



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS В УЗБЕКИСТАНЕ И СТРАНАХ СНГ

Тожибоев Дильёр Исроил угли
Садикходжаев Сардор Шухратович

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лекарственно устойчивого туберкулёза остаётся одной из ключевых угроз глобальному здравоохранению. По данным ВОЗ (2023), ежегодно выявляется более 450 тысяч случаев MDR-TB и XDR-TB, причём доля устойчивых форм в Центральной Азии и странах СНГ превышает среднемировые показатели. Узбекистан относится к числу стран с высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости, где до 25% новых случаев и 60% ранее леченных пациентов инфицированы устойчивыми штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. Это обусловлено доминированием определённых клональных линий, прежде всего генотипа Beijing (линия 2), который имеет высокую способность к адаптации и передаче.

Цель и задачи исследования

Цель исследования заключалась в определении молекулярно-генетических механизмов формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*, выявлении региональных мутационных профилей и установлении их клинического и эпидемиологического значения.

Основные задачи включали:

- определение спектра мутаций, ответственных за устойчивость к препаратам первого и второго ряда;
- анализ распространения Beijing-генотипа в Центральной Азии;
- установление связи между типом мутаций и клиническим течением туберкулёза;
- разработку практических рекомендаций для совершенствования диагностики и эпиднадзора.

Материалы и методы

В работе использованы данные 300 клинических изолятов *M. tuberculosis*, собранных в Ферганской области в 2015–2025 гг.

Методы: ПЦР, секвенирование, тесты Line Probe Assay (MTBDRplus/sl) и Xpert MTB/RIF Ultra, а также биоинформационный анализ (TB-Profiler, Mykrobe Predictor).



Фенотипическая устойчивость сопоставлялась с генетическими профилями, что позволило оценить точность молекулярных тестов и выявить региональные мутационные паттерны.

Результаты исследования

1. Основные мутации и частота их выявления.

В 93,9% INH-устойчивых изолятов обнаружена мутация *katG* S315T, в 86,7% RIF-устойчивых — *groB* S531L. Комбинация этих мутаций определяет классический MDR-профиль Beijing-штаммов.

Для XDR-форм характерны сочетания *gyrA* D94G/A90V и *rrs* A1401G, обеспечивающие устойчивость к фторхинолонам и амикацину.

2. Региональные особенности.

В Центральной Азии (включая Узбекистан, Казахстан и Кыргызстан) Beijing-линия составляет до 70% всех MDR-изолятов. В отличие от Европы и Африки, где наблюдается большее генетическое разнообразие, здесь преобладают клональные варианты Beijing 94-32, что указывает на внутривидовое распространение устойчивых штаммов.

3. Клинико-функциональные корреляции.

Пациенты, инфицированные изолятами с мутациями *groB* S531L + *katG* S315T, чаще имели деструктивные формы заболевания и снижение ОФВ₁ более чем на 35–40%.

При XDR-профиле отмечалось ухудшение функциональных показателей лёгких, частые рецидивы и выраженная фиброзно-кавернозная трансформация.

4. Эпидемиологическое значение.

Молекулярный анализ выявил конвергентное возникновение идентичных мутаций в разных генетических линиях, что подтверждает эволюционный характер устойчивости. Это требует постоянного обновления диагностических панелей для сохранения чувствительности тестов.

Обсуждение и интерпретация

Исследование показало, что лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* — не случайный процесс, а закономерная адаптация, направленная на выживание возбудителя при селективном давлении терапии.

Для региона Центральной Азии характерна клональная стабилизация Beijing-штаммов с «базовыми» мутациями *groB* S531L и *katG* S315T, которые обладают минимальными фитнес-потерями.

Выявленные данные подтверждают концепцию эволюционного отбора устойчивых линий, способных длительно циркулировать в популяции, передаваясь от человека к человеку.



Полученные результаты также указывают на необходимость включения геномного надзора (WGS-мониторинга) в национальные программы борьбы с туберкулёзом для оперативного выявления новых мутационных комбинаций.

Практическая значимость

- Разработана регионально адаптированная панель для экспресс-диагностики MDR/XDR-ТБ на основе основных мутаций (rpoB S531L, katG S315T, gyrA D94G, rrs A1401G).
- Чувствительность обновлённых тестов Xpert MTB/RIF Ultra достигла 97,2%, специфичность — 98,1%.
- Создан электронный регистр "Uz-TB Genome Map", включающий более 300 геномов, что позволяет отслеживать динамику Beijing-клонов и прогнозировать вспышки.
- Предложена шкала генетического риска для прогнозирования тяжести течения туберкулёза (оценка ≥ 7 баллов соответствует высокой вероятности неблагоприятного исхода).

Заключение

1. Впервые системно описаны региональные мутационные профили *M. tuberculosis* в Узбекистане и странах СНГ.
2. Определены основные мутации, ответственные за формирование множественной и широкой устойчивости: rpoB S531L, katG S315T, gyrA D94G, rrs A1401G.
3. Установлены прямые клинико-функциональные корреляции между генотипом возбудителя и тяжестью заболевания.
4. Разработаны практические рекомендации по диагностике и эпидемиологическому надзору, внедрение которых позволит повысить эффективность борьбы с MDR/XDR-туберкулёзом на 15–20%.
5. Результаты исследования формируют основу для интеграции персонализированной терапии и геномного мониторинга в систему фтизиатрической помощи Республики Узбекистан.