарственной устойчивости пациентам с невыясненной фенотипической лекарственной чувствительностью МБТ.

Исходя из данных рутинного статистического наблюдения, полирезистентность МБТ к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) достаточно широко распространена: по данным отраслевых и экономических показателей, первичная моно- и полирезистентность МБТ (при исключении МЛУ МБТ) в 2022 г. составила 17,2% [9].

В значительной части лабораторий при отсутствии роста культуры МБТ для определения вероятного наличия у пациента МЛУ МБТ используется молекулярно-

генетические тест-системы, позволяющие определить лекарственную устойчивость к рифампицину, и при её выявлении назначить стандартную схему лечения больных туберкулёзом с МЛУ МБТ. Однако выявлять маркёры возможной полирезистентности может гораздо меньшее число тест-систем, существенная часть из которых ограничивается изониазидом; реже – фторхинолонами. В таких условиях также полезно знать, какие паттерны лекарственной устойчивости МБТ можно ожидать у пациентов, для которых тест лекарственной чувствительности был выполнен только молекулярно-генетическими методами, чтобы предотвратить назначение комбинаций препаратов с высокой вероятностью одновременной лекарственной устойчивости.

Именно в связи с этим мы сочли тему поиска паттернов лекарственной устойчивости МБТ к ПТП у больных полирезистентным туберкулёзом актуальной и своевременной.

**Цель исследования:** выявление наиболее характерных паттернов (комбинаций) лекарственной устойчивости МБТ у больных полирезистентным туберкулёзом.

**Материалы и методы.** Были получены сведения о результатах тестов на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулёза у 1072 впервые выявленных больных туберкулёзом, обследованных с использованием фенотипических методов определения лекарственной чувствительности в Центре передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ в Центральном научно-исследовательском институте туберкулёза в период с 09.02.2016 по 07.08.2023.

Применили критерии исключения:

- отсутствие результатов теста к одному из препаратов: изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E), этионамид (Eto), левофлоксацин (Lf), амикацин (Am), капреомицин (Cm).

- выявление МЛУ МБТ

После применения критериев исключения в выборке остался 361 впервые выявленный больной. Чувствительность ко всем ПТП была сохранена у 233 впервые выявленных больных. У 61 впервые выявленных больных была выявлена монорезистентность (при наличии полного спектра теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), лекарственная устойчивость (ЛУ) была выявлена только к одному препарату: у 44 – к изониазиду; 3 – к рифампицину; 4 – к капреомицину; 4 – к этионамиду; 3 – к пиразинамиду; 3 – к левофлоксацину. Полирезистентность была выявлена у 67 впервые выявленных больных туберкулёзом,

которые были включены в дальнейшее исследование, включающее поиск паттернов лекарственной устойчивости полирезистентных МБТ.

Всего представлены пациенты с полирезистентным туберкулёзом из 22 регионов Российской Федерации (Брянская, Калининградская, Калужская, Кемеровская, Московская, Нижегородская, Саратовская, Тверская, Томская, Тульская, Тюменская, Ульяновская, г. Москва, республики: Дагестан, Калмыкия, Татарстан, Удмуртская и Чеченская республики, Ставропольский край, Хабаровский край, Ханты-Мансийский и Чукотский Автономные округа. Таким образом выборка обладает достаточной репрезентативностью в рамках Российской Федерации.

В ходе статистической обработки информации рассчитывали доли паттернов в общем числе полирезистентных состояний, их 95% доверительные интервалы – ДИ (метод Фишера), при сопоставлении различий частоты отдельных паттернов рассчитывали статистическую значимость различий ( $p$ ). Обработку информации проводили в среде MS Excel с использованием статистического калькулятора NanoStat версии 1.18.

**Результаты.** Большинство паттернов полирезистентности включали в себя комбинацию изониазида с другими ПТП; всего было 63 случая полирезистентности, включающего в себя изониазид (94,0%; 95%ДИ 85,6-97,7); полирезистентность без устойчивости к изониазиду была лишь в 4-х случаях (6,0%; 95%ДИ 2,4-14,4). Полирезистентность, включающая в себя устойчивость к этамбутолу, была у 37 пациентов (55,2%; 95%ДИ 43,4-66,5), к пиразинамиду – у 25 пациентов (37,3%; 95%ДИ 26,7-49,3), к этионамиду – у 45 пациентов (67,2%; 95%ДИ 55,3-77,2), к левофлоксацину – у 18 (26,9%; 95%ДИ 17,7-38,5), к амикацину – у 10 (14,9%; 95%ДИ 8,3-25,3), к капреомицину – у 7 (10,5%; 95%ДИ 5,2-20,0).

Частота различных паттернов полирезистентности к двум и более препаратам представлена в таблицах 1 и 2; к трём и более препаратам – в таблице 3.

Наиболее частым сочетанием было сочетание изониазида с этионамидом – 44 случая; причём в 19 случаях эта комбинация не включала в себя других препаратов кроме изониазида и этионамида. Лекарственная чувствительность к изониазиду при выявлении устойчивости к этионамиду была лишь в одном случае. Частота паттернов устойчивости HZ и HE различается статистически мало (значимо ( $p=0,9$ ). Однако при этом частота паттерна HEZ (17,9%) статистически значима, чем частота каждого из паттернов HZ и HE ( $p=0,045$  и  $p=0,049$ ,

соответственно). Частота паттернов устойчивости пиразинамида и этамбутола в сочетании с ПТП второго ряда статистически значимо не различалась ( $p>0,05$ ).

**Таблица 1**

Паттерны полирезистентности ПТП первого и второго ряда

| ПТП  | абс., %; 95%ДИ      | ПТП  | абс., %; 95%ДИ      | ПТП  | абс., %; 95%ДИ      |
|------|---------------------|------|---------------------|------|---------------------|
| H+   | 63; 94,0; 87,2-98,4 | E+   | 37; 55,2; 43,3-66,9 | Z+   | 25; 37,3; 26,2-49,1 |
| HEto | 44; 65,7; 54,0-76,5 | EH   | 21; 31,3; 20,9-42,9 | HZ   | 23; 34,3; 23,5-46,0 |
| HZ   | 23; 34,3; 23,5-46,0 | EEto | 18; 26,9; 17,0-38,0 | ZEto | 15; 22,4; 13,3-33,1 |
| HE   | 21; 31,3; 20,9-42,9 | EZ   | 13; 19,4; 10,9-29,7 | EZ   | 13; 19,4; 10,9-29,7 |
| HLf  | 14; 20,9; 12,1-31,4 | ELf  | 8; 11,9; 5,3-20,7   | ZLf  | 9; 13,4; 6,4-22,6   |
| HAm  | 9; 13,4; 6,4-22,6   | EAm  | 6; 9,0; 3,4-16,9    | ZAm  | 5; 7,5; 2,4-14,9    |
| HCm  | 5; 7,5; 2,4-14,9    | ECm  | 2; 3,0; 0,3-8,4     | ZCm  | 4; 6,0; 1,6-12,8    |

Примечание: знаком «+» обозначена любая полирезистентность с включением ПТП первого ряда

**Таблица 2**

Паттерны полирезистентности ПТП второго ряда

| ПТП   | абс.; %; 95%ДИ     | ПТП   | абс.; %; 95%ДИ    | ПТП   | абс.; %; 95%ДИ      | ПТП   | абс.; %; 95%ДИ      |
|-------|--------------------|-------|-------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|
| Am+   | 10; 14,9; 7,5-24,4 | Cm+   | 7; 10,4; 4,3-18,8 | Eto+  | 45; 67,2; 55,5-77,8 | Lf+   | 18; 26,9; 17,0-38,0 |
| AmH   | 9; 13,4; 6,4-22,6  | CmLf  | 6; 9,0; 3,4-16,9  | EtoH  | 44; 65,7; 54,0-76,5 | LfH   | 14; 20,9; 12,1-31,4 |
| AmEto | 5; 9,0; 3,4-16,9   | CmH   | 5; 7,5; 2,4-14,9  | EtoE  | 18; 26,9; 17,0-38,0 | LfZ   | 9; 13,4; 6,4-22,6   |
| AmLf  | 5; 9,0; 3,4-16,9   | CmAm  | 5; 7,5; 2,4-14,9  | EtoZ  | 15; 22,4; 13,3-33,1 | LfE   | 8; 11,9; 5,3-20,7   |
| AmE   | 5; 9,0; 3,4-16,9   | CmZ   | 4; 6,0; 1,6-12,8  | EtoLf | 6; 9,0; 3,4-16,9    | LfEto | 6; 9,0; 3,4-16,9    |
| AmZ   | 5; 7,5; 2,4-14,9   | CmEto | 3; 4,5; 0,9-10,7  | EtoAm | 6; 9,0; 3,4-16,9    | LfAm  | 6; 9,0; 3,4-16,9    |
| AmCm  | 5; 7,5; 2,4-14,9   | CmE   | 2; 3,0; 0,3-8,4   | EtoCm | 3; 4,5; 0,9-10,7    | LfCm  | 6; 9,0; 3,4-16,9    |

Примечание: знаком «+» обозначена любая полирезистентность с включением ПТП второго ряда

**Таблица 3**

Паттерны полирезистентности к трём ПТП.

| ПТП   | абс.; %; 95%ДИ      | ПТП | абс.; %; 95%ДИ      | ПТП | абс.; %; 95%ДИ      |
|-------|---------------------|-----|---------------------|-----|---------------------|
| HEto+ | 44; 65,7; 54,0-76,5 | HE+ | 21; 31,3; 20,9-42,9 | HZ+ | 23; 34,3; 23,5-46,0 |
| E     | 17; 25,4; 15,8-36,4 | Eto | 17; 25,4; 15,8-36,4 | Eto | 14; 20,9; 12,1-31,4 |
| Z     | 14; 20,9; 12,1-31,4 | Z   | 12; 17,9; 9,7-27,9  | E   | 12; 17,9; 9,7-27,9  |
| Am    | 6; 9,0; 3,4-16,9    | Lf  | 7; 10,4; 4,3-18,8   | Lf  | 6; 9,0; 3,4-16,9    |
| Lf    | 5; 7,5; 2,4-14,9    | Am  | 6; 9,0; 3,4-16,9    | Am  | 5; 7,5; 2,4-14,9    |
| Cm    | 2; 3,0; 0,3-8,4     | Cm  | 2; 3,0; 0,3-8,4     | Cm  | 4; 6,0; 1,6-12,8    |

Примечание: знаком «+» обозначена любая полирезистентность с включением соответствующей комбинации ПТП первого ряда

Среди всех паттернов полирезистентности к противотуберкулёзным препаратам второго ряда наибольшее значение имеет полирезистентность к сочетанию фторхинолонов (прежде всего – левофлоксацин) с другими препаратами. Статистически значимых различий частоты паттернов лекарственной устойчивости, включающих в себя сочетания: LfH, LfZ, LfE, LfEto, LfAm, LfCm в нашем исследовании выявлено не было. Вместе с тем, необходимо отметить, что треть случаев полирезистентности, включающих в себя препараты группы фторхинолонов, составляли случаи устойчивости EZLf+ (6; 9,0%; 4,2-18,2).

Из числа паттернов полирезистентности как минимум к трём противотуберкулёзным препаратам наиболее распространена одновременная устойчивость HEEto, к которой устойчива четверть всех случаев полирезистентного туберкулёза.

Наименее распространены паттерны полирезистентности с включением амикацина и капреомицина.

**Обсуждение.** Сочетание лекарственной устойчивости к изониазиду и этионамиду имеет под собой основания, поскольку резистентность к изониазиду ассоциирована с мутациями в ряде генов (*katG*, *inhA*, *ahpC*, *kasA*, *acpM*, гиперэкспрессия *ahpC*) [10, 11], мутация в гене *inhA*, который кодирует фермент, участвующий в синтезе миколовых кислот, также ответственна за лекарственную устойчивость к этионамиду [12]. Изучение изониазид-устойчивых клинических изолятов показало, что, как правило, они устойчивы и к этионамиду даже при условии, что пациенты ранее никогда не принимали этого препарата [12]. Несмотря на это, клинические рекомендации [13] включают в себя применение этионамида наряду с другими препаратами в случаях изониазид-резистентного туберкулёза (лишь в приложении A32 имеется упоминание о возможности устойчивости к тиоамидам при устойчивости к изониазиду с мутацией в гене *inhA*) [6, 13]. Учитывая, в том числе, результаты данного исследования, считаем целесообразным сделать упоминание о том, что при наличии полирезистентности МБТ применение этионамида нецелесообразно, либо о том, что применение этионамида у больных с фенотипически установленной лекарственной устойчивостью к изониазиду, либо мутации в гене *inhA*, возможно только при подтверждённой лекарственной чувствительности МБТ к этионамиду.

Обращает на себя внимание более низкая частота паттерна HEZ по сравнению с паттернами HZ и HE. Хотя и пипразинамид, и этамбутол входили в состав схем лечения туберкулёза с сохранённой лекарственной чувствительностью МБТ, механизм селекции лекарственной резистентности для них был неодинаковым. Это легко объясняется тем, что

пиразинамид действовал в кислой среде, там, где концентрация этамбутола была низкой и, соответственно, были условия для формирования паттерна устойчивости HE. В то же время, комбинация бHE входила в число стандартных вариантов фазы продолжения, где в результате нерегулярного приёма препаратов создавались условия для формирования паттерна устойчивости HE. Кроме того, комбинации HZ и HE относились к режимам химиопрофилактики туберкулёза, что потенциально могло сыграть роль в селекции паттернов устойчивости HZ и HE, но не HEZ.

Из числа противотуберкулёзных препаратов второго ряда наиболее распространены паттерны, включающие в себя этионамид и один из ПТП первого ряда. Это ставит под сомнение потенциальную возможность применения у пациентов с полирезистентным туберкулёзом также тиюреидоиминометилпиридиния перхлората, с которым у тиюамидов имеется перекрёстная лекарственная устойчивость [13]. Также нецелесообразно сочетание комбинации HEEto, поскольку паттерн полирезистентности к сочетанию этих препаратов достаточно распространён.

**Выводы.** Наиболее уязвимым является совместное назначение изониазида и этионамида; данное сочетание более чем в половине случаев имеет перспективы одновременной лекарственной устойчивости. Также велика вероятность одновременной устойчивости к изониазиду в сочетании с пиразинамидом и этамбутолом; несмотря на то, что данные комбинации входят в состав схемы лечения чувствительного туберкулёза, в трети случаев полирезистентности пациенты будут устойчивы одновременно к двум препаратам. Уязвимым является сочетание HEEto, которое составляет около  $\frac{1}{4}$  случаев полирезистентности.

Возможно, следует скорректировать схемы лечения туберкулёза без подтверждённой лекарственной чувствительности к изониазиду, либо подтверждённой устойчивостью к изониазиду с использованием МГМ без подтверждённой чувствительности к пиразинамиду и этамбутолу с учётом этих наиболее часто встречающихся паттернов устойчивости. Существенные перспективы применения при полирезистентном туберкулёзе имеют схемы с включением капреомицина и амикацина.

### Список литературы

1. Матчанова Ф.С. Актуальность проблемы резистентности к противомикробным препаратам в мире. Вестник КазНМУ. 2018;(2):365–368.

2. Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Квасов Ю.В., Кабаева М.Н., Персиянцев Т.П. Частота обнаружения микобактерий туберкулёза в послеоперационном материале больных туберкулёзом лёгких без бактериовыделения. Туберкулёз и болезни лёгких. 2019; 87(6):50–51. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-6-50-51.
3. Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Иксанов И.Я., Закирован Н.Р. Рецидивы после излечения лёгочного туберкулёза без бактериовыделения в зависимости от вариантов химиотерапии. Туберкулёз и болезни лёгких. 2015; (5): 55–56.
4. Стерликов С.А., Аксёнова В.А., Богородская Е.М., Пучков К.Г. Эффективна ли химиопрофилактика и превентивная терапия латентной туберкулёзной инфекции в России? Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. 2008(2):6.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание первое. URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/userfiles/Protokol1.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/userfiles/Protokol1.pdf) (Дата обращения: 24.08.2024).
6. Туберкулёз у детей. Клинические рекомендации. КР507. Москва: РОФ, 2022: 111 с.
7. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Баласанянц Г.С., Шовкун Л.А., Смердин С.В., Валиев Р.Ш., Тинькова В.В., Кузьмина Н.В. Справочник по терапии туберкулёза у взрослых. Москва: ООО «Медицинские знания и технологии», 2023: 48 с.
8. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Черноусова Л.Н., Эргешов А. Изониазид-резистентные *Mycobacterium tuberculosis*: частота выявления, спектры резистентности и генетические детерминанты устойчивости. Вестник РГМУ. 2020;(1):22-18. doi: 10.24075/vrgmu.2020.001.
9. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Обухова О.В., Пономарёв С.Б., Кудлай Д.А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2021–2022 гг. Статистические материалы. – Москва: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2023: 56 с.
10. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13: 1320–1330.
11. Черняева Е.Н. Биохимические механизмы лекарственной устойчивости *Mycobacterium Tuberculosis*. Вестник СПбГУ. 2012;3(2):77–91.
12. Lefford M.J. The ethionamide sensitivity of British pre-treatment strains of *Mycobacterium tuberculosis*. Tubercle. 1966;47(2):198–206.

13. Туберкулёз у взрослых. Клинические рекомендации. КР16. М.: РОФ, 2024: 167 с.

### References

1. Matchanova F.S. Aktual'nost' problemy rezistentnosti k protivomikrobnym preparatam v mire [Relevance of the problem of resistance to antimicrobial drugs in the world.]. Vestnik KazNMU [Bulletin of KazNMU.]. 2018;(2):365–368 (In Russian).
2. Valiev R.Sh., Valiev N.R., Kvasov Yu.V., Kabaeva M.N., Persiyantseva T.P. Chastota obnaruzheniya mikobakteriy tuberkuloza v posleoperatsionnom materiale bol'nykh tuberkulozom logkikh bez bakteriovydeleniya [Frequency of detection of Mycobacterium tuberculosis in postoperative material of patients with pulmonary tuberculosis without bacterial excretion]. Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases.]. 2019; 87(6):50–51 (In Russian).
3. Valiev R.Sh., Valiev N.R., Iksanov I.Ya., Zakirovan N.R. Retsidivy posle izlecheniya logochnogo tuberkuloza bez bakteriovydeleniya v zavisimosti ot variantov khimioterapii [Relapses after cure of pulmonary tuberculosis without bacterial excretion depending on chemotherapy options]. Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases.]. 2015; (5): 55–56 (In Russian).
4. Sterlikov S.A., Aksonova V.A., Bogorodskaya Ye.M., Puchkov K.G. Effektivna li khimioprofilaktika i preventivnaya terapiya latentnoy tuberkuloznoy infektsii v Rossii? [Is chemoprophylaxis and preventive therapy of latent tuberculosis infection effective in Russia?] Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya [Elektronnyy nauchnyy zhurnal] [Social aspects of population health [Electronic scientific journal]]. 2008(2):6 (In Russian).
5. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuloza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozbuditelya. izdaniye pervoye [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the respiratory organs with multiple and extensive drug resistance of the pathogen: first edition]. URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/userfiles/Protokol1.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/userfiles/Protokol1.pdf) (Cited: 24.08.2024) (In Russian).
6. Tuberkuloz u detey. Klinicheskiye rekomendatsii [Tuberculosis in children. Clinical guidelines]. KR507. Moscow: ROF, 2022: 111 p (In Russian).
7. Vasilyeva I.A., Samoilova A.G., Zimina V.N., Balasanyants G.S., Shovkun L.A., Smerdin S.V., Valiev R.Sh., Tinkova V.V., Kuzmina N.V. Spravochnik po terapii tuberkuloza u vzroslykh [Handbook of tuberculosis therapy in adults]. Moscow: 2023, Medical Knowledge and Technologies LLC: 48 p (In Russian).

8. Andreyevskaya S.N., Smirnova T.G., Larionova Ye.Ye., Andriyevskaya I.YU., Chernousova L.N., Ergeshov A. Isoniazid-rezistentnyye Mycobacterium tuberculosis: chastota vyyavleniya, spektry rezistentnosti i geneticheskiye determinanty ustoychivosti [Isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis: detection rate, resistance spectra and genetic determinants of resistance]. Vestnik RGMU [Bulletin of the Russian State Medical University]. 2020;(1):22-18. doi: 10.24075/vrgmu.2020.001 (In Russian).
9. Vasil'yeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhaylova YU.V., Obukhova O.V., Ponomarev S.B., Kudlay D.A. Otrasleye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuloznoy raboty v 2021–2022 gg. Statisticheskiye materialy [Industry and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2021–2022. Statistical materials]. Moscow: FGBU «NMITS FPI» Minzdrava Rossii, 2023: 56 p (In Russian).
10. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13: 1320–1330.
11. Chernyayeva Ye.N. Biokhimicheskiye mekhanizmy lekarstvennoy ustoychivosti Mycobacterium Tuberculosis [Biochemical mechanisms of drug resistance of Mycobacterium Tuberculosis]. Vestnik SPbGU [Bulletin of St. Petersburg State University]. 2012;3(2):77–91 (In Russian).
12. Lefford M.J. The ethionamide sensitivity of British pre-treatment strains of Mycobacterium tuberculosis. Tubercle. 1966;47(2):198–206.
13. Tuberkuloz u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii [Tuberculosis in adults. Clinical guidelines]. KR16. M.: ROF, 2024: 167 p (In Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

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

#### Сведения об авторах

**Русакова Лариса Ивановна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий научно-организационным отделом ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д.2, E-mail: [larisa.rusakova@mail.ru](mailto:larisa.rusakova@mail.ru), SPIN-код: 7804-6468, ORCID: 0000-0003-4622-9484

**Смирнова Татьяна Геннадьевна** - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-

исследовательский институт туберкулеза», 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д.2, E-mail: [s\\_tatka@mail.ru](mailto:s_tatka@mail.ru), ORCID: 0000-0003-2886-1745, SPIN: 4609-2105

**Кучерявая Дарья Александровна** – главный специалист управления статистики ФГБУ «Центральный научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11, E-mail: [koekoedaria@gmail.com](mailto:koekoedaria@gmail.com), SPIN-код: 5991-0098, ORCID: 0000-0002-5771-370

**Эргешов Атаджан Эргешович** - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д.2, E-mail: [cniit@ctri.ru](mailto:cniit@ctri.ru), SPIN-код: 8372-1666, ORCID: 0000-0002-2494-9275

#### Information about the authors

**Rusakova Larisa Ivanovna** – doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Head of the Scientific and Organizational Department of Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, 107564, Russia, Yauzskaya alley, 2, E-mail: [larisa.rusakova@mail.ru](mailto:larisa.rusakova@mail.ru), SPIN: 7804-6468, ORCID: 0000-0003-4622-9484

**Smirnova Tatiana Gennadievna** - Candidate of Medical Sciences, PhD, senior researcher, Head of the Microbiology Department of Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, 107564, Russia, Yauzskaya alley, 2, E-mail: [s\\_tatka@mail.ru](mailto:s_tatka@mail.ru), ORCID: 0000-0003-2886-1745, SPIN: 4609-2105

**Kucheryavaya Daria Alexandrovna** – Chief Specialist in Russian Research Institute of Health, Moscow, 11 Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia, E-mail: [koekoedaria@gmail.com](mailto:koekoedaria@gmail.com), ORCID: 0000-0002-5771-3701, SPIN: 5991-0098

**Ergeshov Atadzhan Ergeshovich** - correspondent member of RAS, doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, 107564, Russia, Yauzskaya alley, 2, E-mail: [cniit@ctri.ru](mailto:cniit@ctri.ru), SPIN-код: 8372-1666, ORCID: 0000-0002-2494-9275

Статья получена: 13.01.2025 г.  
Принята к публикации: 25.06.2025 г.