



Фармакогенетические маркеры в лечении больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Иванова Д. А.^{1,2}, Юровская Е. И.¹, Галкина К. Ю.¹

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Лечение больных туберкулёзом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя часто осложняется нежелательными реакциями (НР) с вынужденной отменой препаратов, его эффективность далека от целевых показателей и зависит от ряда факторов, в том числе генетических особенностей пациента. Фармакогенетические маркеры МЛУ-ТБ не изучены; ожидается, что их выявление позволит улучшить результаты лечения на основе персонализированного подхода.

Цель. Определить фармакогенетические маркеры, связанные с эффективностью и безопасностью лечения больных туберкулёзом с МЛУ возбудителя.

Методы. В проспективное когортное исследование включено 40 пациентов больных с МЛУ-туберкулёзом без ВИЧ-инфекции, получавших терапию по режимам с включением бедаквилина, линезолида и фторхинолона в 2023–2024 гг. У всех пациентов однократно независимо от сроков терапии осуществляли забор 3–5 мл венозной крови; методом ПЦР в реальном времени определяли наличие однонуклеотидных полиморфизмов генов цитохромов (CYP3A4, CYP3A5), Р-гликопротеина (ABCB1), мембранного АТФ-связывающего кассетного транспортера (ABCG2), транспортера органических анионов (SLCO1B1), отобранных на основе анализа литературы и базы PharmGKB. Оценивали их взаимосвязь с показателями эффективности и безопасности лечения с помощью одномерного анализа, с расчётом отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

Результаты исследования. Определены целевые полиморфизмы: SLCO1B1 (rs4149056 — у 25,8 %, ABCB1 (rs1045642 — у 75,0 %, rs2032582 — 72,2 %, rs1128503 — 77,8 %), ABCG2 (rs2231142 — у 24,3 %), CYP3A4 (rs2740574 — у 8,1 %), CYP3A5 (rs776746 — у 10,8 %). Эффективность лечения по критерию прекращения бактериовыделения составила 89,3 % (95 % ДИ 72,0–97,1 %); частота НР — 70 % (95 % ДИ 54,5–82,0 %), преобладали нейротоксические реакции (у 11 из 40 больных, 27,5 %). Генотипы AA гена CYP3A5 rs776746 и AA гена ABCG2 rs2231142 ассоциировались с минимальной частотой прекращения бактериовыделения: соответственно, у 33 % и 0 % лиц с каждым вариантом по сравнению со 100 % у остальных, $p < 0,01$; ОШ 0,021 (95 % ДИ 0,001–0,77) и 0,083 (95 % ДИ 0,01–0,98). Риск нейротоксических реакций был выше при наличии «дикого» варианта (генотип GG) гена ABCB1 rs2032582 (55,6 % против 16,0 % у больных с аллельными полиморфизмами, $p = 0,034$; ОШ 6,3; 95 % ДИ 1,2–33,3); гастроинтестинальных реакций — при наличии генотипа TT гена ABCB1 rs1128503 (50,0 % против 10,0 %, $p = 0,045$; ОШ = 9,0; 95 % ДИ 1,22–66,2 %).

Закключение. Выявлены полиморфизмы генов CYP3A5 (rs776746, генотип AA) и ABCG2 (rs2231142, генотип AA), связанные с неблагоприятными результатами лечения больных МЛУ-ТБ. Определены генетические предикторы нейротоксических и гастроинтестинальных реакций при лечении больных с МЛУ возбудителя.

Ключевые слова: туберкулёз; множественная лекарственная устойчивость; противотуберкулёзная химиотерапия; персонализированное лечение; фармакогенетические маркеры

Для цитирования:

Иванова Д. А., Юровская Е. И., Галкина К. Ю. Фармакогенетические маркеры в лечении больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):23–29. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-23-29>. EDN: UISFIM.

Поступила: 12.05.2025. **В доработанном виде:** 17.06.2025. **Принята к печати:** 25.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Pharmacogenetic markers in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis

Diana A. Ivanova^{1,2}, Ekaterina I. Yurovskaya¹, Ksenia Yu. Galkina¹

¹ The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Treatment of patients with tuberculosis (TB) with multidrug-resistant (MDR) causative agent is often complicated by adverse reactions (AR) with forced drug discontinuation, its effectiveness is far from the target indicators and depends on a number of factors, including the patient's genetic characteristics. Pharmacogenetic markers of MDR-TB have not been studied; it is expected that their identification will improve the results of treatment based on a personalized approach.

Objective. to determine the pharmacogenetic markers associated with the efficacy and safety of treatment of patients with MDR TB.

Methods. A prospective cohort study included 40 patients with MDR-TB without HIV infection who received therapy with bedaquiline, linezolid, and a fluoroquinolone in 2023–2024. All patients had 3–5 ml of venous blood collected once, regardless of the duration of therapy. Real-time PCR was used to determine the presence of single-nucleotide polymorphisms in the genes for cytochromes (CYP3A4, CYP3A5), P-glycoprotein (ABCB1), the membrane-bound ATP-binding cassette transporter (ABCG2), and the organic anion transporter (SLCO1B1), which were selected based on literature analysis and the PharmGKB database. The relationship between these indicators and the effectiveness and safety of treatment was assessed using univariate analysis, with the calculation of the odds ratio (OR) and its 95 % confidence interval (CI).

The results. Target polymorphisms were identified: SLCO1B1 (rs4149056 — in 25.8 %, ABCB1 (rs1045642 — in 75.0 %, rs2032582 — 72.2 %, rs1128503 — 77.8 %), ABCG2 (rs2231142 — in 24.3 %), CYP3A4 (rs2740574 — in 8.1 %), CYP3A5 (rs776746 — in 10.8 %). The treatment efficacy based on the criterion of cessation of bacteriosis was 89.3 % (95 % CI 72.0–97.1 %); the incidence of adverse events was 70 % (95 % CI 54.5–82.0 %), with neurotoxic reactions prevailing (in 11 of 40 patients, 27.5 %). The AA genotypes of the CYP3A5 rs776746 gene and the AA genotypes of the ABCG2 rs2231142 gene were associated with a minimum frequency of cessation of bacterial shedding: respectively, in 33 % and 0% of individuals with each variant, compared to 100% in the rest, $p < 0.01$; OR 0.021 (95 % CI 0.001–0.77) and 0.083 (95% CI 0.01–0.98). The risk of neurotoxic reactions was higher in the presence of the "wild" variant (genotype GG) of the ABCB1 rs2032582 gene (55.6 % vs. 16.0 % in patients with allelic polymorphisms, $p = 0.034$; OR 6.3; 95 % CI 1.2–33.3); gastrointestinal reactions — in the presence of the TT genotype of the ABCB1 rs1128503 gene (50.0 % vs. 10.0 %, $p = 0.045$; OR=9.0; 95 % CI 1.22–66.2 %).

Conclusion. Polymorphisms of CYP3A5 (rs776746, AA genotype) and ABCG2 (rs2231142, AA genotype) genes were revealed, associated with unfavorable results of treatment of patients with MDR-TB. Genetic predictors of neurotoxic and gastrointestinal reactions during treatment of patients with MDR of the pathogen were determined.

Keywords: tuberculosis; multidrug resistance; anti-tuberculosis chemotherapy; personalized treatment; pharmacogenetic markers

For citations:

Ivanova DA, Yurovskaya EI, Galkina KYu. Pharmacogenetic markers in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):23–29. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-23-29>. EDN: UISFIM.

Received: 12.05.2025. **Revision received:** 17.06.2025. **Accepted:** 25.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Несмотря на значительное улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в мире и Российской Федерации, актуальным остаётся вопрос лечения больных туберкулёзом (ТБ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Показатель эффективности лечения по-прежнему далёк от целевых значений: по данным ВОЗ, для российских больных с преширокой и широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ/ШЛУ) в 2024 году он составил 54 % (при целевом уровне 80 %) [1]. Этот «разрыв» требует масштабных усилий по преодолению проблемы, и одним из направлений является разработка персонализированных стратегий ведения больных с учётом индивидуальных особенностей ответа на лечение [2, 3].

Предполагается, что фармакологический ответ на лечение в равных долях зависит от фенотипических (пол, возраст, масса тела, раса, характер туберкулёзного процесса, особенности питания, сопутствующие заболевания, иммунная дисфункция, межлекарственные взаимодействия) и от генетических факторов, определяющих активность ферментов и транспортёров, участвующих в биотрансформации противотуберкулёзных препаратов, медиаторов иммунного ответа. Выявление этих факторов (полиморфизмов в соответствующих генах) наряду с учётом фенотипических особенностей позволит подобрать оптимальные для пациента схемы и дозировки противотуберкулёзных препаратов (ПТП), улучшив результат лечения при минимальном риске токсических эффектов [4–7].

Состав современных режимов лечения туберкулёза резко отличается в зависимости от наличия МЛУ возбудителя. И если для лекарственно-чувствитель-

ного туберкулёза известен целый ряд потенциальных фармакогенетических маркеров [8–11], в клинической практике используется оценка типа ацетилирования (генотипа N-ацетилтрансферазы 2, ключевого участника метаболизма изониазида), то в отношении пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя биомаркеры не изучены, персонализированная стратегия не разработана.

При поиске генетических полиморфизмов — кандидатов на роль фармакогенетического биомаркера — необходимо учитывать следующие условия: 1) участие кодируемого белка в фармакокинетике препарата (-ов); 2) связь между наличием полиморфизма и клиническим эффектом, риском нежелательных реакций (НР); 3) частота встречаемости в популяции (не менее 1 %); 4) возможность использования для коррекции дозы [5].

В «ядро» современных режимов химиотерапии МЛУ/ШЛУ туберкулёза входят так называемые препараты группы А — бекваклин, линезолид, лево- или моксифлоксацин; коррекция дозы в первую очередь оправдана для линезолида и фторхинолонов. В метаболизме и выведении этих препаратов участвует целый ряд ферментов и транспортёров. Ключевыми из них являются изоформы цитохрома CYP3A4 и CYP3A5, которые участвуют в метаболизме линезолида и бекваклина, и три основных белка транспортёра [12–14]: Р-гликопротеин, АТФ-связывающий каскадный транспортёр G2 и транспортёр органических анионов ОАТР В1 (ген SLCO1B1). Для каждого из этих белков известны кодирующие гены, мутации в которых могут быть связаны с изменением фармакологического ответа. Возможности использования этих сведений в практике врача-фтизиатра для прогнозирования и управления ответом на лечение остаются неизвестными.

Цель исследования / Objective: определить фармакогенетические маркеры, связанные с эффективностью и безопасностью лечения больных туберкулёзом с МЛУ возбудителя.

Методы / Methods

В проспективное когортное исследование включены 40 пациентов больных с МЛУ-, пре-ШЛУ-, ШЛУ-туберкулёзом без ВИЧ-инфекции, зарегистрированных на курс лечения с включением линезолида, фторхинолона и бедаквилина в 2023–2024 гг. в стационарах Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», 24 мужчины (60,0 %) и 16 женщин (40,0 %) в возрасте 19–66 лет (медиана 42 года, интерквартильный размах (ИКР) 32,2–48,0 лет). У 24 больных (60 %) ТБ выявлен впервые. Среди клинических форм преобладал инфильтративный ТБ (57,5 %); доля пациентов с диссеминированным ТБ составила 17,5 %, туберкулёмой лёгкого — 15 %, фиброзно-кавернозным ТБ и казеозной пневмонией — по 5 % (по 2 человека). Полости деструкции в лёгких определены у 29 больных (72,5 %), бактериовыделение на момент старта химиотерапии — у 28 чел. (70 %), при этом МЛУ возбудителя микробиологическими и молекулярно-генетическими методами определена у 23 (73 %) пациентов, пре-ШЛУ — у 7 (17 %), ШЛУ — у 4 человек (10 %). Сопутствующие заболевания имели место у 35 из 40 пациентов (87,5 %), преобладала патология центральной нервной системы (в виде энцефалопатии разного генеза, у 17 чел., 42,5 %), желудочно-кишечного тракта (32,5 %), опорно-двигательного аппарата (30 %), сердечно-сосудистой системы (25 %).

Режим химиотерапии формировали согласно актуальной версии клинических рекомендаций («Туберкулёз у взрослых» [15]) с учётом индивидуального спектра лекарственной чувствительности возбудителя, анамнестических данных о переносимости терапии, спектра и тяжести сопутствующей патологии; все пациенты в составе схемы лечения получали бедаквилин, линезолид и фторхинолоны (моксифлоксацин, или левофлоксацин, или спарфлоксацин), а также другие препараты, рекомендуемые в составе режима (циклосерин или теризидон, деламанид, протионамид, ПАСК, амикацин или капреомицин, карбапенемы). Спектр назначаемых ПТП представлен на рис. 1.

На основе анализа литературы и данных онлайн-базы знаний PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>) определены однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms, SNP) в генах CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, SLCO1B1, ABCG2, связанные с фармакокинетикой основных ПТП для



Рис. 1. Частота назначения различных противотуберкулёзных препаратов у 40 больных туберкулёзом органов дыхания (указана доля больных в %, получавших каждый препарат)

Fig. 1. Frequency of administration of various anti-tuberculosis drugs in 40 patients with respiratory tuberculosis (the percentage of patients who received each drug is indicated)

лечения МЛУ-туберкулёза (см. табл. 1), и доступные для тестирования методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

У всех пациентов однократно, независимо от сроков терапии осуществляли забор 3–5 мл венозной крови для фармакогенетического исследования. Методом ПЦР-РВ с использованием наборов производства ООО «НПФ Синтол» (Россия) определяли наличие целевых SNP генов белков-транспортёров: SLCO1B1 (rs4149056 или T521C), ABCB1 (rs1045642 или C3435T, rs2032582 или G2677T, rs1128503 или C1236T), ABCG2 (rs2231142, C421A), а также ферментов семейства цитохрома CYP3A: CYP3A4 (rs2740574, A/G), CYP3A5 (rs776746, G/A). Срок наблюдения каждого пациента составлял не менее 6 месяцев (у 38 из 40 пациентов соответствовал длительности интенсивной фазы лечения).

Эффективность лечения оценивали по срокам прекращения бактериовыделения, наличию положительной клинико-рентгенологической динамики (закрытия полости распада); безопасность — по данным о частоте и спектре нежелательных реакций, наличии реакций 3–4 степени тяжести по критериям NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версии 5.0 (2017) [16]. Причинно-следственную связь реакции с приёмом определённого препарата в составе режима оценивали с помощью шкалы Наранжо и экспертной оценки. Определяли взаимосвязь показателей эффективности и безопасности с наличием и вариантом исследуемых SNP на основе одномерного анализа, с использованием критерия χ^2 , точного критерия Фишера, расчёта отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Статистическую обработку данных проводили в среде IBM SPSS Statistics, версия 25.0.

Результаты / Results

Интенсивная фаза лечения была успешно завершена с констатацией эффективности проводимой терапии у 37 из 40 пациентов (92,5 %) в сроки 6–9 месяцев; один пациент из трёх оставшихся умер от прогрессирования туберкулёзного процесса, двое продолжают лечение с коррекцией схемы и пролонгированием интенсивной фазы. Прекращение бактериовыделения отмечено у 25 из 28 больных — бактериовыделителей (89,3 %; 95 % ДИ 72,0–97,1 %) на сроках от 4 до 36 недель от начала химиотерапии (медиана 4 недели, ИКР 4–8 недель); полости распада закрылись у 23 из 29 пациентов (79,3 %; 95 % ДИ 61,3–90,5 %).

Нежелательные реакции зарегистрированы у 36 пациентов (70 %; 95 % ДИ 54,5–82,0 %), из них у 62,5 % больных (95 % ДИ 47,0–75,8 %) развились НР 3–4 степени тяжести, требующие отмены как минимум одного ПТП и коррекции схемы лечения. Всего зарегистрировано 50 случаев НР, от одной до шести на одного пациента. Спектр НР представлен на рис. 2.

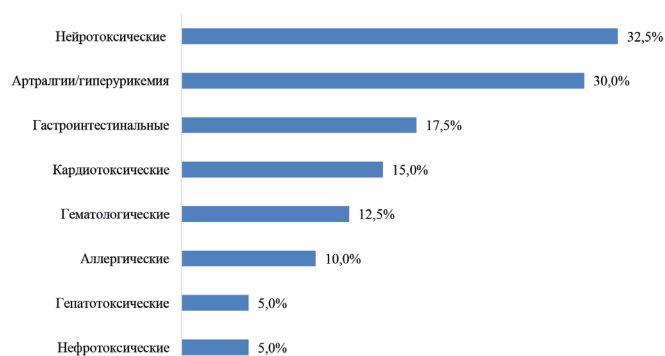


Рис. 2. Спектр нежелательных побочных реакций (указано доля пациентов в % с развившимися реакциями)
Fig. 2. Spectrum of adverse side effects (indicated as the percentage of patients with developed reactions)

Преобладали нейротоксические (у 13 чел., 32,5 %, преимущественно в виде периферической нейропатии)

и гастроинтестинальные реакции (у 7 чел., 17,5 %), артралгии (у 12 чел., 30 %). В равной степени отмечали развитие гематологических и аллергических (по 4 случая, 10 %), а также нефро- и гепатотоксических реакций (по 2 пациента, 5 %). Клинически значимое удлинение интервала QTc (более 500 мсек) отмечено у 4 пациентов (10 %).

Результаты фармакогенетического тестирования (частота выявления различных вариантов исследуемых полиморфизмов) представлены в табл. 1.

Установлено, что частота выявления исследуемых аллельных полиморфизмов варьировала от 8,1 % (для гена CYP3A4) до 77,8 % (для полиморфизма rs1128503 в гене P-гликопротеина). Генотипы с мутацией в обоих аллелях гена (гомозиготной) встречались редко (2,7–19,4 %); предполагалось, что в этом случае фенотип соответствует наиболее значительному нарушению функции кодируемого белка.

Выявлена взаимосвязь показателей эффективности лечения с двумя фармакогенетическими маркерами: наличием гомозиготных полиморфизмов в генах цитохрома CYP3A5 (rs776746) и АТФ-связывающего кассетного транспортера G2 (rs2231142).

Так, прекращение бактериовыделения зарегистрировано только у одного из трёх пациентов-бактериовыделителей с генотипом AA гена CYP3A5 rs776746 (33 %) против 100 % конверсии мокроты у 25 больных с «немутантным» вариантом генотипа (GG), $p < 0,01$, ОШ = 0,021 (95 % ДИ 0,001–0,77).

Ни у одного из пациентов, имеющих гомозиготную мутацию гена ABCG2 (rs2231142, генотип AA), не было достигнуто прекращение бактериовыделения в стандартные сроки интенсивной фазы химиотерапии (у одной пациентки бактериовыделение прекратилось после 9 месяцев лечения), в то время как у больных с генотипами AG и GG успешный исход лечения по микробиологическому критерию достигнут в 100 % случаев, $p < 0,01$, ОШ = 0,083 (95 % ДИ 0,01–0,98). Генотип AA гена ABCG2 rs2231142 был также связан с низкой частотой закрытия полости распада: 25 % против 75 % у пациентов с генотипами AG и GG, $p < 0,01$, ОШ = 0,083, 95 % ДИ 0,01–0,98 (рис. 3).

Таблица 1

Частота выявления генетических полиморфизмов в исследуемой группе (40 больных туберкулёзом)

Table 1

Frequency of detection of genetic polymorphisms in the study group (40 patients with tuberculosis)

Доля больных с разными вариантами генотипа	OATP 1B1 rs4149056 (T521C)	ABCB1 rs1045642 (C3435T)	ABCB1 rs2032582 (G2677T)	ABCB1 rs1128503 (C1236T)	ABCG2 rs2231142 (C421A)	CYP3A4 rs2740574 (A/G)	CYP3A5 rs776746 (G/A)
Наличие минимум одного мутантного аллеля	25,8 %	75,0 %	72,2 %	77,8 %	24,3 %	8,1 %	10,8 %
Гетерозигота (1 аллель с полиморфизмом)	6,5 %	58,3 %	52,8 %	61,1 %	13,5 %	5,4 %	0,0 %
Гомозигота (оба аллеля с полиморфизмом)	19,4 %	16,7 %	19,4 %	16,7 %	10,8 %	2,7 %	10,8 %
Гомозигота («дикий») тип	74,2 %	25,0 %	27,8 %	22,2 %	78,4 %	91,9 %	89,2 %

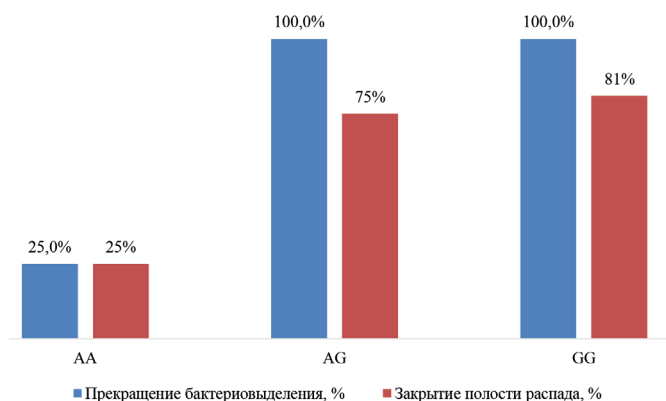


Рис. 3. Показатели эффективности лечения у больных с разными вариантами генотипа ABCG2 rs2231142

Fig. 3. Treatment efficacy in patients with different ABCG2 rs2231142 genotype variants

Ни один из исследуемых полиморфизмов не продемонстрировал статистически значимой взаимосвязи с общей частотой НР. При анализе возможных маркеров для отдельных типов реакций определена более высокая частота нейротоксических реакций у пациентов с генотипом GG («диким») гена ABCB1 rs2032582 (55,6 против 16,0 %) у больных с генотипами AG и AA, $p = 0,034$, ОШ 6,3 (95 % ДИ 1,2–33,3). Фактором риска для гастроинтестинальных реакций служило наличие генотипа TT (гомозиготной мутации) в гене ABCB1 rs1128503 (50,0 против 10,0 %) у больных с генотипами СТ и СС, $p = 0,045$, ОШ = 9,0 (95 % ДИ 1,22–66,2 %).

Кроме того, наблюдали тенденцию повышения риска гематологических реакций (анемии, лейкопении, тромбоцитопении) при наличии генотипа TT гена ABCB1 rs1045642 (33,3 % у больных с гомозиготным полиморфизмом против 3,3 % у больных с генотипами СС и СТ); различия были статистически незначимыми — $p = 0,06$ по критерию χ^2 , ОШ = 14,5 (95 % ДИ 1,06–198,8 %). Наличие полиморфизма rs4149056 (генотипов СС или ТС) гена SLC01B1, напротив, играло протективную роль: у больных с генотипом ТТ (отсутствием полиморфизма, «диким» вариантом) частота артралгий составила 45,5 %, у при наличии хотя бы одного «мутантного» аллеля случаев артралгии не отмечено ($p = 0,03$ по точному критерию Фишера, ОШ = 1,79, 95 % ДИ 1,23–2,56). Таким образом, в генезе НР наибольшее значение имели полиморфизмы генов белков-транспортёров, в частности, Р-гликопротеина.

Обсуждение / Discussion

Проведённое исследование является поисковым в отношении комплекса фармакогенетических маркеров, применимых для современных режимов лечения

больных МЛУ-ТБ. Более ранние единичные работы были посвящены изучению взаимосвязи отдельных полиморфизмов или с фармакокинетикой определённого препарата [13, 14], или с клиническими показателями эффективности и безопасности [17, 18]. В нашем исследовании не подтверждена взаимосвязь эффективности лечения и частоты НР с полиморфизмом CYP3A4 rs2740574, выявленная в работе *Захарова А.В. и соавт.* [17]; в то же время получены данные о потенциальной пользе ряда других биомаркеров, связанных с фармакокинетикой основных препаратов, которые применяются в современных режимах лечения МЛУ-ТБ. В частности, подтверждена роль полиморфизма CYP3A5, выявленная в работе *Юнусбаевой М.М. и соавт.* [18]. Главным результатом исследования является выявление генетического предиктора неэффективного лечения — полиморфизма в гене ABCG2 АТФ-связывающего кассетного транспортёра G. Ранее с этим SNP связывали только риск гепатотоксичности [19]. Учитывая полученные данные, обнаружение гомозиготного генотипа (AA) может ориентировать врача на более длительные режимы лечения.

Кроме того, выявлены аллельные полиморфизмы, связанные с риском значимых побочных реакций (для генов Р-гликопротеина и транспортёра органических анионов В1). Таким образом, определён возможный состав фармакогенетической панели, применимой для прогнозирования ответа на лечение и выработки оптимальной лечебной стратегии у наиболее сложной категории пациентов.

Данное исследование имеет ряд ограничений, связанных с его «пилотным», поисковым характером: в первую очередь, относительно малый объём выборки, во вторую, отсутствие анализа фенотипических факторов с потенциальным влиянием на исход лечения. Планируется продолжение работы с использованием большего объёма выборки, изучением прогностического значения полиморфизмов других ферментов и транспортёров, ассоциированных с эффективностью и безопасностью лечения больных туберкулёзом с МЛУ/ШЛУ возбудителя.

Заключение / Conclusion

Выявлены полиморфизмы генов CYP3A5 (rs776746, генотип AA) и ABCG2 (rs2231142, генотип AA), связанные с неблагоприятными результатами лечения больных МЛУ-ТБ. Определены генетические предикторы нейротоксических и гастроинтестинальных реакций при лечении больных с МЛУ возбудителя.

Полученные результаты применимы для выявления пациентов, нуждающихся в формировании индивидуализированных режимов лечения с целью подбора наиболее эффективной лечебной тактики, а также для ранней профилактики НР соответствующего типа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Финансирование

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors participated in the development of the concept, the design of the study and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Funding

The study had no sponsorship. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Диана Александровна — д. м. н., учёный секретарь, врач-фтизиатр, врач-терапевт Городского клинико-диагностического центра ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом ДЗМ», Москва, Российская Федерация; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: d-ivanova@list.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>
РИНЦ SPIN-код: 9745-3205

Юровская Екатерина Игоревна — врач-фтизиатр диспансерного фтизиатрического отделения филиала по СЗАО ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом ДЗМ», Москва, Российская Федерация
e-mail: dr.the_end_tb@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4681-550X>
РИНЦ SPIN-код: 7183-6880

Галкина Ксения Юрьевна — к. б. н., в. н. с. отдела проблем лабораторной диагностики туберкулёза и патоморфологии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом ДЗМ», Москва, Российская Федерация
e-mail: ksyu.galkina.79@list.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4037-9067>
РИНЦ SPIN-код: 8448-5460

ABOUT THE AUTHORS

Diana A. Ivanova — PhD, Dr. Sci. (Med), Scientific Secretary, TB Doctor, General Practitioner, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Phthisiology FSBEI FRC RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: d-ivanova@list.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>
RSCI SPIN code: 9745-3205

Ekaterina I. Yurovskaya — TB doctor at the TB dispensary department of the North-West District branch, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation
e-mail: dr.the_end_tb@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4681-550X>
RSCI SPIN code: 7183-6880

Ekaterina I. Yurovskaya — PhD, Cand. Sci. (Biol), Leading Researcher at the Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation
e-mail: ksyu.galkina.79@list.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4037-9067>
RSCI SPIN code: 8448-5460

Список литературы / References

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2024. — Geneva: World Health Organization, 2024. — P. 1–68. URL: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/
2. Guglielmetti L, Panda S, Abubakirov A, et al. Equitable, personalised medicine for tuberculosis: treating patients, not diseases. *Lancet Respir Med*. 2025 May;13(5):382–385. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00080-3.
3. Thu VTA, Dat LD, Jayanti RP, et al. Advancing personalized medicine for tuberculosis through the application of immune profiling. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Feb 10;13:1108155. doi: 10.3389/fcimb.2023.1108155.
4. Клиническая фармакогенетика: учебное. пособие для студентов медицинских вузов / Д. А. Сычев [и др.]; под. ред. В. Г. Кукуеса, Н. П. Бочкова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 245 с. [Clinical pharmacogenetics: textbook, a manual for students of medical universities / DA Sychev [et al.]; ed by VG Kukes, NP Bochkov. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.).] ISBN 978-5-9704-0458-4.
5. Можокина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2016;94(4):6–12. [Mozhokina GN, Kazakov AV, Elistratova NA, Popov SA. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(4):6–12. (In Russ.).] doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12.
6. Verma R, da Silva KE, Rockwood N, Wasmann RE, Yende N, Song T, Kim E, Denti P, Wilkinson RJ, Andrews JR. A Nanopore sequencing-based pharmacogenomic panel to personalize tuberculosis drug dosing. *medRxiv. Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Jun 15;209(12):1486–1496. doi: 10.1164/rccm.202309-1583OC.
7. Кантемирова Б.И., Галимзянов Х.М., Степанова Н.А., и др. Перспективы фармакогенетического тестирования для разработки алгоритмов персонализированного лечения туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2015;60(9–10):29–32. [Kantemirova BI, Galimzyanov KM, Stepanova NA, et al. Prospects of Pharmacogenetic Testing for Design of Algorithms for Personalized Treatment of Tuberculosis of Respiratory Organs in the Astrakhan Region. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2015; 60(9–10):29–32. (In Russ.).]
8. Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al; Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 May;69(5):1091–101. doi: 10.1007/s00228-012-1429-9.
9. Краснова Н.М., Евдокимова Н.Е., Егорова А.А., и др. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(7–8):31–36. [Krasnova NM, Evdokimova NE, Egorova AA, et al. Influence of the Acetylation Type on the Incidence of Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7–8):31–36. (In Russ.).] doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-31-36.
10. Yang S, Hwang SJ, Park JY, et al. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(8):e027940. doi:10.1136/bmjopen-2018-027940.
11. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е., и др. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(3):43–48. [Ivanova DA, Galkina KYu, Borisov SE, et al. Risk of the hepatotoxicity evaluation by the pharmacogenetic methods in new tuberculosis patients. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2018;(3):43–48. (In Russ.).]
12. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий / под ред. Е.М. Богородской, Д.А. Кудлая, В.И. Литвинова. М.: МНПЦБТ. 2021. 504 с. [Problems of Drug Resistance in Mycobacteria / ed by EM Bogorodskaya, DA Kudlay, VI Litvinov. Moscow: MNPCBT, 2021. (In Russ.).] ISBN 978-5-89180-134-9.
13. Haas DW, Abdelwahab MT, van Beek SW, et al. Pharmacogenetics of Between-Individual Variability in Plasma Clearance of Bedaquiline and Clofazimine in South Africa. *J Infect Dis*. 2022 Aug 12;226(1):147–156. doi: 10.1093/infdis/jiac024.
14. Annisa N, Afifah NN, Santoso P, et al. Pharmacogenetics and Pharmacokinetics of Moxifloxacin in MDR-TB Patients in Indonesia: Analysis for *ABCB1* and *SLCO1B1*. *Antibiotics (Basel)*. 2025 Feb 16;14(2):204. doi: 10.3390/antibiotics14020204.
15. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2024. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. [Clinical guidelines. Tuberculosis in adults. 2024. Ministry of Health of the Russian Federation: official website. (In Russ.).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_3. Ссылка активна на 15.06.2025
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Доступно по: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Дата обращения: Ссылка активна на 15.06.2025
17. Захаров А.В., Еремеев В.В., Чумоватов Н.В., и др. Клинико-генетические ассоциации полиморфных аллелей гена CYP3A4 у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Вестник ЦНИИТ*. 2024;8(4):17–30. [Zakharov AV, Yemeev VV, Chumovатов NV, et al. Clinical and genetic associations of polymorphic alleles of the CYP3A4 gene in drug-resistant pulmonary TB patients. *CTRI Bulletin*. 2024;8(4):17–30 (In Russ.).] doi: 10.57014/2587-6678-2024-8-4-17-30.
18. Юнусбаева М.М., Бородин Л.Я., Билалов Ф.С. и др. Исследование влияния полиморфизма генов CYP3A5, CYP2B6 и NAT2 на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):26–27. [Yunusbaeva MM, Borodina LYa, Bilalov FS, et al. Study of the influence of CYP3A5, CYP2B6 and NAT2 gene polymorphism on the effectiveness of treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;(2): 26–27 (In Russ.).] doi: 10.37489/2588-0527-2020-2-26-27.
19. Wang N, Chen X, Hao Z, et al. Association of ABCG2 polymorphisms with susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in the Chinese population. *Xenobiotica*. 2022 May;52(5):527–533. doi: 10.1080/00498254.2022.2093685.