

Бактериологические показатели в оценке эффективности терапии впервые выявленного туберкулеза легких

К.Ю. Самсонов¹, А.В. Мордык¹, А.Р. Ароян², Т.Л. Батищева², Т.А. Дробинина¹

Аннотация

Цель – оценить основные бактериологические показатели при впервые выявленном туберкулезе легких и сопоставить их со сроками негативации мазка мокроты и абациллированием.

Материалы и методы. В исследование вошло 127 человек с впервые выявленным туберкулезом легких. На 2, 4 и 6 месяцы исследования проводилась оценка бактериологических и рентгенологических данных. Больные были разделены на 2 группы: первая – пациенты с неэффективным курсом химиотерапии (n=67), вторая – с эффективным курсом химиотерапии (n=60).

Результаты. В группе с неэффективным курсом химиотерапии преобладали пациенты с деструктивными – 86,6% против 40,0% (p<0,001), двусторонними – 62,7% против 36,7% (p=0,004) и распространенными – 76,1% против 50,0% (p=0,003) процессами, с бактериовыделением – 68,7% против 33,3% (p<0,001). Различия массивности бактериовыделения в сравниваемых группах оказались не значимыми (p>0,05). Рост МБТ на плотных питательных средах отсутствовал в течение 90 дней у лиц с эффективным курсом химиотерапии в 28,3% против 1,5% в 1 группе (p<0,001). Низкая интенсивность роста наблюдалась также во 2 группе: 46,5% против 21,2% в группе с неэффективным курсом (p=0,006). ШЛУ возбудителя отмечено в 16,4% в 1 группе, против 5% во 2 группе (p=0,04). В течение 12 месяцев бактериовыделение методом микроскопии сохранялось у 29,8% в 1 группе, во 2 группе после 6 месяцев лечения бактериовыделителей не осталось. На 6–8 месяц химиотерапии абациллированы были 41,9% больных 2 группы и 13,6% в 1 группе (p=0,02). По истечении 12 месяцев у 57,6% больных 1 группы еще наблюдался рост МБТ на ППС, в группе сравнения на их долю пришлось 20,9% (p<0.001).

Заключение. Подтверждена связь такого свойства МБТ, как ЛУ, в частности ШЛУ, и скорости деления МБТ с

распространенностью процесса, склонностью к деструкции легочной ткани, а также с ранним появлением бактериовыделения и более поздними сроками негативации мокроты и абациллирования.

Ключевые слова: туберкулез легких, бактериологические показатели.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Самсонов К.Ю., Мордык А.В., Ароян А.Р., Батищева Т.Л., Дробинина Т.А. Бактериологические показатели в оценке эффективности терапии впервые выявленного туберкулеза легких. Наука и инновации в медицине. 2020;5(2):140-144. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-140-144

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, Россия)

²БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер» (Омск, Россия)

Сведения об авторах

Самсонов К.Ю. – аспирант кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней. ORCID: 0000-0001-7029-812X

Мордык А.В. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней. ORCID: 0000-0001-6196-7256

Ароян А.Р. – врач отделения легочного туберкулеза. ORCID: 0000-0002-3719-2240

Батищева Т.Л. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части туберкулеза. ORCID: 0000-0002-2002-9172

Дробинина Т.А. – студентка 6 курса. ORCID: 0000-0002-2687-0878

Автор для переписки

Самсонов Кирилл Юрьевич

Адрес: ул. Ленина, 12, г. Омск, Россия, 644099.

E-mail: pablo-1911@mail.ru

Тел.: +7 (923) 696 40 34.

ТБ – туберкулез; МБТ – *Mycobacterium tuberculosis*;

ППС – плотная питательная среда; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Рукопись получена: 02.04.2020

Рецензия получена: 26.04.2020

Решение о публикации принято: 30.04.2020

Bacteriological indicators in estimating therapy efficiency for newly diagnosed pulmonary tuberculosis

Kirill Yu. Samsonov¹, Anna V. Mordyk¹, Anna R. Aroyan², Tatyana L. Batishcheva², Tatyana A. Drobinina¹

Abstract

Objectives – to evaluate the main bacteriological indicators for newly diagnosed pulmonary tuberculosis and to compare them with the timing of sputum smear negative reaction and abacillation.

Materials and methods. The study included 127 people with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Bacteriological and radiological data were evaluated at 2, 4 and 6 months of the study. The patients were divided into 2 groups: patients with an ineffective course of chemotherapy (1st group, n = 67) and an effective chemotherapy (2d group, n = 60).

Results. In the 1st group, the patients with the following processes prevailed over the 2nd group: destructive (86.4% vs 40.0%; p < 0.001), generalized (76.1% vs 50.0%; p = 0.003), bilateral (62.7% vs 36.7%; p = 0.004), with bacterial excretion (68.7% vs 33.3%;

p < 0.001). The difference in mass of bacterial excretion in the compared groups was insignificant (p > 0.050). The Mtb growth in solid medium was absent within 90 days in patients with effective chemotherapy (28.3% vs 1.5% in the 1st group, p < 0.001). The low intensity of Mtb growth was also observed in the 2nd group (46.5% vs 21.2%; p = 0.006). XDR of Mtb was registered in 16.4% of patients in the 1st group, versus 5% in the 2nd group (p = 0.04). In the 1st group, the sputum smear microscopy was revealing bacteria discharge in 29.8% of patients during 12 months. In the 2nd group, the abacillation was registered in all the patients after 6 months of treatment. During the 6–8 months of chemotherapy, the abacillation was registered in 41.9% of patients in the 2nd group, and in 13.6% of patients in the 1st group (p = 0.020). After 12 months of treatment, the Mtb growth

in solid medium was present in 57.6% of patients in the 1st group, compared to the 20.9% in the 2nd group ($p < 0.001$).

Conclusion. The results of our study indicate the relationship of Mtb drug resistance, XDR in particular, and the rate of Mtb division to the generalization of the process, the tendency for destruction of lung tissue, as well as the early appearance of bacterial excretion and, accordingly, the longer periods for sputum negative reaction and abacillation.

Keywords: pulmonary tuberculosis, bacteriological indicators, treatment efficacy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Samsonov KYu, Mordyk AV, Aroyan AR, Batishcheva TL, Drobinina TA. Bacteriological indicators in estimating therapy efficiency for newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Science & Innovations in Medicine*. 2020;5(2):140-144. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-140-144

¹Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

²Clinical Tuberculosis Dispensary (Omsk, Russia)

Information about authors

Kirill Yu. Samsonov – postgraduate student of the Department of Phthysiology, phthisiosurgery and infectious diseases. ORCID: 0000-0001-7029-812X

Anna V. Mordyk – PhD, Professor, Head of the Department of Phthysiology, phthisiosurgery and infectious diseases. ORCID: 0000-0001-6196-7256

Anna R. Aroyan – physician of pulmonary tuberculosis department. ORCID: 0000-0002-3719-2240

Tatyana L. Batishcheva – PhD, Deputy Chief Physician. ORCID: 0000-0002-2002-9172

Tatyana A. Drobinina – student. ORCID: 0000-0002-2687-0878

Corresponding Author

Kirill Yu. Samsonov

Address: 12 Lenina st., Omsk, Russia, 644099.

E-mail: pablo-1911@mail.ru

Phone: +7 (923) 696 40 34.

Received: 02.04.2020

Revision Received: 26.04.2020

Accepted: 30.04.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большие достижения в борьбе с туберкулезом (ТБ) в РФ, проблема различного ответа на проводимую терапию и ее исход остается одной из ведущих [1, 2, 3].

Сосуществование инфекционного агента в виде активно размножающейся *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) и ее носителя изучается уже длительное время. Имеется множество работ, раскрывающих особенности иммуновоспалительных реакций при активном ТБ, изучены особенности иммунопатогенеза ТБ процесса при множестве соматических, инфекционных и психических патологий [3, 4, 5, 6, 7].

В силу развития молекулярно-генетических технологий объектом исследования при ТБ все чаще становится сама МБТ. Выделено множество функционирующих белков, экспрессируемых МБТ в процессе жизнедеятельности, например, белки системы ESX. ESX1 отвечает за секрецию белков ESAT-6 и CFP-10 в цитоплазму. На основе этого был разработан современный метод диагностики ТБ – Диаскинтест. Белок ESX3 участвует в поглощении железа и цинка и необходим для роста в культуре, ESX5 представляет собой структуру, направленную на взаимодействие со сложным комплексом иммунной системы млекопитающего. В последние годы активно изучается влияние МБТ на обмен липидов и стероидных гормонов, что также пролило свет на механизмы устойчивости бактерии в клетках хозяина и влияние на их метаболизм [8, 9, 10].

На сегодня наиболее доступными и объективными методами диагностики ТБ и оценки некоторых свойств самих МБТ остаются микроскопия и посев биологического материала на плотные (ППС) и жидкие (ВАСТЕС) питательные среды [3]. Предложены методы оценки скорости роста МБТ на ППС, исследованы скорость и интенсивность роста культуры МБТ разных локализаций у одного больного и доказано их различие в скорости и интенсивности роста ввиду мутаций в процессе терапии [4, 11, 12].

В нашем исследовании представлялось целесообразным сопоставить тяжесть поражения легких по рентгенологическим данным, массивность бактериовыделения, скорость и интенсивность роста МБТ на

ППС, их ЛУ со сроками негативации мазка мокроты и абациллированием.

■ ЦЕЛЬ

Оценка основных бактериологических показателей при впервые выявленном туберкулезе легких и сопоставление их со сроками негативации мазка мокроты и абациллированием.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 127 пациентов с впервые выявленным ТБ легких старше 18 лет, поступивших на лечение в БУЗОО КПТД в 2018 году. Диагноз ТБ устанавливался на основании клинических, рентгенологических, бактериологических данных.

Критериями исключения являлись наличие иммунодефицита (в том числе ВИЧ-инфекции), внелегочного ТБ, микобактериоза; самовольный отрыв от лечения и/или летальный исход до завершения интенсивной фазы химиотерапии; отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали курс химиотерапии в соответствии с установленной чувствительностью *Mycobacterium tuberculosis* по данным ПЦР, посева на жидкие и плотные питательные среды. Оценка эффективности лечения проводилась на 2, 4 и 6 месяцы.

По истечении 6 месяцев была выделена основная группа – лица с неэффективным курсом химиотерапии 67 человек (57 мужчин и 10 женщин, средний возраст $45 \pm 12,5$ года).

Критериями неэффективности интенсивной фазы химиотерапии являлись сохранение и/или появление полости распада; сохранение или появление бактериовыделения по данным микроскопии; отсутствие или отрицательная рентгенологическая динамика.

В первой группе 82% составил инфильтративный ТБ, по 6% пришлось на диссеминированный ТБ, казеозную пневмонию и фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ).

Группа сравнения – лица с эффективным курсом химиотерапии 60 человек (42 мужчины и 18 женщин, средний возраст $46,5 \pm 14,8$ года).

Критериями эффективности было закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения, положительная рентгенологическая динамика.

Во второй группе в 90% случаев диагностирован инфильтративный ТБ, в 6,7% – диссеминированный ТБ, в 3,3% – очаговый ТБ.

Материалом исследования являлась мокрота пациентов. Микроскопия проводилась люминесцентным методом; скорость и массивность роста МБТ определялась путем выращивания на плотных питательных средах (ППС) Левенштейна – Йенсена, определение ЛУ МБТ проводилось непрямой методом абсолютных концентраций [4].

Статистическая обработка производилась стандартным пакетом программ для персональных компьютеров Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наличие распада легочной ткани, а также локализация и распространенность процесса представлены в **таблице 1**. Статистически значимым явилось преобладание пациентов с деструктивными ($p < 0,001$), двусторонними ($p = 0,004$) и распространенными ($p = 0,003$) процессами в группе с неэффективным курсом химиотерапии.

Одним из важных методов в оценке контагиозности больного ТБ является определение массивности бактериовыделения методом микроскопии. В **таблице 2** отражено наличие бактериовыделения и его массивность на момент поступления пациента. Статистически значимым явилось преобладание бактериовыделителей в основной группе ($p < 0,001$). Различия массивности бактериовыделения в сравниваемых группах статистически значимыми не являлись.

Следующим этапом в оценке свойств выделяемых МБТ и важнейшим для выбора режима химиотерапии является посев на ППС с определением антибиотикорезистентности штаммов. Статистически значимым явилось отсутствие роста МБТ на ППС в течение 90 дней у лиц с эффективным курсом химиотерапии: 28,3% против 1,5% в основной группе ($p < 0,001$). Низкая интенсивность роста наблюдалась также во второй

Наличие полости распада	1 группа n=67 (100%)	2 группа n=60 (100%)	χ^2	p
Есть	58 (86,6)	24 (40)	28,002	<0,001
Нет	9 (13,4)	36 (60)		
Локализация процесса				
Правосторонний	15 (22,4)	20 (33,3)	1,9	0,17
Левосторонний	10 (14,9)	18 (30)	4,2	0,04
Двусторонний	42 (62,7)	22 (36,7)	8,6	0,004
Распространенность процесса				
Одна доля легкого	16 (23,9)	30 (50)	9,35	0,003
Более одной доли	51 (76,1)	30 (50)		

Примечание. χ^2 – стандартный критерий Пирсона; p – уровень статистической значимости.

Таблица 1. Распределение пациентов в группах в зависимости от наличия распада легочной ткани, локализации и распространенности процесса, абс. (%)

Table 1. Distribution of patients in groups depending on the presence of lung tissue destruction, localization and generalization of the process, abs. (%)

Бактериовыделение в момент поступления	1 группа n=67 (100%)	2 группа n=60 (100%)	χ^2	P
Есть	46 (68,7)	20 (33,3)	15,823	<0,001
Нет	21 (31,3)	40 (66,7)		
Массивность бактериовыделения				
10–99 КУМ в 100 п/з (+)	11 (23,9)	7 (35)	0,379	0,53*
1–10 КУМ в 1 п/з (++)	13 (28,3)	6 (30)	0,023	0,879*
Более 10 КУМ в 1 п/з (+++)	22 (47,8)	7 (35)	0,483	0,488*

Примечание. п/з – поле зрения; χ^2 – стандартный критерий Пирсона;

* – χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; p – уровень статистической значимости.

Таблица 2. Распределение пациентов в группах в зависимости от бактериовыделения и его массивности на момент поступления в стационар, абс. (%)

Table 2. Distribution of patients in groups depending on bacteria discharge and its mass at the time of admission to the hospital, abs. (%)

группе: 46,5% против 21,2% в группе с неэффективным курсом ($p = 0,006$) (**таблица 3**). Данный факт может свидетельствовать о заражении этих пациентов штаммами МБТ с более медленным делением, что является залогом раннего абациллирования.

ЛУ МБТ является на сегодня, несомненно, важным фактором в прогнозировании исходов химиотерапии ТБ. В сравниваемых нами группах статистически значимыми явились различия среди пациентов с ШЛУ возбудителя: 16,4% в первой группе против 5% в группе сравнения ($p = 0,04$) (**таблица 4**). Отмечено двукратное преобладание отсутствия ЛУ у пациентов с эффективным курсом химиотерапии: 43,3% против 26,9% соответственно. Важно, что сюда вошли лица, у которых отсутствовало бактериовыделение методом микроскопии, рост МБТ на ППС, а также лица, не имеющие достоверного контакта с больными ТБ МЛУ и ТБ ШЛУ. То есть истинная ЛУ штаммов МБТ у этих пациентов не была известна, тем не менее результаты химиотерапии показали стабильно положительную динамику.

В **таблице 5** представлены сроки негативации мазка и абациллирования пациентов в сравниваемых груп-

Скорость роста на ППС	1 группа n=67 (100%)	2 группа n=60 (100%)	χ^2	P
Менее 30 дней	7 (10,4)	1 (1,7)	0,06	0,09*
31–40 дней	34 (50,8)	24 (40)	1,47	0,2
41–60 дней	25 (37,3)	18 (30)	0,7	0,4
Посевы роста не дали	1 (1,5)	17 (28,3)	16,6	<0,001*
Интенсивность роста на ППС				
1–20 КОЕ (+)	14 (21,2)	20 (46,5)	7,765	0,006
21–100 КОЕ (++)	10 (15,2)	6 (14)	0,011	0,918**
Более 100 КОЕ (+++)	42 (63,6)	17 (39,5)	6,091	0,014

Примечание. КОЕ – колониеобразующая единица; χ^2 – стандартный критерий Пирсона; * – точный тест Фишера; ** – χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; p – уровень статистической значимости.

Таблица 3. Распределение пациентов в сравниваемых группах в зависимости от скорости и интенсивности роста МБТ на ППС, абс. (%)

Table 3. Distribution of patients in the compared groups depending on the rate and intensity of Mtb growth on solid medium, abs. (%)

Вид ЛУ	1 группа n=67 (100%)	2 группа n=60 (100%)	χ^2	p
Без ЛУ	18 (26,9)	26 (43,3)	3,79	0,05
Монорезистентность	3 (4,5)	3 (5)	0,02	0,9*
Полирезистентность	3 (4,5)	3 (5)	0,02	0,9*
МЛУ	23 (34,3)	21 (35)	0,006	0,9
ПредШЛУ	9 (13,4)	4 (6,7)	1,6	0,2*
ШЛУ	11 (16,4)	3 (5)	0,05	0,04*

Примечание. χ^2 – стандартный критерий Пирсона; * – точный критерий Фишера; p – уровень статистической значимости.

Таблица 4. Распределение пациентов в сравниваемых группах в зависимости от вида ЛУ возбудителя, абс. (%)

Table 4. Distribution of patients in the compared groups depending on the type of drug resistance of the pathogen, abs. (%)

пах. На третий месяц в группе с эффективным курсом (вторая группа) негативация достигнута у 23,8% больных, против 4,3% в первой группе ($p=0,04$). На шестой месяц 19% больных второй группы достигли негативации мокроты и лишь 2,1% больных в первой группе ($p=0,01$). В течение 12 месяцев бактериовыделение методом микроскопии сохранялось у 29,8% больных в первой группе, во второй группе после 6 месяцев лечения бактериовыделителей не осталось ($p=0,01$).

В таблице 5 представлены сроки негативации мазка и абациллирования пациентов в сравниваемых группах. На третий месяц в группе с эффективным курсом (вторая группа) негативация достигнута у 23,8% больных, против 4,3% в первой группе ($p=0,04$). На шестой месяц 19% больных второй группы достигли негативации мокроты и лишь 2,1% больных в первой группе ($p=0,01$). В течение 12 месяцев бактериовыделение методом микроскопии сохранялось у 29,8% больных в первой группе, во второй группе после 6 месяцев лечения бактериовыделителей не осталось ($p=0,01$).

Негативация мазка мокроты (мес.)	1 группа n=67 (100%)	2 группа n=60 (100)	χ^2	p
3 месяца	2 (4,3)	5 (23,8)	0,02	0,04*
4 месяца	7 (14,9)	5 (23,8)	0,3	0,5*
5 месяцев	11 (23,4)	6 (28,6)	0,02	0,8**
6 месяцев	1 (2,1)	4 (19)	0,03	0,01*
Более 6 месяцев	12 (25,5)	1 (4,8)	0,05	0,09*
Негативация не достигнута в течение 12 месяцев	14 (29,8)	0	0,003	0,01*
Абациллирование				
6–8 месяцев	9 (13,6)	18 (41,9)	9,67	0,002**
9–10 месяцев	16 (24,2)	12 (27,9)	0,18	0,66
11–12 месяцев	3 (4,6)	4 (9,3)	0,43	0,5*
Пациент не абациллирован в течение 12 месяцев	38 (57,6)	9 (20,9)	12,8	<0,001**

Примечание. χ^2 – стандартный критерий Пирсона; * – точный тест Фишера; ** – χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; p – уровень статистической значимости.

Таблица 5. Распределение пациентов в группах в зависимости от сроков негативации мазка мокроты и абациллирования в течение 12 месяцев, абс. (%)

Table 5. Distribution of patients in groups depending on the timing of sputum smear negation and abacillation for 12 months, abs. (%)

У пациентов с эффективным курсом химиотерапии абациллирование наблюдалось чаще. Так, на 6–8 месяцев химиотерапии абациллированы были 41,9% человек этой группы, а в первой группе в эти сроки лишь 13,6% ($p=0,02$). По истечении 12 месяцев у 57,6% больных первой группы еще наблюдался рост МБТ на ППС, в группе сравнения на их долю пришлось 20,9% ($p<0,001$). Хочется отметить, что 20,9% неабациллированных пациентов в течение года второй группы уже в течение 4 месяцев не давали рост МБТ на ППС, а на 14–15 месяцы были абациллированы.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Данной работой нам хотелось показать важность оценки наиболее простых и в то же время весьма информативных методов бактериологических исследований, доступных каждому практикующему фтизиатру, и акцентировать внимание на связи этих методов с рентгенологической картиной и исходом лечения.

Результаты показали преобладание у пациентов с неэффективным курсом химиотерапии двустороннего и распространенного процесса, и было логичным предположить среди них большую долю лиц с бактериовыделением по сравнению с пациентами с эффективным лечением. Так оно и получилось, за исключением отсутствия различий в массивности бактериовыделения методом микроскопии. Посев на ППС в этом плане оказался более показателен, а интенсивность роста соответствовала обширности поражения по рентгенологическим данным. Закономерными были и сроки негативации и абациллирования пациентов в группах.

На сегодня известно о распространении мутировавших штаммов МБТ, мутации которых связаны не только с устойчивостью к тем или иным ПТП, но и со скоростью их деления. Наши данные, хотя и показывают преобладание в первой группе пациентов, зараженных МБТ с ПредШЛУ и ШЛУ, по скорости роста статистически значимых различий нам не дают. Возможно, расширив выборку, мы сумеем подтвердить связь заражения быстрорастущими штаммами МБТ с распространенностью ТБ процесса и эффективностью химиотерапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о связи таких свойств МБТ, как ЛУ, в частности ШЛУ, и скорости их деления с распространенностью процесса, склонностью к деструкции легочной ткани, а также с ранним появлением бактериовыделения и соответственно более поздними сроками негативации мокроты и абациллирования.

И наоборот, при заражении больных штаммами МБТ, дающими скудный рост на ППС, сроки негативации и абациллирования минимизируются, а рентгенологическая картина более длительное время остается стабильной. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Borodulina EA, Yakovleva EV. Disseminated pulmonary tuberculosis: modern aspects. *Science & Innovations in Medicine*. 2017;2:39–43. (In Russ.). [Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты. *Наука и инновации в медицине*. 2017;2:39–43].
2. Sitnikova SV, Mordyk AV, Ivanova OG. The effect of HIV infection on the results of inpatient treatment of patients with associated pathology of tuberculosis/HIV infection. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015;7:128–129. (In Russ.). [Ситникова С.В., Мордык А.В., Иванова О.Г. Влияние ВИЧ-инфекции на результаты стационарного курса лечения больных с ассоциированной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;7:128–129].
3. Davydkin IL, Osadchuk AM, Borodulina EA, Gricenko TA. Infiltrative pulmonary tuberculosis, peptic ulcer disease and HIV infection (comorbidity and multimorbidity of diseases). *Science & Innovations in Medicine*. 2016;1:19–24. (In Russ.). [Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Бородулина Е.А., Гриценко Т.А. Инфильтративный туберкулез легких, язвенная болезнь и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний). *Наука и инновации в медицине*. 2016;1:19–24].
4. Skornjakov SN, Shulgina MV, Arijel VM, et al. Clinical guidelines for the etiological diagnosis of tuberculosis. *Medicinskij al'jans*. 2014;3:39–58. (In Russ.). [Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М. и др. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. *Медицинский альянс*. 2014;3:39–58].
5. Abramov DD, Kofiadi IA, Utkin KV, et al. Polymorphism of single nucleotides in the genes of cytokines and their receptors: biological effect and methods of identification. *Immunologija*. 2011;5:275–280. (In Russ.). [Абрамов Д.Д., Кофиади И.А., Уткин К.В. и др. Полиморфизм одиночных нуклеотидов в генах цитокинов и их рецепторов: биологический эффект и методы идентификации. *Иммунология*. 2011;5:275–280].
6. Mordyk AV, Ivanova OG, Sulim DA, Bagisheva NV. Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant infectious pathology. *Lechashij vrach*. 2014;10:14. (In Russ.). [Мордык А.В., Иванова О.Г., Сулим Д.А., Багишева Н.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая инфекционная патология. *Лечащий врач*. 2014;10:14].
7. Li W, Deng W, Xie J. The Biology and Role of Interleukin-32 in Tuberculosis. *J Immunol Res*. 2018;1535194. PMID: 30426023 doi: 10.1155/2018/1535194
8. Jagielski T, Minias A, van Ingen J, et al. Methodological and clinical aspects of the molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis and other mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:239–290. PMID: 26912567 doi: 10.1128/CMR.00055-15
9. Delogu G, Sali M, Fadda G. The biology of mycobacterium tuberculosis infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013070. PMID: 24363885 doi: 10.4084/MJHID.2013.070
10. Kaminskaya GO, Abdullaev RYu. Tuberculosis and lipid exchange. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(6):53–63. (In Russ.). [Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Туберкулез и обмен липидов. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(6):53–63]. doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-53-63
11. Borodulina EA, Povalyaeva LV, Borodulina EV, et al. The problem of diagnosing tuberculosis in the practice of a pulmonologist. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2017;1:89–93. (In Russ.). [Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Бородулина Э.В. и др. Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;1:89–93]. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93
12. Manicheva OA, Dogonadze MZ, Melnikova NN, et al. The growth rate phenotypic property of Mycobacterium tuberculosis clinical strains: dependence on tuberculosis localization, treatment, drug susceptibility. *Infection and Immunity*. 2018;8(2):175–186. (In Russ.). [Маничева О.А., Догонадзе М.З., Мельникова Н.Н. и др. Фенотипическое свойство скорости роста клинических штаммов Mycobacterium tuberculosis: зависимость от локализации процесса, лечения, лекарственной чувствительности. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(2):175–186]. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-175-186