

УДК 616-002.5:632.911.2
DOI 10.24412/2312-2935-2025-5-80-95

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И МИКОБАКТЕРИОЗОВ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Булычева Е.В.¹, Булычев В.В.²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург

²ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулёзный диспансер», г. Оренбург

Введение. Применение молекулярно-генетического метода диагностики туберкулёза и микобактериозов, предоставляющего возможность определения лекарственной чувствительности к антибактериальным препаратам, способствует сокращению времени, необходимого для постановки диагноза и начала лечения.

Цель – дать характеристику результатов применения молекулярно-генетических методов исследования туберкулеза и микобактериозов в Оренбургской области.

Материалы и методы. исследование проведено на базе ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулёзный диспансер» среди пациентов больных туберкулёзом и микобактериозом, в том числе и впервые выявленных, молекулярно-генетическими методами исследования (МГМИ).

Результаты. Показано, что за период 2016-2023 гг. на 4,7% возросло количество выполняемых молекулярно-генетических методов исследования среди пациентов. При этом на каждого пациента в среднем за изучаемый период приходилось 1,55 исследований данным методом. В большинстве случаев анализу молекулярно-генетическим методами подвергался респираторный материал. Однако за последние 8 лет в 2,4 раза увеличилось количество исследований мочи пациентов. Среди всех пациентов наиболее распространенной проблемой являлась их устойчивость к изониазиду и рифампицину 52,6 [50,7;55,4] на 100 больных; аналогичная ситуация выявлена и среди впервые выявленных пациентов - 47,25[45,6;50,5] на 100 больных. Лишь каждый третий пациент имел чувствительность к изониазиду и рифампицину - 33,3[30,7;34,7] на 100 чел. среди всех пациентов и 37,6[36,1;39,1] на 100 впервые выявленных пациентов. В период с 2016 по 2023 годы среди пациентов, обследованных молекулярно-генетическими методами, число случаев выявления микобактериозов возросло в 2,1 раза среди всех пациентов и в 3,3 раза среди впервые выявленных пациентов.

Заключение. Полученные данные определяют необходимость широкого использования молекулярно-генетического метода, направленного на быстрое выявление туберкулеза и микобактериозов. Определение чувствительности к противотуберкулезным препаратам позволяет сократить сроки выявления пациентов с мультирезистентным туберкулезом и назначить адекватную схему химиотерапии, что в свою очередь сокращает сроки абациллизации, количество койко-дней в стационаре, снижая экономические затраты на лечение, позволяет повысить эффективность лечения и снизить риск распространения лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза.

Ключевые слова: молекулярно-генетические методы, туберкулез, нетуберкулезные микобактерии, лекарственная устойчивость

THE EXPERIENCE OF USING MOLECULAR GENETIC METHODS OF TUBERCULOSIS AND MYCOBACTERIOSIS RESEARCH IN THE ORENBURG REGION

Bulycheva E. V. ¹, **Bulychev V. V.** ²

¹ *Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg*

² *Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Orenburg*

Introduction. The use of an accelerated molecular genetic method for the diagnosis of tuberculosis and non-tuberculosis mycobacteria, which makes it possible to determine drug sensitivity to anti-tuberculosis drugs, reduces the time required for diagnosis and initiation of treatment.

The purpose is to characterize the experience of using molecular genetic methods for the study of tuberculosis and non-tuberculosis mycobacteria in the Orenburg region.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary among patients with tuberculosis, including those newly diagnosed, using molecular genetic research methods.

Results. It is shown that over the period 2016-2023, the number of performed molecular genetic research methods among patients increased by 4.7%. At the same time, on average, 1.55 studies using this method were conducted for each patient during the study period. In most cases, respiratory material was analyzed using molecular genetic methods. However, over the past 8 years, the number of studies of patients' urine has increased 2.4 times. Among all patients, the most common problem was their resistance to isoniazid and rifampicin 52.6 [50.7;55.4] per 100 patients; A similar situation was found among newly diagnosed patients - 47.25[45.6;50.5] per 100 patients. Only one in three patients had sensitivity to isoniazid and rifampicin - 33.3[30.7;34.7] per 100 people among all patients and 37.6[36.1;39.1] per 100 newly diagnosed patients. In the period from 2016 to 2023, among patients examined by molecular genetic methods, the number of cases of mycobacteriosis increased 2.1 times among all patients and 3.3 times among newly diagnosed patients.

Conclusion. The data obtained determine the need for widespread use of a molecular genetic method aimed at the rapid detection of tuberculosis and non-tuberculosis mycobacteria. Determining the sensitivity of anti-tuberculosis drugs of various chemotherapy regimens makes it possible to reduce the time required to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis and prescribe an adequate chemotherapy regimen, which in turn shortens the duration of abacillation, improves the effectiveness of treatment and reduces the risk of the spread of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*.

Keywords: molecular genetic methods, tuberculosis, non-tuberculous mycobacteria, drug resistance

Введение. В соответствии с разработанной стратегией по борьбе с туберкулезом до 2025 года, повышение качества и экономической эффективности противотуберкулезных мероприятий основано на использовании современных научно обоснованных подходов к диагностике этого заболевания. В связи с этим особое значение приобретают молекулярно-

генетические методы (МГМ), которые в сравнении с классическими бактериологическими методами характеризуются стопроцентной специфичностью, оперативностью проведения и определением устойчивости возбудителя к лекарственным препаратам первого и второго ряда. Возможность определения молекулярно-генетическими методами у пациентов множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза позволяет решить проблему, связанную с этими явлениями: удлинение сроков лечения и трудности формирования приверженности к лечению. Идентификация микобактерий молекулярно-генетическими методами согласно клиническим рекомендациям является абсолютным критерием верификации диагноза.

В отличие от динамики заболеваемости туберкулезом, которая снижается, заболеваемость микобактериозами (МБ) среди населения как Российской Федерации, так и в мировом пространстве с 2000 года по настоящее время возрастает [1-4]. Согласно алгоритму, разработанному в России, для выделения и идентификации нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) предлагается использовать в том числе и МГМ [5]. Важно подчеркнуть, что предлагаемые микробиологические (культурально-морфологические и биохимические) методы идентификации НТМБ до вида обладают рядом ограничений, и в настоящее время рекомендуется заменить их МГМ. Эти методы позволяют оперативно установить диагноз МБ путем ускоренной высокочувствительной видовой идентификации НТМБ. В свою очередь, установление вида НТМБ позволяет не определять лекарственную чувствительность к препаратам, которая определяется методами, требующими времени на рост культур на питательных средах, что задерживает определение лечебной тактики и влияет на своевременность назначения адекватной терапии пациенту с МБ.

Цель исследования – дать характеристику опыта применения молекулярно-генетических методов исследования туберкулеза и микобактериозов в Оренбургской области.

Материалы и методы исследования. Сплошное лонгитудинальное исследование (с 2016 по 2023 гг.) было проведено среди всех пациентов (n=26587), получающих медицинскую помощь в ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулёзный диспансер», г. Оренбург, которым были проведены молекулярно-генетические методы исследования (табл. 1).

Были проведены молекулярно-генетические исследования респираторного материала, плевральной жидкости, мочи, операционного материала, гнойного отделяемого и другие биологические материалы для определения *M.tuberculosis* и её антибиотикорезистентности, а также возбудителей микобактериозов.

Таблица 1

Количество обследованных пациентов молекулярно-генетическим методом
за 2016-2023 гг. (абс.число)

Категория пациентов	Годы проведения							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<i>Все пациенты</i>	3972	4083	2021	1533	3522	3312	3974	4170
<i>Впервые выявленные пациенты</i>	906	885	478	438	752	656	652	622

Среди пациентов, больных туберкулезом оценивалась структура видов устойчивости МБТ к противотуберкулезными препаратам, использующихся в различных режимах (I-IV) химиотерапии. Результаты идентификации всех культур НТМБ МГМИ предоставлены в виде частоты случаев на 100 пациентов, обследованных МГМИ. Результаты по видовой принадлежности микобатериозов представлены видовой структурой выделенных культур МГМИ.

Учитывая ассиметричное распределение описываемых количественных признаков в динамике за 2016-2023 гг., данные удельного веса пациентов с различными вариантами резистентности к противотуберкулезным препаратам, представлены в виде Me [25 %; 75 %].

Молекулярно-генетические исследования первичной резистентности микобактерий проведены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени (РВ) с использованием наборов АМПЛИТУБ-МЛУ-РВ и АМПЛИТУБ-FQ-РВ фирмы «Синтол». Принцип действия этих наборов основан на использовании оригинальной мультиконкурентной аллель-специфичной методики ПЦР в реальном времени, позволяющей выявлять мутации в генах микобактерий туберкулеза, ответственных за устойчивость к конкретным антибиотикам, а именно препаратам I ряда – изониазиду и рифампицину, препаратам II ряда - группы фторхинолонов (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) и аминогликозидов (амикацин, капреомицин, канамицин). В формате одной пробирки использовались 5'-флуоресцентно-меченные аллель-специфичные праймеры с общим комплементарным им 3'-меченым олигонуклеотидом-гасителем и контрольный флуоресцентный зонд, комплементарный участку ДНК без мутаций. При отсутствии мутаций в ДНК нарастание флуоресценции в ходе ПЦР-РВ наблюдалось только по флуорофору зонда. При наличии мутаций в ДНК нарастание флуоресценции в ходе ПЦР-РВ наблюдалось как по флуорофору зонда, так и по флуорофору 5'-флуоресцентно-меченого аллель-специфичного праймера. Данный метод позволил определить не только точку мутации, но и процент

устойчивого мутантного штамма МБТ на фоне дикого. Детекция антибиотикорезистентности осуществлялась путем идентификации наиболее распространенных сопряженных с лекарственной устойчивостью мутаций в геноме МБТ: в гене *groB* (устойчивость к рифампицину), в генах *katG* и *inhA* (устойчивость к изониазиду) и гене *gyrA* (устойчивость к фторхинолонам).

Методы статистического анализа. Анализ данных резистентности пациентов, страдающих туберкулёзом и микобактериозом за 2016-2023 г.г. был подвергнут статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc»).

Принципы расчета размера выборки. Определение размера выборки для проведения анализа осуществлялось по табличному способу К.А. Отдельновой [6], где минимальный объем выборки для исследований повышенной точности при планируемом уровне статистической значимости $p=0,05$ должен составлять 400 наблюдений. Определение уровня статистической значимости различий между группами проведен с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Был определен коэффициент достоверности аппроксимации с помощью линии тренда, где значение величины достоверности аппроксимации рассчитывается приложением Microsoft Office Excel автоматически. Если $R^2 \geq 0,95$, то это свидетельствовало о высокой точности аппроксимации (модель хорошо описывает явление), если $0,75 \leq R^2 < 0,95$, то это свидетельствовало об удовлетворительной аппроксимации (модель в целом адекватно описывает явление), а также показан прогноз динамики процента показателей первичной лекарственной устойчивости к 2023 году.

Результаты исследования. Анализ данных показал увеличение количества проводимых МГМИ на 4,7% за период с 2016 по 2023 гг. (Рисунок 1).

Установлена тенденция роста количества исследований МГМ на 1 пациента с 1,37 до 1,67, что составило в виде прироста 17,9% (рис.2). В среднем за исследуемых период на 1 пациента приходилось 1,55 МГМИ и данный показатель согласно рассчитанным прогнозам будет увеличиваться (Рисунок 2).

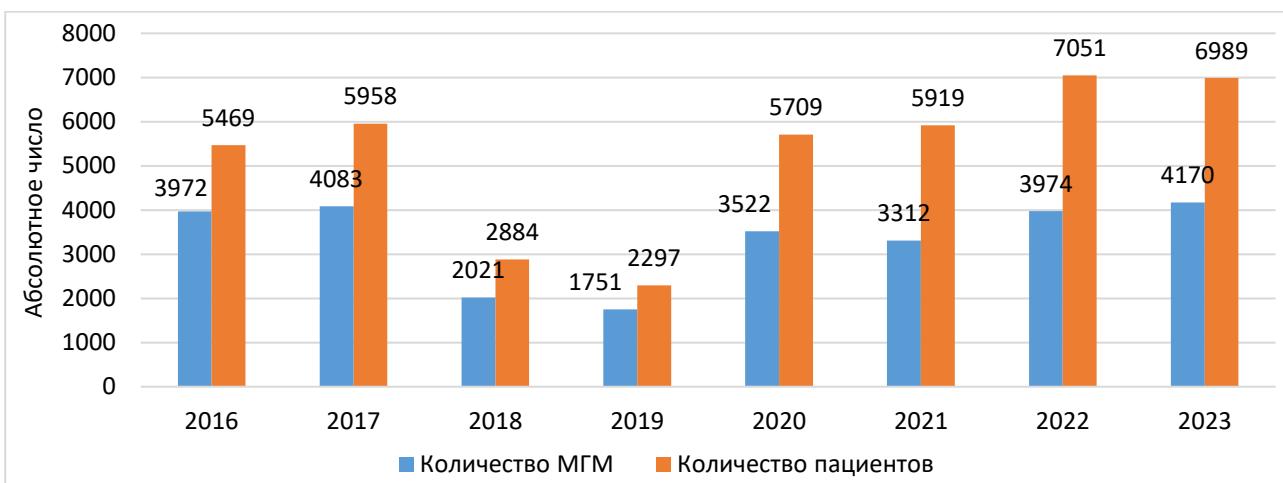


Рисунок 1. Динамика обследованных пациентов молекулярно-генетическими методами (абс.число)

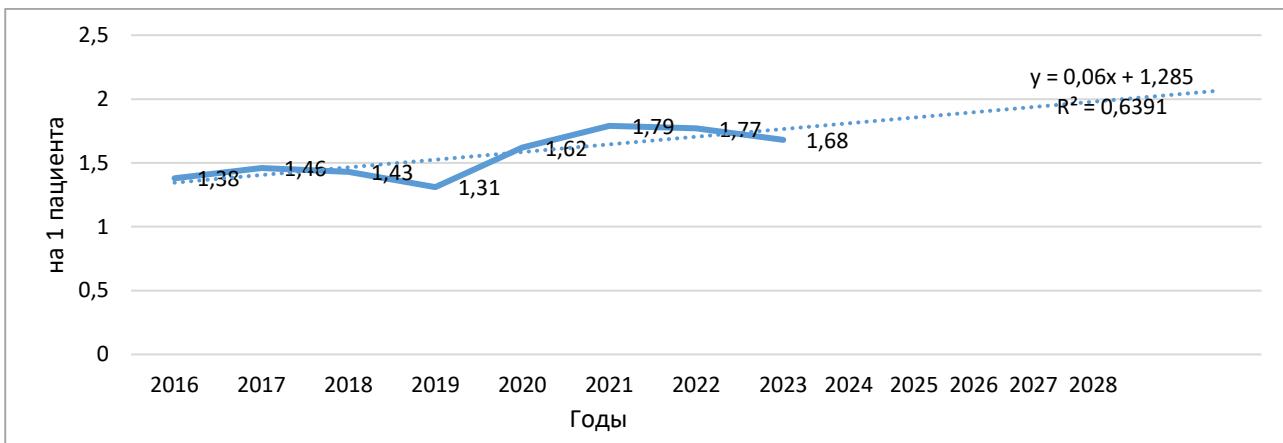


Рисунок 2. Динамика проводимых МГМИ (количество МГМИ на 1 пациента)

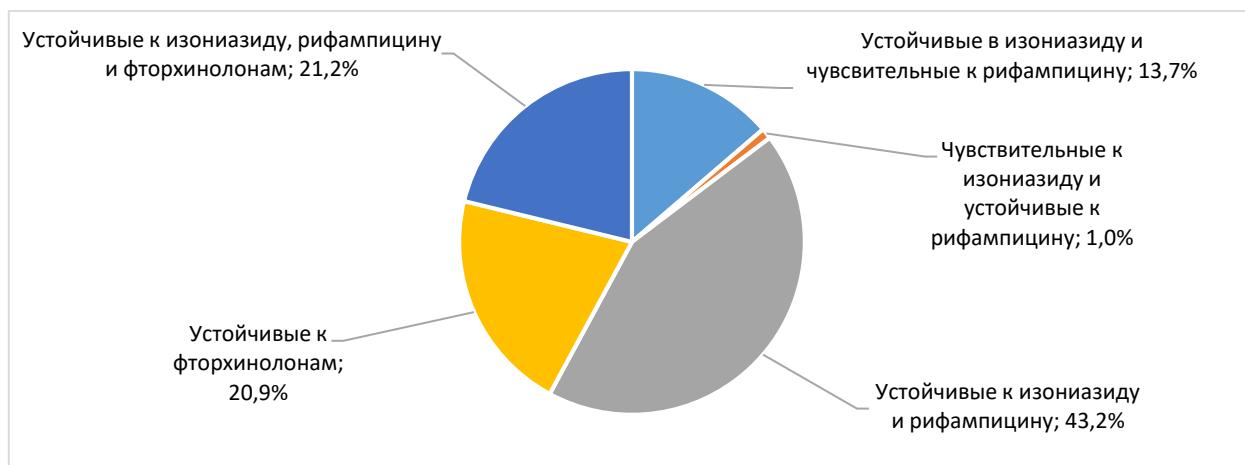
Помимо увеличения количества проводимых МГМИ установлено и расширение анализируемого материала данным методом (Рисунок 3). Так, показано, что за исследуемых период в диагностических и лечебных целях на 58,6% увеличилось количество исследований мочи на 54,7% других материалов пациентов, на 11,4% плевральной жидкости.

В структуре видов устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам на первом месте была резистентность к изониазиду и рифампицину - 43,2%, а самым редким вариантом - резистентность к рифампицину в сочетании с чувствительностью к изониазиду - 1,0% (Рисунок 4). Структура видов резистентности к противотуберкулезным препаратам у впервые выявленных больных была аналогичной и не имела особенностей.



Рисунок 3. Динамика обследованного материала молекулярно-генетическими методами в диагностических и лечебных целях (%)

Все пациенты



Впервые выявленные пациенты

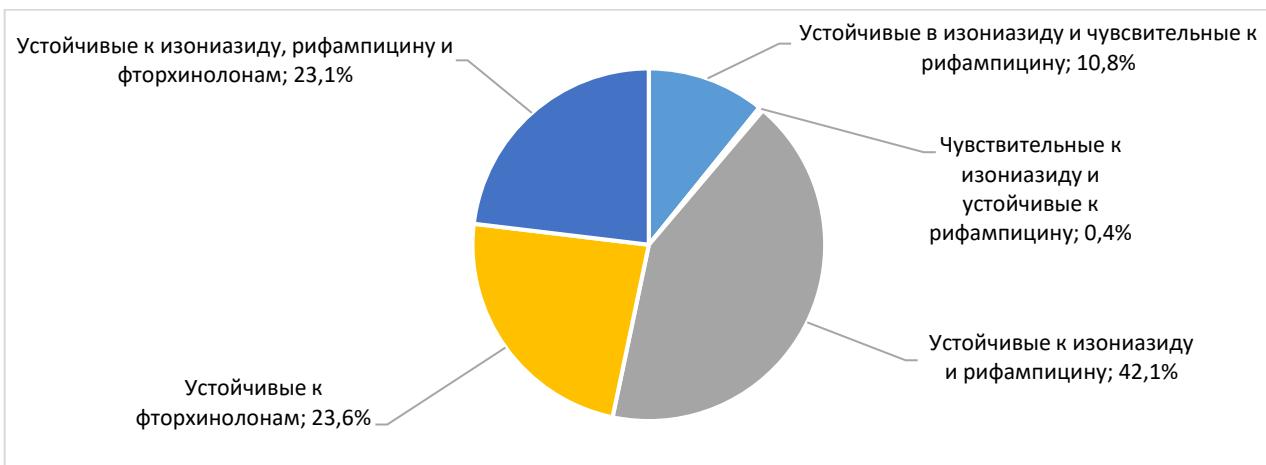


Рисунок 4. Структура различных вариантов резистентности к противотуберкулезным препаратам у пациентов (%)

Среди пациентов, обследованных МГМИ, с 2016 по 2023 гг. увеличилась частота микобактериозов с 0,78 до 1,67 случаев на 100 пациентов, прирост составил 53,3% (Рисунок 5). Причем прирост среди впервые выявленных пациентов был более существенным с 3,42 до 11,25 на 100 пациентов и составил 69,6%. В видовой структуре НТМБ среди 186 выделенных культур от 307 пациентов за 2016-2023 гг. ведущее место занимали культуры *M.avium* (37,6%), *M.gordonae* (18,3%) и *M.intracellulare* (14,5%), а самыми редко выделяемыми культурами по 0,5% были *M.ctlatum*, *M.scrofulaceum* и *M.mucogenicum* *M.smegmatis* (Рисунок 6). С помощью проводимых МГМИ в период с 2016 по 2023 гг. установлено, что чаще всего среди пациентов встречался вариант резистентности к изониазиду и рифампицину 52,65 [50,7;55,4] (Рисунок 7). В каждом третьем случае у пациентов определялась резистентность к фторхинолонам 27,75[25,2;38,5] и к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам 27,05[24,93;39,28]. Лишь в 33,3[30,7;34,7] случаях установлена чувствительность у пациентов к противотуберкулезным препаратам I режима химиотерапии. Среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом отмечается аналогичная ситуация и настораживает тот факт, что лишь 37,6[36,1;39,1] случаях у пациентов имеется чувствительность к противотуберкулезным препаратам I ряда (изониазиду и рифампицину).

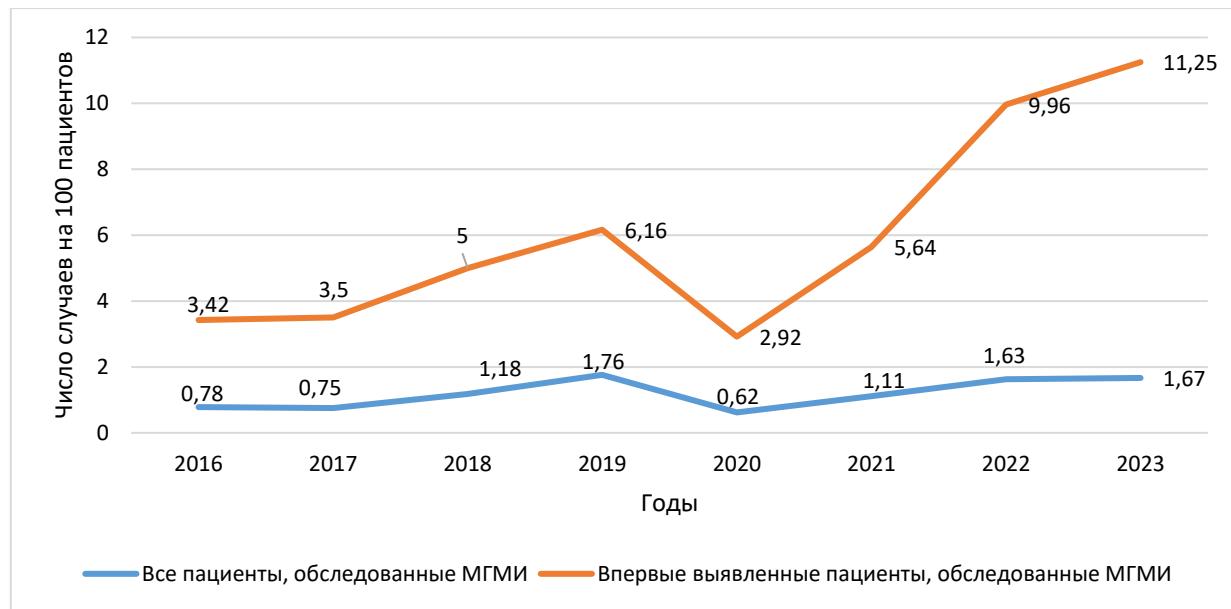


Рисунок 5. Динамика распространённости микобактериозов у пациентов, обследованных молекулярно-генетическими методами (число случаев на 100 пациентов, обследованных молекулярно-генетическими методами)

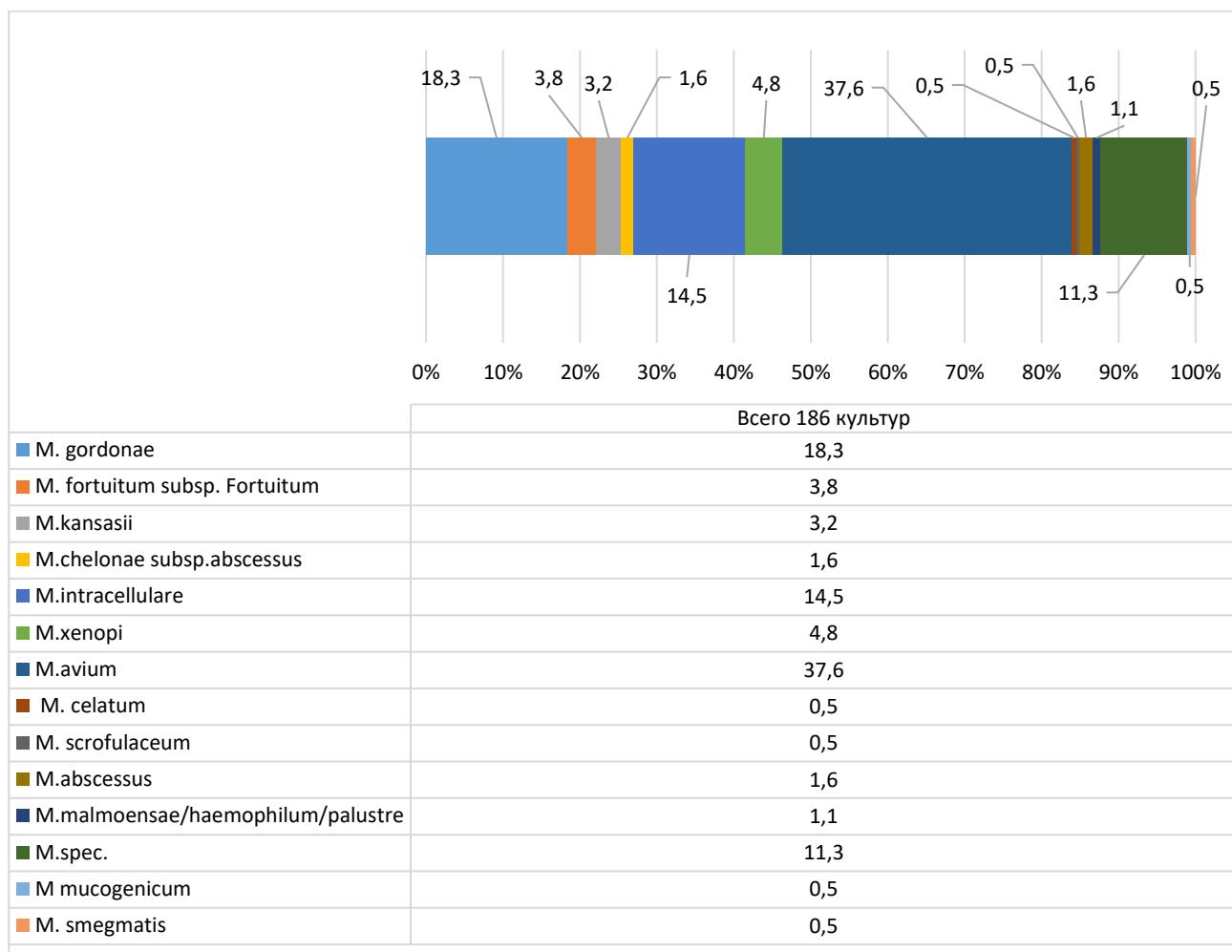
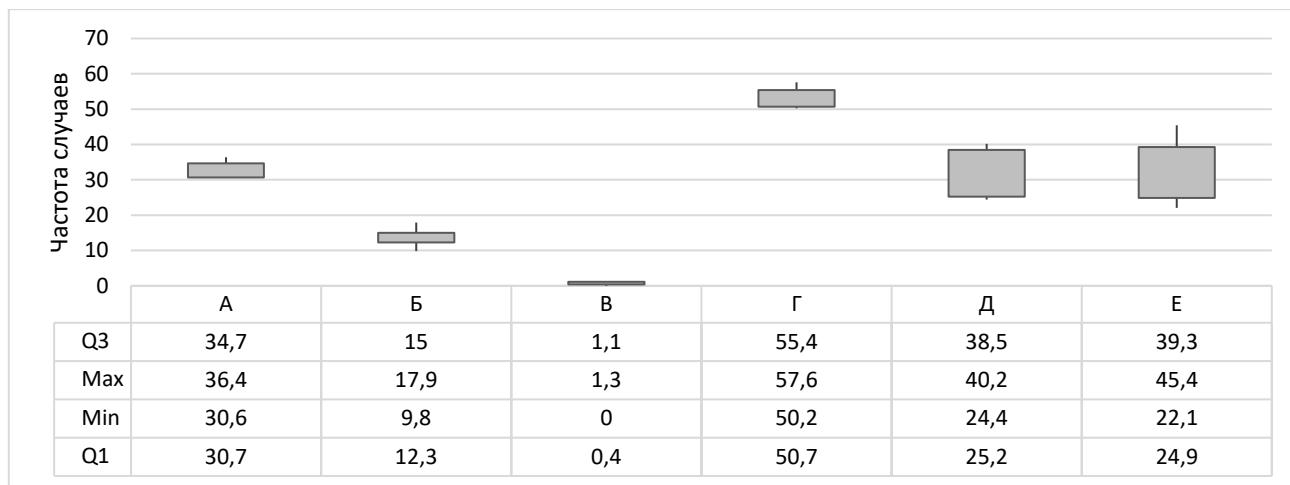


Рисунок 6. Видовая структура всех культур нетуберкулезных микобактерий у пациентов за период 2016-2023 гг. (%)

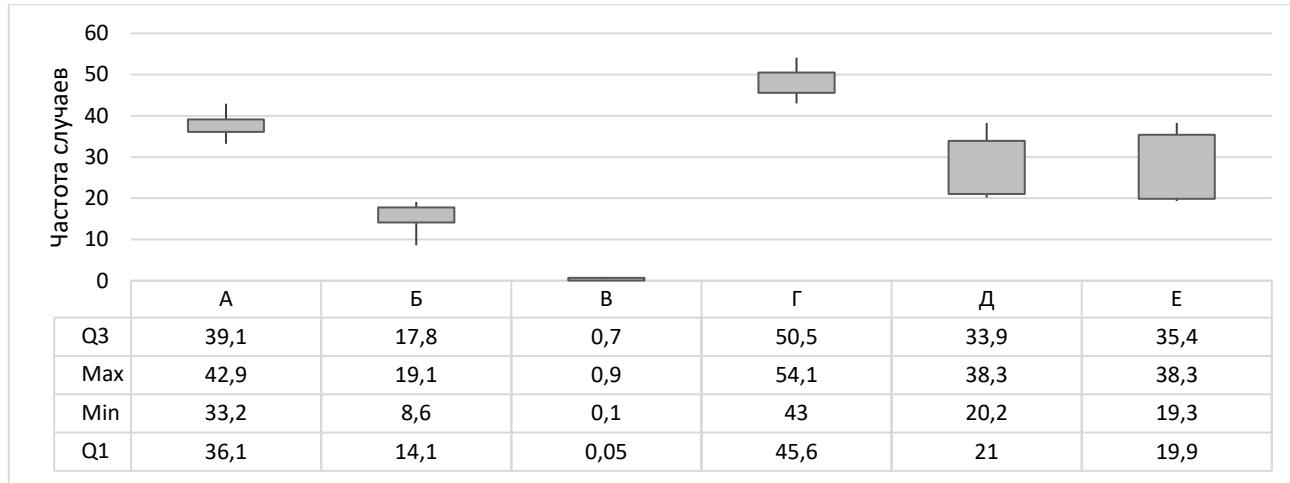
Обсуждение. Полученные данные о приросте МГМИ пациентов с туберкулезом в Оренбургской области свидетельствуют о расширении охвата пациентов этими методами и позволяют заключить о формировании систематичности использования этих методов на базе крупной специализированной медицинской организации, оказывающей фтизиатрическую медицинскую помощь населению Оренбургской области. Это является важным аспектом, позволяющим своевременно выявить туберкулез у пациента, а также имеет решающее значение при прогнозировании течения процесса, выборе рациональной схемы лечения и правильной оценке его эффективности [7, 8]. МГМИ имеют ряд преимуществ перед основными классическими микроскопическими и бактериологическими методами, недостатки которых связаны с тем, что эти методы эффективны в основном у пациентов с прогрессирующим, деструктивным туберкулезом [9, 10], характеризуются низкой

чувствительностью, возможностью дифференцировать микобактерии туберкулезного комплекса от нетуберкулезных микобактерий [10, 11]. Кроме того, сокращение сроков получения результатов в среднем 1,5-2,0 месяца, полученными классическими бактериологическими методами до получения результатов в 24 часа, полученными МГМИ, является эффективным инструментом в совершенствовании своевременности и качества оказываемой помощи населению Оренбургской области.

Все пациенты



Впервые выявленные пациенты



Примечание: А - чувствительность к изониазиду и рифампицину; Б - резистентность к изониазиду и чувствительные к рифампицину; В - чувствительные к изониазиду и устойчивые к рифампицину; Г - устойчивые к изониазиду и рифампицину; Д - устойчивые к фторхинолонам; Е - устойчивые к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам

Рисунок 7. Частота встречаемости резистентности к противотуберкулезным препаратам у пациентов, обследованных молекулярно-генетическими методами исследования за 2016-2023 гг. (Me[Q1;Q3])

Учитывая тот факт, что наиболее надежным способом подтверждения диагноза туберкулеза легких является обнаружение МБТ в мокроте или бронхоальвеолярной жидкости [12-14], становится логичным и полученные нами данные о том, что за период с 2016 по 2023 гг. в структуре анализируемого материала лидировали МГМИ респираторного материала (70,8%). Возросшая доля исследований МГМИ мочи на 58,6%, свидетельствует о совершенствовании и повышении точности установления факта бактериовыделения у пациентов, которое определяется в том случае, если в биологических жидкостях организма, выделяемых во внешнюю среду, в том числе и в моче, обнаружены МБТ².

Возможность определения генетического полиморфизма МБТ к противотуберкулезным препаратам с помощью МГМИ является важным фактором в борьбе с формированием у пациентов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). С клинической точки зрения причинами возникновения МЛУ ТБ являются: поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, неадекватное по количеству и дозам или незавершенное лечение, а также использование некачественных ПТП. Неправильный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что у пациента с туберкулезом лекарственно-устойчивые «мутанты» постепенно становятся доминирующими в микобактериальной популяции². Полученные данные в настоящем исследовании, вывили особенности формирования лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам у пациентов, проживающих в Оренбургской области, где на первом месте была резистентность к изониазиду и рифампицину - 43,2%.

Как отмечается в научных исследованиях, микобактериозы становятся новой глобальной проблемой здравоохранения [15]. В Оренбургской области благодаря активному использованию МГМИ появилась возможность проанализировать динамику распространённости МБ среди населения, которая за последние 8 лет имела тенденцию к росту в 2,1 раза, что согласуется с опубликованными данными в научной литературе. Так, в последнее десятилетие отмечается стремительный рост заболеваемости, летальности, а также распространенности МБ во всем мире, в том числе и в России [15, 16]. С одной стороны, это связывают со «старением» населения, увеличением частоты хронических заболеваний, с другой стороны, с улучшением методов лабораторной диагностики, и с большей осведомленностью врачей о МБ и настороженностью на эту группу заболеваний. Существует еще одна проблема понимания реальной картины распространённости МБ среди населения,

она связана с тем, что это заболевание не подлежит официальной статистической регистрации не только в России, но и во многих странах мира [17-19].

Заключение. Молекулярно-генетические методы (МГМ) обладают значительными преимуществами с точки зрения расширения масштабов, предусмотренных программой ведения и контроля случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза, обеспечивая более быструю диагностику, стандартизованное тестирование, потенциально высокую пропускную способность и меньшее число требований в отношении обеспечения биологической безопасности лаборатории, а также обеспечивая возможность выявления микобактериозов.

Список литературы

1. Falkinham J. Nontuberculous mycobacteria in the environment. Clin. Chest. Med. 2002;23: 529–551.
2. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. Clin. Chest Med. 2015; 36(1): 13– 34.
3. Wu J., Zhang Y., Li J., Lin S., Wang L., Jiang Y., Pan Q., Shen X. Increase in nontuberculous mycobacteria isolated in Shanghai, China: results from a population-based study. PLoS One. 2014; 16;9(10): e109736. doi: 10.1371/journal.pone.0109736. eCollection 2014.
4. Белобородова Е.Н., Зимина В.Н., Дегтярева С.Ю., Гизатуллина Ф.Б., Волченков Г.В., Фесенко О.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика микобактериоза в двух субъектах Российской Федерации. Инфекционные болезни. 2020; 18(1): 35–42. doi: 10.20953/ 1729-9225-2020-1-35-42
5. Елисеев П.И., Марьяндышев А.О., Тарасова И.В., Хелдал А., Хиндеракер С.Г. Диагностика и лечение легочного микобактериоза у пациентов с подозрением на туберкулез легких. Туберкулез и болезни легких. 2018; 7: 61-62.
6. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2019; 65(6):10. Доступен по: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang_ru/ (дата обращения: 27.12.2024)
7. Бадлеева М.В., Басаева А. Г., Дементьева К. Н. Методы выявления микобактерий и диагностика туберкулеза. Научные исследования и современное образование. 2017; 4: 33-35.

8. Бородулина Е. А., Инькова А. Т., Бородулин Б. Е., Поваляева Л. В. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении. Туберкулёт и болезни лёгких. 2018; 5: 22-26. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26
9. Корецкая Н. М., Наркевич А. Н. Биологические свойства возбудителя у больных туберкулезом легких при различных путях выявления заболевания. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 7: 78-81.
10. Zalutskaya O. M., Sagalchik E. R., Surkova L. K. Guide to laboratory diagnostics of tuberculosis. Minsk, RB; 2013: 135.
11. Raznatovska O. M., Yasinskyi R. M., Konakova O. V., Berland J. L., Gauhier M. Use of the genotype mtbdrplus for early diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis. Запорожский медицинский журнал. 2017; 2 (101): 210-216. doi: 10.14739/2310-1210.2017.2.95741
12. Бородулина Э. В., Суслин С. А. Совершенствование организации диагностики туберкулеза в практике участкового терапевта. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н. А. Семашко. 2017; 4: 16-21.
13. Гуревич Л.Г., Скрягина Е.М., Залуцкая О.М. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи. Туберкулез и болезни легких. 2014; 1: 14-19. doi:10.21292/2075-1230-2014-0-1-14-19
14. Серегина В. А., Будрицкий А. М . Современные возможности диагностики туберкулеза легких. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2016; 4: 7-17.
15. Зайцева А.С., Степанян И.Э., Шмелев Е.И. Микобактериоз легких: нерешенные вопросы антибактериальной терапии. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2022; 1: 6-16. doi: 10.7868/S2587667822010010.
16. Griffith D.E., Aksamit T. An offcial ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2007; 175(4): 367–416
17. Ruth M.M., Magombedze G., Gumbo T. et al. Minocycline treatment for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease based on pharmacokinetics/pharmacodynamics and Bayesian framework mathematical models. J. Antimicrob. Chemother., 2019; 74: 1952–1961.
18. Зайцева А.С., Степанян И.Э., Шмелев Е.И. Нетуберкулезные микобактериозы легких: лечить или наблюдать? Consilium medicum. Болезни органов дыхания. 2019; 1: 35–38. doi: 10.26442/ 26190079.2019.190494

19. Булычева Е.В., Булычев В.В. Эпидемиологические аспекты формирования новых рисков заболеваемости и лечения туберкулеза среди населения. Менеджер здравоохранения. 2024; 3: 114-123. doi:10.21045/1811-0185-2024-2-114-123.

References

1. Falkinham J. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin. Chest. Med.* 2002;23: 529–551.
2. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin. Chest Med.* 2015; 36(1): 13–34.
3. Wu J., Zhang Y., Li J., Lin S., Wang L., Jiang Y., Pan Q., Shen X. Increase in nontuberculous mycobacteria isolated in Shanghai, China: results from a population-based study. *PLoS One.* 2014; 16;9(10): e109736. doi: 10.1371/journal.pone.0109736. eCollection 2014.
4. Beloborodova E.N., Zimina V.N., Degtjareva S.Ju., Gizatullina F.B., Volchenkov G.V., Fesenko O.V. Kliniko-jepridemiologicheskaja harakteristika mikobakterioza v dvuh sub#ekta Rossiijskoj Federacii [Clinical and epidemiological characteristics of mycobacteriosis in two subjects of the Russian Federation]. *Infekcionnye bolezni* [Infectious diseases]. 2020; 18(1): 35–42. doi: 10.20953/ 1729-9225-2020-1-35-42. (In Russian).
5. Eliseev P.I., Mar'jandyshov A.O., Tarasova I.V., Heldal A., Hinderaker S.G. Diagnostika i lechenie legochnogo mikobakterioza u pacientov s podozreniem na tuberkulez legkikh [Diagnosis and treatment of pulmonary mycobacteriosis in patients with suspected pulmonary tuberculosis] *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases]. 2018; 7: 61-62. (In Russian).
6. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Metody opredelenija minimal'no neobhodimogo ob#ema vyborki v medicinskih issledovanijah [Methods for determining the minimum required sample size in medical research]. *Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija* [setevoe izdanie] [Social aspects of public health] [online edition]. 2019; 65(6):10. Access mode: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang.ru/> (дата обращения: 27.12.2024). (In Russian).
7. Badleeva M.V., Basaeva A. G., Dement'eva K. N. Metody vyjavlenija mikobakterij i diagnostika tuberkuleza [Methods of mycobacteria detection and tuberculosis diagnosis]. *Nauchnye issledovanija i sovremennoe obrazovanie* [Scientific research and modern education]. 2017; 4: 33-35. (In Russian).
8. Borodulina E. A., In'kova A. T., Borodulin B. E., Povaljaeva L. V. Puti optimizacii vyjavlenija tuberkuleza v pul'monologicheskem otdelenii [Ways to optimize tuberculosis detection

in the pulmonology department]. *Tuberkuljoz i bolezni ljogkikh* [Tuberculosis and lung diseases]. 2018; 5: 22-26. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26. (In Russian).

9. Koreckaja N. M., Narkevich A. N. Biologicheskie svojstva vozбудitelja u bol'nyh tuberkulezom legkikh pri razlichnyh putjah vyjavlenija zabolевanija [Biological properties of the pathogen in patients with pulmonary tuberculosis in various ways of detecting the disease]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2014; 7: 78-81. (In Russian).

10. Zalutskaya O. M., Sagalchik E. R., Surkova L. K. Guide to laboratory diagnostics of tuberculosis. Minsk, RB; 2013: 135.

11. Raznatovska O. M., Yasinskyi R. M., Konakova O. V., Berland J. L., Gauhier M. Use of the genotype mtbdrplus for early diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis. *Zaporozhye Medical Journal*. 2017; 2 (101): 210-216. doi: 10.14739/2310-1210.2017.2.95741

12. Borodulina Je. V., Suslin S. A. Sovershenstvovanie organizacii diagnostiki tuberkuleza v praktike uchastkovogo terapevta [Improving the organization of tuberculosis diagnosis in the practice of a district therapist]. *Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdrorv'ja im. N. A. Semashko* [Bulletin of the N. A. Semashko National Research Institute of Public Health]. 2017; 4: 16-21. (In Russian).

13. Gurevich L.G., Skryagina E.M., Zaluckaja O.M. Diagnostika i differencial'naja diagnostika tuberkuleza legkikh na razlichnyh urovnjakh okazanija medicinskoj pomoshchi [Gurevich L.G., Skryagina E.M., Zalutskaya O.M. Diagnosis and differential diagnosis of pulmonary tuberculosis at various levels of medical care]. *Tuberkuljoz i bolezni ljogkikh* [Tuberculosis and lung diseases]. 2014; 1: 14-19. doi:10.21292/2075-1230-2014-0-1-14-19. (In Russian).

14. Seregina V. A., Budritskiy A.M. Modern possibilities of diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2016; 4: 7-17.

15. Zajceva A.S., Stepanjan I.Je., Shmelev E.I. Mikobakterioz legkikh: nereshennye voprosy antibakterial'noj terapii [Mycobacteriosis of the lungs: unresolved issues of antibacterial therapy]. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza* [Bulletin of the Central Scientific Research Institute of Tuberculosis]. 2022; 1: 6-16. doi: 10.7868/S2587667822010010. (In Russian).

16. Griffith D.E., Aksamit T. An offcial ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2007; 175(4): 367-416

17. Ruth M.M., Magombedze G., Gumbo T. et al. Minocycline treatment for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease based on pharmacokinetics/pharmacodynamics and Bayesian framework mathematical models. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2019; 74: 1952–1961.
18. Zajceva A.S., Stepanjan I.Je., Shmelev E.I. Netuberkuleznye mikobakteriozy legkikh: lechit' ili nabljudat'? [Non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs: to treat or observe?] *Consilium medicum. Respiratory diseases.* 2019; 1: 35–38. doi: 10.26442/26190079.2019.190494. (In Russian).
19. Bulycheva E.V., Bulychev V.V. Jepidemiologicheskie aspekty formirovaniya novykh riskov zabolеваemosti i lecheniya tuberkuleza sredi naseleniya [Epidemiological aspects of the formation of new risks of tuberculosis morbidity and treatment among the population]. *Menedzher zdravoohraneniya* [Healthcare Manager]. 2024; 3: 114-123. doi:10.21045/1811-0185-2024-2-114-123. (In Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведение об авторах

Булычева Екатерина Владимировна - кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры сестринского дела, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, г. Оренбург, ул. Зиновьева, 2, 6, e-mail: bulycheva_yekaterina@list.ru, ORCID 0000-0002-8215-8674; SPIN: 8985-3210

Булычев Вячеслав Владимирович - Врач-бактериолог Центральной бактериологической лаборатории, ГБУЗ «Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера», 460041, г. Оренбург, ул. Нежинское шоссе, 6, e-mail: vbolychev@yandex.ru, ORCID 0000-0001-5963-4380; SPIN: 7870-1493

Information about the authors

Ekaterina V. Bulycheva - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Nursing of the Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 6, Sovietskaya street, Orenburg, 460000, e-mail: bulycheva_yekaterina@list.ru; ORCID 0000-0002-8215-8674; SPIN: 8985-3210

Bulychev Vyacheslav Vladimirovich - Bacteriologist at the Central Bacteriological Laboratory of the Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Nezhinskoe Highway, Orenburg, 460041, e-mail: vbolychev@yandex.ru, ORCID 0000-0001-5963-4380; SPIN: 7870-1493

Статья получена: 27.02.2025 г.

Принята к публикации: 25.12.2025 г.