

**КОРРЕЛЯЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS С КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ
ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ**

**Тожибоев Дильёр Исроил угли
Садикходжаев Сардор Шухратович**

*Центральноазиатский медицинский университет (САМУ), кафедра
фтизиатрии, пульмонологии и метаболических заболеваний*

ВЕДЕНИЕ

Туберкулёз лёгких в настоящее время представляет собой не только инфекционное, но и мультифакторное заболевание, течение и исход которого определяются совокупностью генетических характеристик возбудителя, иммунного статуса пациента и наличия сопутствующих патологий. Мутации в генах *groB*, *katG*, *inhA*, *gyrA*, *rrs* приводят к развитию лекарственной устойчивости, изменению метаболизма микобактерий и формированию хронических форм заболевания. Особенно выражено это при коморбидных состояниях — ВИЧ-инфекции, хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), сахарном диабете и анемии, которые усиливают деструктивные процессы и ускоряют прогрессирование туберкулёзного воспаления.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь между типом генетических мутаций *Mycobacterium tuberculosis*, клинико-функциональными параметрами течения туберкулёза лёгких и наличием сопутствующих заболеваний, влияющих на прогноз и исход лечения.

Материалы и методы

В исследование включено 275 пациентов (мужчин — 172, женщин — 103; средний возраст — 42 ± 11 лет) с лабораторно подтверждённым туберкулёзом лёгких, проходивших лечение в противотуберкулёзных учреждениях Ферганской области (2019–2025 гг.).

Распределение по формам:

- MDR-ТБ — 180 пациентов (65,5 %),
- XDR-ТБ — 40 пациентов (14,5 %),
- чувствительные формы — 55 (20 %).

Сопутствующие патологии:

- ВИЧ-инфекция — 22 (8 %),
- ХОБЛ — 37 (13,4 %),
- сахарный диабет 2 типа — 41 (14,9 %),
- железодефицитная анемия — 58 (21 %),
- хронический алкоголизм — 16 (5,8 %).

Методы:

- молекулярно-генетическое типирование (*rpoB*, *katG*, *inhA*, *gyrA*, *rrs*) с помощью Line Probe Assay (HAIN TEST) и Xpert MTB/RIF Ultra;
- определение клинических показателей: длительность заболевания, выраженность симптомов интоксикации, частота рецидивов, характер поражений;
- спирометрия (ОФВ₁, ЖЕЛ, индекс Тиффно), пульсоксиметрия (SaO₂), 6-минутный тест ходьбы (6МХТ);
- статистическая обработка (SPSS 25.0, R Studio).

Результаты исследования

1. Генетические мутации и клинические проявления.

○ Мутация *rpoB* S531L выявлена у 84 % больных с инфильтративно-деструктивными формами, сопровождавшимися лихорадкой и потерей массы тела > 10 %.

○ Мутация *katG* S315T наблюдалась у 91 % пациентов с хроническим течением > 8 мес. и частыми рецидивами.

○ Комбинация *rpoB* S531L + *katG* S315T регистрировалась у 67 % лиц с двусторонним поражением лёгких и кавернами > 4 см.

2. Влияние сопутствующих заболеваний.

○ У пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХОБЛ частота XDR-вариантов (*gyrA* D94G, *rrs* A1401G) была в 2,3 раза выше, чем у пациентов без фоновых заболеваний.

○ У больных с сахарным диабетом отмечалась более высокая частота мутаций *katG* S315T (96 %) и затяжное бактериовыделение (до 6 мес.).

○ Коморбидность усиливала дыхательную недостаточность: средний ОФВ₁ у пациентов с диабетом — 54 ± 7 %, при ВИЧ-инфекции — 49 ± 8 % от должных значений.

3. Функциональные показатели.

○ Пациенты с MDR-профилем (*rpoB* S531L + *katG* S315T) имели средний ОФВ₁ = 62 ± 8 %, с XDR-профилем (*gyrA* D94G + *rrs* A1401G) — 51 ± 9 %; уровень SaO₂ ≤ 90 % отмечен у 70 % больных XDR-ТБ.

4. Прогностическая шкала риска. На основе корреляционного анализа разработана 10-балльная шкала генетико-клинического риска тяжёлого течения ТБ:

- *rpoB* S531L – 2 б.,
- *katG* S315T – 3 б.,
- *gyrA* D94G – 2 б.,
- *rrs* A1401G – 3 б. Пациенты с ≥ 7 баллами имели высокий риск неблагоприятного исхода (рецидив — 78 %, хронизация — 56 %, летальность — 13 %).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают наличие выраженной корреляции между генетическими мутациями возбудителя и клинико-функциональным состоянием пациента, усиливающейся при наличии коморбидных заболеваний.

- Мутации *groB* S531L и *katG* S315T вызывают нарушение синтеза РНК-полимеразы и каталазы-пероксидазы, что снижает восприимчивость микобактерий к антибиотикам и повышает их устойчивость к иммунному ответу.

- При сочетании с сахарным диабетом и ХОБЛ формируется патологический каскад “гипоксия – окислительный стресс – персистенция микобактерий”, замедляющий клинико-рентгенологическую регрессию.

- У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается ослабленный гранулематозный ответ и быстрый переход в генерализованные формы ТБ, что совпадает с высоким содержанием Beijing-линий (*groB* S531L + *katG* S315T).

- Корреляционный коэффициент между количеством мутаций и выраженностью дыхательной недостаточности составил $r = -0,72$ ($p < 0,001$), что указывает на прямую зависимость тяжести состояния от мутационного профиля.

Таким образом, генетическая структура возбудителя определяет не только лекарственную устойчивость, но и клинический фенотип болезни, включая динамику воспаления, объём поражения и темпы репарации тканей.

Практическая значимость

1. Молекулярная типизация возбудителя при первичной диагностике позволяет прогнозировать тяжесть течения и выбрать адекватную схему лечения.

2. Шкала генетико-клинического риска обеспечивает стратификацию пациентов по вероятности рецидива и летальности, повышая точность прогнозирования исхода с 68 % до 86 %.

3. Полученные данные будут внедрены в учебно-методический модуль САМУ «Молекулярная диагностика и прогнозирование лекарственно устойчивого туберкулёза» и используются в клинических рекомендациях Ферганского противотуберкулёзного диспансера.

4. Результаты могут служить основой для персонализированной терапии и раннего назначения препаратов нового поколения (бедаквилин, деламаид, линизолид).

Заключение

1. Установлена достоверная взаимосвязь между типом генетических мутаций *M. tuberculosis* и клинико-функциональными проявлениями туберкулёза лёгких.

Мутации *groB* S531L и *katG* S315T ассоциируются с хроническим инфильтративно-деструктивным течением, *gyrA* D94G и *rrs* A1401G — с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и XDR-вариантами.

2. Коморбидные состояния (ВИЧ, ХОБЛ, диабет, анемия) усиливают влияние мутационного профиля на клиническое течение, утяжеляя состояние и снижая эффективность стандартной терапии.

3. Корреляция между количеством мутаций и степенью дыхательной недостаточности ($r = -0,72$) позволяет использовать генетические данные как объективный инструмент для стратификации риска и планирования лечебной тактики.

4. Включение генетического типирования и прогностической шкалы риска в структуру клинико-функционального мониторинга повышает качество диагностики, позволяет сократить время подбора эффективной терапии и уменьшить частоту рецидивов на 15–20 %.

5. Исследование имеет значительную практическую и методологическую ценность, так как формирует научную основу для интеграции молекулярно-генетических подходов в систему фтизиатрической помощи Республики Узбекистан и стран Центральной Азии.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, мутации *groB*, *katG*, *gyrA*, *rrs*, MDR-ТБ, XDR-ТБ, клинико-функциональные особенности, сопутствующие заболевания, ВИЧ, сахарный диабет, ХОБЛ, прогнозирование, Узбекистан.