

ВЫЯВЛЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* К БЕДАКВИЛИНУ, ДЕЛАМАНИДУ, ЛИНЕЗОЛИДУ И ПРЕПАРАТАМ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ В ПРАКТИКЕ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОЙ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ГОРОДА МОСКВЫ

И.В. Перетокина, Ю.Д. Михайлова, Л.Ю. Крылова, М.В. Макарова, Е.Ю. Носова, А.В. Филиппов, С.Г. Сафонова

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

*В условиях широкой циркуляции штаммов *M. tuberculosis* с МЛУ важно определение чувствительности к сравнительно новым противотуберкулезным и перепрофилированным антибактериальным препаратам, которые составляют основу режимов химиотерапии и устойчивость к которым является признаком пре-ШЛУ и ШЛУ.*

Цель. Проанализировать результаты культурального определения чувствительности клинических штаммов *M. tuberculosis*, обладающих МЛУ, к бедаквилину, деламаниду, линезолиду, левофлоксацину и моксифлоксацину в условиях централизованной бактериологической лаборатории, а также оценить частоту выявления возбудителя с пре-ШЛУ и ШЛУ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 171 клинический изолят *M. tuberculosis* с МЛУ от 171 больного активным туберкулезом. Определение лекарственной чувствительности проведено модифицированным методом пропорций в автоматизированной системе BactecTM MGITTM 960.

Результаты. Доля штаммов с устойчивостью к левофлоксацину и моксифлоксацину составила 36,8% и 38,0% соответственно, при наличии высокой перекрестной резистентности (97%) возбудителя к препаратам. Доля устойчивых штаммов к бедаквилину, деламаниду и линезолиду была низкой: 1,2%, 4,7% и 3,5% соответственно. Доля штаммов с пре-ШЛУ составила 33,9%, с ШЛУ – 4,1% от всех штаммов с МЛУ.

Заключение. Клинические штаммы *M. tuberculosis* с МЛУ демонстрируют высокий уровень резистентности к фторхинолонам, тогда как к бедаквилину, деламаниду и линезолиду сохраняют высокую активность. Систематический мониторинг за резистентностью циркулирующих штаммов *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам крайне необходим для своевременного обнаружения потенциальных угроз и предотвращения их распространения.

Ключевые слова: лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*, бедаквилин, деламанид, линезолид, фторхинолоны

Для цитирования: Перетокина И.В., Михайлова Ю.Д., Крылова Л.Ю., Макарова М.В., Носова Е.Ю., Филиппов А.В., Сафонова С.Г. Выявление устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к бедаквилину, деламаниду, линезолиду и препаратам группы фторхинолонов в практике централизованной бактериологической лаборатории города Москвы // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2026. – Т. 14, № 1 – С. 19–28. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2026-14-1-19-28>

DETECTION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* RESISTANCE TO BEDAQUILINE, DELAMANID, LINEZOLID AND FLUOROQUINOLONES IN THE PRACTICE IN THE PRACTICE OF A CENTRALIZED BACTERIOLOGICAL LABORATORY IN MOSCOW

I.V. Peretokina, Yu. D. Mikhailova, L.Yu. Krylova, M.V. Makarova, E.Yu. Nosova, A.V. Filippov, S.G. Safonova

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

*Due to the widespread circulation of multi drug resistant (MDR) *M. tuberculosis* (MTB) strains it's very important to determine MTB strains susceptibility to relatively new anti-TB drugs and repurposed antibacterial agents formed the basis of chemotherapy regimens and MTB resistance to them is a hallmark of pre-XDR and XDR.*

The aim. Analysis of the results of culture-based drug susceptibility testing of clinical MDR MTB strains for bedaquiline, delamanid, linezolid, levofloxacin, and moxifloxacin in a centralized bacteriological laboratory and assessment the frequency of detection of pathogens with pre- and extreme drug resistance.

Materials and Methods. Our retrospective study included 171 clinical MDR MTB isolates from 171 patients with active TB. Drug susceptibility testing was performed with the help of a modified proportion method in the BactecTMMGITM 960 automated system.

Results. The proportion of resistant strains to levofloxacin and moxifloxacin was 36.8% and 38.0%, respectively, the pathogen showed high cross-resistance (97%) to these drugs. The proportion of strains resistant to bedaquiline, delamanid, and linezolid was low: 1.2%, 4.7%, and 3.5%, respectively. 33.9% of strains were pre-XDR and 4.1% of all multidrug-resistant (MDR) strains were XDR.

Conclusion. We determined high levels of resistance to fluoroquinolones, while bedaquiline, delamanid, and linezolid retain high activity against MDR MTB strains. Systematic monitoring of resistance to anti-TB drugs of circulating MTB strains' is essential for the timely detection and prevention of their potential spreading.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance, bedaquiline, delamanid, linezolid, fluoroquinolones

For citations: Peretokina I.V., Mikhailova Yu.D., Krylova L.Yu., Makarova M.V., Nosova E.Yu., Filippov A.V., Safonova S.G. (2026) Detection of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to bedaquiline, delamanid, linezolid, and fluoroquinolones in the practice of a centralized bacteriological laboratory in Moscow. *Tuberculosis and socially significant diseases*. – Vol. 14, № 1. – pp. 19–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2026-14-1-19-28>

Введение

Повсеместно отмечается нарастание лекарственной устойчивости возбудителей распространенных инфекционных заболеваний, что является неизбежным следствием широкого применения противомикробных препаратов. Данная проблема серьезным образом затрагивает и современную фтизиатрию. Уникальная биология возбудителя туберкулеза в сочетании с объективными сложностями длительной химиотерапии заболевания сделали *M. tuberculosis* (МБТ) одной из доминирующих бактерий по способности развивать устойчивость к лекарственным препаратам. Так, МБТ с устойчивостью к рифампицину – одному из основных противотуберкулезных препаратов (ПТП) первого ряда – вошла в группу особо приоритетных лекарственно-устойчивых бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека [14].

Согласно данным, представленным в отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2024 году в мире около 1,5 миллиона человек заболели туберкулезом с одновременной устойчивостью возбудителя как минимум к двум основным ПТП – изониазиду и рифампицину (множественной лекарственной устойчивостью, МЛУ) или только к рифампицину. На четыре страны приходилось более половины от общего числа людей, у которых, по оценкам, в 2024 году развился туберкулез с МЛУ: Индия (32% от общего числа случаев в мире), Китай (7,1%), Филиппины (7,1%) и Российская Федерация (6,7%). В глобальном масштабе предполагаемая доля новых случаев туберкулеза с МЛУ возбудителя снизилась с 4,7% в 2015 году до 3,2% в 2024 году; предполагаемая доля случаев МЛУ-ТБ, ранее получавших лечение, снизилась с 19% в 2015 году до 16% в 2024 году [19].

В нашей стране на фоне снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза доля впервые выявленных больных с МЛУ возбудителя за 16 лет увеличилась в 2,3 раза и составила

32,8% в 2023 году по сравнению с 14% в 2008 году [8] (по другим данным, в 2008 году доля была 10,7% [4]).

Лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, как правило, более длительное и дорогостоящее. Основу режимов химиотерапии у них составляют сравнительно новые ПТП – бедаквилин и деламаид, перепрофилированные антибактериальные препараты – линезолид и фторхинолоны последних поколений (левофлоксацин и моксифлоксацин), а также давно применяемые во фтизиатрической практике – циклосерин и теризидон, в отношении которых устойчивость развивается крайне медленно и редко [3]. В связи с этим результаты определения чувствительности возбудителя к этим препаратам чрезвычайно ценны. Кроме того, штаммы МБТ с МЛУ, у которых выявлена устойчивость к фторхинолонам, считают штаммами с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ), а дополнительная устойчивость к бедаквилину и/или линезолиду, помимо МЛУ и устойчивости к фторхинолонам, является основанием для определения широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ), что требует изменения подходов в формировании режимов химиотерапии и организации лечения. Кроме того, своевременное выявление этих видов устойчивости возбудителя имеет важное эпидемиологическое значение.

В повседневной практике микробиологических лабораторий противотуберкулезной службы устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину и препаратам группы фторхинолонов достаточно точно выявляют тест-системами на основе ПЦР в реальном времени или с помощью технологии гибридизации на биочипах в течение двух дней с момента получения диагностического материала или культуры возбудителя. Напротив, определение молекулярно-генетическими методами мутаций, ответственных за резистентность к бедаквилину, деламаиду, линезолиду, циклосерину и теризидону, на сегодняшний день невозможно из-за отсутствия сертифицированных коммерческих тест-систем. В максимально короткие

сроки получить результат чувствительности МБТ одновременно ко всем препаратам, кроме циклосерина и теризидона, возможно в жидкой питательной среде с использованием автоматизированной системы Bactec™ MGIT™ 960 (Bactec MGIT, Becton Dickinson and Co., США). Необходимость тестирования чувствительности к этим препаратам отражена в клинических рекомендациях Российского общества фтизиатров и Ассоциации фтизиатров [3].

Цель исследования

Проанализировать результаты культурального определения чувствительности клинических штаммов МБТ, обладающих МЛУ, к бедаквилину, деламаниду, линезолиду, левофлоксацину и моксифлоксацину в условиях централизованной бактериологической лаборатории, а также оценить частоту выявления возбудителя с пре-ШЛУ и ШЛУ.

Материалы и методы исследования

Алгоритм ускоренной бактериологической диагностики туберкулеза в централизованной бактериологической лаборатории (ЦБЛ), действующей на базе Клиники № 1 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», включает следующие этапы исследования мокроты и другого диагностического материала (чаще всего трехкратное при первичном обследовании и двукратное при контроле лечения): люминесцентную микроскопию мазка из осадка, обработанного детергентами, одновременный посев на жидкую питательную среду Миддлбура 7Н9 в автоматизированной системе Bactec MGIT и на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена, первичную идентификацию выделенных кислотоустойчивых микобактерий, определение в системе Bactec MGIT чувствительности культур МБТ к основным ПТП (стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол, пипразинамид) и при выявлении устойчивости к изониазиду и/или рифампицину – к резервным ПТП (левофлоксацин, моксифлоксацин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, парааминосалициловая кислота (ПАК), бедаквилин, деламанид, линезолид). Также в ЦБЛ проводят молекулярно-генетические исследования на определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью МБТ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, фторхинолонам и аминогликозидам методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией на биочипах [1], но эти результаты в настоящей статье не анализируются.

С сентября 2024 года в лаборатории проводится одновременное культуральное определение чувствительности ко всем вышеперечисленным препаратам. В данной работе ретроспективно проанализированы результаты, полученные в течение одного года (13.09.2024 – 13.09.2025) только для ПТП, составляющих основу противотуберкулезной химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ возбудителя (бедаквилин,

деламанид, линезолид, левофлоксацин, моксифлоксацин) и устойчивость к которым является отличительным признаком пре-ШЛУ и ШЛУ. Анализ результатов определения чувствительности к другим ПТП в данной работе не приводится из-за использования в части случаев другого культурального метода и чтобы не усложнять материал.

Бактериальные штаммы. Всего в течение года чувствительность к бедаквилину, деламаниду, линезолиду, левофлоксацину и моксифлоксацину изучена в отношении 237 клинических штаммов МБТ с МЛУ или устойчивостью к изониазиду и сохраненной чувствительностью к рифампицину, независимо от устойчивости к другим ПТП первого ряда. За этот период не было выявлено ни одного штамма, одновременно устойчивого к рифампицину и чувствительного к изониазиду.

Для обеспечения статистической независимости данных из общего количества штаммов в анализ включили результаты, полученные в отношении первично выделенной культуры с МЛУ из диагностического материала от каждого больного. Таким образом, всего в исследование включен 171 клинический изолят от 171 больного с установленным диагнозом активного туберкулеза. Все культуры были выделены из различного диагностического материала: мокроты в 137 случаях, трахеобронхиального аспирата – в 15, промывных вод бронхов – в 14, жидкости бронхоальвеолярного лаважа – в одном, биоптата бронхолегочной ткани – в трех, пунктата – в одном.

Характеристики больных, от которых был получен материал. Среди больных преобладали мужчины – 136 чел. (79,5%; 95%ДИ: 72,8-84,9), женщин было всего 35 чел. (20,5%; 95%ДИ: 15,1-27,2). Среди возрастных групп преобладали лица в возрасте до 50 лет – 164 чел. (95,9%; 95%ДИ: 91,6-98,2); включены всего 7 человек в возрасте 60 лет и старше (4,1%; 95%ДИ: 1,8-8,4), средний возраст больных составил 40,6 года (медиана 40,0 лет).

Постоянных жителей Москвы среди пациентов было менее половины – 78 чел. (45,6%; 95%ДИ: 38,3-53,1); вторыми по численности были пациенты из других регионов России, всего 40 чел. (23,4%; 95%ДИ: 17,7-30,3). Кроме того, значительной была доля лиц БОМЖ – 30 чел. (17,5%; 95%ДИ: 12,53-24,0), остальные были гражданами иностранных государств.

У большинства больных был диагностирован инфильтративный или диссеминированный туберкулез: 103 чел. (60,2%; 95%ДИ: 52,8-67,3) и 40 чел. (23,4%; 95%ДИ: 17,7-30,3) соответственно, у 73,4% (95%ДИ: 65,6-80,7) из них имелись сформированные туберкулезные полости. В 11 случаях диагностирована казеозная пневмония (6,4%; 95%ДИ: 3,5-10,1); по 6 чел. страдали фиброзно-кавернозным и цирротическим туберкулезом. Туберкулема легкого и очаговый туберкулез установлены в трех и двух случаях соответственно.

Из сопутствующих заболеваний самым частым была хроническая обструктивная болезнь легких – 47 чел. (27,5%;

95%ДИ: 21,3-34,6); заболевания печени, включая вирусный гепатит С, имели 38 чел. (22,2%; 95%ДИ: 16,6-29,1). Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции установлено у 35 чел. (20,5%; 95%ДИ: 15,1-27,2).

Ранее не получали лечение препаратами резерва 116 чел. (67,8%; 95%ДИ: 60,5-74,4), в том числе 94 чел. (55,0%; 95%ДИ: 47,5-62,2) вообще не получали противотуберкулезного лечения или получали ПТП первого ряда в течение не более одного месяца.

Субстанции препаратов, растворители и разбавители.

Коммерческие наборы лиофилизированных препаратов для проведения тестов на чувствительность к ПТП второго ряда в настоящее время отсутствуют (в отличие от ПТП первого ряда), в связи с чем необходима самостоятельная подготовка растворов лекарственных препаратов врачами-бактериологами или биологами. Для приготовления необходимых растворов использовали чистые субстанции левофлоксацина, моксифлоксацина и линезолида с активностью 100% (Nanjing Pars Biochem Co., Ltd., Китай), субстанцию бедаквилина фумарата с содержанием активного вещества 82,72% (Janssen Pharmaceutica NV, Бельгия), чистую субстанцию деламанида с активностью 100% (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Япония). Навески левофлоксацина и моксифлоксацина растворяли в стерильной дистиллированной воде, линезолида и деламанида – в химически чистом диметилсульфоксиде (ДМСО), бедаквилина – в ДМСО или 95% этаноле. Последующие разведения препаратов проводили с использованием для фторхинолонов и линезолида стерильной дистиллированной воды, деламанида – ДМСО, бедаквилина – ДМСО или водно-спиртового раствора. Рабочие растворы препаратов хранили в морозильной камере при температуре ниже -20 °С в течение 6 месяцев. Непосредственно перед исследованием аликвоты растворов размораживали при комнатной температуре и использовали однократно.

Определение лекарственной чувствительности. Исследования проведены модифицированным методом пропорций в жидкой питательной среде Миддлбука 7Н9 в автоматизированной системе Bactec MGIT в повседневной практике ЦБЛ в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя [16]. Во все пробирки MGIT добавляли по 0,8 мл ростовой добавки OADC (oleic acid, albumin, dextrose, catalase; Becton Dickinson and Co., США). В опытные пробирки вносили по 0,1 мл соответствующего раствора препарата, а в контрольные в том же количестве в зависимости от разбавителя либо стерильную дистиллированную воду, либо ДМСО или водно-спиртовой раствор. Исследовали чистые жидкие культуры, полученные после пересева первичной жидкой или плотной культуры, и в количестве 0,5 мл засеивали в опытные пробирки MGIT со средой, содержащей препарат в тестируемых концентрациях, а разведение 1:100 – в контрольные пробирки без препарата

в том же объеме. Пробирки инкубировали в анализаторе до 13 дней. Результаты теста интерпретировали вручную после распечатки протокола исследования.

В качестве контроля служили аналогичные исследования с теми же концентрациями препаратов и условиями с применением контрольного штамма *M. tuberculosis H37Rv*.

Критерии оценки чувствительности. Для разделения штаммов на чувствительные и устойчивые в отношении каждого препарата применяли критическую концентрацию (КК), которой согласно определению ВОЗ является наименьшая концентрация ПТП, подавляющая рост 99% фенотипически «диких» штаммов комплекса МБТ в исследовании *in vitro* [18].

Низкий уровень устойчивости возбудителя оценивали только в отношении моксифлоксацина при использовании КК и клинической пограничной концентрации (КПК), которая также позволяла отделить штаммы с вероятным ответом на лечение от тех, которые, вероятнее всего, не будут реагировать на лечение [18].

Для выявления штаммов со сниженной чувствительностью к бедаквилину в исследовательских целях, кроме КК, применяли концентрацию, эквивалентную эпидемиологическому пороговому значению (ECOFF – epidemiological cut-off), которое ранее было установлено в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» [7]. В соответствии с определением ВОЗ ECOFF – это наибольшее значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК), полученное в отношении репрезентативной выборки штаммов комплекса МБТ (обычно включающей 99% фенотипически «диких» штаммов). Данное значение позволяет разграничить штаммы «дикого типа» (не имеющие приобретенных механизмов резистентности) и штаммы с мутациями, приводящими к устойчивости.

Значения тестируемых концентраций представлены в таблице 1.

Статистическая обработка. Собранный материал подвергали систематизации и анализу при помощи программы Excel (Microsoft Office). Для статистической обработки результатов применяли программное обеспечение EpiInfo версии 7.1.4.0, рассчитывали 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ).

Результаты исследования

Проанализированы результаты определения чувствительности клинических штаммов МБТ с МЛУ к бедаквилину, деламаниду, линезолиду, левофлоксацину и моксифлоксацину (таблица 2).

Из приведенных в таблице 2 данных следует, что из пяти препаратов наименее активными были препараты группы фторхинолонов: доля устойчивых штаммов к левофлоксацину составила 36,8% (63/171), к моксифлоксацину – 38,0% (65/171)

Таблица 1. Концентрации, используемые для определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* в автоматизированной системе Bactec MGIT

Table 1. Concentrations used to determine the drug sensitivity of *M. tuberculosis* in the automated Bactec MGIT system

Препарат Medication	Тестируемые концентрации (мкг/мл) Test concentrations (µg/ml)		
	Критическая Critical	Клиническая пограничная Clinical borderline	Эпидемиологическая пороговая Epidemiologica threshold
Бедаквилин Bedaquiline	1,0	–	0,25
Деламанид Delamanide	0,06	–	–
Линезолид Linezolid	1,0	–	–
Левифлоксацин Levofloxacin	1,0	–	–
Моксифлоксацин Moxifloxacin	0,25	1,0	–

Примечание:

значения критической концентрации и клинической пограничной концентрации соответствуют значениям, которые рекомендуют эксперты ВОЗ [19]; значение эпидемиологической пороговой концентрации установлено в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» [7].

Note:
the values of critical concentration and clinical boundary concentration correspond to the values recommended by WHO experts [19];
the value of the epidemiological threshold concentration is established in the GBUZ «MNPC of the fight against tuberculosis DZM» [7].

при использовании КК 1,0 и 0,25 мкг/мл соответственно. Выявлена перекрестная устойчивость возбудителя к левофлоксацину и моксифлоксацину, что обусловлено наличием общих механизмов резистентности: устойчивость к моксифлоксацину в 97% случаев (63 из 65) сопровождалась устойчивостью к левофлоксацину. Среди 65 штаммов с устойчивостью к КК моксифлоксацина 23 (35,4%) штамма были устойчивы также к КПК препарата (обладали высоким уровнем устойчивости); 42 (64,6%) штамма проявили чувствительность к КПК и имели низкий уровень устойчивости к моксифлоксацину.

При использовании КК устойчивость к бедаквилину, деламаниду и линезолиду наблюдалась редко и составила 1,2% (2/170), 4,7% (8/170) и 3,5% (6/171) соответственно. При тестировании к эпидемиологической пороговой концентрации (0,25 мкг/мл) три из пяти изолятов обладали сниженной чувствительностью к бедаквилину, а их доля от общего количества изученных штаммов составила 1,8% (3/170).

Результаты определения чувствительности МБТ к бедаквилину и деламаниду у одного изолята получить не удалось из-за контаминации нетуберкулезными микобактериями.

Анализ результатов культурального исследования выявил комбинации препаратов, к которым штаммы МБТ с МЛУ были устойчивы (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, больше половины штаммов МБТ с МЛУ (104/171; 60,8%) обладали чувствительностью к препаратам группы фторхинолонов, деламаниду, линезолиду и бедаквилину. В общей сложности 39,2% штаммов (67/171; 95%ДИ: 32,18-46,66) были устойчивы как минимум к одному из пяти

изученных ПТП. Чаще всего встречались комбинации с препаратами группы фторхинолонов, что естественным образом обусловлено значительной долей устойчивых изолятов к левофлоксацину и моксифлоксацину в исследуемой популяции МБТ. Поскольку устойчивость к бедаквилину, деламаниду и линезолиду наблюдалась в единичных случаях, то и случаи сочетанной резистентности между этими препаратами были редкостью или не встречались вообще; ни одного штамма с устойчивостью одновременно к бедаквилину и деламаниду обнаружено не было.

На основе анализа всех комбинаций ПТП, к которым наблюдалась устойчивость клинических штаммов МБТ, были выделены изоляты с МЛУ (106; 62%), с пре-ШЛУ (58; 33,9%) и с ШЛУ (7; 4,1%).

Обсуждение

В ЦБЛ ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» культуральные исследования с помощью автоматизированной системы Bactec MGIT проводились с 1998 года. На первом этапе определение лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза осуществлялось в экспериментальном режиме параллельно со стандартным методом абсолютных концентраций на плотной яичной питательной среде Левенштейна – Йенсена и только в отношении ПТП первого ряда. По мере накопления данных и отработки методики, технология была интегрирована в повседневную лабораторную диагностику, что позволило сократить сроки выдачи результатов. В дальнейшем после введения рекомендаций ВОЗ по КК ПТП второго

Таблица 2. Результаты определения лекарственной чувствительности клинических штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью

Table 2. Results of determination of drug sensitivity of *M. tuberculosis* clinical strains with multiple drug resistance

Препарат и тестируемая концентрация в мкг/мл The drug and the tested concentration in µg/ml	Результат теста Test result	Количество штаммов Number of strains		95%ДИ 95%CI
		абс. • abs.	%	
Бедаквилин (0,25) Bedaquiline (0,25)	Чувствительные • Sensitive	165	97,1	93,11-98,93
	Устойчивые • Resistant	5	2,9	1,07-6,89
	Всего • Total	170	100,0	
Бедаквилин (1,0) Bedaquiline (1,0)	Чувствительные • Sensitive	168	98,8	95,54-99,95
	Устойчивые • Resistant	2	1,2	0,05-4,46
	Всего • Total	170	100,0	
Деламанид (0,06) Delamanide (0,06)	Чувствительные • Sensitive	162	95,3	90,84-97,74
	Устойчивые • Resistant	8	4,7	2,26-9,16
	Всего • Total	170	100,0	
Линезолид (1,0) Linezolid (1,0)	Чувствительные • Sensitive	165	96,5	92,39-98,55
	Устойчивые • Resistant	6	3,5	1,45-7,61
	Всего • Total	171	100,0	
Левифлоксацин (1,0) Levofloxacin (1,0)	Чувствительные • Sensitive	108	63,2	55,71-70,03
	Устойчивые • Resistant	63	36,8	29,97-44,29
	Всего • Total	171	100,0	
Моксифлоксацин (0,25) Moxifloxacin (0,25)	Чувствительные • Sensitive	106	62,0	54,52-68,93
	Устойчивые • Resistant	65	38,0	31,07-45,48
	Всего • Total	171	100,0	
Моксифлоксацин (1,0) Moxifloxacin (1,0)	Чувствительные • Sensitive	148	86,5	80,56-90,93
	Устойчивые • Resistant	23	13,5	9,07-19,44
	Всего • Total	171	100,0	

Примечание:

абс. – абсолютное значение; 95%ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Note:

abs. is the absolute value; 95%CI – 95% confidence interval.

ряда [17], чувствительность стали определять к более широкому спектру препаратов.

В настоящее время в столице продолжается эффективная работа по выявлению и организации лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя. Основу противотуберкулезной химиотерапии больных с этой формой составляют ПТП второго ряда – бедаквилин, деламанид, линезолид и фторхинолоны последних поколений, однако вероятность скорейшего выздоровления больных во многом зависит от степени и скорости формирования устойчивости МБТ к ним, поэтому выявление устойчивости в короткие сроки крайне необходимо.

Во фтизиатрической практике фторхинолоны нашли свое применение в 1980-х годах. На современном этапе фторхинолоны последних поколений – левофлоксацин (третьего поколения) и моксифлоксацин (четвертого поколения) явля-

ются одними из ключевых препаратов в схемах лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Проведенный анализ лекарственной чувствительности за годовой период позволил установить, что около 1/3 протестированных штаммов обладали устойчивостью к левофлоксацину и моксифлоксацину, что могло негативно отразиться на лечении больных.

С 2014 года эксперты ВОЗ рекомендуют определять чувствительность возбудителя туберкулеза к моксифлоксацину в системе Bactec MGIT с использованием двух концентраций – критической и клинической пограничной, значения которых в 2018 году были пересмотрены и снижены вдвое [17,18]. Эти пересмотренные концентрации актуальны и на сегодняшний день. Если главная цель использования КК 0,25 мкг/мл – не пропустить начинающуюся устойчивость, то КПК 1,0 мкг/мл служит для оценки возможности преодоления устойчивости с помощью высоких доз моксифлоксацина.

Таблица 3. Лекарственная устойчивость клинических штаммов *M. tuberculosis*

Table 3. Drug resistance of *M. tuberculosis* clinical strains

Виды лекарственной устойчивости и комбинации препаратов Types of drug resistance and drug combinations		Количество штаммов и 95%ДИ Number of strains and 95%CI					
		абс. abs.	%	95%ДИ 95%CI	абс. abs.	%	95%ДИ 95%CI
МЛУ MDR	МЛУ+чувствительность к другим препаратам MDR+sensitivity to other drugs	104	60,8	53,34-67,82	106	62,0	54,52-68,93
	МЛУ+DLM • MDR+DLM	2	1,2	0,05-4,44			
Пре-ШЛУ pre-XDR	МЛУ+FQ • MDR+FQ	55	32,2	25,61-39,50	58	33,9	27,24-41,31
	МЛУ+FQ+DLM • MDR+FQ+DLM	3	1,8	0,36-5,27			
ШЛУ XDR	МЛУ+FQ+LZD • MDR+FQ+LZD	2	1,2	0,05-4,44	7	4,1	1,84-8,36
	МЛУ+FQ+BQ • MDR+FQ+BQ	1	0,6	-0,23-3,57			
	МЛУ+FQ+LZD+BQ • MDR+FQ+LZD+BQ	1	0,6	-0,23-3,57			
	МЛУ+FQ+DLM+LZD • MDR+FQ+DLM+LZD	3	1,8	0,36-5,27			
Всего • Total		171	100		171	100	

Примечание:

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; пре-ШЛУ – предширокая лекарственная устойчивость;

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость;

FQ – фторхинолон (левофлоксацин или моксифлоксацин), DLM – деламанид, LZD – линезолид, BDQ – бедаквилин;

абс. – абсолютное значение; 95%ДИ – 95%-ный доверительный интервал;

критерием оценки устойчивости являлись критические концентрации препаратов.

Note:

MDR – multiple drug resistance; pre-XDR – wide drug resistance; XDR – broad drug resistance;

FQ – fluoroquinolone (levofloxacin or moxifloxacin), DLM – delamanide, LZD – linezolid, BDQ – bedaquiline;

abs. – absolute value; 95%CI – 95% confidence interval;

the criterion for assessing resistance was the critical concentrations of drugs.

В отличие от КК, КПК, как правило, определяют по корреляции с имеющимися данными клинического опыта, распределениями МИК, данными генетических маркеров, фармакокинетических и фармакодинамических показателей, учитывая дозу препарата. Клиническая пограничная концентрация не применима для мониторинга лекарственной устойчивости.

Настоящий анализ клинической лабораторной практики показал, что около 2/3 (42/65) штаммов обладали низким уровнем устойчивости к моксифлоксацину, т.е. были чувствительны к КПК и устойчивы к КК. В таком случае лечение моксифлоксацином потенциально возможно в высоких дозах в составе индивидуализированных режимов, но требует осторожности и, желательно, подтверждения методом серийных микроразведений с определением МИК.

В отличие от моксифлоксацина, для которого КПК установлен на уровне 1 мкг/мл, для левофлоксацина данный показатель не определен. Однако ввиду близости их фармакологических свойств результаты чувствительности микобактерий туберкулеза к моксифлоксацину могут быть интерполированы на левофлоксацин. Поэтому штамм с низким уровнем устойчивости к моксифлоксацину с большой вероятностью будет проявлять такой же уровень устойчивости и к левофлоксацину.

Также исследование позволило выявить практически полную перекрестную устойчивость (97%) между левофлокса-

цином и моксифлоксацином. Это подтверждает высокую степень генетической общности механизмов резистентности к фторхинолонам и указывает на то, что устойчивость к одному из препаратов с высокой долей вероятности будет сопровождаться неэффективностью другого. Общая же согласованность результатов, учитывающая как резистентные, так и чувствительные изоляты, составила 98,8%. Хотя КК левофлоксацина и моксифлоксацина разные, что связано с их активностью, итоговый результат исследования в подавляющем большинстве случаев остается идентичным. В связи с этим проведение теста на чувствительность одновременно к обоим фторхинолонам большого значения не имеет.

Многие исследования показывают высокую степень совпадения результатов чувствительности между препаратами группы фторхинолонов [9, 12, 13]. Вместе с тем необходимо принимать во внимание, что данный показатель зависит от используемых КК, которые экспертами ВОЗ были пересмотрены или вновь установлены в течение 2008–2018 годов. [17, 18].

В Российской Федерации для лечения взрослых больных туберкулезом в составе комбинированных схем лечения бедаквилин применяют с 2014 года, а деламанид – с 2020 года. С 2018 года ВОЗ рекомендует временные значения КК бедаквилина и деламанида, которые будут пересматриваться и уточняться.

На сегодняшний день доля штаммов МБТ, устойчивых к данным препаратам, в мире крайне мала, что, вероятно, объясняется отсутствием длительной селективной нагрузки ввиду недавнего введения препаратов в схемы химиотерапии [3, 10, 13, 20]. Проведенный нами анализ также выявил незначительную долю резистентных штаммов к бедаквилину (1,2%) и деламаниду (4,7%), циркулирующих в популяции в Москве.

На момент начала применения бедаквилина в схемах химиотерапии в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» официально утвержденное значение КК отсутствовало, поэтому оценку чувствительности МБТ к препарату осуществляли по МИК. Первоначально в качестве оценочного критерия применяли пограничное значение, основанное на ECOFF, на уровне 0,25 мкг/мл для тестирования в автоматизированной системе Bactec MGIT [7]. На тот момент для приготовления основного раствора в качестве растворителя субстанции использовали этанол, что соответствовало инструкции фирмы-производителя. Применение ДМСО не предусматривалось. Позже, когда КК бедаквилина 1,0 мкг/мл была утверждена и рекомендована ВОЗ [18], в исследовательских целях тестирование чувствительности в ЦБЛ продолжили с использованием двух концентраций – критической 1,0 мкг/мл и эпидемиологической пороговой 0,25 мкг/мл (упрощенный вариант без определения МИК) и, соответственно, с применением разных растворителей субстанции. Тестирование в двух концентрациях позволило выявлять штаммы с пониженной чувствительностью, т.е. те, которые еще не попали в категорию резистентных, но уже утратили признаки «дикого типа». В нашем исследовании таких штаммов оказалось 3 (1,8%). Например, в исследовании I. Kalalahti и соавт. (2018) было показано, что для МИК ципрофлоксацина даже незначительное превышение порогового значения (ECOFF) в отношении *Escherichia coli* может нести клинические риски [11]. Поэтому выявление штаммов, одновременно устойчивых к 0,25 мкг/мл бедаквилина и чувствительных к 1,0 мкг/мл, позволяет поставить вопрос о наличии сниженной чувствительности. В то же время наличие устойчивости к концентрации 0,25 мкг/мл, эквивалентной ECOFF, дает возможность предположить, что рекомендуемая КК бедаквилина 1,0 мкг/мл, вероятно, завышена.

В повседневной практике микробиологических лабораторий в отношении штаммов с чувствительностью к ПТП первого ряда проводить тестирование чувствительности к препаратам второго ряда считается нецелесообразным. Практическое подтверждение было показано в предыдущем нашем исследовании [1]. Тем не менее с появлением в клинической практике деламанида применимость такого подхода снизилась. Сообщалось о наличии устойчивости к деламаниду у штаммов МБТ с сохраненной чувствительностью к ПТП первого ряда [5] или у штаммов без МЛУ [10]. В связи с этим в случае включения этого препарата в схемы лечения лекарственно-чувствитель-

ного или изониазид-устойчивого туберкулеза необходимость в тестировании чувствительности к деламаниду резко увеличивается.

Несмотря на продолжительное использование в клинической практике линезолида, сохраняется высокая активность этого препарата с долей чувствительных штаммов 96,5%. Значение КК 1,0 мкг/мл не изменялось с 2014 года, а проведенный нами в другом исследовании сравнительный анализ продемонстрировал высокую степень согласованности между результатами определения чувствительности к линезолиду в системе Bactec MGIT и методом серийных микроразведений [6].

Согласно данному анализу, можно также заключить, что в последнее время в популяции возбудителя, циркулирующего в Москве, устойчивость к рифампицину является надежным маркером МЛУ и может говорить о зрелости эпидемиологического процесса и особенностях генотипического состава бактерии. Поэтому изучение молекулярно-эпидемиологических характеристик микобактериальной популяции крайне востребовано и необходимо.

Заключение

Проведен анализ результатов определения лекарственной чувствительности клинических штаммов МБТ с помощью автоматизированной системы Bactec MGIT в условиях повседневной практики ЦБЛ. Исследование показало отсутствие клинических штаммов МБТ с устойчивостью к рифампицину при сохраненной чувствительности к изониазиду. Это позволяет сделать вывод, что в Москве устойчивость к рифампицину является надежным маркером МЛУ.

Также среди штаммов МБТ с МЛУ, циркулирующих в столице, наблюдается высокий уровень резистентности к фторхинолонам; доля устойчивых штаммов к левофлоксацину составила 36,8%, а к моксифлоксацину – 38,0%, что определило и высокую долю (33,9%) штаммов с пре-ШЛУ (внутри группы штаммов с МЛУ).

Исследование подтвердило высокую степень перекрестной устойчивости (97%) между левофлоксацином и моксифлоксацином, что необходимо учитывать в клинической практике.

Определение чувствительности возбудителя туберкулеза к моксифлоксацину с использованием двух концентраций (критической и клинической пограничной) позволяет не просто констатировать устойчивость, но и обосновывать возможность применения высоких доз препарата. Около 2/3 устойчивых к КК изолятов сохраняли чувствительность к КПК. Это дает важную информацию для индивидуализации химиотерапии.

Подавляющее большинство изученных штаммов МБТ с МЛУ сохраняли чувствительность к бедаквилину, деламаниду и линезолиду: устойчивость к бедаквилину выявлена лишь у 1,2%, к деламаниду – у 4,7%, а к линезолиду – у 3,5% штаммов. Это свидетельствует о том, что в настоящее время

данные препараты сохраняют высокий потенциал эффективности в отношении штаммов с МЛУ (доля штаммов с ШЛУ была невысокой и составила 4,1%, внутри группы штаммов с МЛУ).

Определение чувствительности к бедаквилину с использованием двух концентраций (эпидемиологической и критической) позволило выявить 1,8% штаммов, которые уже утратили признаки «дикого типа», но еще не классифицируются как резистентные по официальному критерию. Это важно для раннего выявления формирующейся резистентности.

Необходим систематический мониторинг за резистентностью циркулирующих штаммов МБТ к сравнительно новым ПТП – бедаквилину и деламамиду и перепрофилированным антибактериальным препаратам – фторхинолонам и линезолиду, а также к другим ПТП, применяемым в лечении больных туберкулезом, для своевременного обнаружения потенциальных угроз и предотвращения их распространения.

Литература

1. Белиловский Е.М., Михайлова Ю.Д., Темлякова А.О. и др. Результаты пилотного исследования распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя в городе Москве // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2019. – № 3. – С. 4–12.
2. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. и др. 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.
3. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» / Утв. Минздравом России. – 2026.
[Электронный ресурс] https://medaccreditation.online/klinicheskiye_rekomendatsii/tuberkulez-u-vzroslykh_16_4_4
4. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и организация противотуберкулезной помощи населению Москвы (2008 г.). – М.: МНПЦБТ, 2009. – 149 с.
5. Михайлова Ю.Д., Макарова М.В., Крылова Л.Ю. и др. Изучение чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к деламамиду с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2024. – Т.12. – №12. – С. 25–35.
6. Михайлова Ю.Д., Макарова М.В., Кудлай Д.А. и др. Количественная оценка чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к линезолиду // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2019. – № 1. – С. 19–24.
7. Перетоккина И.В., Крылова Л.Ю., Сафонова С.Г. и др. Определение пограничного значения минимальной ингибирующей концентрации бедаквилина в отношении чувствительных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* на разных питательных средах // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2018. – № 3. – С. 32–35.
8. Эпидемиология, профилактика и лечение туберкулеза в г. Москве, 2023 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – Воронеж: ООО «Славяночка», 2025. – 336 с.
9. Devasia R.A., Blackman A., May C. et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: an assessment of MGIT 960, MODS and nitrate reductase assay and fluoroquinolone cross-resistance // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 63, № 6. – P. 1173–1178. doi: 10.1093/jac/dkp096
10. He W., Liu C., Liu D. et al. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to bedaquiline and delamanid in China // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2021. – Vol. 26. – P. 241–248. doi: 10.1016/j.jgar.2021.06.007
11. Kalalahti I., Huotari K., Lahdensuo K. et al. Rectal *E. coli* above ciprofloxacin ECOFF associate with infectious complications following prostate biopsy // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 37, № 6. – P. 1055–1060. doi: 10.1007/s10096-018-3217-7
12. Mamatha H.G., Shanthi V. Baseline resistance and cross-resistance among fluoroquinolones in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates at a national reference laboratory in India // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2018. – Vol. 12. – P. 5–10. doi: 10.1016/j.jgar.2017.08.014
13. Pang Y., Zong Z., Huo F. et al. In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – Vol. 61, № 10. – P. e00900–17. doi: 10.1128/AAC.00900–17
14. Sati H., Carrara E., Savoldi A. et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: a prioritization study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance // *Lancet Infect. Dis.* – 2025. – Vol. 25, № 9. – P. 1033–1043. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00118-5.
15. Siddiqi S., Rusch-Gerdes S., Alexander H. et al. MGIT procedure manual for BACTEC™ MGIT™ 960 TB System (Also applicable for manual MGIT) *Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) culture and drug susceptibility demonstration projects*. – 2006. – 74 с.
16. World Health Organization (2008). Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs // WHO/HTM/TB/2008.392. – Geneva, 2008.
17. World Health Organization (2014). Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Chapter 3. Laboratory // Geneva: WHO, 2014. – P. 39–60.
18. World Health Organization (2018). Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis / WHO/CDS/TB/2018.5. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – Geneva: World Health Organization, 2018.

19. World Health Organization (2025). Global tuberculosis report 2025 /

<https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025>

20. Zheng H., He W., Jiao W. et al. Molecular characterization of multidrug-resistant tuberculosis against levofloxacin, moxifloxacin, bedaquiline, linezolid, clofazimine, and delamanid in southwest of China // BMC Infect. Dis. – 2021. – Vol. 21, №1. – P. 330. doi: 10.1186/s12879-021-06024-8

Об авторах

Перетокина Ирина Витальевна – биолог Централизованной бактериологической лаборатории, научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-70-33

e-mail: iraperetokina@yandex.ru

Михайлова Юлия Дмитриевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (495) 603-30-33

e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

Крылова Людмила Юрьевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-70-33

e-mail: l1959krylova@yandex.ru

Макарова Марина Витальевна – главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (916) 688-98-25

e-mail: makarova75@yandex.ru

Носова Елена Юрьевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (495) 603-30-33

e-mail: rna68@rambler.ru

Филиппов Алексей Вениаминович – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (909) 923-47-34

e-mail: alex.phil.2010@yandex.ru

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (495) 603-30-33

e-mail: safonova.s.g@inbox.ru