

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Отдушкина Л.Ю.<sup>1</sup>, Миронов А.Ю.<sup>2,3</sup>, Марковская А.А.<sup>1</sup>, Самоделькина Е.В.<sup>1</sup>,  
Захарова Ю.В.<sup>1</sup>, Афанасьев С.С.<sup>2</sup>, Леванова Л.А.<sup>1</sup>



EDN: OBAWIV

## ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 650056, Кемерово, Россия;

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского

Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия

Туберкулёз, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), характеризуется высокой долей ВИЧ-инфицированных пациентов и длительностью лечения. Для реализации персонализированных мер по предупреждению развития побочных явлений от противотуберкулёзной терапии необходимы сведения о состоянии кишечной микробиоты коморбидных пациентов до её начала.

**Цель исследования** – оценка влияния ВИЧ-инфекции на состояние кишечной микробиоты у впервые выявленных пациентов с туберкулёзом лёгких.

**Материал и методы.** Исследование организовано по типу «случай - контроль». В группу «случай» (case) включены пациенты с ВИЧ-инфекцией IV Б стадии и МЛУ туберкулёзом (n=43), в группу «контроля» (control) – пациенты только с туберкулёзной инфекцией и МЛУ возбудителем (n=45). Верификация МЛУ микобактерий осуществлена ПЦР в реальном времени с использованием «Амплитуб-МЛУ-РВ» (ООО «Синтол», Россия). Микробиота кишечника исследована количественным бактериологическим методом. Статистическая обработка данных проведена программой IBM SPSS Statistics / PS IMAGO («IBM/Predictive Solutions»).

**Результаты.** При поступлении в стационар 13 (30,2%) впервые выявленных пациентов с ТБ/ВИЧ («case») предъявляли жалобы на гастроинтестинальный синдром, в группе контроля только 2 (4,4%) человека (ОШ=9,32; 95% ДИ [1,958-44,338]). У пациентов с ТБ/ВИЧ («case») в составе кишечной микробиоты достоверно чаще регистрировали представителей рода *Clostridium* (ОШ=2,771; 95% ДИ [1,098-6,99], p=0,03) и грибов рода *Candida* (ОШ=5,417; 95% ДИ [1,42-20,66], p=0,005). Установлена средняя сила связи между наличием ВИЧ-инфекции и обнаружением в кишечной микробиоте *Clostridium spp.* (C=0,227) и *Candida spp.* (C=0,292).

**Заключение.** ВИЧ-инфекция является фактором, с которым ассоциированы высокие титры и частота обнаружения в кишечном микробиоме коморбидных пациентов бактерий рода *Clostridium*, грибов рода *Candida*, низкие уровни *Lactobacillus*, сопровождаемым гастроинтестинальным синдромом ещё до старта противотуберкулёзной терапии.

**Ключевые слова:** микробиота; нарушения; туберкулёз; ВИЧ-инфекция; множественная лекарственная устойчивость

**Для цитирования:** Отдушкина Л.Ю., Миронов А.Ю., Марковская А.А., Самоделькина Е.В., Захарова Ю.В., Афанасьев С.С., Леванова Л.А. Особенности кишечной микробиоты у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с ВИЧ-инфекцией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (1): 52-58

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-52-58>

EDN: OBAWIV

**Для корреспонденции:** Отдушкина Лариса Юрьевна, ст. преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; e-mail: [lara276@mail.ru](mailto:lara276@mail.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность канд. мед.наук, ассистенту кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России Холодову Артему Андреевичу за организацию набора пациентов для исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.11.2024

Принята к печати 23.11.2024

Опубликовано 00.01.2025

Отдушкина Л.Ю.<sup>1</sup>, Миронов А.Ю.<sup>2,3</sup>, Марковская А.А.<sup>1</sup>, Самоделькина Е.В.<sup>1</sup>, Захарова Ю.В.<sup>1</sup>, Афанасьев С.С.<sup>2</sup>, Леванова Л.А.<sup>1</sup>

## FEATURES OF THE GUT MICROBIOTA IN PRIMARY IDENTIFIED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH HIV INFECTION

<sup>1</sup>FSBI HPE «Kemerovo State Medical University» Ministry of Health Russia. 650056. Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup>G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, 125212, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>State Budgetary Institution Federal Scientific and Clinical Center FMBA, 115682, Moscow, Russia

Tuberculosis caused by *Mycobacteria* with multiple drug resistance (MDR) is characterized by a high proportion of HIV-infected patients and the duration of treatment. To implement personalized measures to prevent the development of side effects from anti-tuberculosis therapy, information is needed about the state of the intestinal microbiota of comorbid patients before it begins.

**The aim of the study** was to assess the effect of HIV infection on the state of the gut microbiota in the primary identified patients with

pulmonary tuberculosis.

**Material and methods.** The study is organized according to the «case-control» type. The «case» group included patients with stage IVB HIV infection and MDR tuberculosis (n=43), and the «control» group included patients with only tuberculosis infection and MDR pathogen (n=45). MDR verification of mycobacteria was performed by real-time PCR using «Amplitub - MDR-RV» (Syntol, Russia). The gut microbiota was studied by a quantitative bacteriological method. Statistical data processing was performed by the IBM SPSS Statistics / PS IMAGO program («IBM/Predictive Solutions»).

**Results.** Upon admission to the hospital, 13 (30.2%) primary identified patients with TB/HIV («case») complained of gastrointestinal syndrome, only 2 (4.4%) people in the control group (OR=9.32; 95% CI [1,958-44,338]). In patients with TB/HIV («case»), representatives of the genus *Clostridium* (OR=2.771; 95% CI [1.098-6.99], p=0.03) and fungi of the genus *Candida* (OR=5.417; 95% CI [1.42-20.66], p=0.005) were significantly more often registered in the intestinal microbiota. The average strength of the association between the presence of HIV infection and the detection of *Clostridium* spp. (C=0.227) and *Candida* spp. (C=0.292) in the intestinal microbiota has been established.

**Conclusion.** HIV infection is a factor associated with high titers and the frequency of detection of *Clostridium* bacteria, *Candida* fungi, and low levels of *Lactobacillus* in the gut microbiome of comorbid patients, which was accompanied by gastrointestinal syndrome even before the start of anti-tuberculosis therapy.

**Key words:** microbiota; disorders; tuberculosis; HIV infection; multidrug resistance

**For citation:** Otdushkina L.Yu., Mironov A.Yu., Markovskaya A.A., Samodelkina E.V., Zakharova Yu.V., Afanasiev S.S., Levanova L.A. Features of the intestinal microbiota in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis with HIV infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 52-58. (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-52-58>

EDN: OBAWIV

**For correspondence:** Otdushkina Larisa Yuryevna, Senior Lecturer at the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: [lara276@mail.ru](mailto:lara276@mail.ru)

Information about authors:

Otdushkina L.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4126-4312>;

Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;

Markovskaya A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5001-7068>;

Samodelkina E.V., <https://orcid.org/0009-0003-8740-6782>;

Zakharova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-3475-9125>;

Afanasiev S.S., <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>;

Levanova L.A., <https://orcid.org/0000-0002-5977-9149>.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Acknowledgements.** The authors express their gratitude to Artem A. Kholodov, PhD, Assistant of the Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, for organizing the recruitment of patients for the study.

**Conflicts of interest.** The authors declare absence of conflict of interest.

Received 21.11.2024

Accepted 23.11.2024

Published 00.01.2025

**Введение.** Кишечная микробиота играет важную роль в жизнедеятельности человека – от обеспечения качества жизни до поддержания здоровья [1, 2]. Реализуются эти функции за счёт участия микробиоты во всех видах обмена веществ организма [3 - 5], влиянием микробных экзосметаболитов на поведение, настроение человека [6], на функционирование иммунной системы [7, 8], на взаимодействие организма с патогенными микроорганизмами [9 - 11]. Важное значение для функционирования кишечного микробиома играют приём antimикробных препаратов (АМП), длительность и частота противомикробной химиотерапии [12 - 15].

Туберкулёз является актуальной социально-значимой инфекцией, сопровождающейся высокой заболеваемостью, смертностью и плохой излечиваемостью вследствие циркуляции штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), высокой распространённостью ВИЧ-инфекции среди пациентов с туберкулёзом, как в России, так и в мире [16, 31]. На территории России доминируют штаммы *Mycobacterium tuberculosis* генетической линии Beijing,

«современных» субтипов Asian Russian и Beijing B0/W148, характеризующиеся МЛУ и ШЛУ. Лечение больных туберкулёзом, вызванным возбудителем с фенотипом МЛУ и ШЛУ, отличается длительностью и проводится около 18 месяцев с использованием комбинации АМП [17, 18]. Основным побочным эффектом противотуберкулёзной терапии является гастроинтестинальный синдром, развитие которого может привести к вынужденной отмене АМП, к снижению комплаентности пациентов к лечению и, в конечном итоге, к формированию лекарственно устойчивых штаммов *M. tuberculosis* из-за снижения концентраций АМП в сыворотке крови пациентов [19, 20]. Высокая коморбидность – сочетание туберкулёза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ) - среди пациентов вносит вклад в социальную значимость, поскольку течение инфекций более тяжёлое, с прогрессированием, что требует значительных экономических затрат на лечение [17, 21, 22].

Появляются немногочисленные работы, посвящённые изучению микробиома пациентов с различными формами туберкулёза [23, 31, 32], определению рисков развития побочных реакций со стороны желудочно-ки-

шечного тракта (ЖКТ) при использовании различных групп противотуберкулезных АМП и режимов их дозирования [24, 25], применению комбинированной терапии заболевания с использованием иммунобиологических бактериальных препаратов, оценке клинической эффективности/неэффективности пробиотикотерапии [26]. Проводятся исследования кишечной микробиоты ВИЧ-инфицированных пациентов, осуществляется оценка рисков развития оппортунистических инфекций при разных стадиях ВИЧ-инфекции, разрабатываются персонализированные подходы в коррекции микробиологических нарушений [27]. При этом отсутствует полное понимание того, влияет ли коморбидность (ТБ/ВИЧ) на характер микробиологических нарушений или изменения будут схожими с теми, которые наблюдают при моноинфекции туберкулеза. Всё это затрудняет персонализированный подход к профилактике гастроинтестинальных осложнений при лекарственной терапии туберкулеза у коморбидных пациентов и снижает эффективность лечения.

**Цель исследования** – оценка влияния ВИЧ-инфекции на состояние кишечной микробиоты у впервые выявленных пациентов с туберкулезом лёгких.

**Материал и методы.** Исследование проведено в период с сентября по ноябрь 2022 года в Кемеровской области - Кузбассе на базе ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И. Ф. Копыловой». Исследование одномоментное (cross-sectional study). Для выявления связи между состоянием кишечной микробиоты и ВИЧ-инфекцией исследование организовано по типу «случай-контроль» (case-control).

В исследование включены 88 пациентов с впервые выявленным туберкулезом лёгких и МЛУ возбудителя. В группу «случай» (case) включали пациентов с ВИЧ-инфекцией IV Б стадии и туберкулезом ( $n=43$ ), в группу «контроля» (control) - только пациентов с туберкулезной инфекцией ( $n=45$ ).

Критериями исключения/не включения в исследование служили:

- приём АМП, бактериальных иммунобиологических препаратов менее чем за 2 месяца до момента исследования;
- хронические заболевания печени различной этиологии и заболевания ЖКТ;
- лекарственная чувствительность или ШЛУ возбудителя туберкулеза;
- дополнительные критерии у ВИЧ-инфицированных пациентов - выраженный иммунодефицит ( $CD_4^+$  лимфоцитов менее 200 кл/мкл);
- низкая приверженность к антиретровирусной терапии (АРВТ) - нарушение режимов АРВТ в течение года до момента исследования.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией к моменту исследования имели верифицированный диагноз и получали АРВТ, согласно действующим клиническим рекомендациям<sup>1</sup>. Медиана уровня  $CD_4^+$  лимфоцитов составила 256 (205; 327) кл/мкл. Все пациенты проинформированы о целях, методах исследования, возможных последствиях, о чём подписывали информированное согласие. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровского государственного медицин-

<sup>1</sup>ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.; 2023.

ского университета» Минздрава России (протокол № 290/к от 14.09.2021).

Группы пациентов сходны по возрастным-половым признакам, клиническим характеристикам (табл. 1).

Выделение, идентификацию и верификацию у пациентов МЛУ возбудителя осуществляли в клинической диагностической бактериологической лаборатории ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И.Ф. Копыловой» молекулярно-генетическим методом. К штаммам с МЛУ относили те, которые имели мутации в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину (*rpoB531*, *rpoB526*, *rpoB516*, *rpoB533*) и изониазиду (*katG315*, *inhA*). Использованы коммерческие наборы реагентов – для выделения ДНК *Mycobacterium* spp. «Амплитуб-Преп» (ООО «Синтол», Россия), для поиска генов резистентности - «Амплитуб - МЛУ-РВ» (ООО «Синтол», Россия). Осуществляли ПЦР-РВ на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch (BIORAD, США). Все этапы диагностических реакций осуществлены согласно инструкциям производителя.

Для исследования кишечной микробиоты пациентов сбор кала проводили до начала приёма противотуберкулезных АМП в день исследования в количестве 1-3 г в контейнеры полимерные одноразовые (ООО «Пласталаб Индустрия», Россия). Осуществляли транспортировку в термосумках ТП («ТермоПро», Россия) на кафедру микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России в течение 2 часов. На преаналитическом внутрилабораторном этапе проводили титрование материала, определение pH и посев на питательные среды: Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), Энтерококкагар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), HiChrome *Candida* Agar (HIMEDIA, Индия), Стафилококкагар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), 5% кровяной агар на основе ГРМ-агара (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), Бифидум-среду (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), MRS (de Man, Rogosa and Sharpe) бульон (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), Вильсона-Блэра (НИЦФ, СПб). Посевы культивировали при 37 °С в течение 24-48 часов с учётом скорости роста отдельных видов кишечных микросимбионтов.

На аналитическом этапе диагностики осуществляли подсчёт колоний подозрительных микроорганизмов с последующим пересчётом их содержания в 1 г фекалий и идентификацию на основании морфологических, культуральных, биохимических свойств, которые изучали коммерческими тест-системами: EnCoccus-Test 8 (Erba Lachema, Чехия); Пластина биохимическая для дифференциации стафилококков (НПО «Диагностические системы», Россия); Пластина биохимическая для дифференциации энтеробактерий (НПО «Диагностические системы», Россия); «AuxaColor 2 (Bio-Rad, Франция), API 20 A (bioMérieux, Франция). Оценку и интерпретацию данных проводили согласно действующему нормативному документу<sup>2</sup>. Наличие жалоб со стороны пациентов на гастроинтестинальный синдром регистрировали на основании данных медицинской карты стационарного больного (форма 003/у).

<sup>2</sup>ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: издание официальное: утверждён и введён в действие Приказом Минздрава Российской Федерации 9 июня 2003 г. № 231. Введён впервые/разработан ММА имени И.М. Сеченова Минздрава России. М.; 2003.



Таблица 1

Характеристика исследуемых групп пациентов по типу «случай-контроль»

Признаки	Пациенты с ТБ/ВИЧ	Пациенты с ТБ	Значимость различий
Пол:			
Мужчины (абс/отн, %)	32/74,4	33/73,3	$p=0,87$
Женщины (абс/отн, %)	11/25,6	12/26,7	$p=0,98$
Возраст, годы	44±8	45±5	$p=0,96$
Диссеминированный туберкулёз, (абс/отн, %)	24/55,8	23/51,1	$p=0,12$
Инфильтративный туберкулёз, (абс/отн, %)	17/39,5	18/40	$p=0,49$
Казеозная пневмония, (абс/отн, %)	2/4,65	4/8,9	$p=0,42$
Бактериовыделение, (абс/отн, %)	28/65,1	23/51,1	$p=0,28$

Статистическая обработка данных проведена программой IBM SPSS Statistics / PS IMAGO («IBM/Predictive Solutions»). Количественные показатели тестированы на предмет нормальности распределения данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, учитывали показатели асимметрии и эксцесса. Количественные показатели, представленные в виде медианы (Me) и 25 и 75 квартилей ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ), сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Качественные признаки описаны с помощью абсолютных и относительных значений, сравнение осуществлено на основании критерия  $\chi^2$  с составлением четырёхпольных таблиц. Если сравниваемых значений было менее 5, то использована поправка Йетса. В качестве количественной меры влияния ВИЧ-инфекции на кишечную микробиоту при сравнении относительных чисел использован показатель отношения шансов (ОШ), рассчитанный на основе таблиц сопряженности, а также определён коэффициент Пирсона (С), который интерпретирован по Рею-Паркеру. Для перенесения данных на генеральную совокупность, рассчитан 95% доверительный интервал (95% CI (confidence interval)). Различия в группах считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Ретроспективно установлено, что за 2022 год в «Кузбасский клинический фтизиопульмологический медицинский центр имени И.Ф. Копыловой» поступили 1747 человек с впервые выявленным туберкулёзом, наличие МЛУ возбудителя зарегистрировано у 461 (26,4%) человека. Распространённость ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных пациентов с туберкулёзом лёгких составила 495 человек на 1000 поступивших. Штаммы *M. tuberculosis* с МЛУ выделены от 271 пациента с ВИЧ-статусом, что составляет 58,8% от общего количества зарегистрированных случаев МЛУ туберкулёза. В исследовании приняли участие 43 пациента с ВИЧ-инфекцией (15,9%), что обусловлено наличием ограничений, связанных с непродолжительным набором групп пациентов и чёткой приверженностью к критериям включения/не включения.

При поступлении в стационар 13 (30,2%) впервые выявленных пациентов с ТБ/ВИЧ («case») предъявляли жалобы на гастроинтестинальный синдром (ОШ=9,32; 95% ДИ [1,958-44,338]), который проявлялся у 8 человек (61,5%) тошнотой, у 2 человек (15,4%) метеоризмом, у 2 (15,4%) запорами, один пациент (7,7%) предъявлял жалобы на болевой абдоминальный синдром. В группе пациентов с моноинфекцией ТБ («control») только 2 (4,4%) пациента отмечали метеоризм. Установлено, что нарушения кишечной микробиоты, которые регистрировали независимо от ВИЧ-статуса пациен-

тов, соответствуют II и III степени. В группе с ТБ/ВИЧ («case») у 24 пациентов (55,81%), в группе с ТБ («control») у 23 больных (51,1%) установлено наличие III степени микробиологических нарушений (ОШ=1,208; 95% ДИ [0,522-2,796]). Не отмечено различий в частоте регистрации II степени нарушений кишечной микробиоты: 19 (44,19%) у коморбидных больных («case»), 22 (48,9%) у пациентов с моноинфекцией («control») (ОШ=0,828, 95% ДИ [0,358-1,915]).

Установлено отсутствие различий в частоте обнаружения у пациентов сравниваемых групп как резидентных, так и некоторых факультативных микросимбионтов, в частности *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli lac<sup>+</sup>*, *Enterococcus* spp. условно-патогенных и патогенных энтеробактерий – *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* spp. *Salmonella* spp. В составе кишечной микробиоты у пациентов с одинаковой частотой регистрировали микроорганизмы-сапрофиты окружающей среды – *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 2).

У пациентов с ТБ/ВИЧ («case») в составе кишечной микробиоты достоверно чаще регистрировали представителей рода *Clostridium* (ОШ=2,771; 95% ДИ [1,098-6,99],  $p=0,03$ ) и грибов рода *Candida* (ОШ=5,417; 95% ДИ [1,42-20,66],  $p=0,005$ ). Установлена средняя сила связи между наличием ВИЧ-инфекции и обнаружением в кишечной микробиоте *Clostridium* spp. (С=0,227) и *Candida* spp. (С=0,292).

У впервые выявленных пациентов, как в группе «случай» (case), так и в группе «контроль» (control), обнаружено сходное снижение количественного уровня таких резидентов, как *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp., *E.coli lac<sup>+</sup>*. Различия зарегистрированы в отношении лактобацилл, их дефицит был значимо выражен у ТБ/ВИЧ («case») пациентов ( $p=0,05$ ) (табл. 3).

Для представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*) характерны высокие количественные уровни независимо от ВИЧ-статуса пациентов. С одинаковыми титрами выделяли из кишечника пациентов обеих групп представителей рода *Salmonella*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* (см. табл. 3). В группе коморбидных пациентов («case») по сравнению с пациентами с моноинфекцией («control») регистрировали достоверно высокие титры бактерий рода *Clostridium* ( $p=0,005$ ) и грибов рода *Candida* ( $p=0,007$ ).

**Обсуждение.** Широкая распространённость туберкулёза и ВИЧ-инфекции обуславливает поиск персонализированных подходов не только в противотуберкулёзной терапии, но и в предотвращении побочных реакций при приёме АМП. Основной проблемой при

МЛУ туберкулёзе являются гастроинтестинальный синдром, занимающий доминирующее положение сре-

ди всех побочных реакций этиотропной терапии туберкулёза [28].

Таблица 2

Частота обнаружения кишечных микросимбионтов у пациентов с туберкулёзом лёгких в зависимости от ВИЧ-статуса

Микроорганизмы	ТБ/ВИЧ абс/отн, % n=43	ТБ абс/отн, % n=45	ОШ	95% ДИ (95% CI)	$\chi^2_{(1)}$	p
<i>Bifidobacterium</i> spp.	35/81,4	40/88,9	0,547	0,164-1,83	0,981	0,32
<i>Lactobacillus</i> spp.	30/69,8	37/82,2	0,499	0,183-1,36	1,877	0,17
<i>Escherichia coli lac<sup>+</sup></i>	34/79,1	36/80	0,944	0,335-2,66	0,012	0,91
<i>Enterococcus</i> spp.	37/86	40/88,8	0,771	0,217-2,74	0,162	0,69
<i>Clostridium</i> spp.	19/44,2	10/22,2	2,771	1,098-6,99	4,801	0,03
<i>Klebsiella</i> spp.	9/20,9	3/6,6	3,706	0,93-14,77	2,684	0,10
<i>Citrobacter</i> spp.	5/11,6	6/13,3	0,855	0,241-3,04	0,058	0,81
<i>Enterobacter</i> spp.	5/11,6	6/13,3	0,855	0,241-3,04	0,058	0,81
<i>Salmonella</i> spp.	4/9,3	5/11,1	0,821	0,205-3,28	0,078	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4/9,3	5/11,1	0,821	0,205-3,28	0,078	0,78
<i>Staphylococcus</i> spp.	31/72,1	34/75,6	0,836	0,323-2,16	0,137	0,71
<i>Candida</i> spp.	40/93	31/68,9	5,417	1,42-20,66	8,217	0,005

Таблица 3

Количественный уровень кишечной микрофлоры у пациентов с туберкулёзом лёгких в зависимости от ВИЧ-статуса

Микроорганизмы	ТБ/ВИЧ	ТБ	Значимость различий p
	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), КОЕ/г	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), КОЕ/г	
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10 <sup>7</sup> (10 <sup>4</sup> ; 10 <sup>9</sup> )	10 <sup>8</sup> (10 <sup>6</sup> ; 10 <sup>9</sup> )	0,31
<i>Lactobacillus</i> spp.	10 <sup>5</sup> (10 <sup>4</sup> ; 10 <sup>7</sup> )	10 <sup>6</sup> (10 <sup>4</sup> ; 10 <sup>7</sup> )	0,05
<i>Escherichia coli lac<sup>+</sup></i>	10 <sup>5</sup> (10 <sup>4</sup> ; 10 <sup>8</sup> )	10 <sup>5</sup> (10 <sup>4</sup> ; 10 <sup>7</sup> )	0,48
<i>Enterococcus</i> spp.	10 <sup>6</sup> (10 <sup>5</sup> ; 10 <sup>8</sup> )	10 <sup>6</sup> (10 <sup>5</sup> ; 10 <sup>7</sup> )	0,52
<i>Clostridium</i> spp.	10 <sup>4</sup> (10 <sup>3</sup> ; 10 <sup>5</sup> )	10 <sup>3</sup> (10 <sup>2</sup> ; 10 <sup>4</sup> )	0,005
<i>Klebsiella</i> spp.	10 <sup>5</sup> (10 <sup>4</sup> ; 10 <sup>8</sup> )	10 <sup>5</sup> (10 <sup>5</sup> ; 10 <sup>8</sup> )	0,123
<i>Citrobacter</i> spp.	10 <sup>6</sup> (10 <sup>4</sup> ; 10 <sup>6</sup> )	10 <sup>6</sup> (10 <sup>3</sup> ; 10 <sup>6</sup> )	0,72
<i>Enterobacter</i> spp.	10 <sup>5</sup> (10 <sup>5</sup> ; 10 <sup>7</sup> )	10 <sup>5</sup> (10 <sup>4</sup> ; 10 <sup>6</sup> )	0,08
<i>Salmonella</i> spp.	10 <sup>6</sup> (10 <sup>5</sup> ; 10 <sup>6</sup> )	10 <sup>6</sup> (10 <sup>4</sup> ; 10 <sup>6</sup> )	0,22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>2</sup> (10 <sup>1</sup> ; 10 <sup>3</sup> )	10 <sup>2</sup> (10 <sup>2</sup> ; 10 <sup>4</sup> )	0,27
<i>Staphylococcus</i> spp.	10 <sup>4</sup> (10 <sup>2</sup> ; 10 <sup>6</sup> )	10 <sup>4</sup> (10 <sup>2</sup> ; 10 <sup>5</sup> )	0,21
<i>Candida</i> spp.	10 <sup>6</sup> (10 <sup>2</sup> ; 10 <sup>6</sup> )	10 <sup>5</sup> (10 <sup>2</sup> ; 10 <sup>5</sup> )	0,007

ВИЧ-инфицированные пациенты являются особой когортой пациентов, поскольку имеют больше факторов риска, нарушающих кишечную микрофлору, чем пациенты с туберкулёзной моноинфекцией. У пациентов с ВИЧ-инфекцией регистрируют нарушения микроэкологии уже на 28 сутки от момента инфицирования [29]. Кишечник при ВИЧ-инфекции является одним из локусов репродукции вируса, на кишечный микробиом влияет АРВТ, прогрессирующий иммунодефицит [30]. При верификации туберкулёза у пациентов с ВИЧ-статусом назначение противотуберкулёзных АМП может привести к глубоким нарушениям микроэкологии и высоким рискам инфекционных осложнений, вследствие транслокации через слизистый барьер кишечника условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) [31, 32]. В исследовании приведены результаты по особенностям кишечной микрофлоры у впервые выявленных пациентов с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции ещё до старта противотуберкулёзной терапии, что направлено на разработку превентивной коррекции ки-

шечной микрофлоры у данной когорты пациентов.

У всех пациентов до начала этиотропной терапии отмечены микробиологические нарушения II и III степени, характеризующиеся снижением титров и частоты колонизации резидентными бактериями – бифидобактериями, энтерококками, типичными кишечными палочками, высокими колонизационными уровнями патогенных энтеробактерий (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*) и УПМ, стафилококков. Если в группе ТБ пациентов («control») микробиологические нарушения компенсированные, то у пациентов с ВИЧ-инфекцией («case») 30,2% предъявляли жалобы на гастроинтестинальный синдром, т. е. нарушения декомпенсированные. Наличие нарушений микрофлоры у пациентов с моноинфекцией туберкулёза, вероятнее всего, связаны с токсическими эффектами клеточной стенки возбудителя и с тканевыми реакциями на микобактерии. У коморбидных пациентов они обусловлены дополнительным воздействием процессов репродукции ВИЧ в эпителии кишечника и АРВТ. В группе ТБ/ВИЧ

(«case») отмечены достоверно высокие титры и частота встречаемости грибов рода *Candida* и бактерий рода *Clostridium*, что согласуется с данными литературы о высокой распространённости кандидозов и клостридиозов у ВИЧ-инфицированных. Установлена средняя сила связи между наличием ВИЧ-инфекции и обнаружением у пациентов грибов и клостридий. Это свидетельствует о наличии специфических особенностей кишечной микробиоты и необходимости проведения у ТБ/ВИЧ пациентов ещё до начала противотуберкулёзной терапии её коррекции, что значительно улучшит качество жизни пациентов и, возможно, эффективность основного лечения.

**Заключение.** При сочетании МЛУ туберкулёза и ВИЧ-инфекции до старта противотуберкулёзной терапии у 30,2% пациентов имеются клинически выраженные нарушения кишечной микробиоты III степени (ОШ=9,32; 95% ДИ [1,958-44,338]), обуславливающие необходимость ранней коррекции микробиоты при ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-инфекция является фактором, с которым ассоциированы высокие титры и частота обнаружения в кишечном микробиоме ТБ/ВИЧ пациентов микроорганизмов рода *Clostridium* (ОШ=2,771; 95% ДИ [1,098-6,99]), грибов рода *Candida* (ОШ=5,417; 95% ДИ [1,42-20,66]), низкие количественные уровни *Lactobacillus* ( $p=0,05$ ). Полученные данные представляют ценность для определения схемы коррекции кишечной микробиоты коморбидных пациентов (ТБ/ВИЧ) перед противотуберкулёзной терапией.

---

ЛИТЕРАТУРА ( 1, 2, 5, 6, 8, 11 – 15, 19, 23, 27, 29 СМ. REFERENCES )

3. Оноприйчук А.Р., Капустин Р.В., Аржанова О.Н. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии гестационного сахарного диабета. *Акушерство и гинекология*. 2020; 3: 18-24. DOI: 10.18565/aig.2020.3.18-24.
4. Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н., Кочина А.С. Влияние пищевых волокон на метаболизм кишечной микробиоты и углеводный обмен. *Терапия*. 2022; 8 (60): 107-13. DOI: 10.18565/therapy.2022.8.107-113.
7. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020; 10: 92-100. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.
9. Бухарин О.В. Адаптивные стратегии взаимодействия возбудителя и хозяина при инфекции. *Вестник Российской академии наук*. 2018; 88(7): 637-43. DOI: 10.31857/S086958730000087-3.
10. Усс М.А., Стома И.О., Миланович Н.Ф., Губанова Т.Н., Усс А.Л., Ковалев А.А. Состав микробиома кишечника и риск бактериальных инфекций у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2024; 10(1): 17-27. DOI 10.34883/PI.2024.10.1.005.
16. Загдын З. М., Чжао И., Соколович Е. Г., Яблонский П. К. МЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2021; 99 (1): 27-32. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-27-32.
17. Дегтярева С.Ю., Зимина В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. Безопасность и эффективность терапии туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2022; 100 (1): 33-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40.
18. Вайленко Д.С., Тананакина Т.П., Пустовой Ю.Г., Баранова В.В., Шматкова В.И., Занин А.Р. Изучение взаимодействия антибактериальных препаратов широкого спектра при их комбинированном использовании в практике фтизиатра. *Фундаментальная и кли-*

- ническая медицина*. 2024; 9 (1): 8-16. DOI: 10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-16.
20. Вязова А.А., Соловьева Н.С., Герасимова А.А., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В. Молекулярная характеристика фторхинолон-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* от впервые выявленных больных туберкулёзом на Северо-Западе России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024; 101(3): 342-50. DOI: 10.36233/0372-9311-510.
21. Лебедева И.Б., Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Сибиль К.В., Огарков О.Б., Брусина Е.Б. Генетическая структура и лекарственная устойчивость популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Кемеровской области - Кузбассе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023; 100(6): 428-41. DOI: 10.36233/0372-9311-449.
22. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П. К., Михайлов А. Ю. Экономические аспекты бремени туберкулёза в регионах Российской Федерации. *Медицинский альянс*. 2024; 12 (2): 6-13. DOI: 10.36422/23076348-2024-12-2-6-13.
24. Холодов А. А., Захарова Ю. В., Отдушкина Л.Ю., Пьянзова Т.В. Факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов фтизиатрического стационара и состояние микрофлоры кишечника больных до начала противотуберкулёзной терапии. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2022; 100 (4): 46-51. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51.
25. Сеницын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М., Галстян А.С., Решетников М. Н., Плоткин Д.В. Лечение туберкулёза в современных условиях. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (8): 86-94. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000762.
26. Отдушкина Л.Ю., Захарова Ю.В., Холодов А.А., Пьянзова Т.В. Микробиологическая оценка результатов пробиотикотерапии у пациентов с туберкулёзом лёгких. *Инфекция и иммунитет*. 2023; 13 (3): 517-25. DOI: 10.15789/2220-7619-МЕО-7223.
28. Даулетбакова У.С., Бижанов К.Б., Малков О.А., Жумагулов С.А. Регистрация нежелательных явлений на фоне лечения противотуберкулёзными препаратами в стандартном режиме лечения МЛУ ТБ. *Фтизиопульмонология*. 2018; 1: 68-70.
30. Захарова Ю.В., Быков А.С., Нуртазина А.Ю., Марковская А.А., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В. и др. Микробиоценоз кишечника детей на разных стадиях ВИЧ-инфекции. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2020; 2: 90-5. DOI: 10.14427/jipai.2020.2.90.
31. Ивушкина Л.В., Миронов А.Ю. Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулёзом г. Москвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(4): 131-41. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141.
32. Миронов А.Ю., Ивушкина Л.В., Митрохин С.Д. Патогены нижних дыхательных путей у больных туберкулёзом лёгких. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; 9: 51-2.

---

REFERENCES

1. Campana A.M., Laue H. E., Shen Y, Shrubsole M. J., Vaccarelli A.A. Assessing the role of the gut microbiome at the interface between environmental chemical exposures and human health: Current knowledge and challenges. *Environmental Pollution*. 2022; 15 (315): 12080-8. DOI: 10.1016/j.envpol.2022.120380.
2. Zhang F., Aschenbrenner D., Youn Y.J., Tao Zuo T. The gut mycobioime in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. *The Lancet Microbe*. 2022; 3: 969-83. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00203-8.
3. Onopriychuk A.R., Kapustin R.V., Arzhanova O.N. The role of the microbiota of the gastrointestinal tract in the development of gestational diabetes mellitus. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 3: 18-24. DOI: 10.18565/aig.2020.3.18-24. (in Russian)
4. Demidova T.Yu., Korotkova T.N., Kochina A.S. The effect of dietary fiber on the metabolism of the intestinal microbiota and carbohydrate metabolism. *Terapiya*. 2022; 8 (60): 107-13. DOI: 10.18565/therapy.2022.8.107-113. (in Russian)
5. Peng J., Yu X-J, Yu L-L., Tian F-W., Zhao J-X., Zhang H. et al. The influence of gut microbiome on bone health and related dietary strategies against bone dysfunctions. *Food Research International*. 2021: 144; 110331-11. DOI: 10.1016/j.foodres.2021.110331.



6. Harding Sh. L., Bishop J. The Gut microbiome, mental health, and cognitive and neurodevelopmental disorders: a Scoping Review. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2022; 18 (7): 719-25. DOI: 10.1016/j.nurpra.2022.04.019.
7. Kornienko E.A. The gut microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotic possibilities. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 10: 92-100. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100. (in Russian)
8. Chen C., Zhang D., Wu D., Chen F., Li Z., Hu Y. Gut microbiome, and immune cells mediated effect on depression: A two-step, two-sample Mendelian randomization analysis. *Experimental Gerontology*. 2024; 195: 112530-8. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112530.
9. Bukharin O.V. Adaptive strategies of pathogen-host interaction in infection. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2018; 88(7): 637-43. DOI: 10.31857/S086958730000087-3. (in Russian)
10. Uss M.A., Stoma I.O., Milanovich N.F., Gubanova T.N., Uss A.L., Kovalev A. A. The composition of the intestinal microbiome and the risk of bacterial infections in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2024; 10(1): 17-27. DOI: 10.34883/PI.2024.10.1.005. (in Russian)
11. Liu B., Yang H., Liao Q., Wang M., Huang J., Xu R. et al. Altered gut microbiota is associated with the formation of occult hepatitis B virus infection. *Microbiology Spectrum*. 2024; 12 (7): 00239-24. DOI: 10.1128/spectrum.00239-24.
12. Angelini G., Russo S., Mingrone G. Incretin hormones, obesity and gut microbiota. *Peptides*. 2024; 178: 171216-9. DOI: 10.1016/j.peptides.2024.171216.
13. Chen J., Gao X., Liang J., Wu Q., Shen L., Zheng Y. et al. Association between gut microbiota dysbiosis and poor functional outcomes in acute ischemic stroke patients with COVID-19 infection. *mSystems*. 2024; 9 (6): 1-15. DOI: 10.1128/mSystems.00185-24.
14. Yu T., Luo L., Xue J., Tang W., Wu X., Yang F. Gut microbiota–NLRP3 inflammasome crosstalk in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2024; 48 (8): 102458-11. DOI: 10.1016/j.clinre.2024.102458.
15. Gao W., Liu X., Zhang Sh., Wang J., Qiu B., Shao J. et al. Alterations in gut microbiota and inflammatory cytokines after administration of antibiotics in mice. *Microbiology Spectrum*. 2024; 12 (8): 1-17. DOI: 10.1128/spectrum.03095-23.
16. Zagdyn Z. M., Chzhao I., Sokolovich E. G., Yablonskiy P.K. MDR-tuberculosis and HIV infection in the Northwestern Federal District. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2021; 99 (1): 27-32. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-27-32. (in Russian)
17. Degtyareva S. Yu., Zimina V. N., Pokrovskaya A. V., Volchenkov G. V. Safety and effectiveness of therapy of multidrug-resistant tuberculosis in patients with different HIV status. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2022; 100 (1): 33-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40. (in Russian)
18. Vaylenko D.S., Tananakina T.P., Pustovoy Yu.G., Baranova V.V., Shmatkova V.I., Zanin A.R. The study of the interaction of broad-spectrum antibacterial drugs in their combined use in the practice of a phthisiologist. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2024; 9 (1): 8-16. DOI: 10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-16. (in Russian)
19. Zürcher K., Reichmuth M. L., Ballif M., Loiseau Ch., Borrell S., Reinhard M. et al. Mortality from drug-resistant tuberculosis in high-burden countries comparing routine drug susceptibility testing with whole-genome sequencing: a multicentre cohort study. *The Lancet Microbe*. 2021; 2 (7): 320-30. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00044-6.
20. Vyazovaya A. A., Solov'eva N. S., Gerasimova A. A., Zhuravlev V. Yu., Mokrousov I. V. Molecular characteristics of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from newly diagnosed tuberculosis patients in Northwestern Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2024; 101(3): 342-50. DOI: 10.36233/0372-9311-510. (in Russian)
21. Lebedeva I. B., Zhdanova S. N., Kondratov I. G., Sibil' K. V., Ogarkov O. B., Brusina E. B. Genetic structure and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* population in the Kemerovo region - Kuzbass. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2023; 100(6): 428-41. DOI: 10.36233/0372-9311-449. (in Russian)
22. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yablonskiy P.K., Mikhaylov A.Yu. Economic aspects of the burden of tuberculosis in the regions of the Russian Federation. *Meditsinskiy al'yans*. 2024; 12 (2): 6-13. DOI: 10.36422/23076348-2024-12-2-6-13. (in Russian)
23. Huang Y., Tang J, Cai Zh., Qi Y., Jiang Sh., Ma T. et al. Alterations in the intestinal microbiota associated with active tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Heliyon*. 2023; 9 (11): 22124-12. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22124.
24. Kholodov A. A., Zakharova Yu. V., Otdushkina L.Yu., P'yanzova T.V. Risk factors for the development of dyspeptic syndrome in patients of a phthisiological hospital and the state of the intestinal microflora of patients before the start of anti-tuberculosis therapy. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2022; 100 (4): 46-51. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51. (in Russian)
25. Sinityn M.V., Kalinina M.V., Belilovskiy E.M., Galstyan A.S., Reshetnikov M.N., Plotkin D.V. Treatment of tuberculosis in modern conditions. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (8): 86-94. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000762. (in Russian)
26. Otdushkina L.Yu., Zakharova Yu.V., Kholodov A.A., P'yanzova T.V. Microbiological evaluation of the results of probiotic therapy in patients with pulmonary tuberculosis. *Infektsiya i immunitet*. 2023; 13 (3): 517-25. DOI: 10.15789/2220-7619-MEO-7223. (in Russian)
27. Fabusoro O.K., Mejia L.A. Nutrition in HIV-Infected infants and children: current knowledge, existing challenges, and new dietary management opportunities. *Advances in Nutrition*. 2021; 12 (4): 1424-37. DOI: 10.1093/advances/nmaa163.
28. Dauletbakova U.S., Bizhanov K.B., Malkov O.A., Zhumagulov S.A. Registration of adverse events against the background of treatment with anti-tuberculosis drugs in the standard MDR-TB treatment regimen. *Ftiziopul'monologiya*. 2018; 1: 68-70. (in Russian)
29. Lozupone C. A., Rhodes M., Neff C., Fontenot A. P., Campbell T. B., Palmer B.E. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences and effects of antiretroviral therapy. *Gut Microbes*. 2014; 4 (5): 562-70.
30. Zakharova Yu.V., Bykov A.S., Nurtazina A.Yu., Markovskaya A.A., Afanas'ev S.S., Nesvizhskiy Yu.V. et al. Microbiocenosis of the intestines of children at different stages of HIV infection. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2020; 2: 90-5. DOI: 10.14427/jipai.2020.2.90. (in Russian)
31. Ivushkina L.V., Mironov A.Yu. Microbiological monitoring of *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms of their resistance to antimicrobial drugs in patients with tuberculosis in Moscow. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(4): 131-41. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141. (in Russian)
32. Mironov A.Yu., Ivushkina L.V., Mitrokhin S.D. Pathogens of the lower respiratory tract in patients with pulmonary tuberculosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2006; 9: 51-2. (in Russian)