

СПЕКТР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В РЕГИОНАХ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

САЛМИН АЛЕКСЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0009-6941-0888; младший научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: salmin.a@list.ru
ТУРСУНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3051-2632; канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: us-nniit@mail.ru
НЕМКОВА ЕЛИЗАВЕТА КИРИЛЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2724-9546; младший научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru

Реферат. Введение. Нарушение микробиоты легких у больных туберкулезом способствует утяжелению течения основного заболевания, усилению процессов альтерации и экссудации в очагах поражения, снижению эффективности лечения. В зависимости от параметров внешней среды и особенностей туберкулезного процесса характер неспецифической микрофлоры может меняться. Актуальные данные мониторинга распространенности неспецифической микрофлоры имеют важное значение для выбора корректной химиотерапии. **Цель исследования** - изучение спектра неспецифической микрофлоры у стационарных больных, поступивших из регионов Сибири и Дальнего Востока, с разными клиническими формами туберкулеза легких. **Материалы и методы.** Проведен анализ микробиологических исследований образцов мокроты 520 больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном этапе лечения в период 2021-2022 гг. с использованием общепринятых бактериологических методов. Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Хи-квадрат и считали достоверной при $p \leq 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Из 520 пациентов в исследовании из регионов Сибири было 472 пациента, из регионов Дальнего Востока – 48 человек (Новосибирская область, Омск, Республика Тыва, Республика Хакасия и Алтайский край, Амурская область, Камчатский край и Республика Якутия). Всего в посевах мокроты исследуемых больных туберкулезом легких бактериальная флора выявлялась в 52% случаев, грибковая флора – в 48% случаев, преимущественно представители *Saccharomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, в меньшей степени – *Pseudomonadaceae*, *Yersiniaceae*. Семейства и видовой состав неспецифической микрофлоры был сходен в регионах обоих округов. **Выводы.** В мокроте пациентов из регионов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов выявлялись преимущественно грибковая микрофлора (*S. albicans*), как следствие длительной антибиотикотерапии. Бактериальная микрофлора чаще была представлена грамотрицательными видами *H. parainfluenzae*, *Kl. pneumoniae*, *E. coli* и др. В данной выборке больных не было отмечено значительной разницы между регионами Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в составе и соотношении семейств и видов неспецифической микрофлоры. При лекарственно-устойчивых штаммах микобактерий туберкулеза рост неспецифической микрофлоры повышался почти вдвое и, наоборот, снижался почти в 3 раза для семейств *Alcaligenaceae*, *Streptococcaceae*. Бактериальная неспецифическая микрофлора в основном проявила чувствительность к антибиотикам широкого спектра действия, неспецифичным в лечении туберкулеза. *S. aureus* и *Kl. pneumoniae* сохраняли чувствительность, соответственно, к фторхинолонам и амикацину. При всех формах туберкулеза превалировала грибная микрофлора. При фиброзно-кавернозной, инфильтративной формах и туберкулезе микобактерии семейства *Pseudomonadaceae* высевались достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при диссеминированном туберкулезе.

Ключевые слова: туберкулез легких, неспецифическая микрофлора, лекарственная устойчивость, клинические формы туберкулеза.

Для ссылки: Салмин А.В., Турсунова Н.В., Немкова Е.К. Спектр неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом легких в регионах Сибири и Дальнего Востока // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.71–78. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).71-78.

SPECTRUM OF NON-SPECIFIC MICROFLORA IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE REGIONS OF SIBERIA AND THE FAR EAST

SALMIN ALEXEY V., ORCID ID: 0009-0009-6941-0888; Junior Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: salmin.a@list.ru
TURSONOVA NATALYA V., ORCID ID: 0000-0003-3051-2632; Cand. sc. boil., Leading Researcher, Scientific and Organizational Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of Tuberculosis, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383)203-83-58. E-mail: us-nniit@mail.ru
NEMKOVA ELIZAVETA K., ORCID ID: 0000-0003-2724-9546; Junior Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru

Abstract. Introduction. Disruption of the lung microbiota in tuberculosis patients contributes to the aggravation of the course of the underlying disease, increased processes of alteration and exudation in the lesions, and a decrease in the treatment efficacy. Depending on the parameters of the external environment and the characteristics of the tuberculous process, the nature of the nonspecific microflora may change. Current data on monitoring the prevalence of nonspecific microflora are important for choosing a correct chemotherapy regimen. **Aim:** to study the spectrum of

nonspecific microflora in inpatients admitted from the regions of Siberia and the Far East with different clinical forms of pulmonary tuberculosis. **Materials and Methods.** Microbiological studies of sputum samples from 520 pulmonary tuberculosis patients were analyzed, who were at the inpatient stage of treatment in the period of 2021-2022, using generally accepted bacteriological methods. The statistical significance of differences was assessed using the Chi-square test and considered significant at $p \leq 0.05$. **Results and Discussion.** Of the 520 patients in the study, there were 472 patients from the regions of Siberia, 48 people from the regions of the Far East (Novosibirsk Oblast, Omsk, Republic of Tyva, Republic of Khakassia and Altai Territory, Amur Region, Kamchatka Territory, and Republic of Yakutia). In total, in sputum cultures of the pulmonary tuberculosis patients under study, bacterial flora was detected in 52% of cases, while fungal flora was found in 48% of cases; there were mainly *Saccharomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*, and *Staphylococcaceae*, to a lesser extent there were *Pseudomonadaceae* and *Yersiniaceae*. The nonspecific microflora families and species composition of were similar in the regions of both districts. **Conclusions.** In the sputum of patients from the regions of the Siberian and Far Eastern Federal Districts, predominantly fungal microflora (*C. albicans*) was detected because of long-term antibiotic therapy. Bacterial microflora was more often represented by gram-negative species, such as *H. parainfluenzae*, *Kl. pneumoniae*, *E. coli*, etc. In this sample of patients, there was no significant difference between the regions of the Siberian and Far Eastern Federal Districts in the composition and ratio of families and species of nonspecific microflora. With drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*, the growth of nonspecific microflora increased almost twice and, on the contrary, decreased almost 3 times for the families of *Alcaligenaceae* and *Streptococcaceae*. Bacterial nonspecific microflora mainly showed sensitivity to broad-spectrum antibiotics, nonspecific in the treatment of tuberculosis. *S. aureus* and *Kl. pneumoniae* remained susceptible to fluoroquinolones and amikacin, respectively. In all tuberculosis forms, fungal microflora prevailed. In fibrous-cavernous and infiltrative forms and in tuberculoma, bacteria of the *Pseudomonadaceae* family were cultured significantly more frequently ($p < 0.05$) than in disseminated tuberculosis.

Keywords: pulmonary tuberculosis, nonspecific microflora, drug resistance, clinical forms of tuberculosis.

For reference: Salmin AV, Tursunova NV, Nemkova EK. Spectrum of non-specific microflora in pulmonary tuberculosis patients in the regions of Siberia and the Far East. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 71-78.

DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).71-78.

Введение. Нарушение микробиоты легких у больных туберкулезом, которое может возникать как за счет влияния *Mycobacterium tuberculosis*, так и при подключении микст-инфекций на фоне снижения иммунитета, способствует утяжелению течения основного заболевания, усилению процессов альтерации и экссудации в очагах поражения, снижению эффективности лечения [1-10]. Микробиора легких у таких пациентов остается мало изученной в силу значительных методических и технических препятствий, которые необходимо преодолевать в проводимых исследованиях. В настоящее время имеется ряд работ, описывающих микрофлору больных туберкулезом органов дыхания с помощью методов метагеномного секвенирования и микробиологического исследования мокроты [3-13]. Несмотря на высокую вариабельность представленных данных, в целом при легочном туберкулезе можно констатировать обогащение микробиоты представителями анаэробной микрофлоры, что обеспечивается условиями среды, возникающей на фоне прогрессирования обструктивных процессов в пораженном легком, казеозного некроза, усиленного фиброобразования. Среди сопутствующей микрофлоры встречаются представители родов *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriales* [3,14,15]. Однако разные условия выполнения этих исследований не позволяют сделать однозначные выводы об устойчивых критериях изменения состава и структуры микробиоты у больных туберкулезом. Сложность интерпретации полученных данных связана с недостаточной унифицированностью методологического подхода, незначительностью рассматриваемых выборок; микробиота отдельных участков легких может различаться. Кроме того, имеет место изменение распространения и лекарственной устойчивости

штаммов патогенов в разные временные периоды и/или в разных климатогеографических зонах. Сообщества могут различаться составом, численностью, разнообразием сообществ в зависимости от микробиоты окружающей среды, воздействия других людей, домашних животных [16]. Изучение больших когорт с единообразием забора респираторных образцов должно дать данные с достаточной статистической достоверностью. Необходим постоянный мониторинг неспецифической микрофлоры и получение актуальных данных о таксономическом разнообразии флоры у больных, что имеет значение для назначения корректной химиотерапии.

Цель исследования – изучение спектра неспецифической микрофлоры у стационарных больных, поступивших из регионов Сибири и Дальнего Востока, с разными клиническими формами туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ микробиологических исследований образцов мокроты 520 больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном этапе лечения в период 2021-2022 гг.

В ходе эксперимента выполняли посев мокроты на питательные среды с последующим выделением чистых культур патогенных и условно патогенных микроорганизмов общепринятыми бактериологическими методами. Идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI-TOF с помощью масс-спектрометра Microflex (BrukerDaltonics, Германия) при двукратном нанесении культуры в соответствии с протоколом производителя.

Выделенная неспецифическая патогенная и условно патогенная микрофлора была представлена 19 семействами. Результаты посевов были сопоставлены с лекарственной чувствительностью штаммов возбудителя туберкулеза в образцах биологического материала пациентов, клиническими

формами туберкулеза легких, сопутствующими заболеваниями у пациентов в исследовании.

Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Хи-квадрат и считали достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Из 520 пациентов в исследовании было 357 мужчин и 163 женщин. Больше всего поступивших пациентов было из регионов Сибири (472 пациента), из Дальнего Востока – 48 человек. Основными регионами проживания пациентов являлись: Новосибирская область (20%), Омск (7%), Республика Тыва (7%), Республика Хакасия (4,2%) и Алтайский край (4,1%). Меньше всего было поступивших из регионов: Амурская область (0,1%), Камчатский край (0,1%) и Республика Якутии (0,1%).

Всего в посевах мокроты исследуемых больных туберкулезом легких было выявлено 957 патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Сапрофитная микрофлора пациентов не учитывалась. Бактериальная флора была выявлена в 52% случаев, грибковая флора составила – 48% случаев. В изолятах преобладали 7 семейств: *Saccharomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Staphylococcaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Yersiniaceae*, *Moraxellaceae* (рис. 1).

В незначительных количествах были выявлены представители 12 семейств: *Actinomycetaceae* – 0,8%, *Streptococcaceae* – 0,8%, *Xanthomonadaceae* – 0,6%, *Weeksellaceae* и *Enterococcaceae* – 0,5% каждый, *Aspergillaceae*, *Hafniaceae* и *Alcaligenaceae* – 0,2% каждый, *Burkholderiaceae*, *Bacillaceae*, *Comamonadaceae* и *Morganellaceae* – 0,1% каждый.

Грибковая микрофлора в основном была представлена видом *Candida albicans*, что, очевидно,

связано с длительным использованием антибактериальной полихимиотерапии. Остальные виды рода *Candida* – *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. tropicalis*, *C. inconspicua*, *C. lusitanae* – составили 2,2-0,2% исследований, в двух образцах (0,2%) были выявлены плесневые грибы *Aspergillus niger*.

Среди микробной флоры наиболее часто встречались *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* (рис. 2).

В посевах мокроты пациентов из регионов Сибирского федерального округа выявлялись преимущественно *Saccharomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Staphylococcaceae*. Семейства *Pseudomonadaceae*, *Yersiniaceae*, *Moraxellaceae* были представлены незначительным количеством образцов (4-2%) (рис. 3). Оценка видового разнообразия показала, что среди грибов преобладала *Candida albicans* (40%), в небольших количествах присутствовали *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. inconspicua* (1,7-0,3%), *Aspergillus niger* – 0,22%. Среди бактерий чаще встречались виды *Haemophilus parainfluenzae* (10%), *Staphylococcus aureus* (9,9%), *Klebsiella pneumoniae* (6%), *Escherichia coli* (6%), *Pseudomonas aeruginosa* (4%), *Serratia marcescens* (4%).

В изолятах пациентов из регионов Дальневосточного федерального округа были выявлены *Saccharomycetaceae*, *Pasteurellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae* (рис. 4). Преобладающими видами являлись *Candida albicans* (41,6%), *Haemophilus parainfluenzae* (15,5%), *Staphylococcus aureus* (11,9%), *Klebsiella pneumoniae* (4,8%).

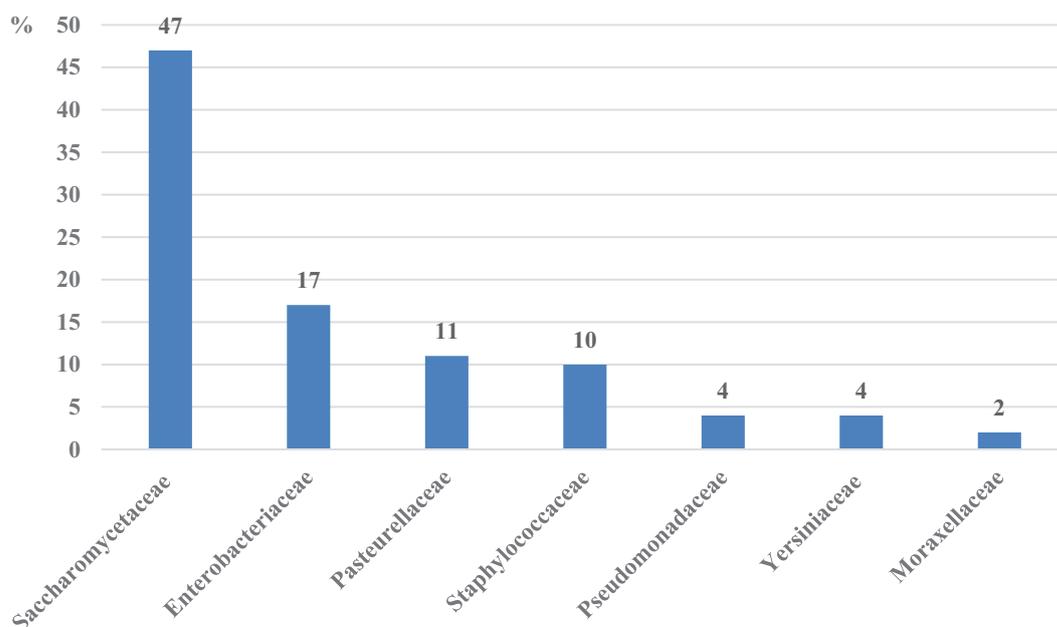


Рис. 1. Основные семейства патогенной и условно-патогенной микрофлоры, выявленные в мокроте больных туберкулезом органов дыхания в исследовании

Fig. 1. Core families of pathogenic and opportunistic microflora identified in the sputum of patients with respiratory tuberculosis in the study

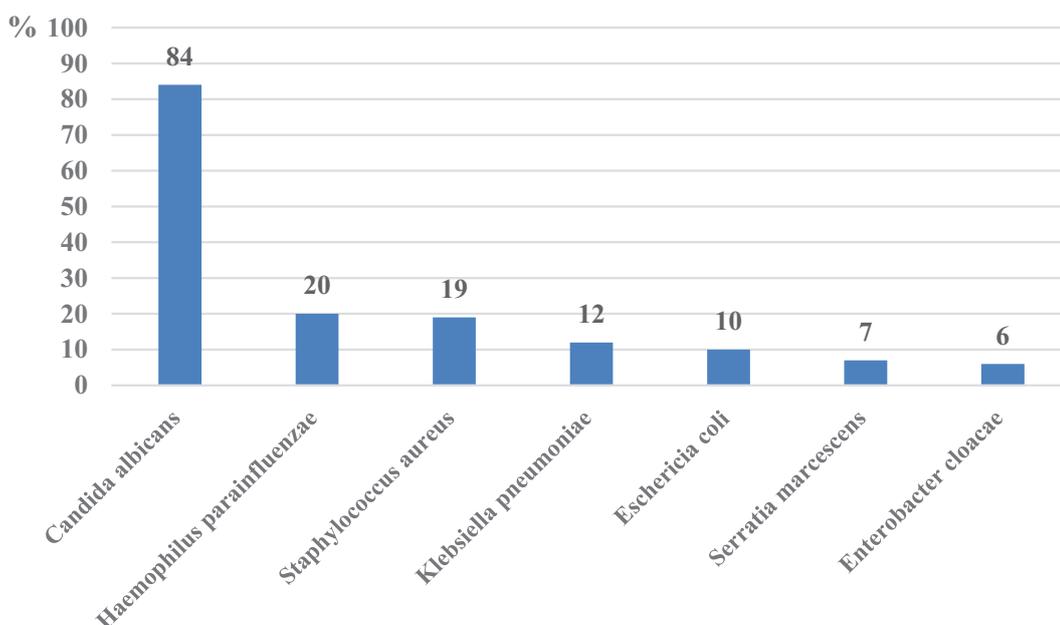


Рис. 2. Основные виды патогенной и условно-патогенной микрофлоры, выявленные в мокроте больных туберкулезом органов дыхания в исследовании
 Fig. 2. Core species of pathogenic and opportunistic microflora identified in the sputum of patients with respiratory tuberculosis in the study

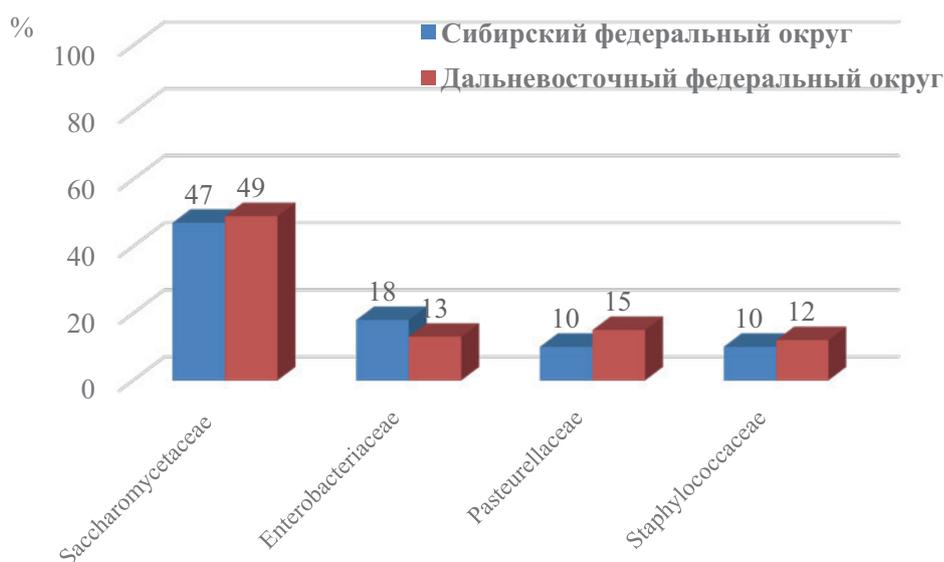


Рис. 3. Состав различных семейств неспецифической патогенной и условно-патогенной микрофлоры, выявленные в мокроте больных туберкулезом органов дыхания из регионов Сибири и Дальнего Востока
 Fig. 3. Composition of various families of nonspecific pathogenic and opportunistic microflora identified in the sputum of respiratory tuberculosis patients from the regions of Siberia and the Far East

Процентное соотношение видов наиболее часто высеваемой микрофлоры в образцах пациентов из регионов Сибири и Дальнего Востока было приблизительно одинаковым. В целом можно сказать, что в данной выборке больных не было отмечено значительной разницы между регионами Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в составе и соотношении семейств и видов неспецифической микрофлоры.

Доля высеваемости различных семейств неспецифической микрофлоры в зависимости от типа лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, лекарственная чувствительность *M. tuberculosis* практически не влияет на рост видов *Saccharomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*. Для остальных видов выявлялась определенная зависимость этих двух показателей, для *Pseudomonadaceae* и *Yersiniaceae* при лекарственно-устойчивых штаммах микобактерий туберкулеза выявляемость неспецифической микрофлоры повышалась почти вдвое, для *Alcaligenaceae*, *Streptococcaceae*, наоборот, при лекарственно-устойчивых штаммах микобактерий рост неспецифической микрофлоры снижался почти в 3 раза.

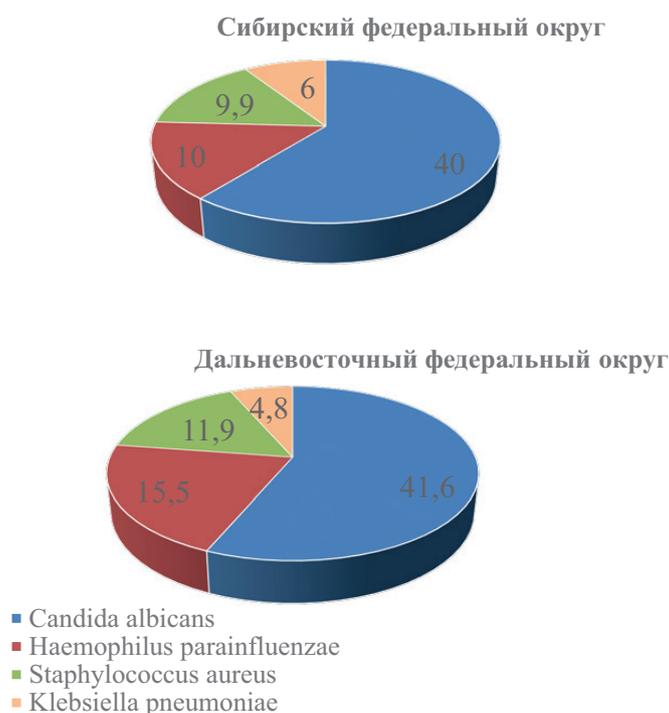


Рис. 4. Видовое разнообразие (%) неспецифической микрофлоры в мокроте пациентов из Сибирского и Дальневосточного федерального округов (часто встречаемые виды)
 Fig. 4. Species diversity (%) of nonspecific microflora in the sputum of patients from the Siberian and Far Eastern Federal Districts (frequently encountered species)

Таблица 1

Состав неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом в зависимости от типа лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Table 1

Composition of nonspecific microflora in tuberculosis patients, depending on the type of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

Выявленная микрофлора	ЛЧ		ЛУ	
	Абс.	%	Абс.	%
Saccharomycetaceae	105	44	345*	48,9
Enterobacteriaceae	43	18	121*	17,2
Pasteurellaceae	30	12,7	75	10,6
Staphylococcaceae	33	14	63	8,9
Pseudomonadaceae	5	2,1	29*	4,1
Yersiniaceae	5	2,1	31*	4,4
Moraxellaceae	4	1,68	15	2,1
Actinomycetaceae	4	1,68	5	0,7
Alcaligenaceae	1	0,42	1	0,14
Aspergillaceae	0	0	1	0,14
Bacillaceae	0	0	0	0
Burkholderiaceae	0	0	1	0,14
Comamonadaceae	0	0	1	0,14
Streptococcaceae	4	1,68	4*	0,6
Enterococcaceae	1	0,42	4	0,6
Hafniaceae	0	0	0	0
Weeksellaceae	0	0	4	0,6
Xanthomonadaceae	2	0,8	4	0,6
Morganellaceae	0	0	1	0,14
Всего исследований	237	100	705	100

Примечание: ЛЧ – лекарственная чувствительность, ЛУ – лекарственная устойчивость (совокупно полирезистентность (устойчивость к двум и более противотуберкулезным препаратам, но не сочетание изониазида с рифампином), множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость). * – $p < 0,05$ (при сравнении с ЛЧ)

Штаммы *Candida albicans*, полученные из биологического материала пациентов в исследовании, имели лекарственную устойчивость к вориконазолу в 76,8%, к клотримазолу в 58,8%, к миконазолу в 69,4%, к флюконазолу в 82,35% и были абсолютно чувствительны к нистатину и амфотерицину В. *Acinetobacter baumannii* был устойчив к фторхинолонам (ципрофлоксацин и левофлоксацин) в 100%, защищенным цефалоспорином (пиперациллин-тазобактаму и цефоперазону-сульбактаму) в 87,5%, карбопенемам (меропенем) - в 62,5%. Абсолютную чувствительность *A. baumannii* проявил к полимиксину. *Haemophilus parainfluenzae* проявил лекарственную устойчивость к пенициллину – в 58,41%, фторхинолонам (левофлоксацину, цiproфлоксацину, моксифлоксацину, налидиксовой кислоте, офлоксацину) (в 46,43%). Лекарственную чувствительность *H. parainfluenzae* проявил в 100% к цефалоспорином (цефотаксим), в 99% к тетрациклином (тетрациклину, миноциклину, доксициклину), в 87,13% – к защищенным пенициллином (амоксициллин-клавуланату). Среди штаммов *Staphylococcus aureus* были выявлены 2 образца *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), устойчивых к всем бета-лактамам. *Staphylococcus aureus* был чувствителен к цефокситину в 98%, к эритромицину и тетрациклину в 96,9%, к фторхинолонам в 92,8%, к пенициллину 80,3%. *Pseudomonas aeruginosa* имел чувствительность к азтреонаму и колистину/полимиксину в 97,15%, к

амикацину – в 80%, к меропенему – в 60%, к защищенным бета-лактамам (пиперациллин-тазобактаму) в 71,4 %, к цефтазидиму – 14,3%. *Klebsiella pneumoniae* проявила устойчивость к защищенным бета-лактамам (амоксициллин-клавуланат) в 83,9%, фторхинолонам – в 61,2% и была чувствительна к амикацину в 77,5%, к меропенему в 74,2%, цефтазидиму в 87,1% и цефтриаксону в 83,9%.

Таким образом, штаммы *C. albicans* в исследовании сохраняли устойчивость к достаточно старым противогрибковым препаратам. Бактериальная неспецифическая микрофлора в основном проявила чувствительность к антибиотикам широкого спектра действия, не специфичным в лечении туберкулеза – полимиксину, эритромицину, меропенему, цефалоспорином, тетрациклином, защищенным пенициллином. *S. aureus* и *Kl. pneumoniae* сохраняли чувствительность, соответственно, к фторхинолонам и амикацину.

Доля высеваемости неспецифической микрофлоры у пациентов с различными клиническими формами легочного туберкулеза представлена в таблице 2.

При всех формах туберкулеза превалировала грибная микрофлора, которая высевалась более чем в 50% случаев. Однако микроорганизмы семейства *Pseudomonadaceae* достоверно чаще ($p < 0,05$) высевались при фиброзно-кавернозной, инфильтративной формам и туберкулезе, чем при диссеминированном туберкулезе.

Таблица 2

Выявляемость неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом в зависимости от клинической формы

Table 2

Detectability of nonspecific microflora in tuberculosis patients, depending on clinical form

Выявленная микрофлора	Клинические формы туберкулеза (число положительных исследований)							
	ФКТ		ИФТ		ДТЛ		Туберкулема	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Saccharomycetaceae	181	46	93	46	54	48	121	50
Enterobacteriaceae	67	17	44	21,8	21	19	32	13,2
Pasteurellaceae	45	11	24	12	11	10	25	10,3
Staphylococcaceae	38	10	16	8	13	11,6	29	12
Pseudomonadaceae	16	4	7	3,4	2	2	9	3,7
Yersiniaceae	17	4	4	2	4	3,5	11	4,5
Moraxellaceae	10	2,5	5	2,5	1	0,89	3	1,2
Actinomycetaceae	2	0,5	2	1	0	0	4	1,65
Alcaligenaceae	2	0,5	0	0	0	0	0	0
Aspergillaceae	1	0,25	0	0	1	0,89	0	0
Bacillaceae	0	0	0	0	0	0	1	0,4
Burkholderiaceae	1	0,25	0	0	0	0	0	0
Comamonadaceae	1	0,25	0	0	0	0	0	0
Streptococcaceae	3	0,8	2	1	1	0,89	2	0,82
Enterococcaceae	2	0,5	1	0,5	1	0,89	1	0,4
Hafniaceae	1	0,25	1	0,5	0	0	0	0
Weeksellaceae	2	0,5	1	0,5	0	0	1	0,4
Xanthomonadaceae	1	0,25	1	0,5	3	2,6	1	0,4
Morganellaceae	0	0	0	0	0	0	1	0,4
Всего исследований	390	41,1	201	21,2	112	11,8	241	25,5

Примечание: ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез, ИФТ – инфильтративный туберкулез, ДТЛ – диссеминированный туберкулез

Выводы.

1. В мокроте пациентов из регионов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов выявлялись преимущественно грибковая микрофлора (*C. albicans*), как следствие длительной антибиотикотерапии. Бактериальная микрофлора чаще была представлена грамотрицательными видами *H. parainfluenzae*, *Kl. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, грамположительный – *S. aureus*. В данной выборке больных не было отмечено значительной разницы между регионами Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в составе и соотношении семейств и видов неспецифической микрофлоры.

2. При лекарственно-устойчивых штаммах микробактерий туберкулеза рост неспецифической микрофлоры повышался почти вдвое (*Pseudomonadaceae* и *Yersiniaceae*) и, наоборот, снижался почти в 3 раза для семейств *Alcaligenaceae*, *Streptococcaceae*. Бактериальная неспецифическая микрофлора в основном проявила чувствительность к антибиотикам широкого спектра действия, не специфичным в лечении туберкулеза. *S. aureus* и *Kl. pneumoniae* сохраняли чувствительность, соответственно, к фторхинолонам и амикацину.

3. При всех формах туберкулеза превалировала грибная микрофлора, которая высевалась более, чем в 50% случаев. При фиброзно-кавернозной, инфильтративной формах и туберкулезе бактерии семейства *Pseudomonadaceae* высевались достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при диссеминированном туберкулезе.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Лушникова А.В., Великая О.В. Туберкулёз лёгких и ХОБЛ // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 13. [Lushnikova AV, Velikaya OV Pulmonary tuberculosis and COPD [Pulmonary tuberculosis and COPD]. Modern problems of science and education [Modern problems of science and education]. 2013; 6: 13. (In Russ.)].
2. Спиридонова Л.Г., Тен М.Б., Лабутин И.В., Межебовский В.Р. Проблема лекарственной устойчивости вторичной микрофлоры у больных туберкулезом легких. Текст научной статьи по специальности «Клиническая медицина» // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т. VII, № 3(27). – С.29-34. [Spiridonova LG, Ten MB, Labutin IV, Mezhebovsky VR. The problem of drug resistance of secondary microflora in patients with pulmonary tuberculosis. Text of a scientific article on the specialty "Clinical medicine" [The problem of drug resistance of secondary microflora in patients with

- pulmonary tuberculosis. Text of a scientific article on the specialty "Clinical medicine". Orenburg medical bulletin [Orenburg medical bulletin] 2019; VII (3): 29-34. (In Russ.)].
3. Орлова Е.А., Огарков О.Б., Колесникова Л.И. Особенности микробиоты легких при туберкулезной инфекции // Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – Т. 23, вып 1. – С.166-175. [Orlova EA, Ogarkov OB, Kolesnikova LI. Features of the lung microbiota in tuberculosis infection [Features of the lung microbiota in tuberculosis infection]. Bulletin of Siberian Medicine [Bulletin of Siberian Medicine]. 2024; 23 (1): 166–175. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-1-166-175
4. Mokrousov I, Chernyaeva E, Vyazovaya A, et al. Next-generation sequencing of Mycobacterium tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2016; 22 (6): 1127–1129. DOI: 10.3201/eid2206.152051.15
5. Sinkov VV, Ogarkov OB, Plotnikov AO, et al. Metagenomic analysis of mycobacterial transrenal DNA in patients with HIV and tuberculosis coinfection. Infect Genet Evol. 2020; 77: 104057 DOI: 10.1016/j.meegid.2019.104057
6. Galeeva J, Babenko V, Bakhtyev R, et al. 16S rRNA gene sequencing data of the upper respiratory tract microbiome in the SARS-CoV-2 infected patients. Data Br. 2022; 40: 107770. DOI: 10.1016/j.dib.2021.107770
7. Cui Z., Zhou Y., Li H., et al. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis. BMC Microbiol. 2012;12:276. DOI: 10.1186/1471-2180-12-276
8. Cheung MK, Lam WY, Fung WYW, et al. Sputum microbiota in tuberculosis as revealed by 16S rRNA pyrosequencing. PLoS One. 2013; 8 (1): e54574. DOI: 10.1371/journal.pone.0054574
9. Wu J, Liu W, He L, et al. Sputum microbiota associated with new, recurrent and treatment failure tuberculosis. PLoS One. 2013; 8 (12): 83445. DOI: 10.1371/journal.pone.0083445
10. Botero LE, Delgado-Serrano L, Cepeda ML, et al. Respiratory tract clinical sample selection for microbiota analysis in patients with pulmonary tuberculosis. Microbiome. 2014; 2: 29. DOI: 10.1186/2049-2618-2-29
11. Стогова Н.А. Неспецифическая бактериальная и грибковая инфекция респираторного тракта у больных туберкулезным плевритом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2022. – Т. 10, № 1 (37). – С.8-12. [Stogova NA. Nonspecific bacterial and fungal infection of the respiratory tract in patients with tuberculous pleurisy [Nonspecific bacterial and fungal infection of the respiratory tract in patients with tuberculous pleurisy]. Tuberculosis and socially significant diseases [Tuberculosis and socially significant diseases]. 2022; 10 (1): 8-12. (In Russ.)].
12. Лавриненко А.В., Азизов И.С., Колесниченко С.И., [и др.]. Спектр и лекарственная чувствительность неспецифической флоры у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т.97, №9.– С.11-16. [Lavrinenko AV, Azizov IS, Kolesnichenko SI, et al. Pattern and drug sensitivity of non-specific bacterial population in tuberculosis patients with multiple drug resistance [Pattern and drug sensitivity of non-specific bacterial population in tuberculosis patients with multiple drug resistance]. Tuberculosis and Lung Diseases [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2019; 97 (9): 11-16. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-11-16
13. Groschel MI, Omansen TF, de Lange W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis complicated by nosocomial

- infection with multidrug-resistant enterobacteriaceae. Am J Trop Med Hyg. 2016; 94 (3): 517-518. DOI: 10.4269/ajtmh.15-0690
14. Спиридонова Л.Г., Тен М.Б., Лабутин И.В., Межебовский В.Р. Выявление неспецифической микрофлоры и ее лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 7. – С.8–11. [Spiridonova LG, Ten MB, Labutin IV, Mezhebovsky VR. Vyyavleniye nespetsificheskoy mikroflory i yeye lekarstvennoy rezistentnosti u bol'nykh tuberkulezom legkikh [Identification of nonspecific microflora and its drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis]. Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]. 2019; 15 (7) 8-11. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-7-8-11
15. Николаян Л.Т., Давтян А.Г. Сопутствующая неспецифическая микрофлора у больных туберкулезом при разной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, №7. – С. 68-69 [Nikolayan LT, Davtyan AG. Sopotstvuyushchaya nespetsificheskaya mikroflora u bol'nykh tuberkulezom pri raznoy lekarstvennoy ustoychivosti mikobakteriy tuberkuleza [Concomitant nonspecific microflora in tuberculosis patients with different drug resistance of mycobacterium tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2018; 96 (7): 68-69. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-68-69
16. Fujimura KE, Johnson CC, Ownby DR, et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 410–412. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.042