

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-879-886

ВЛИЯНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В ТЕРАПИИ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЁЗОМ С ТОТАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Б.П. ПИРМАХМАДЗОДА^{1,2}, З.Х. ТИЛЛОЕВА^{1,3}

¹ Кафедра фтизиопульмонологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

² Городской центр защиты населения от туберкулёза, Душанбе, Республика Таджикистан

³ Кафедра эпидемиологии, гигиены и охраны окружающей среды с курсом микробиологии и вирусологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

Туберкулёз (ТБ) с тотальной лекарственной устойчивостью (ТЛУ) – крайне тяжёлая форма ТБ, связанная с устойчивостью ко всем препаратам первого ряда и большинству препаратов второго ряда. Достижения в области геномного секвенирования открывают новые возможности для быстрого выявления профилей резистентности и оптимизации индивидуальных схем лечения.

В статье представлен клинический случай успешного лечения пациента с ТЛУ. Первоначальный диагноз: «Инфильтративный ТБ лёгких, в фазе распада. БК (бактерии Коха) + (GeneXpert)». Диагностическое обследование проводилось в соответствии с национальными клиническими протоколами и включало рентгенографию органов грудной клетки, GeneXpert MTB/Rif, анализы крови, ВИЧ, HBsAg, скрининг на антитела к HCV, анализы мочи и кала. Противотуберкулёзная терапия препаратами второго ряда была начата в стационаре, затем продолжена амбулаторно. Пациент неоднократно терялся из поля зрения специалистов в плане динамического наблюдения. Анализ на лекарственную чувствительность выявил ТЛУ.

Полногеномное секвенирование определило *Mycobacterium tuberculosis* complex, линия Beijing, устойчивый к рифампицину, этамбутолу, пирразинамиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, линезолиду, стрептомицину и этионамиду. Чувствительность к бекваквину, клофазимину, деламаниду, амикацину, капреомицину и претоманиду была сохранена. Схема лечения была соответствующим образом скорректирована, что привело к благоприятному результату (исход лечения – «излечён»).

Этот случай подчёркивает клиническую значимость геномного секвенирования в лечении ТЛУ и его роль в выборе эффективных индивидуализированных схем лечения в условиях ограниченных ресурсов.

Ключевые слова: туберкулёз, тотальная лекарственная устойчивость, геномное секвенирование, индивидуальное лечение, клинический случай.

Для цитирования: Пирмахмадзода БП, Тиллоева ЗХ. Влияние использования геномного секвенирования в терапии больного туберкулёзом с тотальной лекарственной устойчивостью: клинический случай. *Вестник Авиценны*. 2026;28(3):879-86. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-879-886>

IMPACT OF GENOME SEQUENCING IN THE TREATMENT OF TOTALLY DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS: A CASE REPORT

B.P. PIRMAKHMADZODA^{1,2}, Z.KH. TILLOEVA^{1,3}

¹ Department of Phthisiopulmonology, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² City Center for Tuberculosis Control, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ Department of Epidemiology, Hygiene and Environmental Protection with a Course in Microbiology and Virology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Totally drug-resistant tuberculosis (TDR-TB) is an extremely severe clinical phenotype characterized by resistance to all first-line and virtually all second-line anti-TB agents. Advances in whole-genome sequencing (WGS) offer critical opportunities to map comprehensive resistance profiles and rapidly optimize individualized therapeutic regimens.

This case report describes the successful management of a patient with TDR-TB. The initial presentation was diagnosed as infiltrative pulmonary tuberculosis in the destruction (lysis) phase, confirmed via GeneXpert MTB/Rif. The baseline diagnostic workup followed national clinical guidelines. It included chest radiography, GeneXpert testing, complete blood counts, screening for HIV, HBsAg, and anti-HCV antibodies, and routine urinalysis and stool examinations. Second-line anti-TB therapy was initiated in an inpatient setting and transitioned to outpatient care; however, the patient experienced multiple episodes of non-adherence and loss to follow-up.

Subsequent drug susceptibility testing and whole-genome sequencing identified *Mycobacterium tuberculosis* complex (Beijing lineage) with resistance to rifampin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, streptomycin, and ethionamide. Notably, susceptibility to bedaquiline, clofazimine, delamanid, amikacin, capreomycin, and pretomanid was preserved. The therapeutic regimen was adjusted dynamically based on these genomic insights, ultimately resulting in a favorable definitive outcome (treatment outcome: "cured").

This case underscores the clinical utility of genomic sequencing in managing highly resistant tuberculosis, emphasizing its pivotal role in designing effective, individualized treatment regimens within resource-limited settings.

Keywords: Tuberculosis, total drug resistance, genomic sequencing, individualized treatment, case report.

For citation: Pirmakhmadzoda BP, Tilloeva ZKh. Vliyanie ispol'zovaniya genomnogo sekvenirovaniya v terapii bol'nogo tuberkulyozom s total'noy lekarstvennoy ustoychivost'yu: klinicheskiy sluchay [Impact of genome sequencing in the treatment of totally drug-resistant tuberculosis: A case report]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(3):879-86. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-879-886>

ВВЕДЕНИЕ

Распространение туберкулёза (ТБ) с лекарственной устойчивостью остаётся серьёзным препятствием на пути к его ликвидации [1-3]. Лечение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) имеет низкую эффективность, большую длительность, сопровождается выраженными нежелательными явлениями [4] и требует внедрения межсекторального подхода для обеспечения доступа к диагностике и лечению [5].

Несмотря на достигнутый прогресс на пути к ликвидации ТБ, успешное применение экспресс-методов диагностики, в повседневной практике больные сталкиваются с социально-экономическими и психосоциальными проблемами, врачи-фтизиатры зачастую встречаются с фактами несоответствия данных лабораторной идентификации спектра лекарственной устойчивости микобактерий ТБ (МБТ) и клинической динамикой лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами ТБ (ЛУ-ТБ), подобранными в соответствии с чувствительностью возбудителя к противотуберкулёзным препаратам (ПТП). Указанные казуистические наблюдения, в основном, связаны с неточной идентификацией спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП [6].

Геномное секвенирование – это современный метод исследования, который может более точно определить спектр лекарственной чувствительности [7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Информация собрана из медицинской карты больного. Диагностика ТБ осуществлена согласно утверждённым Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан протоколам. Определение случая и результат лечения больного основывались на рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и утверждённых в стране руководствах по управлению ТБ.

Сбор информации проведён в рамках исследования, одобренного на заседании кафедры фтизиопульмонологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино (протокол № 2, от 03.03.2023) и заседании межкафедральной проблемной комиссии по внутренним болезням с участием специалистов по общественному здоровью и здравоохранению при Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино (протокол № 6, от 06.04.2023).

Структурирование статьи проведено согласно рекомендациям CARE [8, 9]. Информированное письменное согласие больного на участие в исследовании получено.

Описание клинического случая

Пациент 20 лет, мужского пола, проживающий в городе Душанбе Республики Таджикистан, несколько лет был трудовым мигрантом. В сентябре 2021 года, во время трудовой миграции, появились жалобы на состояние здоровья. Симптомы заболевания включали: кашель с выделением мокроты, снижение аппетита, снижение массы тела, боль в грудной клетке, общую слабость.

INTRODUCTION

The spread of drug-resistant tuberculosis (TB) remains a major barrier to global elimination efforts [1-3]. Treatment for multidrug-resistant TB (MDR-TB) is characterized by low efficacy, prolonged duration, and a high incidence of severe adverse effects [4], necessitating a multisectoral approach to guarantee equitable access to timely diagnosis and therapy [5].

Despite recent progress toward TB elimination and the successful deployment of rapid molecular diagnostics, patients continue to face profound socioeconomic and psychosocial challenges during their care. In clinical practice, tuberculosis specialists frequently encounter discrepancies between laboratory-identified drug resistance profiles of *M. tuberculosis* and the actual clinical dynamics of patients receiving drug-resistant TB (DR-TB) regimens tailored to those initial profiles. These discordant clinical observations primarily stem from inaccurate or incomplete identification of the pathogen's true drug resistance spectrum [6].

Whole-genome sequencing (WGS) has emerged as a state-of-the-art diagnostic method that can precisely map the comprehensive drug susceptibility profile of MBT isolates, overcoming the limitations of conventional testing [7].

METHODS

We retrieved clinical and epidemiological data from patients' official medical records. Tuberculosis diagnosis, case definitions, and treatment outcomes were established in accordance with protocols approved by the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, aligned with World Health Organization (WHO) recommendations and nationally approved TB management guidelines.

Data collection was conducted as part of a study approved by the Department of Phthisiopulmonology of the Avicenna Tajik State Medical University (Protocol No. 2, dated March 3, 2023) and the Interdepartmental Problem Commission on Internal Diseases, with the participation of specialists in public health and healthcare at the Avicenna Tajik State Medical University (Protocol No. 6, dated April 6, 2023).

This case report was structured in compliance with the CARE (CAsE REport) guidelines [8, 9]. Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report and any accompanying data.

Case report

A 20-year-old male residing in Dushanbe, Tajikistan, with a history of several years of labor migration, presented with respiratory and systemic symptoms. In September 2021, while working abroad, he developed a productive cough, anorexia, weight loss, chest pain, and progressive generalized weakness. He did not seek formal medical attention at that time and attempted self-medication. One month later, the onset of hemoptysis prompted a consultation with a local physician at his temporary

Никуда не обращаясь, начал самолечение. Через месяц отметил кровохарканье, в связи с чем обратился к врачам по месту временного пребывания. Больному была назначена противовоспалительная и общеукрепляющая терапия, что способствовало прекращению кровохарканья, однако кашель с выделением мокроты сохранялся.

Через год, в ноябре 2022, в связи с ухудшением состояния здоровья возвратился на родину, но в течение месяца за медицинской помощью не обращался. 19 декабря 2022 г. обратился в поликлинику по месту постоянного жительства с жалобами на кашель с выделением мокроты, потерю аппетита, снижение массы тела и выраженную слабость.

Учитывая анамнез заболевания и клинические проявления, семейный врач направил пациента на обследование: рентгенографию грудной клетки, анализ мокроты и консультацию врача-фтизиатра кабинета непосредственно-контролируемого лечения поликлиники. Результат МТВ/Риф-теста от 20.12.2022 – положительный, устойчивость к рифампицину. Рентгенография органов грудной клетки выявила инфильтрат в верхней доле левого лёгкого с распадом и дорожкой к корню лёгкого (рис. 1).

Исходные клинико-биохимические анализы крови пациента были в пределах нормы (табл.).

Результаты тестирования на HIV, HBsAg, AntiHCV отрицательные. Общий анализ мочи и кала без патологических изменений.

Решением врачебной консультативной комиссии Городского центра защиты населения от туберкулёза (ГЦЗНТ) от 20.12.2022 и решением центральной врачебной комиссии (ЦВК) Республиканского центра защиты населения от туберкулёза за № 3 от 22.12.2022 на основании положительного результата GenExpert, рифампицин устойчивости, положительного мазка мокроты (1+), результатов клинико-рентгенологического обследования, отрицательного результата ВИЧ-теста, установлен диагноз «Инфильтративный туберкулёз верхней доли левого лёгкого в фазе распада, осложнённый междолевым плевритом справа. МЛУ-ТБ».

По истории предшествующего лечения больной зарегистрирован как «новый случай туберкулёза». Больному назначен индивидуальный режим лечения МЛУ-ТБ противотуберкулёзными препаратами второго ряда: бедаквилин, левофлоксацин, клоfazимин, линезолид и циклосерин. По решению ЦВК больной госпитализирован в Национальный центр болезней лёгких, туберкулёза и торакальной хирургии, расположенный в поселке «Шифо», Вахдатского района (Мачитон).

28 декабря 2022 г. больной выписывается для получения амбулаторного лечения. В январе и в апреле 2023 г. пациент был

residence. He was prescribed non-specific anti-inflammatory and supportive therapies, which successfully resolved the hemoptysis; however, his productive cough persisted.

In November 2022, a year after the initial onset of symptoms, the patient returned to Tajikistan due to a progressive deterioration in his clinical status. He remained at home for an additional month before seeking medical care. On December 19, 2022, he presented to a primary care clinic at his permanent place of residence, complaining of a productive cough, significant weight loss, anorexia, and severe fatigue.

Based on his clinical presentation and medical history, the family physician referred him for a chest X-ray, sputum analysis, and a specialized evaluation by a phthisiologist at the clinic's Directly Observed Treatment (DOT) office. On December 20, 2022, GeneXpert MTB/RIF testing confirmed *M. tuberculosis* (MTB) with molecular resistance to rifampicin. A baseline chest radiograph revealed an infiltrative lesion in the upper lobe of the left lung with evidence of cavitation (destruction phase) and a draining bronchus leading toward the pulmonary hilum (Fig. 1)

Baseline hematological and biochemical laboratory parameters of the patient upon initial presentation (Table).

Screening for HIV, HBsAg, and anti-HCV antibodies was negative, and routine urinalysis and stool examinations were unremarkable.

On December 20, 2022, the medical advisory commission of the City Center for Tuberculosis Control (CCTC) and, subsequently, the Central Medical Commission (CMC) of the Republican Center for Tuberculosis Control (Protocol No. 3, dated December 22, 2022) reviewed the case. Based on the positive GeneXpert result indicating rifampicin resistance, a positive sputum smear (1+), clinical-radiological presentation, and negative HIV status, a formal diagnosis was established: Infiltrative tuberculosis of the upper lobe of the left lung in the destruction phase, complicated by right-sided interlobar pleurisy, classified as multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

Given his lack of documented prior anti-TB therapy, the patient was registered as a "new case". He was prescribed an individualized MDR-TB regimen consisting of second-line anti-TB agents: bedaquiline, levofloxacin, clofazimine, linezolid, and cycloserine. Following the CMC decision, the patient was initially hospitalized at the National Center for Lung Diseases, Tuberculosis, and Thoracic Surgery in Shifo village, Vahdat district (Machiton).

On December 28, 2022, the patient was transitioned to outpatient care. In January and April 2023, he was reviewed by the CMC. Given positive clinical and radiological dynamics, the team recommended continuing the regimen, with re-evaluation pending phenotypic drug susceptibility testing (DST) results. However, beginning in May 2023, the patient repeatedly defaulted from treatment. Interestingly, phenotypic DST results on Löwenstein-Jensen medium (reported retrospectively from a sample dated February 9, 2023) showed extensive resistance (TDR phenotype) to rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, bedaquiline, clofazimine, and delamanid, with susceptibility only to ofloxacin and ethambutol.

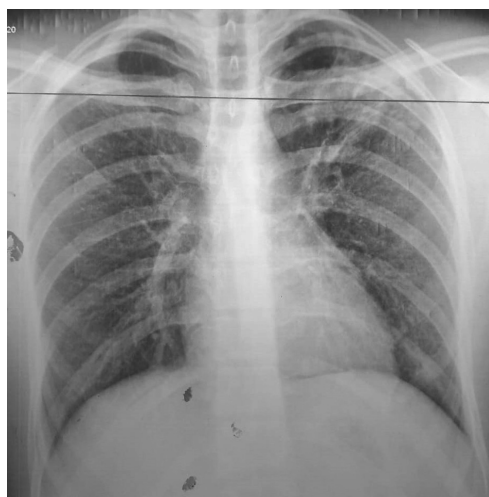


Рис. 1 Обзорная рентгенограмма больного в начале лечения. Разъяснения в тексте

Fig. 1 Baseline chest radiograph at the initiation of treatment, showing an infiltrative lesion with cavitation in the upper lobe of the left lung and a draining bronchus extending toward the pulmonary hilum

Таблица Клинико-биохимические показатели крови больного при обращении**Table** Baseline hematological and biochemical laboratory parameters upon admission

Показатели Parameter	Значения Patient value	Референсные значения Reference range
Гемоглобин, г/л Hemoglobin (g/L)	139	130-160
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes ($\times 10^{12}/L$)	4.	4-5
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes ($\times 10^9/L$)	8.7	4-9
Эозинофилы, % Eosinophils (%)	2	1-4
Нейтрофилы палочкоядерные % Band neutrophils (%)	3	2-4
Нейтрофилы сегментоядерные, % Segmented neutrophils (%)	60	45-70
Лимфоциты, % Lymphocytes (%)	29	18-40
Скорость оседания эритроцитов, мм/час Erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/hour)	20	0-15
Креатинин, мкмоль/л Creatinine ($\mu\text{mol}/L$)	90	63-115
Аланинаминотрансфераза, ед/л Alanine aminotransferase (ALT) (U/L)	10.4	<44
Аспартатаминотрансфераза, ед/л Aspartate aminotransferase (AST) (U/L)	8.4	10-40
Билирубин прямой, мкмоль/л Direct bilirubin ($\mu\text{mol}/L$)	24.4	5-20
Общий белок, г/л Total protein (g/L)	84.3	64-83
Глюкоза, ммоль/л Glucose (mmol/L)	4.5	3.8-5.82

представлен на ЦВК, в связи с положительной динамикой было рекомендовано продолжить лечение, после получения результатов теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) представить данные на повторное рассмотрение. Больной неоднократно нарушал режим лечения с мая 2023 г. Результаты ТЛЧ фенотипическим методом на питательной среде Levenshtein-Jensen от 09.02.2023 показали ТЛУ к следующим ПТП: рифампицину, изониазиду, пирразинамиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, линезолиду, бедаквилину, клофазимину, деламамиду. Результаты ТЛЧ показали чувствительность к офлоксацину и этамбутолу.

Семейный врач своевременно не мог найти пациента в связи с тем, что, последний, будучи единственным кормильцем и мужчиной в семье, и из-за плохих социально-экономических условий жизни, был вынужден подрабатывать в Согдийском регионе страны. В июне 2023 года администрация ГЦЗНТ неоднократно связываясь по телефону с больным и приглашала его для продолжения терапии, но пациент категорически отказывался от лечения, ссылаясь на отсутствие его эффективности.

5 июля 2023 г. пациент обращается в ГЦЗНТ с жалобами на боли в животе и потерю веса. Пациенту выделены ПТП, назначенные решением ЦВК: бедаквлин, левофлоксацин, клофазимин, линезолид и циклосерин. 8 июля 2023 г. в связи с тем, что пациент не пришёл для получения ПТП, врач-фтизиатр связывается с его матерью, которая категорически отказывается от лечения из-за появления судорог и потери сознания у сына (возможное нежелательное явление от приёма циклосерина), переводя его на религиозное лечение (чтение аятов из Корана). Врач-фтизиатр реко-

The primary care team faced severe tracking barriers; as the sole breadwinner facing poor socioeconomic conditions, the patient had migrated to the Sughd region for temporary work. In June 2023, public health administrators repeatedly attempted to contact the patient by phone to urge treatment resumption, but the patient categorically refused, citing perceived treatment ineffectiveness.

On July 5, 2023, the patient returned to the clinic complaining of abdominal pain and weight loss. The CMC ordered the resumption of his initial regimen (bedaquiline, levofloxacin, clofazimine, linezolid, and cycloserine). When the patient failed to collect his medications on July 8, 2023, the phthisiologist contacted his mother. She flatly refused further medical intervention, reporting that her son had experienced seizures and episodes of syncope (suspected neurological adverse effects of cycloserine), and noted they were seeking religious healing practices instead. The phthisiologist recommended immediate discontinuation of cycloserine and requested a home visit, which the mother initially denied due to ritual practices.

On July 10, 2023, a multidisciplinary team – comprising a neurologist, cardiologist, phthisiologist, and family physician – conducted a home visit. The team confirmed that cycloserine was the primary cause of the transient seizures and loss of consciousness. Consequently, on July 11, the CMC formally discontinued cycloserine. On July 26, phone tracking revealed the patient had migrated further to the Shakhristan district, after which the family stopped answering calls. Following intensive outreach by pub-

мендует прекратить приём циклосерина, предложив посещение больного на дому. Мать больного запретила медицинским работникам посещать их дом, ссылаясь на необходимость поддержания 3-дневного режима воздержания от общений после чтения аятов.

10 июля 2023 г. по вызову семью посетили невролог, кардиолог, фтизиатр и семейный врач и установили, что причиной потери сознания и появления краткосрочных судорог явился циклосерин, в связи с чем 11 июля пациент представлен на рассмотрение ЦВК, решением которой этот препарат был отменён. В дальнейшем, 26 июля телефонная связь с пациентом выявила, что он выехал в район Шахристан, а в последующие дни на телефонную связь ни больной, ни его родственники не выходили. 12 августа руководитель ГЦЗНТ вызывает пациента на приём, 22 августа пациент с членами семьи, наконец, посещает ГЦЗНТ, где с ними была проведена беседа со стороны членов ЦВК. После подтверждения согласия, по решению ЦВКК лечение было продолжено.

30 декабря 2023 г. образец культуры мокроты больного отбирается для тестирования методом секвенирования. Результат ТЛЧ при этом выявляет *Mycobacterium tuberculosis* complex, семейство Beijing, резистентность на ПТП: рифампицин, этамбутол, пиразинамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, линезолид, стрептомицин, этионамид. Чувствительность выявлена к препаратам: бекваклин, клофазимин, деламаид, амикацин, каприомицин, претоманид. Больной представлен на ЦВКК 9 января 2024 г., решено изменить схему лечения с назначением бекваклина, клофазимина, деламаида и претоманида.

2 сентября 2024 г. пациенту проведена обзорная рентгенограмма грудной клетки (рис. 2).

На представленной рентгенограмме отмечается формирование кальцинатов в корне левого лёгкого и фиброз, что соответствует «положительной рентгенологической динамике».

Согласно «Национальному руководству по управлению ТБ в Республике Таджикистан» всем больным с подтверждённым ТБ лёгких, получавшим соответствующее лечение, по его окончании – на основании двух последовательных отрицательных культур мокроты на МБТ, улучшения клинического состояния и положительной рентгенологической динамики – по решению ЦВКК от 08.09.2024 определяется исход терапии, как «Излечение».

В семье проживают 4 человека: пациент, его мать и двое сестёр. Старшая сестра пациента (28 лет) обратилась к семейному врачу 5 февраля 2024 г. с жалобами на симптомы респираторной инфекции. Результат GeneXpert MTB/Rif положительный, рифампицин устойчивый, на рентгенологическом снимке грудной клетки обнаружены признаки инфильтративного ТБ в фазе распада.

Учитывая историю контакта, результаты секвенирования образцов брата, пациентке было начато лечение в режиме бекваклин, деламаид, клофазимин и претоманид. Результат ТЛЧ от 18.03.2024 показал резистентность на рифампицин, изониазид, пиразинамид, левофлоксацин, линезолид, клофазимин, бекваклин. Её лечение продолжается после коррекции режима химиотерапии с учётом результата ТЛЧ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данного случая корректировки терапии с использованием ТЛЧ методом секвенирования показал успешное лечение пациента с ранее определённой ТЛУ, несмотря на низкую приверженность к лечению. Этот опыт указывает на необходимость усиления раннего выявления ТБ среди ключевых групп населения, таких как трудовые мигранты.

lic health leadership, the patient and his family finally attended a CMC interview on August 22, 2023, where they re-established treatment consent.

On December 30, 2023, a sputum sample was collected for WGS to resolve the diagnostic discrepancies. WGS identified an *M. tuberculosis* complex isolate belonging to the Beijing lineage, harboring resistance mutations to rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, streptomycin, and ethionamide. Crucially, in contrast to the earlier phenotypic results, genomic analysis confirmed preserved susceptibility to bedaquiline, clofazimine, delamanid, amikacin, capreomycin, and pretomanid. Guided by these genomic insights, the CMC redesigned his regimen on January 9, 2024, prescribing a highly optimized, targeted combination of bedaquiline, clofazimine, delamanid, and pretomanid.

The patient demonstrated excellent clinical tolerance and adherence to this newly adjusted regimen. Follow-up chest radiography performed on September 2, 2024, demonstrated significant radiological resolution (Fig. 2).

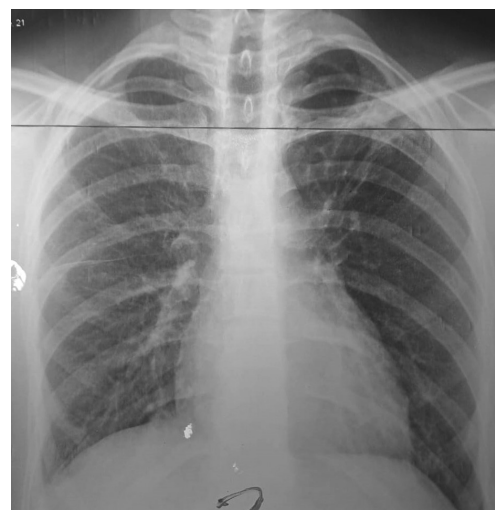
The follow-up radiograph revealed calcifications in the left pulmonary hilum alongside residual fibrotic changes, confirming a significant positive radiological response.

According to the National Guidelines for TB Management in the Republic of Tajikistan, a definitive treatment outcome of "Cured" is assigned to patients with confirmed pulmonary tuberculosis who complete their prescribed regimen, achieve clinical resolution, demonstrate positive radiological dynamics, and yield two consecutive negative sputum cultures for *M. tuberculosis*. Based on these criteria, the CMC officially declared the patient "Cured" on September 8, 2024.

The patient resides in a four-person household including his mother and two sisters. On February 5, 2024, the patient's 28-year-old older sister presented to her family physician with acute respiratory symptoms. GeneXpert MTB/RIF testing was positive, demonstrating molecular resistance to rifampicin. A chest radiograph revealed infiltrative pulmonary changes in the destruction (lysis) phase.

Рис. 2 Обзорная рентгенограмма грудной клетки пациента после лечения. Разъяснения в тексте

Fig. 2 Follow-up chest radiograph obtained on September 2, 2024, demonstrating significant radiological improvement with resolution of the infiltrative changes and closure of the upper lobe cavity



Хотя лечение сестры больного основывалось на результатах ТЛЧ брата, тем не менее следует учесть, что чувствительность возбудителя ТБ может отличаться у членов одной семьи [10]. Данное наблюдение ещё раз подчеркнуло, что обстоятельства и факторы, объясняющие задержки в диагностике и лечении туберкулёза, разнообразны [11]. Высокий уровень несоблюдения терапии сохраняется из-за стигматизации, финансовых и иных барьеров, что подтверждает важность учёта структурных и психосоциальных детерминант [12]. Кроме того, считается целесообразным анализ различных направлений миграции и изучение лекарственной устойчивости среди трудовых мигрантов [13].

Для того, чтобы добиться эффективного лечения больных ТБ, важно своевременно определить принадлежность возбудителя заболевания к семейству микобактерий, определить спектр лекарственной чувствительности и, на их основании, правильно подобрать режим химиотерапии. Новый метод идентификации возбудителя ТБ позволяет откорректировать лечение и добиться успешных результатов лечения, что подчёркнуто и другими исследователями [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение метода секвенирования решает важную проблему фтизиопульмонологии относительно определения принадлежности к семейству микобактерий и правильной идентификация спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП.

Given her direct household exposure history and the whole-genome sequencing results obtained from her brother's isolates, an empiric regimen consisting of bedaquiline, delamanid, clofazimine, and pretomanid was immediately initiated. Subsequent phenotypic DST results, reported on March 18, 2024, revealed resistance to rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, levofloxacin, linezolid, clofazimine, and bedaquiline. Her therapeutic regimen was dynamically adjusted based on these phenotypic results, and her treatment remains ongoing.

DISCUSSION

This case highlights the clinical utility of WGS to guide chemotherapy adjustments, leading to a successful outcome in a patient with highly resistant tuberculosis despite initially poor adherence. This experience underscores the urgent necessity to reinforce early TB detection strategies among high-risk, vulnerable populations, particularly labor migrants.

Although the treatment for the patient's sister was empirically initiated based on the index case's genomic resistance profile, her subsequent phenotypic testing revealed a distinct and even more extensive resistance spectrum. This observation confirms that *M. tuberculosis* strains can diverge significantly in drug susceptibility, even among close household contacts within the same family [10]. Such discrepancies emphasize that the systemic and clinical factors driving delays in accurate diagnosis and effective management remain highly diverse [11]. High levels of treatment non-adherence persist due to social stigma, financial instability, and geographical barriers, confirming the critical importance of addressing structural and psychosocial determinants in TB control programs [12]. These findings also emphasize the need to systematically analyze regional migration pathways and evaluate localized drug resistance dynamics among labor migrants [13].

Achieving optimal treatment outcomes in complex tuberculosis cases depends on rapidly identifying the causative *M. tuberculosis* strain and comprehensively mapping its drug susceptibility profile. Modern genomic sequencing enables clinicians to move beyond standardized empirical protocols toward precision-guided, individualized regimens that maximize the probability of clinical cure [14].

CONCLUSION

Implementing whole-genome sequencing addresses a critical challenge in phthysiopulmonology by accurately identifying *M. tuberculosis* lineages and precisely mapping the spectrum of anti-TB drug resistance.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобоходжаев О И, Сироджидинова УЮ, Нуров РМ, Пирмахмадзода БП, Абдурахимов АА, Сайдалиев СМ, и др. Закономерности эпидемического процесса и эффективность лечения больных туберкулёзом с разными спектрами лекарственной устойчивости в Республике Таджикистан. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2023;101(2):73-9. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-73-79>

REFERENCES

1. Bobokhojaev OI, Sirodzhidinova UYu, Nurov RM, Pirmakhmadzoda BP, Abdurakhimov AA, Saydaliev SM, i dr. Zakonomernosti epidemicheskogo protsessa i effektivnost' lecheniya bol'nykh tuberkulyozom s raznymi spektrami lekarstvennoy ustoychivosti v Respublike Tadjikistan [Epidemic patterns and effectiveness of treatment of tuberculosis patients with different drug resistance profiles in the Republic of Tajikistan]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih*. 2023;101(2):73-9. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-73-79>

2. Goletti D, Meintjes G, Andrade BB, Zumla A, Shan Lee S. Insights from the 2024 WHO Global Tuberculosis Report – More comprehensive action, innovation, and investments required for achieving WHO End TB goals. *Int J Infect Dis.* 2025;150:107325. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107325>
3. Тиллоева ЗХ, Мирзоев АС. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе. *Здравоохранение Таджикистана.* 2023;2:105-12. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-357-2-105-112>
4. Тиллоева ЗХ, Мирзоев АС. Результаты лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2024;102(3):24-33. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-24-33>
5. Bobokhojaev OI. Experience in optimizing the accessibility of services for tuberculosis in the Republic of Tajikistan. *J Community Med Health Solut.* 2022;3:64-8.
6. Mphothulo N, Hlangu S, Furin J, Moshabela M, Loveday M. Navigating DR-TB treatment care: A qualitative exploration of barriers and facilitators to retention in care among people with history of early disengagement from drug-resistant tuberculosis treatment in Johannesburg, South Africa. *BMC Health Serv Res.* 2025;25(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12913-025-12265-z>
7. Zhang G, Zhang H, Zhang Y, Hu X, Tang M, Gao Q. Targeted next-generation sequencing technology showed great potential in identifying spinal tuberculosis and predicting the drug resistance. *J Infect.* 2023;87(6):e110-2. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.10.018>
8. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: Explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017; 89:218-35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>
9. Poling MI, Dufresne CR. Strategies for improving case reports involving patients with rare diseases. *Cureus.* 2025;17(2):e79864. <https://doi.org/10.7759/cureus.79864>
10. Seid G, Alemu A, Diriba G, Zerihun B, Tadesse G, Mariam SH, et al. Drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis complex isolated from pulmonary tuberculosis patients and their household contacts in central Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):806. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11220-x>
11. Meundi AD, Richardus JH. "I consulted so many doctors": The journey of tuberculosis patients in Bengaluru, India, from first symptoms to diagnosis. *BMC Health Serv Res.* 2025;25(1):397. <https://doi.org/10.1186/s12913-025-12547-6>
12. Giovenco D, Shah NS, Ansorge K, Operario D, Gandhi NR. New drugs are not enough: Addressing social determinants as a critical component of drug-resistant TB care. *IJTL Open.* 2025;2(4):183-6. <https://doi.org/10.5588/ijtdopen.25.0075>
13. Tilloeva Z, Aghabekyan S, Davtyan K, Goncharova O, Kabirov O, Pirmahmadzoda B, et al. Tuberculosis in key populations in Tajikistan – A snapshot in 2017. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(11.1):945-1005. <https://doi.org/10.3855/jidc.11952>
14. Schwab TC, Perrig L, Göller PC, Guebely De la Hoz FF, Lahousse AP, Minder B, al. Targeted next-generation sequencing to diagnose drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(10):1162-76. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00263-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00263-9)
2. Goletti D, Meintjes G, Andrade BB, Zumla A, Shan Lee S. Insights from the 2024 WHO Global Tuberculosis Report – More comprehensive action, innovation, and investments required for achieving WHO End TB goals. *Int J Infect Dis.* 2025;150:107325. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107325>
3. Tilloeva ZKh, Mirzoev AS. Tuberkulyoz s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoichivost'yu v period pandemii COVID-19 v g. Dushanbe [Multi-drug-resistant tuberculosis in COVID-19 pandemic period, Dushanbe]. *Zdravookhranenie Tadjikistana.* 2023;2:105-12. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-357-2-105-112>
4. Tilloeva ZKh, Mirzoev AS. Rezul'taty lecheniya bol'nykh tuberkulyozom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoichivost'yu sredi klyuchevykh grupp naseleniya v period pandemii COVID-19 v g. Dushanbe, Tadjikistan [Results of treatment of patients with multiple drug resistant tuberculosis among key populations during the covid-19 pandemic in Dushanbe, Tajikistan]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh.* 2024;102(3):24-33. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-24-33>
5. Bobokhojaev OI. Experience in optimizing the accessibility of services for tuberculosis in the Republic of Tajikistan. *J Community Med Health Solut.* 2022;3:64-8.
6. Mphothulo N, Hlangu S, Furin J, Moshabela M, Loveday M. Navigating DR-TB treatment care: A qualitative exploration of barriers and facilitators to retention in care among people with history of early disengagement from drug-resistant tuberculosis treatment in Johannesburg, South Africa. *BMC Health Serv Res.* 2025;25(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12913-025-12265-z>
7. Zhang G, Zhang H, Zhang Y, Hu X, Tang M, Gao Q. Targeted next-generation sequencing technology showed great potential in identifying spinal tuberculosis and predicting the drug resistance. *J Infect.* 2023;87(6):e110-2. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.10.018>
8. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: Explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017; 89:218-35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>
9. Poling MI, Dufresne CR. Strategies for improving case reports involving patients with rare diseases. *Cureus.* 2025;17(2):e79864. <https://doi.org/10.7759/cureus.79864>
10. Seid G, Alemu A, Diriba G, Zerihun B, Tadesse G, Mariam SH, et al. Drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis complex isolated from pulmonary tuberculosis patients and their household contacts in central Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):806. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11220-x>
11. Meundi AD, Richardus JH. "I consulted so many doctors": The journey of tuberculosis patients in Bengaluru, India, from first symptoms to diagnosis. *BMC Health Serv Res.* 2025;25(1):397. <https://doi.org/10.1186/s12913-025-12547-6>
12. Giovenco D, Shah NS, Ansorge K, Operario D, Gandhi NR. New drugs are not enough: Addressing social determinants as a critical component of drug-resistant TB care. *IJTL Open.* 2025;2(4):183-6. <https://doi.org/10.5588/ijtdopen.25.0075>
13. Tilloeva Z, Aghabekyan S, Davtyan K, Goncharova O, Kabirov O, Pirmahmadzoda B, et al. Tuberculosis in key populations in Tajikistan – A snapshot in 2017. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(11.1):945-1005. <https://doi.org/10.3855/jidc.11952>
14. Schwab TC, Perrig L, Göller PC, Guebely De la Hoz FF, Lahousse AP, Minder B, al. Targeted next-generation sequencing to diagnose drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(10):1162-76. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00263-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00263-9)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пирмахмадзода Бободжон Пирмахмад, директор Городского центра защиты населения от туберкулёза; ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0009-0009-8844-3052

E-mail: sharipovbobojon07@gmail.com

Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино; ассистент кафедры эпидемиологии, гигиены и охраны окружающей среды с курсом микробиологии и вирусологии, Институт последилового образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

AUTHORS' INFORMATION

Pirmakhmadzoda Bobodzhon Pirmakhmad, Director of the City Center for Tuberculosis Control; Assistant Professor, Department of Phthiopulmonology, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0009-0009-8844-3052

E-mail: sharipovbobojon07@gmail.com

Tilloeva Zulfia Khaybulloevna, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Phthiopulmonology, Avicenna Tajik State Medical University; Assistant Professor, Department of Epidemiology, Hygiene and Environmental Protection with a Course in Microbiology and Virology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan

Researcher ID: AEN-4626-2022
Scopus ID: 57220065383
ORCID ID: 0000-0002-7668-1688
SPIN-код: 9259-9917
E-mail: ztilloeva@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Исследование проведено в рамках НИР Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино «Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью: методы диагностики и эффективность лечения в Республике Таджикистан» (№ госрегистрации – 0117 TJ 00805). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино; ассистент кафедры эпидемиологии, гигиены и охраны окружающей среды с курсом микробиологии и вирусологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31
Тел.: +992 (934) 477353
E-mail: ztilloeva@gmail.com

Researcher ID: AEN-4626-2022
Scopus ID: 57220065383
ORCID ID: 0000-0002-7668-1688
SPIN: 9259-9917
E-mail: ztilloeva@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

This work was conducted as part of the research project "Multidrug-resistant tuberculosis: diagnostic methods and treatment effectiveness in the Republic of Tajikistan" at the Avicenna Tajik State Medical University (State Registration Number: 0117 TJ 00805). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Tilloeva Zulfiya Khaybulloevna

Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Phthiopolmonology, Avicenna Tajik State Medical University; Assistant Professor, Department of Epidemiology, Hygiene and Environmental Protection with a Course in Microbiology and Virology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sino str., 29-31
Tel.: +992 (934) 477353
E-mail: ztilloeva@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ПБП, ТЗХ
Сбор материала: ПБП, ТЗХ
Анализ полученных данных: ПБП, ТЗХ
Подготовка текста: ПБП
Редактирование: ТЗХ
Общая ответственность: ПБП, ТЗХ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: PBP, TZKh
Data collection: PBP, TZKh
Analysis and interpretation: PBP, TZKh
Writing the article: PBP
Critical revision of the article: TZKh
Overall responsibility: PBP, TZKh

Поступила 01.09.25
Принята в печать 27.08.26

Submitted 01.09.25
Accepted 27.08.26