

ФТИЗИАТРИЯ PHTHISIOLOGY

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Каюкова С.И.¹,
Васильева И.А.^{1,2},
Миронов Н.С.¹,
Гугуева Е.А.³,
Шаркова Т.И.¹,
Синицын М.В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (127473 г. Москва, ул. Достоевского, дом 4, корпус 1, Россия)

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Миронов Никита Сергеевич,
e-mail: nsmironov.doc@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Туберкулез является одним из ведущих инфекционных заболеваний, уносящих ежегодно миллионы жизней. В РФ за последние 10 лет отмечается стабильное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Эффективность лечения туберкулеза органов дыхания зависит от генетики и иммунологии хозяина, факторов окружающей среды, лекарственной устойчивости возбудителя (МЛУ/ШЛУ), наличия сопутствующей коморбидной патологии (ТБ/ВИЧ). Состояние микробиоты дыхательной системы при туберкулезе является важным, но мало изученным фактором.

Цель обзора. Изучение данных мировой литературы о микробном разнообразии в дыхательной системе у больных туберкулезом органов дыхания с применением методов метагеномного анализа.

Методы. Проведены поиск и анализ литературных источников в международных и отечественных базах (Google Scholar, PubMed, eLibrary) за период 2018–2023 гг.

Обсуждение. Для оценки микробиоты респираторного тракта наиболее успешно применяют методы метагеномного секвенирования для исследования видового разнообразия разных отделов респираторного тракта – секвенирование 16s rРНК. Доказано, что нарушение микробиоценоза респираторного тракта, а именно формирование дисбиоза на фоне персистирующей туберкулезной инфекции, может способствовать развитию бронхо-легочных осложнений. В настоящее время отмечается большое разнообразие микроорганизмов, населяющих дыхательные пути больных туберкулезом органов дыхания, при этом не установлены маркеры легочного дисбиоза. Изменения микробиоты респираторной системы зависят от ряда факторов: наличия/отсутствия бактериовыделения, чувствительности/устойчивости возбудителя туберкулеза к антибактериальным препаратам, режима химиотерапии и др.

Заключение. Состав микробиоты респираторного тракта у больных туберкулезом органов дыхания изучен недостаточно. Имеющиеся исследования разрознены и не носят концептуального характера. Однако, эпидемиологические реалии (пандемии, наличие эндемичных по туберкулезу стран и регионов, тренд на увеличение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, высокая частота бронхо-легочной патологии не специфической этиологии у больных туберкулезом легких) обуславливает необходимость репрезентативных исследований по данной теме.

Ключевые слова: туберкулез легких, микробиота легких, респираторный тракт, химиотерапия, микробиом

Статья поступила: 19.08.2024
Статья принята: 16.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Каюкова С.И., Васильева И.А., Миронов Н.С., Гугуева Е.А., Шаркова Т.И., Синицын М.В., Состояние микробиоты дыхательных путей у больных туберкулезом органов дыхания: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 191–200. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.20

THE STATE OF THE MICROBIOTA OF THE RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM: LITERATURE REVIEW

**Kayukova S.I.¹,
Vasilyeva I.A.^{1,2},
Mironov N.S.¹,
Gugueva E.A.³,
Sharkova T.I.¹,
Sinitsyn M.V.^{1,2}**

¹ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ostrovityanova str., 1, Moscow 117997, Russian Federation)

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation (Dostoevsky str., 4, building 1, Moscow 127473, Russian Federation)

³ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Trubetskaya str., 8, building 2, Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author:

Nikita S. Mironov,

e-mail: nsmironov.doc@gmail.com

RESUME

Background. Tuberculosis is one of the leading infectious diseases that claim millions of lives every year. In the Russian Federation, over the past 10 years, there has been a steady decrease in the incidence and mortality from tuberculosis. The effectiveness of the treatment of respiratory tuberculosis depends on the genetics and immunology of the host, environmental factors, drug resistance of the pathogen (MDR/XDR), the presence of concomitant comorbid pathology (TB/HIV). However, the state of the microbiota continues to be poorly studied, but an important factor.

The aim. To study the data of the world literature on the state of microbiocenosis of the respiratory tract in patients with tuberculosis of the respiratory system.

Methods. The search and analysis of literary sources in international and domestic databases (Google Scholar, PubMed, eLibrary) for the period 2018–2023 were carried out.

Discussion. To assess the microbiota of the respiratory tract, the 16s sequencing method of studying the species diversity of microorganisms is most successfully used. It has been proven that a violation of the microbiocenosis of the respiratory tract, namely the formation of dysbiosis against the background of persistent tuberculosis infection, can contribute to the development of bronchopulmonary complications. Currently, there is a wide variety of microorganisms inhabiting the respiratory tract of patients with tuberculosis of the respiratory system, while markers of pulmonary dysbiosis have not been established. Changes in the microbiota of the respiratory system depend on a number of factors: the presence/absence of bacterial release, sensitivity/resistance of the causative agent of tuberculosis to antibacterial drugs, chemotherapy regimen, etc.

Conclusion. The composition of the microbiota of the respiratory tract in patients with tuberculosis of the respiratory system has not been studied enough. The available research is fragmented and not conceptual in nature. However, epidemiological realities (pandemics, the presence of tuberculosis–endemic countries and regions, the trend towards an increase in drug-resistant forms of tuberculosis, the high incidence of bronchopulmonary pathology of non-specific etiology in patients with pulmonary tuberculosis) necessitate representative studies on this topic.

Key words: tuberculosis pulmonary, microbiota, respiratory tract, chemotherapy, microbiome

Received: 19.08.2024

Accepted: 16.06.2025

Published: 17.07.2025

For citation: Kayukova S.I., Vasilyeva I.A., Mironov N.S., Gugueva E.A., Sharkova T.I., Sinitsyn M.V. The state of the microbiota of the respiratory tract in patients with tuberculosis of the respiratory system: literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 191–200. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.20

ВВЕДЕНИЕ

Проблема туберкулеза в мире продолжает оставаться актуальной, однако в России с 2010 г. отмечается неуклонное снижение заболеваемости и смертности от этой инфекции. Вместе с этим отмечается рост лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, в лечении которых большую роль отводят состоянию микробиоты респираторной системы.

Для оценки микробиоты респираторного тракта наиболее успешно применяют методы метагеномного секвенирования для исследования видового разнообразия разных отделов респираторного тракта – секвенирование 16s рРНК. При этом предпочтительным биологическим материалом являются бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и операционный материал (ткань легкого), в виду отсутствия контаминации образцов микроорганизмами, населяющими верхние дыхательные пути и полость рта [1]. Доказано, что нарушение микробиоценоза респираторного тракта, а именно формирование дисбиоза на фоне персистирующей туберкулезной инфекции, может способствовать развитию бронхо-легочных осложнений, что в свою очередь утяжеляет течение туберкулеза и ограничивает выбор терапии [2].

В настоящее время отмечается большое разнообразие микроорганизмов, населяющих дыхательные пути больных туберкулезом органов дыхания, при этом не установлены маркеры легочного дисбиоза. Изменения микробиоты респираторной системы зависят от ряда факторов: наличия/отсутствия бактериовыделения, чувствительности/устойчивости возбудителя туберкулеза к антибактериальным препаратам, режима химиотерапии и др.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение данных мировой литературы о микробном разнообразии в дыхательной системе у больных туберкулезом органов дыхания с применением методов метагеномного анализа.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 году в мире количество больных туберкулезом составило около 10,6 миллиона человек. В том же году от этой грозной инфекции погибло 1,3 миллиона человек [3]. Борьба с распространением туберкулеза остается одной из главных задач здравоохранения многих государств, включая Российскую Федерацию. Согласно данным Министерства здравоохранения РФ, в нашей стране в период с 2010 по 2019 год заболеваемость туберкулезом снизилась в 1,9 раза и достигла исторического минимума, составив в 2021 году – 31,11 человек на 100 тысяч населения [4]. Улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России связано с активной профилактикой, своевременной диагностикой и эффективным лечением. Однако серьезной проблемой остается растущая лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам [5].

В последние годы активно изучается роль микробиоты человека в патогенезе различных заболеваний и эффективности лечения. Сложные механизмы взаимодействия биотопов организма хозяина (кишечника, бронхо – легочной системы и др.) обеспечивают иммунный ответ, который защищает от проникновения патогенов, в том числе от микобактерии туберкулеза [6]. Одним из масштабных проектов, посвященных изучению данной проблемы, явился «Микробиом человека», где с 2008 по 2012 год оценивали роль микробиоты в функционировании организма человека и изучение микробиома лёгкого первоначально не вошло в проект «Микробиом человека» [7]. В последующем, в мире, больше всего исследований было посвящено микробиоте кишечника, в то время как состав микрофлоры дыхательных путей изучен недостаточно [8].

Проведены поиск и анализ литературных источников в международных и отечественных базах (Google Scholar, PubMed, eLibrary) за период 2018-2023 гг.

Для отбора необходимых публикаций применяли следующие **критерии включения**: русскоязычные и англоязычные публикации на платформах Google Scholar, PubMed, eLibrary; дата публикаций: 2018–2023 гг.; полнотекстовые статьи; обзоры литературы, систематические обзоры, метаанализы, оригинальные исследования, посвященные микробиоте дыхательных путей у взрослых больных туберкулезом.

Критерии исключения: русскоязычные и англоязычные публикации на платформах, не включенных в исследование; дата публикаций до 2018 г.; статьи, представленные в объеме абстракта; клинические наблюдения Case Report; исследования, посвященные изучению микробиоты другой локализации и у больных туберкулезом детского и подросткового возраста (рис.).

СОСТАВ НОРМОБИОТЫ

Для изучения состава микробиоты дыхательных путей обычно используют образцы мокроты, как простого и доступного материала, полученного не инвазивным способом. Однако, исследование мокроты не позволяет в полной мере оценить состояние микробиоты дыхательных путей, в особенности нижних отделов, из-за контаминации материала микроорганизмами ротовой полости. Многие исследователи отмечают, что более информативным материалом в этом отношении является бронхоальвеолярный лаваж [9].

Известно, что микробиота верхних и нижних дыхательных путей различается. Согласно имеющимся данным, в носовой полости преобладают такие микроорганизмы, как стрептококки, ацинетобактерии, лактококки, стафилококки и коринебактерии. В полости рта – бактерии родов *Prevotella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Leptotrichia* и *Veillonella* [10].

Многие бактерии попадают в нижние дыхательные пути из ротоглотки путем микроаспирации, о чем свидетельствует наличие бактерий типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*, характерных для микробиоты

ротоглотки. По данным некоторых авторов микробиота нижних дыхательных путей имеет большее сходство с ротоглоткой, чем с носоглоткой [11].

В течение длительного периода времени считалось, что легкие стерильны. Однако в настоящее время появилось понятие «легочный микробиом», хотя его микробная масса значительно меньше, чем в слизистой верхних дыхательных путей [11].

Согласно данным метаанализов, разнообразие микробиоты снижается по мере продвижения от верхних дыхательных путей к нижним с преобладанием бактериальной флоры пяти типов: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Crenarchaeota*. У здоровых

людей в большом количестве обнаруживаются бактерии *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. [5]. На уровне рода в нормобиоте присутствуют бактерии *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Gammaproteobacteria*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus* [8, 12, 13]. Также в нормобиоте нижних дыхательных путей могут присутствовать грибы: *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium* и *Eurotium* [14].

Нормобиота легких (как и нормобиота кишечника) играет важную роль в обеспечении защитных реакций против патогенов, в том числе против *Mycobacterium tuberculosis*. Механизмы этого взаимодействия достаточно сложны и еще до конца не изучены. Наиболее популярна гипотеза “ось кишечник-легкие”.

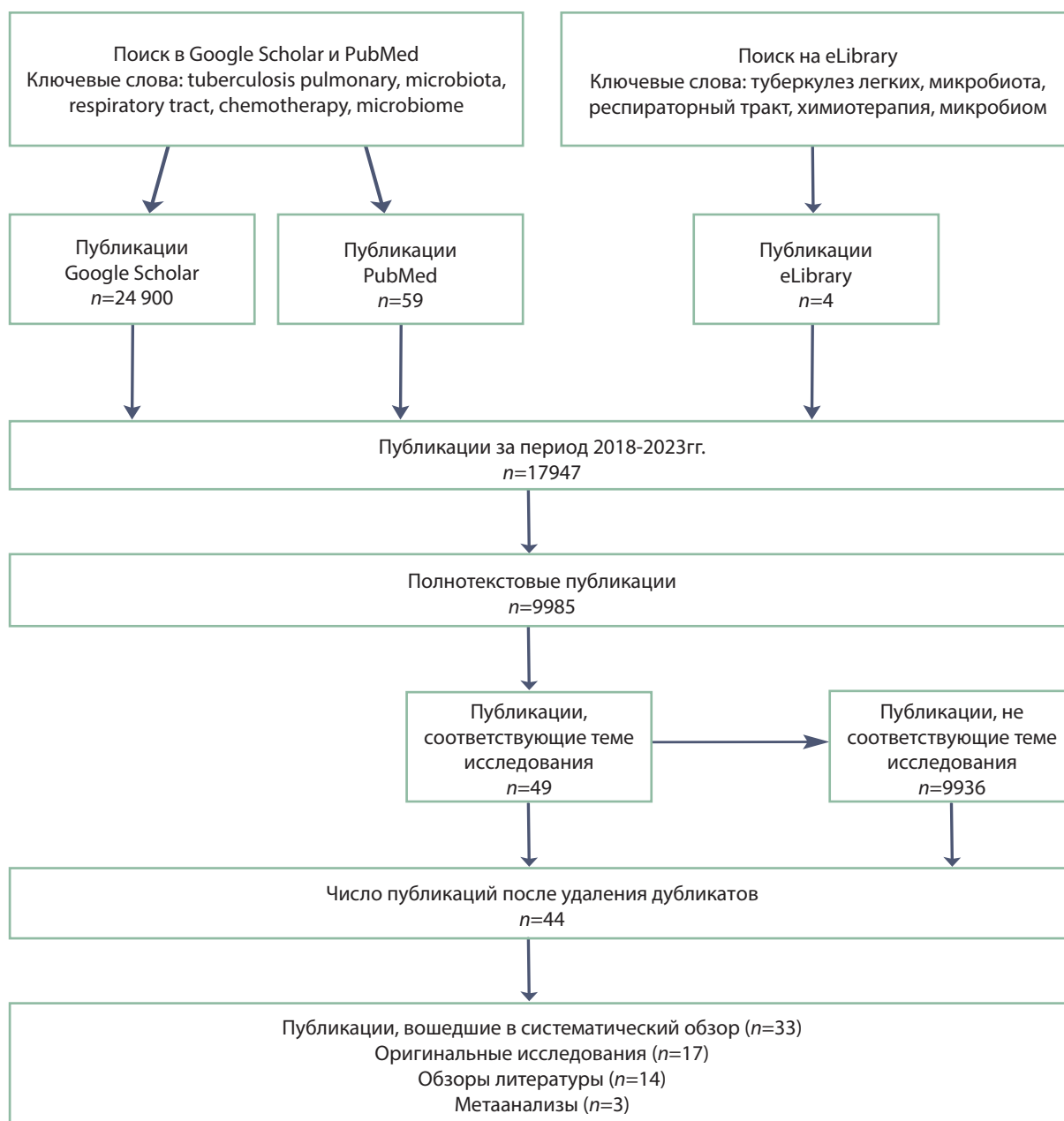


РИС.
Схема поиска литературных источников в международных и отечественных базах (Google Scholar, PubMed, eLibrary) за период 2018-2023 гг.

FIG.
Scheme of searching literary sources in international and domestic databases (Google Scholar, PubMed, eLibrary) for the period 2018-2023

Взаимодействие микробиоты кишечника и легких осуществляется путем транспортировки бактерий и их метаболитов, медиаторов воспаления через кровеносную и лимфатическую систему. Так, микроорганизмы кишечника способны выделять различные вещества (эндотоксины, метаболиты), которые транспортируются в легкие и регулируют иммунный ответ. Этот же механизм действует в обратном направлении. Кроме того, эти вещества проходят через печень, где также активируются иммунные клетки [7]. В свою очередь дисбактериоз может нарушать иммунный ответ и приводить к инфицированию различными патогенами [6].

Необходимо учитывать тот факт, что на состояние микробиоты могут влиять разнообразные факторы: особенности иммуно-генетического статуса, прием антибактериальных препаратов, экологическая среда, район проживания, питание, вредные привычки, а также развитие такого инфекционного процесса, как туберкулез [5, 14].

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Для изучения состава микробиоты респираторного тракта у больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) в настоящее время успешно применяют секвенирование 16s рРНК, с помощью которого изучают биологический материал из рото- и носоглотки, а также мокроту, бронхоальвеолярный лаваж и операционный материал легочной ткани [13].

Так, ученые из Малайзии сравнили микробиоту ротоглотки у пациентов с подтвержденным туберкулезом органов дыхания (PTB), а также с положительной (TSTp) и отрицательной (TSTn) пробой Манту. В группе пациентов с подтвержденным ТОД зарегистрировано большее количество представителей семейств *Bifidobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Leuconostocaceae*, *Lactobacillaceae*, *Pediococcus*, *Chryseobacterium*, *Butyrivibrio*, *Bulleidia* [15] и меньшее число бактерий семейства *Streptococcaceae*. В группах PTB и TSTn содержание бактерий *Firmicutes* было больше, чем в TSTp. На уровне рода в группе TSTn в сравнении с PTB было больше *Streptococcus*, а в сравнении с TSTp – больше *Leuconostoc* и *Enterococcus* [15].

В других работах изучали материал из носоглотки методом секвенирования у больных активным туберкулезом органов дыхания, латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и здоровых людей. У больных туберкулезом органов дыхания по сравнению с таковыми с ЛТИ отмечали большее количество *Proteobacteria*, *Gammaproteobacteria*, *Pseudomonadales*, *Moraxellaceae* и меньшее число – *Bacillales*, *Lachnospiraceae*, *Staphylococcus* [16].

Данные о влиянии туберкулезной инфекции на состояние микробиоты легких и ее разнообразие противоречивы. Так, в метаанализе, включающем результаты шести исследований, где проводилось

секвенирование геномной ДНК из мокроты и БАЛ, статистически значимой разницы в видовом разнообразии микробиоты у здоровых людей и пациентов с туберкулезом органов дыхания не обнаружено. Установлено, что при туберкулезе легких в микробиоте ротовой полости и верхних дыхательных путей, *M. tuberculosis* не является доминирующим родом бактерий. С туберкулезом ассоциировано присутствие таких бактерий, как *Rothia mucilaginosa*, *Actinomyces graevenitzi*. При этом повышение *R. mucilaginosa* при иммунодефицитных состояниях у больных ТОД способствует развитию таких осложнений, как пневмония, реже – бактериемия, менингит и эндокардит, а повышение *A. graevenitzi* – абсцессу легких [8].

В другом метаанализе с использованием секвенирования мокроты выявили преобладание бактерий типов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* в микробиоте, как у здоровых, так и у больных туберкулезом органов дыхания. Однако у больных туберкулезом было больше *Actinobacteria* (к которым относится сама *M. Tuberculosis*), *Crenarchaeota*, а число *Bacteroidetes* было сниженным. Также у больных туберкулезом наблюдали повышенное количество бактерий родов *Streptococcus*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia*, *Leuconostoc* и *Lactobacillus*. Таких микроорганизмов, как *Gammaproteobacteria*, *Haemophilus* и *Actinobacillus*, характерных для микробиоты здоровых респондентов, не обнаружили [12].

Авторы другого метаанализа утверждают, что в мокроте пациентов, больных туберкулезом органов дыхания, в большом количестве присутствует *Streptococcus mitis*, который входит в состав нормальной микрофлоры полости рта [17].

Исследование, проведенное в Танзании с помощью секвенирования мокроты больных туберкулезом легких, выявило обратную корреляционную связь между бактериями родов *Streptococcus* и анаэробами родов *Neisseria*, *Seimonas* и *Fusobacterium*: увеличение числа *Neisseria*, *Seimonas* и *Fusobacterium* приводит к уменьшению *Streptococcus*. Взаимодействие этих микроорганизмов влияет на разнообразие микробиоты [18].

Результаты исследования мокроты у больных туберкулезом органов дыхания ($n = 30$) по сравнению с пациентами без ТОД ($n = 30$) показали снижение относительной численности бактерий типов *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Saccharibacteria*, *Spirochaetes*, SR1, *Tenericutes* и повышение типов *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Granulicatella* [19].

Крупное многоцентровое исследование мокроты пациентов из разных стран (Бангладеша, Италии, Швейцарии), не выявило значимых корреляций между заболеванием туберкулезом и составом микробиоты. Авторы утверждают, что состав микробиоты значительно варьирует у пациентов с разными клиническими формами ТОД, но статистически значимого различия в разнообразии выявлено не было [20].

Более информативным для изучения микробиоты нижних дыхательных путей является бронхоальвеолярный лаваж. Так, в исследовании, проведенном

в Бразилии, изучали микробиоту нижних дыхательных путей с помощью секвенирования БАЛ у здоровых пациентов, больных ТОД и пациентов с интерстициальной пневмонией (ИП). У больных туберкулезом органов дыхания была снижена численность бактерий типа *Firmicutes* и повышено количество протеобактерий. На уровне рода, количество *Streptococcus* было сниженным в сравнении со здоровыми людьми и пациентами с интерстициальной пневмонией. Кроме того, распространенность бактерий родов *Lactobacillus*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium* и *Staphylococcus* была выше у больных ТОД, чем у здоровых людей [20]. Бактерии родов *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Streptomyces*, *Nocardioideis*, *Desulfovibrio*, *Rhodococcus* и *Sphaerochaeta* были выявлены только у больных туберкулезом. Кроме того, у больных ТОД было снижено видовое разнообразие [21].

В еще одном исследовании, где проводили секвенирование БАЛ, у больных ТОД было замечено снижение разнообразия микробиоты [22]. При этом отмечали увеличение количества бактерий *Acinetobacter* и снижение *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Streptococcus*, *Rothia* [22].

Необходимо отметить, что бактерии типа *Acinetobacter* при развитии множественной лекарственной устойчивости могут вызывать внутрибольничные инфекции: пневмонию, инфекции мочевыводящей системы, интраабдоминальные инфекции и сепсис, плохо поддающиеся лечению. Они способны образовывать биопленки и таким образом колонизировать дыхательные пути [23, 24].

Согласно данным китайских ученых, изучавших БАЛ с помощью mNGS у 123 больных туберкулезом органов дыхания, было зарегистрировано повышенное количество *Staphylococcus aureus*, *Kluyveromyces lactis* и *Pyricularia pennisetigena*, а также регистрировали наличие грибка *C. Albicans*. У пациентов без ТОД наблюдали более высокие значения *Haemophilus parainfluenzae*. Помимо этого, была обнаружена обратная корреляционная связь между повышением количества *M. tuberculosis* и снижением уровня альбумина в сыворотке крови. Это связано с тем, что активная туберкулезная инфекция вызывает хронический воспалительный процесс, который ведет к истощению запасов альбумина в организме и развитию белковой недостаточности. Авторы отмечают, что низкий уровень альбумина коррелирует с более высокими показателями смертности [25].

У больных туберкулезом органов дыхания выявлено повышенное количество бактерий вида *S. Aureus* и снижение числа *Ralstonia pickettii* и *P. Melaninogenica*. Сочетание золотистого стафилококка с *M. tuberculosis* может вызывать развитие таких осложнений, как эндокардит, пневмония, сепсис, что значительно утяжеляет состояние пациента. Напротив, *R. pickettii*, способная превращать этионамид в активную форму, препятствует размножению *M. tuberculosis*. Бактерии рода *Prevotella* ассоциированы с адекватной функцией легких и контролем воспалительного ответа, поэтому снижение количества *P. melaninogenica* может приводить к усилению воспалительной реакции при туберкулезной инфекции [9].

Согласно результатам исследования 163 биологических образцов БАЛ у больных ТОД микробиота различалась в зависимости от наличия/отсутствия бактериовыделения. Так, в группе больных ТОД – бактериовыделителей преобладали типы *Firmicutes*, *Mycobacteriaceae*, *Bacillaceae*, *Anoxybacillus* а в группе с отсутствием бактериовыделения – *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae*, *Prevotella*, *Alloprevotella*, *Veillonella*, *Gemella* [26].

Мы нашли только одно исследование, посвященное изучению микробиоты в операционном материале больных туберкулезом органов дыхания. При этом оценивали состояние микробиоты легочной ткани у больных ТОД в сравнении с таковыми у пациентов с раком легкого. Больных ТОД анализировали в зависимости от наличия/отсутствия бактериовыделения. В легочной микробиоте больных ТОД без бактериовыделения установлено преобладание *Cyanobacteria*, *Mycobacterium* на уровне рода (выделено более 40 видов микроорганизмов), *Proteobacteria*, а также идентификация архей *Euryarchaeota* и снижение *Firmicutes*. В группе пациентов с раком легкого преобладали *Pseudomonas*, *Bacteroides*, *Mycobacterium*, *Sphingomonas*, *Ottowia* и *Cutibacterium* [27].

Помимо туберкулезной инфекции на состояние микробиоты респираторного тракта может оказывать влияние применяемая противотуберкулезная терапия.

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Химиотерапия (ХТ) туберкулеза при наличии чувствительности *M. tuberculosis* включает такие антибактериальные препараты (АБП), как изониазид, пиразинамид и этамбутол в комбинации с АБП широкого спектра действия – рифампицином [28].

Известно, что антибактериальная терапия влияет не только на микробиоту кишечника, но и на микробиоту дыхательных путей. Согласно результатам исследования, проведенного в Уганде, в мокроте больных туберкулезом органов дыхания через 2 месяца лечения снижалось количество бактерий родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Haemophilus*, появлялись *Stomatobaculum* и увеличивалось число *Neisseria* и *Streptococcus*. На пятом месяце химиотерапии доминирующим родом стал *Streptococcus*, содержание *Neisseria* оставалось высоким, появились бактерии рода *Johnsonella* [29].

В другом исследовании изучали мокроту больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от режима химиотерапии. Независимо от принимаемой схемы лечения, в первые 2 недели видовое разнообразие микробиоты снижалось, а затем постепенно восстанавливалось. Замечено, что при применении моксифлоксацина и рифампицина значительно снижается количество *Streptococcus* spp. и *Neisseria*. Вероятно, это связано с тем, что эти антибактериальные препараты обладают выраженной бактерицидной активностью

в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Тем не менее, состав микробиоты восстанавливался в течение 12 недель после начала терапии (кроме самой *M. tuberculosis*) [30, 31].

Микробиота нижних дыхательных путей (БАЛ) также подвержена изменениям после назначения химиотерапии туберкулеза, в виде увеличения видового разнообразия. В результате, после завершения противотуберкулезной терапии, микробиота (БАЛ) становится аналогичной здоровым людям. Повышение разнообразия микробиоты связано с угнетением активности *M. Tuberculosis*. Так, в группе пациентов до лечения было больше бактерий *S. aureus*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli* и *Neisseria gonorrhoeae*. После окончания интенсивной фазы ХТ регистрировали повышение количества *P. melaninogenica*, *P. jejuni* и *P. intermedia* [9].

У больных с лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам состав микробиоты имеет свои особенности. При исследовании мокроты было выявлено, что у пациентов, больных ТОД с устойчивостью к рифампицину разнообразие микробиоты незначительно отличается от здоровых людей, однако численность *Streptococcus infantis* была выше в группе пациентов без лекарственной устойчивости. В группе пациентов с устойчивостью было больше *Lachnoanaerobaculum* и *Lautropia* [19]. В мокроте больных ТОД с устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП) отмечается обильная микрофлора и видовое разнообразие. При множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) регистрировали повышение числа протеобактерий и преобладание *Delftia*, *Kingella*, *Ralstonia*, *Chlamydophila*. У пациентов с устойчивостью возбудителя к изониазиду отмечали превалирование бактерий родов *Leptotrichia*, *Granulicatella* и *Campylobacter*. У больных с устойчивостью возбудителя к рифампицину преобладали *Delftia*. При наличии полирезистентной лекарственной устойчивости возбудителя идентифицировали повышение *Delftia*, *Ralstonia* и *Bordetella* [32].

Перспективным научным направлением является изучение микробиоты респираторного тракта у пациентов с коморбидной патологией – сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ). В исследовании Ueckermann V., Lebre P., Geldenhuys J. (2022) в бронхоальвеолярном лаваже больных с ТБ/ВИЧ методом секвенирования обнаружено преобладание *Proteobacteria* (32 %), *Firmicutes* (17 %), *Actinobacteria* (10 %) и *Bacteroidetes* (10 %) в отличие от пациентов с ВИЧ-инфекцией – *Firmicutes* (36 %), *Actinobacteria* (24 %), *Bacteroidetes* (23 %), *Proteobacteria* (16 %) и *Fusobacteria* (4 %) и сочетании ВИЧ с пневмонией – *Proteobacteria* (28 %), *Firmicutes* (18 %), *Actinobacteria* (10 %) и *Bacteroides* (10 %) [33].

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования по оценке микробиоты респираторного тракта

у больных туберкулезом органов дыхания, в настоящее время остается множество неясных и сложных вопросов по данной теме. Доступность и неинвазивность забора, недостаточная информативность таких биологических материалов как мазки из рото- и носоглотки, а также мокроты ввиду контаминации микроорганизмами, колонизирующими эти биотопы, тесно соприкасающиеся с внешней средой, снижают объективность полученных результатов. Бронхоальвеолярный лаваж и операционный материал легочной ткани являются более информативным, но менее доступным и инвазивным для забора биологическим материалом, в результате чего имеется крайне малое количество разрозненных исследований по микробиоте бронхо-легочной системы.

Для объективной идентификации микроорганизмов микробиоты респираторного тракта необходимо использовать метагеномное секвенирование – секвенирование 16s рРНК, позволяющее выделить необходимые таксономические единицы и их соотношение. Однако данная методика пока что широко не используется в повседневной клинической практике ввиду высокой стоимости и сложности исследования. В настоящее время с помощью 16S секвенирования доказано главенствующее и подавляющее влияние *M. tuberculosis* на микробиоту слизистой респираторного тракта у больных ТОД, что проявляется в виде снижения видового разнообразия по сравнению с нормобиотой. Практически все исследователи указывают на снижение числа *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и увеличение бактерий рода *Acinetobacter*. Некоторыми авторами замечено у больных туберкулезом органов дыхания повышено содержание *S. aureus* в микробиоте мокроты и БАЛ, ассоциированное со стафилококковой инфекцией и клиническими осложнениями в виде пневмонии, эндокардита, абсцесса легких и сепсиса. Однако, выраженных специфических изменений, характерных для туберкулезного процесса, в микробиоте верхних и нижних дыхательных путей у больных туберкулезом органов дыхания не установлено.

Проводимая противотуберкулезная терапия оказывает влияние на состояние микробиоты респираторного тракта в виде снижения видового разнообразия в начале ХТ и постепенного восстановления к окончанию интенсивной фазы лечения. При этом замечено, что у больных с лекарственной устойчивостью возбудителя отмечается более высокое видовое разнообразие в микробиоте респираторного тракта.

Большинство представленных результатов исследований указывает на зависимость состояния микробиоты верхних и нижних дыхательных путей от ряда факторов: региона проживания пациента, характера питания, иммуно-генетического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, тяжести течения туберкулезного процесса, массивности бактериовыделения, развития осложнений, выбранного режима химиотерапии.

Поэтому изучение влияния туберкулеза органов дыхания и химиотерапии на состояние микробиоты

респираторного тракта, поиск маркеров дисбиоза бронхо-легочной системы, а также методов коррекции дисбиотических изменений является актуальной научной и практической задачей современной фтизиатрии, инфектологии и микробиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, состояние микробиоты респираторного тракта у больных туберкулезом органов дыхания подвергается изменениям за счет влияния *M. tuberculosis* и химиотерапии. Однако большинство представленных результатов исследований имеет разнонаправленный и противоречивый характер и, по-видимому, зависит от ряда факторов: региона проживания пациента, характера питания, иммуно-генетического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, тяжести течения туберкулезного процесса, бактериовыделения, развития осложнений, выбранного режима химиотерапии и др. Необходимо продолжать изучение взаимного влияния микробиоты респираторного тракта и восприимчивости человеческого организма к туберкулезной инфекции, а также методов коррекции дисбиотических изменений для повышения эффективности противотуберкулезной терапии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhao L, Luo JL, Ali MK, Spiekerkoetter E, Nicolls MR. The human respiratory microbiome: current understandings and future directions. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2023; 68(3): 245-255. doi: 10.1165/rcmb.2022-0208TR
2. Hong BY, Maulén NP, Adami AJ, Granados H, Balcells ME, Cervantes J. Microbiome changes during tuberculosis and antituberculous therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29(4): 915-26. doi: 10.1128/CMR.00096-15
3. WHO. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>, 2023. [Date of access: October 10, 2024].
4. Министерство здравоохранения РФ. Министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко: Заболеваемость туберкулезом в РФ удерживается на историческом минимуме. 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Minister of Health of the Russian Federation Mikhail Murashko: Tuberculosis incidence in the Russian Federation is maintained at a historical minimum. 2022. (In Russ.)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/03/24/18525-ministr-zdravooohraneniya-rf-mikhail-murashko-zabolevaemost-tuberkulezom-v-rf-uderzhivaetsya-na-istoricheskom-minimуме>. [Date of access: October 15, 2024].
5. Shah T, Shah Z, Baloch Z, XiuMing Cui. The role of microbiota in respiratory health and diseases, particularly in tuberculosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021; 143: 112108. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112108
6. Zhuo QQ, Zhang XYi, Zhang KH, Chen Ch, Huang Zh, Xu YuZh. The gut and lung microbiota in pulmonary tuberculosis: susceptibility, function, and new insights into treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy Volume*. 2023, 21(12): 1355-1364. doi: 10.1080/14787210.2023.2283036
7. Tarashi S, Ahmadi Badi S, Moshiri A, Nasehi M, Fateh A, Vaziri F, Siadat SD. The human microbiota in pulmonary tuberculosis: not so innocent bystanders. *Tuberculosis*. 2018; 113: 215-221. doi: 10.1016/j.tube.2018.10.010
8. Hong Bo-Y, Paulson JN, Stine OC, Weinstock GM, Cervantes JL. Meta-analysis of the lung microbiota in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*. 2018; 109: 102-108. doi: 10.1016/j.tube.2018.02.006
9. Xiao GH, Cai Zh, Guo QL, Ye TSh, Tang YiM, Guan PK, et al. Insights into the unique lung microbiota profile of pulmonary tuberculosis patients using metagenomic next-generation sequencing. *Microbiology spectrum*. 2022; 10(1): e0190121. doi: 10.1128/spectrum.01901-21
10. Gupta N, Kumar R, Agrawal B. New Players in Immunity to Tuberculosis: the host microbiome, lung epithelium, and innate immune cells. *Frontiers Immunology*. 2018; 9: 709. doi: 10.3389/fimmu.2018.00709
11. Naidoo ChC, Nyawo GR, Wu BG, Walzl G, Warren RM, Segal LN, et al. The microbiome and tuberculosis: state of the art, potential applications, and defining the clinical research agenda. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019; 7(10): 892-906. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30501-0
12. Eshetie S, van Soolingen D. The respiratory microbiota: new insights into pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*. 2019; 19(1): 92. doi: 10.1186/s12879-019-3712-1
13. Yatera K, Noguchi Sh, Mukae H. The microbiome in the lower respiratory tract. *Respiratory Investigation*. 2018; 56(6): 432-439. doi: 10.1016/j.resinv.2018.08.003
14. Comberiati P, Di Cicco M, Paravati F, Pelosi U, Di Gangi A, Arasi S, et al. The Role of gut and lung microbiota in tuberculosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 21; 18(22): 12220. doi: 10.3390/ijerph182212220
15. Semail N, Suraiya S, Calero R, Mirabal M, Carrillo H, Kamil MHE, et al. Microbial biodiversity in the throats of pulmonary tuberculosis patients and tuberculin skin test (TST) positive and negative healthy individuals in Malaysia. *Tuberculosis*. 2020; 124: 101965. doi: 10.1016/j.tube.2020.101965
16. Huang Yu, Tang JH, Cai Zh, Qi Yu, Jiang Sh. Alterations in the intestinal microbiota associated with active tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Heliyon*. 2023; 11; 9(11): e22124. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22124
17. Ghosh A, Saha S. Meta-analysis of sputum microbiome studies identifies airway disease-specific taxonomic and functional signatures. *Journal of medical microbiology*. 2022; 72(12). doi: 10.1099/jmm.0.001617
18. Ticlla MR, Hella J, Hiza H, Sasamalo M, Mhimbira F, Rutaiwa LK, et al. The Sputum microbiome in pulmonary tuberculosis and its association with disease manifestations: a cross-sectional study. *Frontier Microbiology*. 2021; 20(12): 633396. doi: 10.3389/fmicb.2021.633396

19. Cai XSh, Luo Ya, Zhang YuL, Lin Yu, Wu BT, Cao ZhZh, et al. Airway microecology in rifampicin-resistant and rifampicin-sensitive pulmonary tuberculosis patients. *BMC Microbiology*. 2022; 22(1): 286. doi: 10.1186/s12866-022-02705-9
20. Sala C, Benjak A, Goletti D, Banu S. Multicenter analysis of sputum microbiota in tuberculosis patients. *PLoS One*. 2020; 15(10): e0240250. doi: 10.1371/journal.pone.0240250
21. Vázquez-Pérez JA, Carrillo CO, Iñiguez-García MA, Romero-Espinoza I, Márquez-García JE, Falcón LI, et al. Alveolar microbiota profile in patients with human pulmonary tuberculosis and interstitial pneumonia. *Microbial Pathogenesis*. 2020; 139: 103851. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103851
22. Hu YoF, Cheng M, Liu B, Dong J, Sun L, Yang J, et al. Metagenomic analysis of the lung microbiome in pulmonary tuberculosis – a pilot study. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 1444–1452. doi: 10.1080/22221751.2020.1783188
23. Dandachi I, Azar E, Hamouch R, Maliha P, Abdallah S, Kanaan E, et al. *Acinetobacter* spp in a Third World Country with socio-economic and immigrants challenges. *J Infect Dev Ctries*. 2019; 13(11): 948-955. doi: 10.3855/jidc.11341
24. Mea HJ, Voon Chen Yong P, Wong EH. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: motility, adherence and biofilm formation. *Microbiological research*. 2021; 247: 126722. doi: 10.1016/j.micres.2021.126722
25. Ding L, Liu YaM, Wu XR, Wu MH, Luo XQ, Ouyang H, et al. Pathogen metagenomics reveals distinct lung microbiota signatures between bacteriologically confirmed and negative tuberculosis patients. *Frontiers Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11: 708827. doi: 10.3389/fcimb.2021.708827
26. Hu YF, Kang Yi, Liu X, Cheng M, Dong J, Sun L, et al. Distinct lung microbial community states in patients with pulmonary tuberculosis. *Science China Life Sciences*. 2020; (10): 1522-1533. doi: 10.1007/s11427-019-1614-0
27. Du WL, Zhao YiL, Zhang L, Che JL, Liu ZCh, Li K, et al. Bacteriomes in lesions of pulmonary tuberculosis and its association with status of *Mycobacterium tuberculosis* excretion. *BMC Microbiology*. 2022; 22(1): 280. doi: 10.1186/s12866-022-02698-5
28. Mori G, Morrison M, Blumenthal A. Microbiome-immune interactions in tuberculosis. *PLoS Pathogens*. 2021; 17(4): e1009377. doi: 10.1371/journal.ppat.1009377
29. Kateete DP, Mbabazi MM, Nakazzi F, Katabazi FA, Kigozi E, Ssengooba W, et al. Sputum microbiota profiles of treatment-naïve TB patients in Uganda before and during first-line therapy. *Scientific reports*. 2021; 11(1): 24486. doi: 10.1038/s41598-021-04271-y
30. Musisi E, Wyness A, Eldirdiri S, Dombay E, Mtasya B, Ntinginya NE, et al. Effect of seven anti-tuberculosis treatment regimens on sputum microbiome: a retrospective analysis of the HIGHRIFF study 2 and PanACEA MAMS-TB clinical trials. *The Lancet Microbe*. 2023; 4(11): e913-e922. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00191-X
31. Hazra D, Chawla K, Fayaz SM, Sintchenko V, Magazine R, Martinez E, et al. The impact of anti-tuberculosis treatment on respiratory tract microbiome in pulmonary tuberculosis. *Microbes Infect*. 2024; 27(3): 105432. doi: 10.1016/j.micinf.2024.105432
32. Lin DZ, Wang XZh, Li YaYu, Wang W, Li YuM, Yu XL, et al. Sputum microbiota as a potential diagnostic marker for multidrug-resistant tuberculosis. *International journal of Medicine Science*. 2021; 18(9): 1935–1945. doi: 10.7150/ijms.53492
33. Ueckermann V, Lebre P, Geldenhuys J, Hoosien E, Cowan D, van Rensburg LJ, et al. The lung microbiome in HIV-positive patients with active pulmonary tuberculosis. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 8975. doi: 10.1038/s41598-022-12970-3

Сведения об авторах

Каюкова Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; e-mail: kajukovalnp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5233-3515>

Васильева Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор; директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», главный фтизиатр Минздрава России, заведующий кафедрой, фтизиатрии ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; e-mail: vasil39@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Миронов Никита Сергеевич – старший лаборант кафедры фтизиатрии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; e-mail: nsmironov.doc@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-5102-2975>

Гугуева Екатерина Андреевна – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); e-mail: katya.guguewa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6107-5880>

Шаркова Татьяна Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; e-mail: tisharkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4224-6060>

Синицын Михаил Валерьевич – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, торакальный хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; профессор кафедры фтизиатрии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Information about the authors

Svetlana I. Kayukova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kajukovalnp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5233-3515>

Irina A. Vasilyeva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Chief phthysiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of phthysiology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; e-mail: vasil39@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Nikita S. Mironov – senior laboratory assistant at the Department of phthysiology of the Phthysiology Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nsmironov.doc@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-5102-2975>

Ekaterina A. Gugueva – student of the Faculty of Medicine at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: katya.guguewa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6107-5880>

Tatyana I. Sharkova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthysiology at the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: tisharkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4224-6060>

Mikhail V. Sinitsyn – Dr. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery, thoracic surgeon National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases; Professor of the Department of Phthysiology at the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>