

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 579.873.22

На правах рукописи

ПИРМАХМАДЗОДА БОБОДЖОН ПИРМАХМАД

**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ МЕТОДА ГЕНОМНОЙ
ИДЕНТИФИКАЦИИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА В
РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН
(КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия

Душанбе – 2025

Диссертация выполнена на кафедре фтизиопульмонологии Государственного образовательного учреждения «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»

Научный руководитель: **Бобоходжаев Октам Икрамович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»

Официальные оппоненты: **Русских Олег Евгеньевич** - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Закирова Курбонхон - доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

Ведущая организация: Государственное учреждение «Национальный центр фтизиатрии» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 6D КОА-032 при ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». Адрес: 734026, г. Душанбе, район Сино, улица Сино, 29-31, [www. tajmedun.tj](http://www.tajmedun.tj), +992933440393.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук**

Усмони Г.М.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), современная эпидемиологическая ситуация характеризует Республику Таджикистан (РТ) как одну из приоритетных стран, требующих особого внимания в контексте борьбы с туберкулёзом (ТБ). В частности, РТ входит в перечень 18 государств Европейского региона ВОЗ, где наблюдается значительное бремя туберкулёзной инфекции. Более того, эпидемиологическая значимость страны усугубляется тем, что она включена в список 30 государств мирового масштаба, где регистрируется высокая распространённость резистентных форм ТБ, ВОЗ [3].

В 2023 году бремя множественно устойчивого ТБ (МЛУ-ТБ) в РТ было оценено ВОЗ как и в 2022 году в 2200 случаев, что несколько ниже прогнозов на 2021 год (2700 случаев). В то же время, согласно данным официальной статистики в 2023 году всего было выявлено только 422 случаев МЛУ-ТБ или 19,2% от оценочного числа ВОЗ; в 2022 году - 472 и в 2021 году – 496 случаев МЛУ-ТБ, Ежегодный стат. сборник МЗ и СЗН РТ. Душанбе. [2]; ВОЗ [3].

Анализ эпидемиологической ситуации по ТБ в РТ отражает также неоднозначную ситуацию. По данным ГУ «Республиканский центр по защите населения от ТБ» (2022), наблюдается существенное снижение таких эпидемиологических показателей как заболеваемость туберкулёзом и её распространённость. Так, заболеваемость ТБ сократилась с 56,5 случаев на 100 тыс. населения в 2019 году до 39,7 на 100 тыс. населения в 2022 году. Аналогичная тенденция отмечена в показателях смертности от ТБ, где показатель снизился с 2,2 случаев на 100 тыс. населения в 2019 году до 1,0 в 2022 году, с промежуточными значениями 1,4 и 1,3 в 2020 и 2021 годах соответственно. Однако оценки ВОЗ представляют иную картину. Согласно международным данным, наблюдается постепенный рост как заболеваемости ТБ (с 83 случаев на 100 тыс. населения в 2019 году до 88 в 2021 году), так и смертности от ТБ (с 7,9 случаев в 2019 году до 12 случаев на 100 тыс.

населения в 2021 году). Эта диссоциация между национальной статистикой и международными оценками указывает на необходимость дальнейшего совершенствования системы эпидемиологического надзора за ТБ в республике, Бобоходжаев О.И. [1]; Ежегодный стат. сборник МЗ и СЗН РТ. Душанбе [2]; ВОЗ [3].

Критический анализ эпидемиологической ситуации по ТБ выявил существенное расхождение между национальной статистикой и оценками ВОЗ. Примечательно, что эти показатели демонстрируют противоположные тренды: в то время как официальные данные указывают на последовательное снижение заболеваемости и смертности, международные оценки фиксируют их неуклонный рост. Количественный анализ этой диспропорции позволяет предположить, что около трети случаев ТБ остаются невыявленными в системе национального эпидемиологического надзора. Особую обеспокоенность вызывает рост распространённости лекарственно устойчивых форм ТБ (ЛУ-ТБ), что требует проведения дополнительных эпидемиологических исследований для точной оценки масштаба данной проблемы и разработки эффективных стратегий противодействия.

В ежедневной клинической практике фтизиатры встречаются с комплексом диагностических проблем, выходящих за рамки недостаточного выявления ТБ, роста распространённости ЛУ-ТБ и микобактериозов. Внедрение современных высокочувствительных диагностических методов выявило существенную методологическую проблему: идентификацию группы пациентов, у которых при положительном результате микроскопии на кислотоустойчивой микобактерии (МБТ+) молекулярно-генетические тесты (GeneXpert MTB-RIF, Hain-test) не подтверждают наличие *M. tuberculosis*.

Данное явление указывает на вероятное наличие микобактериозов (МБ) лёгких, то есть заболеваний, вызванных нетуберкулёзными атипичными микобактериями (НТМБ). Существенными трудностями, ограничивающими адекватную диагностику МБ в Республике Таджикистан, является недостаточное развитие соответствующей лабораторной базы. Как следствие,

отсутствие документированных случаев МБ в клинической практике может свидетельствовать о систематической гипердиагностике ТБ.

В Республике Таджикистан научных исследований по изучению вышеперечисленных проблем до настоящего времени не проводилось и данное исследование проводится впервые.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. В повседневной клинической практике врачи фтизиатры зачастую встречаются с фактами несоответствия данных лабораторной идентификации спектра лекарственной устойчивости микобактерий ТБ и клинической динамикой лечения больных с ЛУ-ТБ, подобранными в соответствии с чувствительностью микобактерий ТБ (МБТ) противотуберкулезными препаратами (ПТП). Другими словами, встречаются случаи отсутствия эффекта от лечения, схема которого, подобрана основываясь на данных лабораторных исследований, и наоборот, факт наличия клинического эффекта от применения устойчивых к микобактериям ПТП. Указанные казуистические наблюдения, в основном, связаны с неточной идентификацией спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП.

Таким образом, возникает необходимость во внедрении новых более эффективных высокоспецифичных методов идентификации спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП, каковым является геномное секвенирование МБТ. Это особенно важно для улучшения исходов лечения больных с ЛУ-ТБ.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Данное научное исследование проведено в рамках выполнения научной темы кафедры фтизиопульмонологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», выполняемой в период 2017–2021гг. по теме «Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью: методы диагностики и эффективность лечения в Республике Таджикистан». Имеется также связь данного исследования с выполнением «Национальной программы защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021–2025 годы».

Общая характеристика исследования

Цель исследования: провести научное обоснование эффективности внедрения нового метода геномной идентификации *M. tuberculosis* и нетуберкулёзных микобактерий, идентификации спектра их лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам в Республике Таджикистан.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность и обоснованность внедрения нового метода геномного секвенирования микобактерий в практике фтизиатрической службы Республики Таджикистан.
2. Изучить принадлежность микобактерий к семействам штаммов *M. Tuberculosis*, их лекарственную устойчивость к противотуберкулёзным препаратам с помощью нового метода геномного секвенирования.
3. Изучить результаты верификации заболеваний лёгких, вызванных нетуберкулёзными микобактериями с помощью применения нового метода геномного секвенирования.
4. Анализировать эффективность лечения больных туберкулёзом и микобактериозами лёгких, спектр лекарственной устойчивости которых уточнён с применением нового метода геномного секвенирования микобактерий.

Объектом исследования стали образцы культуры 340 больных ТБ, которые были исследованы новым методом геномной идентификации спектра лекарственной устойчивости микобактерий ТБ. Перед проведением секвенирования образцов культуры больных ТБ, согласно задачам нашего научного исследования, разделили их на 3 этапа анализа:

Первый этап –внедрить данный метод и тем самым улучшить идентификацию спектра лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к ПТП и идентификацию НТМБ.

Второй этап – идентифицировать *M. tuberculosis*, НТМБ и других легочных заболеваний, что позволило назначить дифференцированное лечение больных и тем самым повысить эффективность их лечения.

Третий этап – провести сполиготипирование штаммов МБТ, которое позволило выявить их принадлежность к различным семействам МБТ.

Предмет исследования. Улучшение идентификации микобактерий, спектра лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к ПТП и НТМБ, что привело к повышению эффективности лечения больных ТБ и МБ легких.

Научная новизна исследования заключается в:

1. Впервые улучшена идентификация МБТ и НТМБ и изучен спектр их чувствительности к антибактериальным препаратам через внедрение нового метода геномной идентификации микобактерий.
2. Впервые проведено сполиготипирование штаммов МБТ, которое выявило их принадлежность преимущественно к семействам *Beiging*.
3. Впервые проанализирована эффективность лечения больных с ТБ и МБ легких новым методом геномного секвенирования микобактерий и проведена более точное определение спектра их лекарственной устойчивости к ПТП и НТМБ.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Проведенные исследования позволили улучшить уточнение диагноза ТБ и МБ лёгких и их лекарственной устойчивости, провести дифференциальную диагностику между туберкулёзом и микобактериозом лёгких.

Внедренный в практику здравоохранения новый метод геномной идентификации микобактерий повышает эффективность лечения больных ТБ и МБ легких: идентификация разновидностей микобактерий даёт возможность отделить больных ТБ легких от больных с нетуберкулезными МБ легких, что позволяет повысить эффективность их лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Идентификация разновидностей микобактерий даёт возможность отделить больных с нетуберкулезными МБ легких от больных с ТБ легких, что

позволило провести им эффективное лечение макролидами и ПТП, назначенными в зависимости от спектра их лекарственной устойчивости.

2. Сполиготипирование штаммов МБТ выявило их принадлежность к семействам Beijing, Ural, CAS, LAM, H, T и X. Изучение штаммов в зависимости от спектра устойчивости показывает, что среди всех устойчивых штаммов, - 69,8% приходится на линию Beijing и - 80,2% являются рифампицин-устойчивыми штаммами.

3. Внедренный в практику здравоохранения новый метод геномной идентификации МБТ повышает эффективность лечения больных с ЛУ-ТБ от - 83% до - 89,2%, при этом успешность лечения больных с НТМБ составляет - 91,7%.

Степень достоверности результатов диссертации подтверждается достаточным объемом материалов исследования, многолетними наблюдениями, современными методами статистической обработки результатов исследований, публикациями и обсуждениями компонентов диссертации на форумах разного уровня, включая международные конференции.

Выводы и рекомендации основаны на научном анализе данных о идентификации МБТ и НТМБ, а также спектре их лекарственной устойчивости к ПТП и макролидам путем внедрения нового метода геномной идентификации микобактерий.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности: 14.01.16 – Фтизиатрия: пункт 1. Патогенез туберкулеза, изучение свойств возбудителя микобактерий туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, методы выявления микобактерий туберкулеза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения; пункт 2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых,

нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких; пункт 3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий; пункт 4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулино-диагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследование

Автором лично налажен и внедрён в практику здравоохранения новый метод геномного секвенирования МБТ. Для достижения этой цели автор лично систематически связывался с представителями производителей данного секвенатора в Великобритании, вёл с ними переговоры, добился его доставки вместе с расходным материалом, организовал первоначально обучающий тренинг и затем пригласив их в Таджикистан организовал обучающий тренинг на рабочем месте. Все указанные активности были осуществлены без финансовых взаимоотношений, только в рамках научного сотрудничества. В рамках исследования автором был подготовлен протокол исследования, проведен сбор материала и его статистическая обработка, анализ и

интерпретация полученного материала. Весь основной объем работы, включая 80% всех исследований на секвенаторе (остальные 20%, выполнены лаборантом) был выполнен самостоятельно и содержит ряд новшеств, которые свидетельствуют о личном вкладе диссертанта в науку. Написание всех глав диссертации, формулировка цели и задач, положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций выполнены лично диссертантом.

Апробация и реализация результатов диссертации

Основные результаты диссертации доложены на: 50-ой Всемирной конференции по легочному здоровью (UNION Conference, 2019); научно-практической конференции на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения» (Душанбе, 2020); 10-й Региональный симпозиум по вопросам лечения туберкулёза в Восточной Европе и Центральной Азии “Научный прорыв: решение проблемы лекарственно-устойчивого туберкулёза в наших руках”, (Душанбе, 2023); научно-практической конференции, XX (юбилейная) научно–практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием, посвященная годам развития цифровой экономики и инновации 2025-2030 «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке: инновационные подходы» (Душанбе, 2025); кафедральном совещании кафедры фтизиопульмонологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Протокол №2, от 03.03.2025 г.); заседании проблемной межкафедральной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с участием специалистов фтизиатров (Протокол №18, от 10.05.2025г.).

По результатам проведенных научных исследований с участием автора разработано в объеме 279 страниц, утверждено распоряжением МЗиСЗН РТ (от 17.10.2024, №704) и издано тиражом в 100 экз. учебно-методическое руководство для врачей «Национальное руководство по управлению за туберкулезом в Республике Таджикистан». Данное учебно-методическое руководство внедрено в образовательный процесс для проведения

практических и лекционных занятий для студентов 5-го курса медико-профилактического факультета (акт внедрения от 30 ноября 2024 г., №5), а также внедрено во всех учреждениях противотуберкулезной службы (акт внедрения от 24.10.2024.).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 9 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК при Президенте Республики Таджикистан и Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Материал диссертации изложен на 149 страницах компьютерного текста, и включает разделы: введение, общая характеристика работы, 4 главы собственных исследований, обзор полученных результатов, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов исследования, 1 приложение и список используемой литературы. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 15 рисунками. Список литературы включает 211 литературных источников, из них на русском – 73, на английском – 138.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования включал:

1-й этап: Кросс-секционное исследование, направленное на изучение улучшения выявления вида микобактерий и спектра их лекарственной устойчивости с применением нового геномного секвенирования (340 образцов).

2-й этап: Кросс-секционное исследование, направленное на изучение эффективности верификации заболеваний лёгких, по клиничко-рентгенологической картине схожих с ТБ легких, но вызванных НТМБ и другими респираторными инфекциями (12 образцов НТМБ и 29 ХОБЛ), а также сполиготипирование штаммов МБТ с применением нового геномного секвенирования (299 образцов МБТК).

3-й этап: Когортное исследование, направленное на изучение эффективности лечения больных (81 больных с рифампцин устойчивой

формой ТБ и 259 больных с ЛУ-ТБ, 12 больных с НТМБ и 29 больных с ХОБЛ).

Для достижения цели и задач исследования нами был использован недавно собранный и архивированный в соответствии с лабораторными стандартными операционными процедурами биологический материал образцов микобактерий туберкулезного комплекса (МТБК) полученных от больных ТБ (мокрота, плевральная жидкость, гной, биоптат из лимфатических узлов, жидкость из брюшной полости, индуцированная мокрота), поступивших из всех противотуберкулезных учреждений страны в 2023 годы.

Диагностика ТБ осуществлялась в соответствии с алгоритмом, утвержденным МЗСЗН РТ, включающим многоступенчатый процесс лабораторного исследования. На первом этапе проводилось исследование мокроты с использованием молекулярно-генетических методов (GeneXpert МТВ-RIF, Hain-test) и микроскопии. Параллельно выполнялось культуральное исследование с использованием как плотной питательной среды Левенштейна-Йенсена, так и жидких питательных сред (MGIT). Далее проводилось определение лекарственной чувствительности выделенных культур к ПТП первого и второго ряда с использованием системы ВАСТЕС MGIT 960.

Заключительным этапом диагностики было применение метода секвенирования. На нанопоровом секвенаторе - приборе компании Oxford Nanopore Technologies (Великобритания) – ONT произведена очистка геномной ДНК из лизированных клеток, приготовление ДНК библиотек для секвенирования, измерение концентрации ДНК в библиотеке с использованием флуорометра, загрузка библиотеки в картридж одноканальными дозаторами, заполнение записи концентрации ДНК библиотек, запуск секвенирования на приборе MinION с картриджем, промывка картриджа после секвенирования и его подготовка для хранения, запуск компьютерного анализа данных с применением программы Docker и EPI2ME.

Ключевым диагностическим критерием служит выделение культуры возбудителя минимум из двух независимых образцов мокроты. При получении неоднозначных результатов проводится повторное микробиологическое исследование. В случаях выявления редких видов НТМБ или при подозрении на контаминацию образцов проводилось дополнительные консультации специалистов.

В терапии пациентов с ЛУ-ТБ ключевым аспектом является разработка персонализированной схемы лечения, включающей комбинацию как минимум четырех ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ. Общая продолжительность терапевтического курса составляет 6–18 месяца с двумя последовательными фазами: интенсивной и поддерживающей.

В рамках терапевтического подхода к лечению микобактериоза лёгких нами были имплементированы стандартизированные протоколы антибиотикотерапии, разработанные совместно Американским торакальным обществом и Американским обществом инфекционных болезней. Схема лечения включала не менее 3 препаратов, к которым выявлялась чувствительность НТМБ.

Для анализа данных была использована программа “Software Rstudio, version 4.3.2”. Учитывая отсутствие неравномерного распределения данных, были использованы соответствующие статистические методы для обеспечения достоверных и надежных результатов. Распределение переменных оценивалось с использованием визуальных методов функции `skim(df)` R studio, а также статистических тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты идентификации микобактерий и спектра их лекарственной устойчивости с применением секвенатора. Нами проанализированы результаты секвенирования образцов культуры 340 больных ТБ. Среди этих больных мужчин было 187 (55%, 95% ДИ - 49,8-60,2) и женщин – 153 (45%, 95% ДИ 39,8-50,2). Медиана возраста составила - 39

лет, минимальный возраст - 2 года, максимальный - 85, межквартильный размах (IQR) - 30 лет.

Наибольшее число случаев (79% или 269 из 340) выпало на возрастную группу 20–64 лет, из них на первом месте 25-34 лет (24,0%), за которым следуют лица 35-44 лет и 65 и старше (14,7%), далее группы 45-54 лет и 55-64 лет (13,8% и 13,6%).

При сравнении результатов тестирования на МТБК методами L-J/MGIT и секвенирования было отмечено, что из 301 положительных результатов, полученных методом L-J/MGIT во всех - 100% образцах подтверждено наличие возбудителя ТБ (МТБК и микобактерии неизвестной линии) методом секвенирования. Все 8 НТМБ, выявленные методом L-J/MGIT подтвердились методом секвенирования. Из 25 образцов, отрицательных на МТБК методом L-J/MGIT секвенирование в 13 (52%) обнаружило МТБК, в 10 микобактерии неизвестны (40%), 2 (8%) НТМБ, что также подчеркивает более высокую чувствительность метода секвенирования. Кроме того, среди непроведенных тестов методом L-J/MGIT было выявлено 2 образца НТМБ методом секвенирования. В дополнение к выявленным МТБК среди положительных (301) образцов методом секвенирования были выявлены 4 сочетанных инфекций МТБК и НТМБ. Результаты расчета р-значения методом Фишера $p < 0,0001$, указывает на сильную статистическую связь между полученными результатами.

Среди 12 положительных на НТМБ у двоих определен *Mycolicibacterium fluoranthenivorans*, что не является типичным патогеном для человека и может вызывать инфекции у людей с ослабленной иммунной системой. Выявлении *M. Fortuitum* у 6 больных, тоже является свидетельством ослабления иммунной системы больных. *M. Lentiflavum*, *M. Setense*, *Mycolicibacter enqbaekii*, *Mycolicibacterium* выявлены по одному случаю (Рисунок 1).

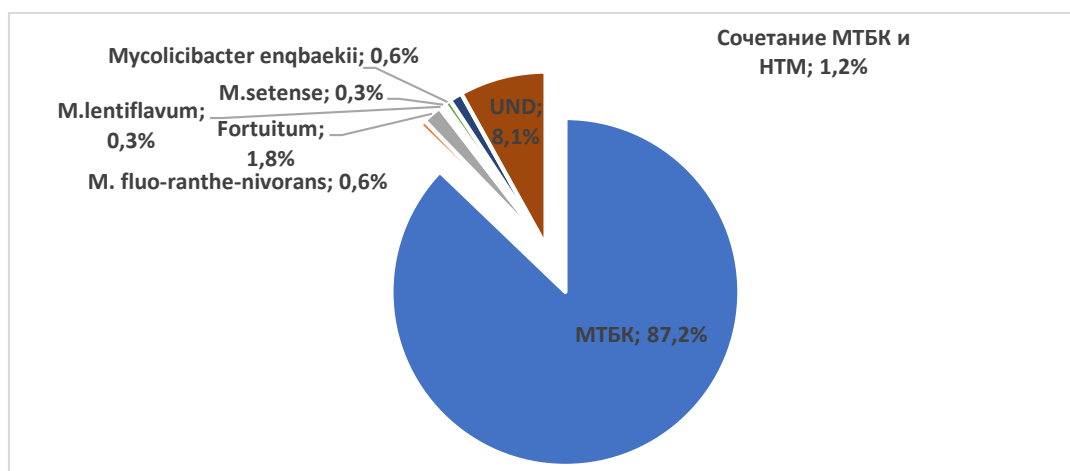


Рисунок 1. – Сравнение положительных результатов МТБК методами GeneXpert и секвенирования

Источник: архив автора

Мы также провели анализ совпадений и расхождений спектра чувствительности к ПТП между методами посева в твердой среде Левенштейна-Йенсена (L-J/MGIT) и секвенирования. Сравнение результатов лекарственной чувствительности методами фенотипического ТЛЧ (L-J / MGIT) и секвенирования нового поколения показало, что доля образцов с полной чувствительностью выявлена в 129 из 131 случаев, что соответствует 98,5% из всех анализируемых данных, при этом 1,5% показали монорезистентность ($p < 0,0001$).

Множественная лекарственная устойчивость, определенная методом LJ/MGIT, совпала с данными секвенирования на - 85% (49/58), из 58 образцов 5 показали полную чувствительность (9%), 3 монорезистентную форму (5%), 1 полирезистентность (2%). Всего методом секвенирования выявлено 62 образцов (24%) с множественно-лекарственной устойчивостью, из которых методом фенотипического теста на лекарственную чувствительность подтвердилось 79 % (49 из 62 случаев).

Сравнение показало, что результаты всех тестов по отношению к выявлению чувствительности и устойчивости штаммов возбудителя ТБ к рифампицину имеют статистически достоверную и сильную зависимость от

результатов подтверждающего теста ($p < 0.0001$), что подтверждена практически во многих исследованиях. Фенотипические методы подтвердили - 94,6% (176 из 186 образцов) чувствительность штаммов к рифампицину, а секвенирование подтвердило чувствительность к рифампицину - 86,5% (180 из 208 образцов) выявленных методом GeneXpert ($p < 0,0001$). Устойчивость к рифампицину методом L-J/MGIT среди рифампицин - чувствительных образцов методом GeneXpert показали - 5,4% (10 из 186 образцов).

Устойчивость к рифампицину, выявленная GeneXpert, подтвердилась в - 71% (44/62) фенотипическим методом, но - 29% (18/62) образцов методом L-J/MGIT выявил чувствительность к рифампицину.

Сравнение методов GeneXpert с геномным секвенированием по отношению устойчивости к рифампицину показал - 77,8% (63/81) совпадение, - 22% (18 из 81) образцов обнаружил чувствительные штаммы к рифампицину ($p < 0,0001$).

Проведение ТЛЧ к рифампицину в неопределенный метод GeneXpert результатах, показало устойчивость к рифампицину в - 37,5% (3/8) фенотипическим методом и - 33,3% (3/9) методом секвенирования. В то же время метод L-J/MGIT выявил рифампицин-чувствительность среди 63% (5/8) рифампицин-неопределенных образцов, обнаруженных методом GeneXpert, а секвенирование - 55,6% (5/9) и у - 11% (1/9) чувствительность неопределенная методом секвенирования.

Результаты показали, что сравнение всех трех тестов имеют сильную зависимость от результатов определения чувствительности и устойчивости между молекулярным и фенотипическим ТЛЧ ($p < 0,0001$).

Из 299 образцов, обследованных как методом GeneXpert, так и секвенированием, метод NGS обнаружил 81 устойчивых (27,1%) и 212 (71%) чувствительных штаммов к рифампицину, а также у 6 (2%) образцов чувствительность к рифампицину не определена из-за низкой концентрации ДНК в обследуемых материалах.

Выявленные особенности имеют огромное клиническое значение, так как от точности определения спектра чувствительности МБТ к ПТП зависит спектр подбора ПТП в схеме химиотерапии больных с ЛУ-ТБ и соответственно эффективность их лечения.

Спектр устойчивости штаммов *M. tuberculosis* при фенотипическом ТЛЧ с использованием LJ/MGIT была следующей: к рифампицину составила 23% (58/258), изониазиду - 39% (101/258), деламаниду - 34% (27/79), пиразинамиду - 29% (71/249), моксифлоксацину - 27% (27/102), этамбутол - 21% (53/255), левофлоксацину – 12% (32/258), бедаквилину - 9% (9/96), клофазимину - 9% (9/96), линезолиду - 5% (5/98).

Доля чувствительных штаммов *M. tuberculosis* при фенотипическом ТЛЧ с использованием LJ/MGIT составила: к рифампицину - 77% (200/258), изониазиду - 61% (157/258), деламаниду - 66% (52/79), пиразинамиду - 71% (178/249), моксифлоксацину - 73% (75/102), этамбутолу - 79% (202/255), левофлоксацину - 88% (226/258), бедаквилину - 91% (87/96), клофазимину - 91% (87/96), линезолиду - 95% (93/98) (Рисунок 2).

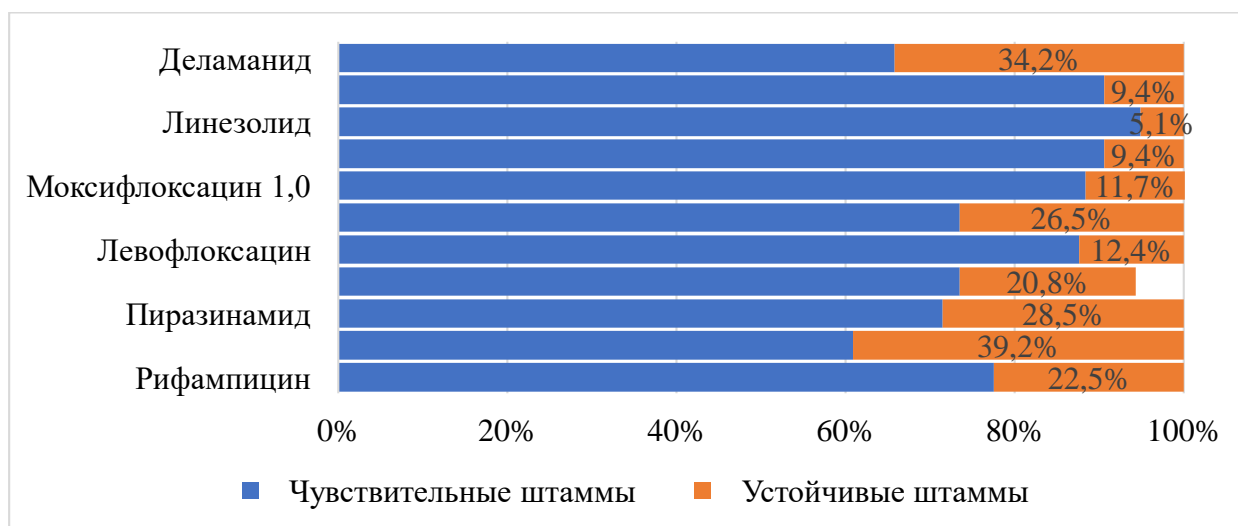


Рисунок 2 - Результаты теста на лекарственную устойчивость методом LJ/MGIT

Источник: архив автора

Доля штаммов устойчивых к рифампицину с методом GeneXpert был - 26,1% (77/294), чувствительных – 69,7% (205/294), неопределенных - 3,7% (11/294).

Результаты тестирования на лекарственную чувствительность методом секвенирования показали, что среди протестированных доля устойчивых штаммов была наибольшей к изониазиду 35% (102/296), за которым следует рифампицин - 27% (81/296), стрептомицин - 25% (74/296), этамбутол - 18% (53/296), левофлоксацин - 10% (30/296), моксифлоксацин - 10% (30/296), пипразинамид - 9% (27/296), этионамид - 9% (26/295), канамицин - 7% (20/296), амикацин - 5% (16/296), капреомицин - 5% (15/296), линезолид - 3% (8/296), бедаквилин - 1,4% (4/296). Список замыкают деламамид - 1% (3/296), клофазимин - 1% (2/296), претоманид - 1% (3/296).

Следует отметить, что секвенирование нового поколения определяет спектр лекарственной чувствительности ко всем существующим ПТП и выделяет линию штаммов микобактерий в течение 5 часов. В то же время L-J/MGIT в среднем определяет спектр чувствительности не менее чем через 2 - 4 месяца в зависимости от роста культуры МТБК и не ко всему спектру ПТП. Другие методы ТЛЧ таким преимуществом не обладают (Рисунок 3.).

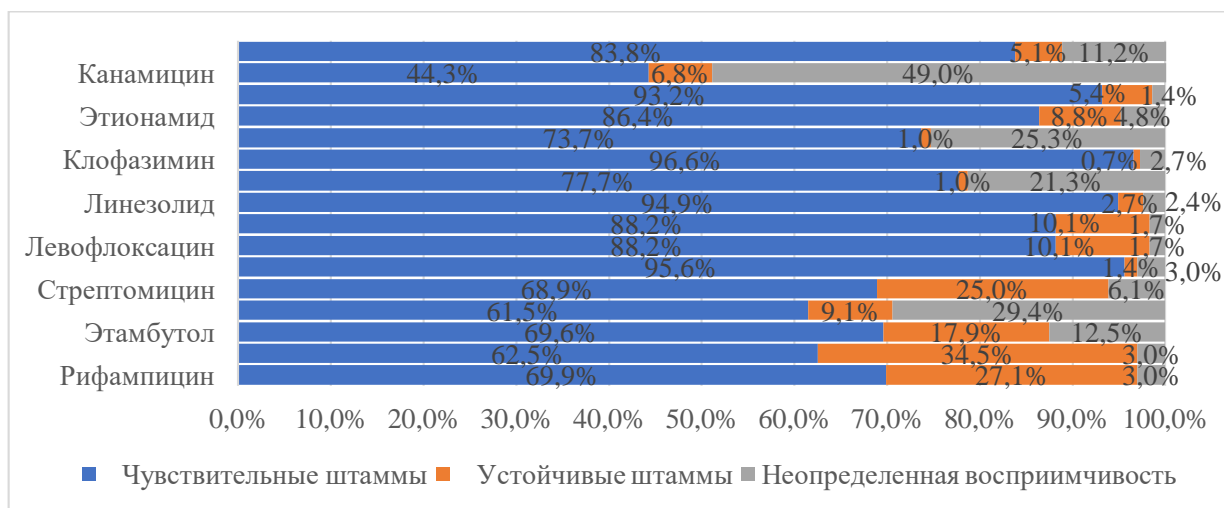


Рисунок 3. - Результаты теста на лекарственную чувствительность, определенная методом секвенирования

Источник: архив автора

Спектр устойчивости по отношению к главному противотуберкулезному препарату рифампицину и множественная лекарственная устойчивость статистически значимо различается у новых и повторных больных для всех

трех видов ТЛЧ (GeneXpert: $p < 0.001$, LJ/MGIT: $p = 0.0027$, секвенирование: $p < 0.0001$).

Таким образом, метод геномного секвенирования является наиболее чувствительным (98,4%) и специфичным (99,9%) методом идентификации разновидностей микобактерий и их спектра лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам по сравнению с молекулярно-генетическими методами, такими как картриджный экспресс-метод GeneXpert и MGIT, а также фенотипическими методами в твердой среде Левенштейна-Йенсена.

Результаты идентификации штаммов микобактерий с применением секвенатора. На следующем этапе исследований мы провели сполиготипирование 340 штаммов МБТ, которое выявило, что наиболее распространенной линией является – Beijing (50.8%), за которой следует нераспознанная линия (28.4%), затем следуют линии Ural-2 (4.6%), линии T1 (3.7%), H1 и Ural-1 (2,1%), линии CAS1-Delhi (1,8%), LAM-RUS (1.7%), CAS (1,2%), LAM-9, T и T3-OSA (0,6% каждая), сочетания Beijing-CAS1-Delhi, а также LAM-9, Mani2, Unknown и другие линии (по 0,3% каждая).

Тем не менее полученные нами данные впервые за последние 5 лет раскрывают спектр сполиготипов штаммов МБТ в Таджикистане, что имеет важное научно-теоретическое значение, в связи с тем, что сполиготипирование штаммов МБТ впервые в РТ выявило их принадлежность к семействам Beijing, Ural, CAS, LAM, H, T и X.

Изучение штаммов в зависимости от спектра устойчивости показывает, что среди всех устойчивых штаммов (81), на линию Beijing приходится - 69,8% для всего спектра устойчивости и - 80.2% для рифампицин-устойчивости (65 из 81), среди неопределенных линий (Unknown) -18,1%, штаммов линии LAM – RUS выявлена в – 3,5%, линии CAS, CAS1-Delhi – 2,6%, линии LAM-9, Mani2, Unknown - 1,8%, линии T, T1, T2, T5, Ural-1, Ural-2 -1,7% и H1, H3 - 0,9% (Рисунок 4).

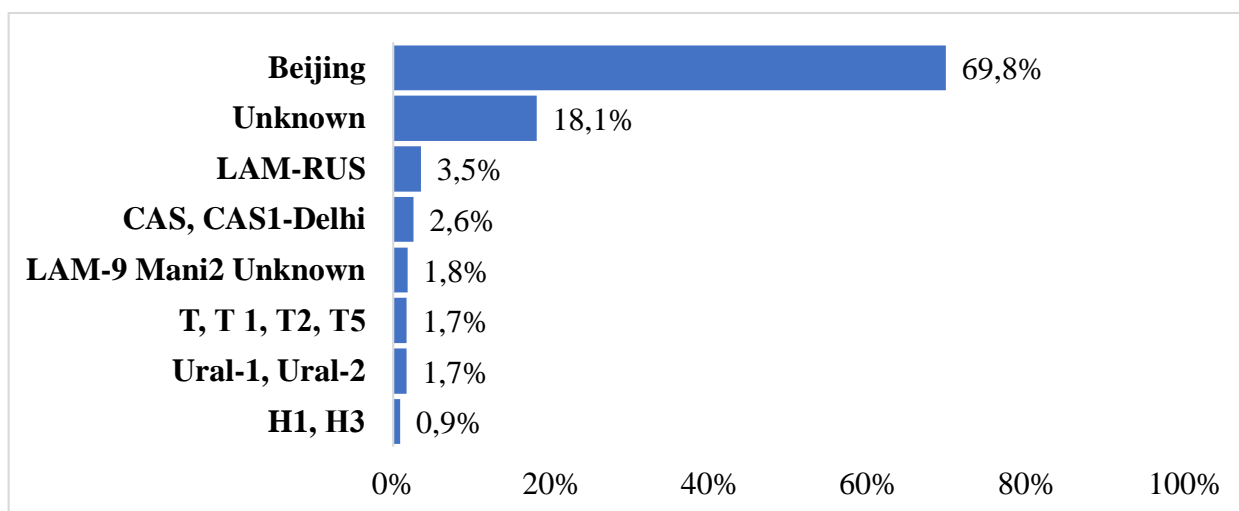


Рисунок 4. - Любая устойчивость сполиготипированных штаммов МБТ.

Источник: архив автора

Следующим этапом наших исследований, было определение методом секвенирования частоты сочетанной устойчивости к основному ПТП – рифампицину и ещё 11 ПТП наиболее часто применяемым при лечении больных с ЛУ-ТБ. Следует отметить, что из 340 исследуемых нами образцов мокроты в 81 (24%) была выявлена устойчивость к основному ПТП первого ряда – рифампицину без и с сочетанием других ПТП. В остальных 259 образцах (76%) лекарственная устойчивость МБТ к ПТП была также разнообразной, но без сочетания с устойчивостью к рифампицину.

Высокий уровень сочетанной устойчивости требует усиления мер противоэпидемического контроля над применением ПТП. Случаев пре-ШЛУ при данном анализе выявлено 38; случаев ШЛУ-ТБ 16. Из числа 81 устойчивых к рифампицину пре-ШЛУ составила 15 (18,5%), ШЛУ 9 (11%).

Таким образом, применение метода секвенирования позволяет также наиболее точно определить одновременное сочетание лекарственной устойчивости к разным ПТП, что даёт возможность подобрать максимально эффективный режим лечения больных с ЛУ-ТБ, путем исключения из режима химиотерапии ПТП, к которым у МБТ развилась устойчивость.

Результаты идентификации нетуберкулезных микобактерий и спектра их лекарственной устойчивости с применением метода

секвенирования. Все результаты геномной идентификации НТМБ интерпретировались в контексте клинических и рентгенологических данных пациента, чтобы определить, действительно ли у пациента лёгочная форма МБ. Всего было обработано 340 образцов культуры, которые были архивированы и диагностированы в 2023 г., в 12 из которых были выявлены семейства НТМБ, а также в 4-х случаях было выявлено сочетание инфекций из семейств НТМБ и МТБК.

При обнаружении НТМБ в двух клинических образцах и более и/или наличии характерных клинико-рентгенологических признаков пациентам ставили диагноз МБ лёгких. Выявление НТМБ только в одном образце и/или отсутствие клинико-рентгенологических признаков микобактериоза, обнаружение возбудителя расценивали как спорадическое из-за колонизации или контаминации его НТМБ.

В качестве группы сравнения мы исследовали те же параметры у 12 больных с ТБ лёгких, подтверждённым молекулярно-генетическими методами.

Основные клинические проявления МБ и ТБ лёгких не отличались друг от друга. Так, одинаково по частоте у большинства пациентов (более 90%, $p < 0,05$) отмечали кашель, фебрильную лихорадку, снижение веса, ночную потливость, слабость.

Среди пациентов, проходивших исследование с целью подтверждения диагноза МБ лёгких, все демонстрировали бактериовыделение, тогда как аналогичный показатель у лиц с туберкулёзом лёгких составил - 83,3%. То есть наличие кислотоустойчивых микобактерий было подтверждено микроскопически у абсолютного большинства обеих групп, однако полный бактериовыделительный статус достоверно чаще встречался при МБ лёгких. Статистически значимая разница между двумя нозологическими формами наблюдалась и при сравнении патоморфологических изменений. Так, бактериовыделение выявлено в 75,0% при МБ и 62,5 при ТБ, очаговые изменения лёгочной ткани были характерны для – 6,25% случаев МБ, тогда

как среди больных ТБ такая патология зафиксирована только у – 25,0%. Аналогичная тенденция выявлена для бронхоэктазов: их присутствие установлено у – 25,0% заболевших микобактериозом и отсутствовало у пациентов с туберкулёзом. В противоположность этим данным, инфильтративные изменения лёгочной ткани преобладали в группе больных с МБ легких: инфильтраты встречались у – 50% больных с ТБ (по сравнению с – 56,3% при МБ), а кавернозные изменения встречались в 56,3% случаев при ТБ и 43,8% - при МБ, также и фиброзно-кавернозные изменения – в 18,8% случаев при ТБ и 6,25% -при МБ. Также при МБ выявлен один случаи туберкулёза костей (6,25%).

Таким образом, в 2023 гг. в НРЛ НЦТБЛиГХ было 12 культур положительных к НТМБ, что составило 3,53% от общего числа выделенных культур микобактерий. Также в 4-х случаях было выявлено сочетание ТБ и НТМБ, таким образом в целом выявлено 16 случаев НТМБ, что составляет 4,71% от общего числа исследованных образцов.

Результаты видовой идентификации рекультивированных штаммов НТМБ показали следующую картину: чаще обнаруживались *M. fortuitum* - 50,0% из них *M. fortuitum* в чистом виде - 37,5% и сочетания *M. fortuitum*+МТБК -12,5%, *M. fluoranthenvorans* -25,0%, из них *M. fluoranthenvorans* в чистом виде -12,5% и сочетания *M. fluoranthenvorans*+МТБК -12,5%, и по одному случаю - *M. lentiflavum*, *Mycolicibacterium enqbaekii*, *M. setense* и *Mycolicibacterium* которые составляют по – 6%.

Таким образом, сравнительное изучение различных параметров у больных с МБ и ТБ лёгких, основываясь на клинико-рентгенологическом, социальном и молекулярно-генетическом анализе, выявило возможность их сочетания примерно в двух проценте случаев; преобладание больных МБ лёгких из возрастной группы 55-69 лет с преимуществом женщин перед мужчинами, в то время как среди больных с ТБ лёгких, наоборот, преобладали больные из возрастной группы 25-34 года с преимуществом мужчин перед

женщинами; МБ и ТБ лёгких среди наших пациентов значительно чаще развивался среди работников сферы быта, которые более подвержены экологическим факторам риска. Все выявленные НТМБ были протестированы на лекарственную устойчивость.

При этом, спектр тестирования на лекарственную чувствительность имел зависимость от вида НТМБ согласно рекомендациям Американского торакального общества и американского общества инфекционных болезней для тестирования лекарственной восприимчивости. Следует отметить, что все выявленные НТМБ оказались устойчивыми к некоторым ПТП первого и второго ряда.

Таким образом, новый метод идентификации возбудителей с применением метода секвенирования позволяет верифицировать редкие для Таджикистана новые разновидности НТМБ, что даёт основание более точно выставлять клинический диагноз МБ лёгких, которые несмотря на клинико-рентгенологические сходства с ТБ лёгких, имеют разные терапевтические подходы.

Лечение больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулёза лёгких и микобактериоза лёгких. Как мы указывали выше, из 340 исследуемых нами образцов биологических материалов в 299 образцах методом секвенирования верифицированы МБТК (87,9%), в 81 (24%) была выявлена устойчивость к основному ПТП первого ряда – рифампицину в сочетании к другим ПТП, в остальных 259 образцах лекарственная восприимчивость МБТ к ПТП показала лекарственную устойчивость к другим ПТП, в сочетаниях кроме рифампицина. С целью лечения мы подбирали индивидуальную схему лечения из не менее 4 ПТП, к которым чувствительность МБТ была сохранена. Принцип сортировки пациентов на соответствующий режим лечения основывается на результатах геномолекулярных тестов на лекарственную чувствительность. Факторы, определяющие выбор схемы лечения, включают профиль лекарственной

устойчивости, возраст, распространенность туберкулезного процесса в легких и локализацию внелегочных очагов туберкулеза.

Исход лечения «вылечен» согласно национальным руководствам ставился, когда у больного с ЛУ-ТБ с бактериологическим подтверждением ТБ лёгких, в процессе лечения суммарно имелось 5 и более подряд отрицательных результатов микроскопии мазка и не менее 3 отрицательных полученных подряд (с разницей в 30 дней от предыдущего) результатов посева мокроты в поддерживающей фазе лечения.

По окончании полного курса химиотерапии, с учётом клинико-рентгенологических, бактериоскопических и бактериологических данных, нами произведен анализ исходов лечения.

В первой группе 81 больных получали режим лечения МЛУ-ТБ, во второй - 259 больных получали режим лечения в зависимости от спектра их лекарственной чувствительности, которые были разделены на две подгруппы: 247 больных с ЛЧ-ТБ и 12 больных с НТМБ.

Успешное лечение, у пациентов с МЛУ-ТБ выявлено в 86,4%, у пациентов с ЛЧ-ТБ - в 89,2% у пациентов НТМБ - в 91,7%, что свидетельствует о высокой эффективности лечения.

Таким образом, анализ, точная верификация диагноза и длительное наблюдение за 340 пациентами, сопровождающееся быстрой верификацией диагноза, точной идентификацией спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП, с применением геномного секвенирования микобактерий, выявила высокую эффективность лечения во всех трех группах наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Внедрение метода геномного секвенирования в практику фтизиатрической службы имеет важное клиническое значение, из-за своевременности определения штаммов микобактерий и спектра их лекарственной чувствительности (в течении 5 часов по сравнению с 2–4 месяцев методом L-J/MGIT), от которого зависит подбор препаратов в схеме

химиотерапии больных с ТБ с соблюдением принципа доказательной медицины и соответственно эффективностью их лечения [5-А, 6-А, 7-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А, 14-А].

2. Метод геномного секвенирования по сравнению с молекулярно-генетическими методами, такими как GeneXpert, MGIT и культуральным является высоко чувствительным (98,4%) и высоко специфичным (99,9%). Максимальная статистически достоверная разница спектра лекарственной устойчивости выявлена при проведении секвенирования (27,0%) (GeneXpert: $p < 0.001$, LJ/MGIT: $p = 0.0027$, секвенирование: $p < 0.0001$), затем следует GeneXpert (26,1%) и посев в твердой среде Левенштейна-Йенсена (23,0%), при этом минимальное число отрицательных результатов выявлено при применении метода секвенирования (7,2%), нежели при применении метода GeneXpert (12%) и метода посева в твердой среде Левенштейна-Йенсена (20,7%) [5-А, 6-А, 7-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А, 14-А, 18-А].

3. Расшифрованы сполиготипы штаммов МБТ в Таджикистане: выявлена их принадлежность к семействам Beijing (50,8%), за которой следует нераспознанная линия (28,4%), затем следуют линии Ural-2 (6,7%), линии T и T₁₋₅ (4,9%), H1 (2,1%), линии CAS1-Delhi (1,8%), LAM-RUS (1,7%), CAS (1,2%), LAM-9, OSA (0,6%), сочетания Beijing- CAS1-Delhi, а также LAM-9 Mani2- нераспознанная линии (по 0,3% каждая). Полученные нами данные, указывают на воздействие миграции на распространение различных линий штаммов возбудителя ТБ в Республике Таджикистан из других стран и регионов. Обнаружено, что среди всех устойчивых штаммов (81), на линию Beijing приходится 69,8% (в предыдущих исследованиях 2017 г. этот показатель составлял 75,0%) для всего спектра устойчивости и 80,2% для рифампицин-устойчивости [5-А].

4. В образцах мокроты больных с подозрением на ТБ в 12 (3,53%) случаях выявлены чистые культуры НТМБ и в 4-х случаях - сочетание ТБ и НТМБ, таким образом в целом обнаружено 16 случаев НТМБ, что составляет 4,71%, остальные 95,3% составляют МБТ [6-А, 7-А].

5. Благодаря своевременной диагностике и правильной верификации диагноза с применением нового геномного метода секвенирования, эффективность лечения во всех группах наблюдения достигла максимума у больных с МЛУ-ТБ составила 86,4%, у больных с ЛЧ-ТБ – 89,2% и у больных с МБ лёгких - 91,7% [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 7-А, 8-А, 9-А, 13-А, 14-А, 15-А, 16-А, 17-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для того, чтобы добиться эффективного лечения больных ТБ, важно своевременно определить принадлежность возбудителя заболевания к семейству микобактерий, определить спектр лекарственной чувствительности и на их основании правильно подобрать режим химиотерапии. В связи с этим, внедрение секвенирования нового поколения решает важную проблему фтизиопульмонологии относительно определения принадлежности к семейству микобактерий и правильной идентификация спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП. Другой важной проблемой фтизиопульмонологии является правильная идентификация вида микобактерии, для которого метод секвенирования обладает высокой чувствительностью и специфичностью.
2. Вышеуказанные проблемы правильной идентификации вида и спектра устойчивости микобактерий можно решить путем применения нового геномного секвенирования, который налажен на базе Национальной референс-лаборатории ГУ «Национальный центр туберкулеза, пульмонологии и торакальной хирургии».
3. Подробная информация о применении данного метода указана в учебно-методическом руководстве для врачей «Национальное руководство по управлению за туберкулезом в Республике Таджикистан», утвержденном распоряжением МЗиСЗН РТ от 17.10.2024., №704.

Список литературы

1. Закономерности эпидемического процесса по туберкулёзу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Таджикистан [Текст] / О.И. Бобоходжаев [и др.] // Научно-медицинский журнал «Симург». – 2019. - №2. - С. 110-115.
2. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в 2019 году // Ежегодный стат. сборник МЗ и СЗН РТ. Душанбе. - 2022. - С.100-148.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. - Geneva: WHO. - 2024. – 69 p.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А] Пирмахмадзода, Б.П. Бремя туберкулеза и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в г. Душанбе [Текст] / Б.П. Пирмахмадзода, З.Х. Тиллоева, Х. С. Шарифзода // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2021. - № 2. – Т. 99. – С. 40-44.
- [2-А] Пирмахмадзода, Б.П. Актуальность применения ототоксических аминогликозидов в практике фтизиатрии [Текст] / М.Г. Урунбаева, М.И. Махмудназаров, А.Б. Сангинов, Б.П. Пирмахмадзода // Медицинский вестник национальной академии наук Таджикистана. - 2021. - №39. – Т. 3. – С. 104-111.
- [3-А] Пирмахмадзода, Б.П. Эпидемиологический надзор за туберкулёзом в г.Душанбе: пути совершенствования [Текст] / А.А. Сиджотхонов, З.Х. Тиллоева, Н.Дж. Джафаров, Б.П. Пирмахмадзода // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. - № 3. – Т. 100. – С. 33-38.
- [4-А] Пирмахмадзода, Б.П. Оценка информативности отчетной формы по туберкулёзу в Республике Таджикистан [Текст] / З.Х. Тиллоева, Б.П. Пирмахмадзода, А.Х. Махмадов, К.Р. Сафаров // Здравоохранение Таджикистана. - 2022. - №2 (355). – С. 87-92.

[5-А] Пирмахмадзода, Б.П. Секвенирование генома микобактерий туберкулеза [Текст] / Доклады Национальной академии наук Таджикистана. - 2023. - № 9-10. - Т. 66. – С. 615-620.

[6-А] Пирмахмадзода, Б.П. Состояние проблемы и идентификация нетуберкулезных микобактерий у лиц с туберкулезом легких [Текст] / Б.П. Пирмахмадзода, О.И. Бобоходжаев // Симург. – 2024. - №22(2). – С. 126-133.

[7-А] Пирмахмадзода, Б.П. Эффективность диагностики и лечения нетуберкулезных микобактериозов легких в Республике Таджикистан [Текст] / О.И. Бобоходжаев, Б.П. Пирмахмадзода, Ф.Р. Шарипов, Х.Х. Киёмиддинов // Вестник ЦНИИТ. – 2024. - №2(27). – Т.8. – С. 26-36.

[8-А] Пирмахмадзода, Б.П. Вирусные гепатиты В и С у больных легочным туберкулёзом [Текст] / З. Тиллоева, С. Азимова, А. Раджабзода, Б. Пирмахмадзода // Проблемы гастроэнтерологии. - 2019. - №2. – С. 13-16.

[9-А] Пирмахмадзода, Б.П. Закономерности эпидемического процесса и эффективность лечения больных туберкулезом с разными спектрами лекарственной устойчивости в Республике Таджикистан [Текст] / О. И. Бобоходжаев, Б.П. Пирмахмадзода, У.Ю. Сироджидинова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. - № 2. – Т. 101. - С.73-79.

Статьи и тезисы в других научных изданиях

[10-А] Pirmahmadzoda, B. P. Treatment success using novel and adapted treatment regimens in registered DR-TB children in Dushanbe, Tajikistan, 2013-2019 [Text] / B. Pirmahmadzoda, K. Hann, K. Akopyan, Z. Tilloeva // J. Infect. Dev. Ctries. – 2021. - № 15(9.1). – pp. 7S-16S. doi:10.3855/jidc.14798.

[11-А] Пирмахмадзода, Б.П. Эффективность внедрения методов диагностики нетуберкулёзных микобактериозов легких в Республике Таджикистан [Текст] / Ф.Р. Шарипов, Б.П. Пирмахмадзода, О. Кабиров // 10-й Региональный симпозиум по вопросам лечения туберкулёза в Восточной Европе и Центральной Азии “Научный прорыв: решение проблемы лекарственно-устойчивого туберкулёза в наших руках”. - 2023. - С. 90-93.

[12-A] Pirmahmadzoda, B.P. Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex Using the Xpert MTB/RIF Ultra Assay on the Stool of Pediatric Patients in Dushanbe, Tajikistan [Text] / Michael L. Rekart [et al.] // [www.http: journals.asm.org/journal/spectrum](http://www.journals.asm.org/journal/spectrum) on 10 January 2023 by 109.75.53.222. -2023.

[13-A] Pirmahmadzoda, B.P. A case report of a child with probable drug resistant tuberculous pericarditis with a review of challenges involved in diagnosis, treatment and follow up of children with DR-TB pericarditis [Text] / A. Swaminathan, P. du Cros, J. Achar, B. Pirmahmadzoda // BMC Infectious Diseases. - 2020. - №20. – p. 298.

[14-A] Pirmahmadzoda, B.P. Tuberculosis in key populations in Tajikistan – a snapshot in 2017 [Text] / Zulfiya Tilloeva, Seda Aghabekyan, Karapet Davtyan, Bobojon Pirmahmadzoda, [et al.] // The journal of Infection Developing Countries. – 2020. – p.11952. [www.http: ArticleText-118511-1-10-20201123](http://www.ArticleText-118511-1-10-20201123).

[15-A] Pirmahmadzoda, B.P. Excellent treatment outcomes amongst children with drug-resistant tuberculosis: a cohort study from Tajikistan [Text] / J. Achar, J. Kliescikova, B. Pirmahmadzoda // 50-th World Conference on Lung Health of the International Union Against // Tuberculosis and Lung Disease (The Union). – 2019. - p. 262.

[16-A] Pirmahmadzoda, B.P. Family directly observed therapy for children with drug resistant TB [Text] / Michael L. Rekart [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2022. - №26(8). - pp. 792–794.

[17-A] Пирмахмадзода, Б.П. Туберкулез и COVID-19 в г.Душанбе: полученные уроки и возможные последствия [Текст] / Б.П. Пирмахмадзода, З.Х. Тиллоева, С.М. Одинаева // В материалах научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». - 2020. - С. 145-146.

[18-A] Пирмахмадзода, Б. П. Особенности распространения детского туберкулёза в Душанбе: Обзор данных 2018-2024 [Текст] / О. Одинаева, Б.П. Пирмахмадзода, С.Р. Наимов // В материалах научно-практической

конференции, XX (юбилейная) научно–практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием, посвященная годам развития цифровой экономики и инновации 2025-2030 «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке: инновационные подходы». - 2025. - Т.1. – С. 400.

Перечень сокращений, условных обозначений

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ЛУ-ТБ	лекарственно-устойчивый туберкулез
ЛЧ-ТБ	лекарственно-чувствительный туберкулез
МБ	микобактериоз лёгких
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЗСЗН	Министерство здравоохранения и социальной защиты населения
мКРЛ	модифицированная краткая схема лечения ЛУ-ТБ только пероральными препаратами
МЛУ-ТБ	множественно- лекарственно устойчивый туберкулез
НРЛ	Национальная референс лаборатория
НТМБ	нетуберкулёзные микобактерии
ПТП	противотуберкулезные препараты
РТ	Республика Таджикистан
ТБ	туберкулез
ТЛЧ	тест на лекарственную чувствительность
ЦВКК	Центральная врачебная консультативная комиссия
ШЛУ-ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
GeneXpert	Анализ Xpert® на МБТ/RIF

**МУАССИСАИ ДАВЛАТИИ ТАЪЛИМИИ
«ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОҶИКИСТОН БА НОМИ
АБУАЛӢ ИБНИ СИНО»**

ТДУ: 579.873.22

Бо ҳуқуқи дастнавис

ПИРМАҲМАДЗОДА БОБОҶОН ПИРМАҲМАД

**ҶАНБАҲОИ КЛИНИКИИ ТАТБИҚИ УСУЛИ МУАЙЯНКУНИИ
ГЕНОМИИ МИКОБАКТЕРИЯҲОИ СИЛ
ДАР ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН
(ТАҲҚИҚОТИ КЛИНИКӢ-ЛАБОРАТОРӢ)**

**Автореферати
диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмӣ
номзади илмҳои тиббӣ аз рӯи ихтисоси
14.01.16 – Силшиносӣ**

Душанбе – 2025

Диссертатсия дар кафедраи фтизиопулмонологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» иҷро карда шудааст.

Роҳбари илмӣ: **Бобохоҷаев Оқтам Икромович** - доктори илмҳои тиббӣ, профессор, мудири кафедраи фтизиопулмонологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино»

Муқарризи расмӣ: **Русских Олег Евгеньевич** - доктори илмҳои тиббӣ, дотсент, мудири кафедраи фтизиатрияи Муассисаи давлатии бучавии Федералии таълимии таҳсилоти олии касбии "Академияи давлатии тиббии Ижевск"-и Вазорати тандурустии Федератсияи Россия

Закирова Курбонхон - доктори илмҳои тиббӣ, дотсент, мудири кафедраи фтизиопулмонологияи Муассисаи давлатии таълимии «Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон»

Муассисаи пешбар: Муассисаи давлатии «Маркази миллии фтизиатрия»-и Вазорати тандурустии Ҷумҳурии Қирғизистон

Ҳимояи диссертатсия «_____» _____ соли 2025 соати _____ дар ҷаласаи шурои диссертатсионии 6D.KOA-032 МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» баргузор мегардад. Нишонӣ: 734026, ш. Душанбе, ноҳияи Сино, кӯчаи Сино, 29-31, www.tajmedun.tj. +992933440393

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «_____» _____ соли 2025 ирсол гардид.

Котиби илмии шурои диссертатсионӣ, доктори илмҳои тиббӣ

Усмонӣ Г.М.

МУҚАДДИМА

Мубрамии мавзуи диссертатсия. Мувофиқи арзёбии Ташкилоти Умумичаҳонии Тандурустӣ (ТУТ), вазъияти имрӯзаи эпидемиологӣ оид ба бемории сил (БС) дар Ҷумҳурии Тоҷикистон (ҶТ) ба ҳайси яке аз кишварҳои афзалиятнок дар робита бо ҳадафи мубориза бар зидди БС таваҷҷуҳи махсусро талаб мекунад. Аз ҷумла, ҶТ ба феҳристи 18 давлати минтақаҳои аврупоии ТУТ дохил мешавад, ки дар ин ҷойҳо бори вазнини сирояти сил ба мушоҳида мерасад. Илова бар ин, аҳамияти эпидемиологии кишвар бо он амиқтар мегардад, ки вай ба рӯйхати 30 кишвари миқёси ҷаҳонӣ дохил шудааст, ки дар ин ҷойҳо хатари баланди паҳншавии шаклҳои ба доруҳо тобовари (устувори) БС ба қайд гирифта шудааст, ТУТ [3].

Дар соли 2023 сарбории БС ба доруҳои сершумор тобовар (БС - ДСТ) дар Ҷумҳурии Тоҷикистон аз ҷониби ТУТ ҳамчун дар соли 2022 2200 ҳолат ҳисоб карда шудааст, ки нисбат ба пешбини соли 2021 (2700 ҳолат) каме камтар аст. Дар ҳамин ҳол, тибқи омили расмӣ, дар соли 2023 ҳамагӣ 422 ҳолати мубталошавӣ ба БС - ДСТ ё 19,2% аз шумораи тахминии ТУТ ошкор шудааст; дар соли 2022 - 472 ва дар соли 2021 - 496 ҳолати мубталошавӣ ба БС-ДСТ, маҷмӯаи солони омили ВТ ва ҲИА ҶТ [2]; ТУТ [3].

Таҳлили вазъи эпидемиологии БС дар ҶТ низ ҳолатҳои гуногунро инъикос медиҳад. Тибқи маълумоти МД «Маркази ҷумҳуриявии ҷимояи аҳоли аз БС» (2022), ба таври назаррас паст шудани чунин нишондиҳандаҳои асосии эпидемиологӣ, аз қабيلي беморшавӣ аз бемории сил ва паҳншавии он мушоҳида мешавад. Ҳамин тариқ, беморшавӣ аз сил аз 56,5 ҳодиса ба 100 ҳазор аҳоли дар 2019 то 39,7 ҳодиса ба 100 ҳазор аҳоли дар соли 2022 коҳиш ёфтааст. Ҳамин гуна тамоюл дар нишондиҳандаҳои фавт аз бемории сил низ ба назар мерасад, ки ин нишондиҳанда аз 2,2 ҳолат ба 100 ҳазор аҳоли дар соли 2019 то 1,0 дар соли 2022 паст гаштааст, мутаносибан бо нишондиҳандаҳои мобайнӣ

1,4 ва 1,3 дар соли 2020 ва соли 2021. Аммо ТУТ манзараи дигарро пешниҳод мекунад. Мувофиқи маълумотҳои байналмилалӣ, афзоиши тадриҷии ҳам гирифторшавӣ ба БС (аз 83 ҳолат ба 100 ҳазор аҳоли дар соли 2019 то 88 ҳолат дар соли 2021) ва ҳам ғавт аз БС (аз 7,9 ҳолат дар соли 2019 то 12 ба 100 ҳазор аҳоли дар соли 2021) ба назар мерасад. Ин номутаносибӣ дар байни омили миллӣ ва баҳодиҳии байналмилалӣ ба зарурати минбаъд такмил додани системаи назорати эпидемиологии БС дар ҷумҳурӣ далолат мекунад Бобоходжаев О.И. [1]; маҷмӯаи солони омили ВТ ва ҲИА ҚТ [2]; ТУТ [3].

Таҳлили интиқодии вазъияти эпидемиологии БС ихтилофҳои назарраси байни омили миллӣ ва баҳои ТУТ-ро муайян мекунад. Қобили таваҷҷуҳ он аст, ки ин нишондиҳандаҳо равандҳои муқобилро нишон медиҳанд: дар ҳоле ки маълумотҳои расмӣ аз тадриҷан кам шудани гирифторшавӣ ба БС ва ғавт аз онро нишон медиҳанд, арзёбии байналмилалӣ афзоиши тобовари онро қайд мекунад. Таҳлили миқдории ин номутаносибӣ имконият медиҳад тахмин кунем, ки тақрибан сеяки ҳолатҳои БС дар системаи миллии назорати эпидемиологӣ ошкор нашуда мемонанд. Афзоиши паҳншавии бемории сили ба дору тобовар (БС-ДТ) боиси нигаронии махсус аст, ки тадқиқоти минбаъдаи эпидемиологиро барои баҳодиҳии дақиқи миқёси ин мушкилот ва таҳияи стратегияҳои самараноки мубориза бар зидди чораҳои пешгирӣ тақозо мекунад.

Дар амалияи клиникӣ ҳаррӯзаи худ, фтизиатрҳо бо як қатор мушкилоти ташхисӣ дучор меоянд, ки аз доираи муайян нашудани бемории сил ва паҳншавии афзояндаи бемории сили ба дору тобовар ва микобактериоз фаротаранд. Татбиқ намудани усулҳои муосиру серитилои ташхисӣ проблемаҳои муҳими методологиро муайян намуданд: муайяннамоии гурӯҳи бемороне, ки дар онҳо ҳангоми натиҷаи мусбати микроскопия ба микобактерияҳои ба туруши тобовар (МБС+)

тестҳои молекулярӣ-генетикӣ (GeneXpert MTB-RIF, Hain-test) мавҷуд будани *M. Tuberculosis*-ро тасдиқ намекунанд.

Падидаи мазкур ба эҳтимолан мавҷуд будани микобактериозҳои (МБ) шушҳо, яъне беморие, ки микобактерияҳои атипӣ ғайрисилӣ (МБАФС) ба вуҷуд овардаанд, далелат мекунанд. Мушкилоти ҷиддие, ки ташхиси кофии МБ-ро дар Ҷумҳурии Тоҷикистон маҳдуд мекунанд, рушди нокифояи иншооти озмоишгоҳии дахлдорро дар бар мегирад. Дар натиҷа, набудани ҳуҷҷатнигорӣ ҳолатҳои МБ дар амалияи клиникӣ мумкин аст, ки аз гипердиагностикаи системавии БС дарак диҳад.

Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон таҳқиқотҳои илмӣ оид ба омӯзиши проблемаҳои дар боло зикршуда то имрӯз гузаронида нашудаанд ва таҳқиқоти мазкур аввалин пажӯҳиш дар ин самт маҳсуб мешавад.

Дараҷаи азхудшудаи илмӣ масъалаи омӯхташаванда. Дар фаъолияти ҳаррӯзаи амалияи клиникӣ табибон - силшиносон бо далелҳои мувофиқат накардани маълумоти идентификатсияи лаборатории спектри тобоварии микобактерияҳои БС ба доруҳо ва динамикаи клиникӣ табобати беморони дорои БС-ДТ, ки мувофиқи ҳассосияти микобактерияҳои БС (МБС) доруҳои зиддисилӣ (ДЗС) интихоб карда шудаанд, зиёд рӯ ба рӯ мешаванд. Ба таври дигар, ҳолатҳое дида мешаванд, ки табобате, ки реҷаи он дар асоси маълумотҳои таҳқиқоти лабораторӣ сохта шудаанд, самаранокӣ надоранд ва баръакс, далелҳо оид ба самаранокӣ клиникӣ табобат аз истифодаи ДЗС -и ба микобактерияҳо тобовар самаранокӣ зиёд дорад. Мушоҳидаҳои казуистии дар боло зикршуда, асосан, бо идентификатсияи нодурусти дараҷаи тобоварии МБС ба ДЗС алоқаманд мебошад.

Ҳамин тавр, зарурати татбиқ намудани усулҳои наву нисбатан самараноктари дорои махсусиятҳои олиӣ идентификатсияи спектри тобоварии МБС ба ДЗС, аз қабилӣ пайдарпайии геномии МБС ба миён меояд. Ин махсусан барои беҳтар кардани натиҷаҳои табобати беморони дорои ДТ-БС муҳим аст.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоихаҳо), мавзуи илмӣ. Таҳқиқоти диссертационии пешниҳодшуда дар доираи мавзуи илмӣ кафедраи фтизиопулмонологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» гузаронида шудааст, ки дар давраи солҳои 2017–2021 дар мавзуи «Бемории сили бо доруҳои сершумор тобовар: усулҳои ташхис ва самаранокии табобат дар Ҷумҳурии Тоҷикистон», иҷро шудааст. Ҳамчунин иртиботи таҳқиқоти мазкур бо иҷрои «Барномаи миллии Ҷимояи аҳоли аз бемории сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон барои солҳои 2021-2025» мавҷуд аст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот: ба таври илмӣ асоснок кардани самаранокии татбиқ намудани усули нави идентификатсияи геномии *M. tuberculosis* ва микобактерияҳои ғайрисилӣ, инчунин гузаронидани идентификатсияи спектри ба дору тобоварии онҳо ба доруҳои зиддисилӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон.

Вазифаҳои таҳқиқот:

1. Баҳодиҳии самаранокӣ ва асоснок будани воридсозии усули нави секвенатсияи геномии микобактерияҳо дар амалияи хадамоти силшиносии Ҷумҳурии Тоҷикистон.
2. Омӯзиши мансубияти микобактерияҳо ба оилаҳои штаммҳои *M. tuberculosis* ва ба дору тобоварии онҳо ба доруҳои зиддисилӣ тавассути истифода намудани усули нави секвенатсияи геномии микобактерияҳо.
3. Омӯхтани натиҷаҳои аниққунии бемориҳои шуш, ки бо сабаби микобактерияҳои ғайрисилӣ ба вучуд меоянд, бо истифода аз усули нави секвенатсияи геномӣ.
4. Таҳлили самаранокии табобати бемории сил ва микобактериози шушҳо, ки ташхиси ба дору тобоварии онҳо бо истифода аз усули нави секвенатсияи геномии микобактерияҳо, тасдиқ шудааст.

Объекти таҳқиқот намунаҳои кишти 340 беморони сил буданд, ки бо усули нави секвенатсияи геномии спектри ба доруҳо тобоварии

микобактерияҳои БС идентификатсияи шудаанд. Пеш аз гузаронидани секвенатсияи намунаҳои кишти беморони мубтало ба БС, мо мувофиқи вазифаҳои таҳқиқоти илмиамон, онҳоро ба 3 марҳалаи таҳлил ҷудо намудем:

Марҳалаи якум – татбиқи ин усул ва бо ин васила муайян кардани спектри ба дору тобоварии *M. tuberculosis*-ро ба ДЗС ва идентификатсияи МБФС беҳтар созем.

Марҳалаи дуюм – идентификатсияи *M. tuberculosis*, МБФС ва дигар бемориҳои шуш имконият дод, ки табобати тафриқавии беморон таъйин карда шавад ва бо ин восита самаранокии табобати онҳо баланд бардошта шавад.

Марҳалаи сеюм – гузаронидани омӯзиши васеи (сполиготипсозӣ) штаммҳои МБС, ин имконият дод, ки мансубияти онҳо ба оилаҳои гуногуни МБС муайян карда шавад.

Мавзӯи таҳқиқот. Муайянсозии мукаммали микобактерияҳо, дараҷаи ба доруҳо тобоварии *M. tuberculosis* ба ДЗС ва МБФС, ки боиси баланд шудани самаранокии табобат барои беморони сил ва микобактериози шушҳо гардид.

Навгонии илмӣ таҳқиқот иборат аст аз:

1. Бори нахуст идентификатсияи МБС ва МБФС, инчунин омузиши дараҷаи ҳассосияти онҳо ба доруҳои зиддибактериалӣ бо роҳи ворид намудани усули нави секвенатсияи геномии микобактерияҳо беҳтар карда шуд.
2. Бори нахуст сполиготипсозии штаммҳои МБС гузаронида шуд, ки мансубияти онҳоро асосан ба оилаи *Beiging* муайян кард.
3. Бори нахуст самаранокии табобати беморони сил ва микобактериози шушҳо бо истифода аз усули нави секвенатсияи геномӣ бо роҳи нисбатан дақиқтар тасдиқ кардани спектри бо дору тобоварии МБС нисбат ба ДЗС ва МБФС таҳлил карда шуд.

Аҳамияти назариявӣ ва илмӣ-амалии таҳқиқот. Таҳқиқоти

гузаронидашуда имконият дод, ки тавзеҳи ташҳиси БС ва МБ шушҳо ва тобоварии онҳо ба доруҳо беҳтар карда, ташҳиси тафриқи байни бемориҳои силӣ ва бемориҳои номуайяни ғайрисилии шушҳо гузаронида шавад.

Усули нави муайянкунии геномии микобактерияҳо, ки дар амалияи тиббӣ ҷорӣ карда шудааст, самаранокии табобати беморони сил ва микобактериози шушро зиёд мекунад: идентификатсияи намудҳои микобактерияҳо имконият медиҳад, ки БС аз беморони ғайрисилии МБ-и шушҳо ҷудо карда шаванд, ин имконият медиҳад, ки самаранокии табобати онҳо баланд бардошта шавад.

Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда:

4. Идентификатсияи намудҳои микобактерияҳо имконият медиҳад, ки БС аз беморони ғайрисилии МБ-и шушҳо ҷудо карда шаванд, ин имконият дод, ки самаранокии табобат бо макролидҳо ва ДЗС баланд бардошта шавад, ки вобаста аз спектри ба дору тобоварии онҳо таъйин карда шуда буданд.

5. Сполиготипсозии штаммҳои МБС мансубияти онҳоро асосан ба оилаҳои Beijing, Ural, CAS, LAM, H, T ва X муайян кард. Омӯзиши штаммҳо вобаста аз спектри ба дору тобоварии онҳо нишон медиҳад, ки дар байни ҳама штаммҳои тобовар - 69,8% ба хати Beijing ва - 80,2% штаммҳои тобовар ба рифампитсин, ба ҳисоб мераванд.

6. Усули нави идентификацияи геномии МБС, ки дар амалияи тандурустӣ ҷорӣ карда шудааст, самаранокии табобати беморони силро аз - 83% то - 89,2% афзоиш медиҳад, дар ҳоле ки самаранокии табобати беморони МБС - 91,7% мебошад.

Дараҷаи эътимоднокии натиҷаҳои диссертатсияро ҳаҷми кофии маводи таҳқиқот, муоинаҳои бисёрсола, усулҳои муосири коркарди омории натиҷаҳои таҳқиқот, интишорот ва муҳокимаи ҷузъҳои диссертатсия дар форумҳои сатҳҳои гуногун, аз ҷумла конференсияҳои илмӣ байналмилалӣ тасдиқ мекунанд.

Хулосаҳо ва тавсияҳо дар заминаи таҳлили илмии маълумотҳо дар бораи идентификатсияи МБС ва МБФС, инчунин спектри ба дору тобоварии онҳо ба ДЗС ва макролидҳо бо роҳи татбиқ намудани усули нави идентификатсияи геномии микобактерияҳо асоснок шудаанд.

Мутобиқати диссертатсия бо шиносномаи ихтисоси илмӣ (бо шарҳ ва соҳаи таҳқиқот). Диссертатсия бо шиносномаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи ихтисоси 14.01.16 – Силшиносӣ: банди 1. Патогенези бемории сил, омӯзиши хосиятҳои барангезандаҳои микобактерияҳои бемории сил, таъсири мутақобилаи барангезандаҳои бемории сил ва организми бемор, тағйироти иммунологӣ, генетикӣ, патоморфологӣ, биохимиявӣ, патофизиологӣ дар организми бемор дар раванди беморӣ ва табобат; банди 2. Аломатҳои клиниқии сили узвҳои нафаскашӣ дар кӯдакон, наврасон ва калонсолон, ихтилоли функсияи узвҳои нафаскашӣ ва дигар система ва узвҳо ҳангоми бемории сил, бемории сил бо бемориҳои ҳамроҳшуда, ташҳиси сили узвҳои нафаскашӣ бо истифода аз усулҳои клиникӣ, лабораторӣ, шуоӣ, бронху шушҳо ва дигар усулҳои таҳқиқот, ташҳиси тафриқии сили узвҳои нафаскашӣ ва дигар бемориҳои шушҳо; банди 3. Табобати сили узвҳои нафаскашӣ: химиотерапия, табобати патогенетикӣ, табобати санаторӣ-курортӣ, химиотерапияи амбулаторӣ, шаклҳои муташаккили гузаронидани химиотерапия, табобати реабилитатсионии бемории сил ва оқибатҳои онҳо; банди 4. Ошкор кардан, эпидемиология ва омори бемории сил, муоинаи диспансерии контингентҳои беморони мубтало ба бемории сил, ташҳили мубориза бо бемории сил. Профилактика, ваксинатсияи зиддисилӣ, химиопрфилактика, профилактикаи санитарии бемории сил, ташҳиси шуоӣ, ташҳиси туберкулинӣ, ташҳиси бактериологӣ ва молекулярӣ-генетикӣ дар ошкор намудани бемории сил, эпидемиологияи бемории сил дар шароитҳои тағйирёбанда, омӯзиши манбаҳои эҳтимолии сирояти бемории сил ва роҳҳои сироятёбӣ аз он, ҳамдигарро бо бемории сил сироятнок кардани одамон ва ҳайвонот, шаклҳои нави чорабиниҳои

мубориза бо бемории сил, корҳои диспансерӣ, статсионарӣ ва санаторӣ, ҳисоботи оморӣ ва коркарди маълумотҳои оморӣ.

Саҳми шахсии докталаби унвони илмӣ дар таҳқиқот. Муаллиф шахсан усули нави секвенатсияи геномии МБС-ро дар амалияи нигоҳдории тандурустӣ ташкил ва татбиқ намудааст. Барои ба даст овардани ин мақсад шахсан мунтазам бо намояндагони истехсолкунандагони ин секвенатор дар Британияи Кабир дар тамос буд ва гуфтушунидҳо анҷом дода, тавонист, ки онро бо маводи сарфшавандаш биёрад, дар ибтидо тренинги омӯзишӣ ташкил намуда, баъдан онҳоро ба Тоҷикистон даъват намуда, тренинги омӯзиширо дар макони корӣ ташкил намуд. Ҳама фаъолиятҳои ёдшуда бидуни муносибатҳои молиявӣ, танҳо дар доираи ҳамкориҳои илмӣ сурат гирифтанд. Муаллиф дар доираи таҳқиқот протоколи таҳқиқотро тартиб дода, ҷамъоварии мавод, коркарди оморӣ он, таҳлил ва ташреҳи маводи ҳосилшударо гузаронид. Тамоми ҳаҷми кор, аз ҷумла 80%-и ҳама таҳқиқотҳо дар секвенатор (20%-и боқимонда, аз тарафи лаборант иҷро шудааст) мустақилона анҷом дода шуда, дорои якчанд навлониҳо мебошад, ки аз саҳми шахсии муаллиф дар ҷодаи илм гувоҳӣ медиҳанд. Навиштани ҳама бобҳои диссертатсия, тартиб додани мақсад ва вазифаҳо, нуқтаҳои барои ҷимоя пешниҳодшаванда, хулоса ва тавсияҳои амалӣ шахсан аз ҷониби диссертант анҷом дода шудаанд.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои асосии диссертатсия гузориш шудаанд дар: конференсияи 50-уми Умумичаҳонӣ оид ба солимии шушҳо (UNION Conference, 2019); конфронси илмӣ-амалӣ дар мавзӯи "Сироятёбии коронавирус дар Ҷумҳурии Тоҷикистон: эпидемиология, ташхис ва имконоти муосири табобат" (Душанбе, 2020); симпозиуми 10-уми минтақавӣ оид ба табобати сил дар Аврупои Шарқӣ ва Осиёи Марказӣ "Рушди илмӣ: Ҳалли мушкилоти сили ба доруворӣ тобовар дар дасти мо" (Душанбе, 2023); конфронси илмӣ-амалӣ, конфронси илмӣ-амалии XX (солагии) олимони ҷавон ва донишҷӯён бо

иштирокчиёни байналмилалӣ, бахшида ба солҳои иқтисоди рақамӣ ва рушди инноватсия 2025-2030 "Технологияҳои зеҳнӣ дар таҳсилот ва илми тиббӣ: равишҳои инноватсионӣ" (Душанбе, 2025); дар ҷаласаи кафедраи кафедраи фтизиопулмонологияи МДТ "Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино" (Протоколи №2, аз 03.03. с.2025), дар ҷаласаи комиссияи проблемавии комиссияи байникафедраи фанҳои терапевтӣ назди МДТ "Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино" бо иштироки мутахассисони соҳаи силшиносии (Протоколи №18, аз 10.05. с.2025) гузориш ва баррасӣ шудааст.

Аз рӯи натиҷаҳои таҳқиқоти илмии гузаронидашуда бо иштироки муаллиф дар ҳаҷми 279 саҳифа дастури таълимӣ-методӣ барои табибон "Дастури миллӣ оид ба идора кардани бемории сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон" таълиф шуда, бо фармоиши ВТ ва ҲИА ҚТ (аз 17.10.2024, №704) тасдиқ шуда, 100 нусха нашр шудааст. Дастури таълимӣ-методии мазкур дар раванди таълим барои гузаронидани машғулиятҳои лексионӣ барои донишҷӯёни курси 5-уми факултети тибби профилактикӣ (санади татбиқ аз 30 ноябри с.2024, №5) татбиқ шуда, ҳамчунин дар ҳама муассисаҳои зиддисилӣ низ татбиқ шудааст (санади татбиқ аз 24.10.2024.).

Интишорот аз рӯи мавзӯи диссертатсия. Аз рӯи маводи диссертатсия 18 таълифоти илмӣ нашр шудааст, ки 9 адади он дар маҷаллаҳои тақризшавандаи тавсиянамудаи КОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ва Вазорати маориф ва илми Федератсияи Россия ба таъ расидаанд.

Соҳтор ва ҳаҷми диссертатсия. Маводи диссертатсия дар ҳаҷми 149 саҳифаи матни компютерӣ таълиф шуда, бобҳои зеринро дар бар гирифтааст: муқаддима, тавсифи умумии таҳқиқот, 4 бобҳои таҳқиқоти аслии муаллиф, шарҳи натиҷаҳои ҳосилшуда, хулосаҳо, тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот ва рӯйхати адабиёти истифодашуда. Дар рисола 16 ҷадвал ва 15 расм оварда шудааст.

Фехристи адабиёт 211 сарчашмаро дар бар гирифтааст, ки аз онҳо 73 сарчашма бо забони русӣ ва 138 сарчашма бо забони англисӣ мебошанд.

МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ

Мавод ва усулҳои таҳқиқот. Дизайни таҳқиқот иборат аст аз:

Марҳалаи 1: Таҳқиқоти кросс-сексионӣ, ки ба самти омӯзиши беҳсозии ошкоркунии намуди микобактерияҳо ва спектри ба дору тобоварии онҳо бо истифода аз усули нави секвенатсияи геномӣ (340 намуна) равона шудааст.

Марҳалаи 2: Таҳқиқоти кросс-сексионӣ, ки ба самти омӯзиши самаранокии верификатсияи бемориҳои шушӣ аз ҷиҳати манзараи клиникӣ – рентгенологӣ ба БС шушҳо монанд ҳастанд, аммо онҳо аз МБФС ва дигар сироятҳои респираторӣ (12 намунаи МБФС ва 29-то аз бемориҳои музмини обструктивии шушҳо (БМОШ)), ҳамчунин штаммҳои сполиготипии МБС бо истифода аз усули нави секвенатсияи геномӣ (299 намунаи МБС) равона шудааст.

Марҳалаи 3: Таҳқиқоти когортӣ, ки ба самти омӯзиши самаранокии табобати беморон (81 бемор бо шакли ба рифампитсин тобовари БС ва 259 бемор бо ДТ-БС, 12 бемор бо МБФС ва 29 бемор бо БМОШ) равона шудааст.

Барои ба даст овардани мақсад ва вазифаҳои таҳқиқот мо маводи биологии ба наздикӣ чамбоваришуда ва бойғонишудаи намунаҳои микобактерияҳои комплекси бемории сили аз беморони мубтало ба БС ба даст овардашударо (балғам, моеъи плевра, чирк, биоптат аз гирехҳои лимфатикӣ, моеъ аз ковокии плевра ва шикам, балғами индуксияшуда) истифода намудем, ки аз ҳама муассисаҳои зиддисилии кишвар дар соли 2023 ворид шуда буданд.

Ташҳиси бемории сил мувофиқи алгоритми тасдиқнамудаи ВТ ва ҲИА ҚТ амалӣ карда шуд, ки раванди серзинагии таҳқиқоти лабораториро дар бар гирифтааст. Дар марҳалаи аввал таҳқиқоти балғам бо истифода аз усули молекулярӣ-генетикӣ (GeneXpert МТВ-RIF, Hain-test) ва микроскопия гузаронида шудааст.

Ҳамзамон таҳқиқоти кишт бо истифодаи ҳам муҳити саҳти ғизоии Левенштейн-Йенсен ва ҳам муҳити моеъи ғизоӣ (MGIT) иҷро карда шуд. Баъдан муайян кардани ҳассосият ба доруҳо киштҳои ҷудо кардашуда нисбат ба ДЗС-и қатори яқум ва дуум бо истифода аз системаҳои VASTEC MGIT 960 гузаронида шуд.

Марҳалаи ниҳоии ташхис истифодаи усули секвенатсия. Дар нанопор секвенатор – асбоби ширкати Oxford Nanopore Technologies (Британияи Кабир) – ONT ДНК-и геномиро аз ҳуҷайраҳои лизисшуда тоза кардан, тайёр кардани бонки генҳо барои секвенатсия, чен кардани консентратсияи ДНК дар бонк бо истифода аз флуорометр, боргузори бонк дар картридж бо дозаторҳои якканалӣ, пур кардани консентратсияи ДНК дар бонк, оғоз кардани секвениратсия дар дастгоҳи MinION бо картридж, шӯстани картридж пас аз секвениратсия ва вайро барои нигоҳдорӣ омода кардан, оғоз кардани таҳлили компютери маълумотҳо бо истифода аз барномаи Docker ва EPI2ME сурат гирифт.

Меъёри калидии критерияи ташхисӣ ҷудо кардани кишти барангезанда ҳадди ақал аз ду намунаҳои мустақили балғам мебошад. Дар сурати ба даст овардани ду натиҷаи гуногун таҳқиқи такрорӣ микробиологӣ гузаронида мешавад. Дар ҳолати муайян кардани намудҳои нодир ва ё шубҳа кардан аз контаминатсияи намунаҳо машварати иловагӣ бо мутахассисон гузаронида шуд.

Дар табобати беморони дорои ба ДТ-БС ҷанбаи калидӣ коркарди схемаи фардикунонидашудаи табобат мебошад, ки комбинатсияи камаш чаҳор ДЗС-ро дар бар мегирад, ки дар онҳо ҳассосият нисбат ба МБС боқӣ мондааст. Давомнокии умумии курси табобат аз 6 то 18 моҳ дар ду фаза мебошад: интенсивӣ ва дастгирикунанда.

Дар доираи муносибатҳои терапевтӣ ба муолиҷаи микобактериози шушҳо мо протоколҳои стандартишудаи антибиотикотерапияро амалӣ кардем, ки дар якҷоягӣ бо Ҷамъияти америкоии торакалӣ ва Ҷамъияти америкоии бемориҳои сироятӣ коркард шудаанд. Схемаи табобат на

камтар аз 3 препаратро дар бар гирифтааст, ки дар онҳо ҳассосият нисбат ба МБФС муайян карда шудааст.

Барои таҳлили маълумотҳо барномаи “Software Rstudio, version 4.3.2” истифода карда шуд. Бо назардошти вучуд надоштани тақсимкунии нобаробари маълумотҳо, бо мақсади таъмин кардани эътимодноӣ ва дурустии натиҷаҳо, усулҳои дахлдори оморӣ ба кор бурда шуданд.

Тақсимои тағйирёбанда бо истифода аз усулҳои визуалии функцияҳои skim (df) Rstudio, инчунин тестҳои оморӣ Шапиро-Уилк ва Колмогорова-Смирнова баҳогузорӣ карда шуд.

НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

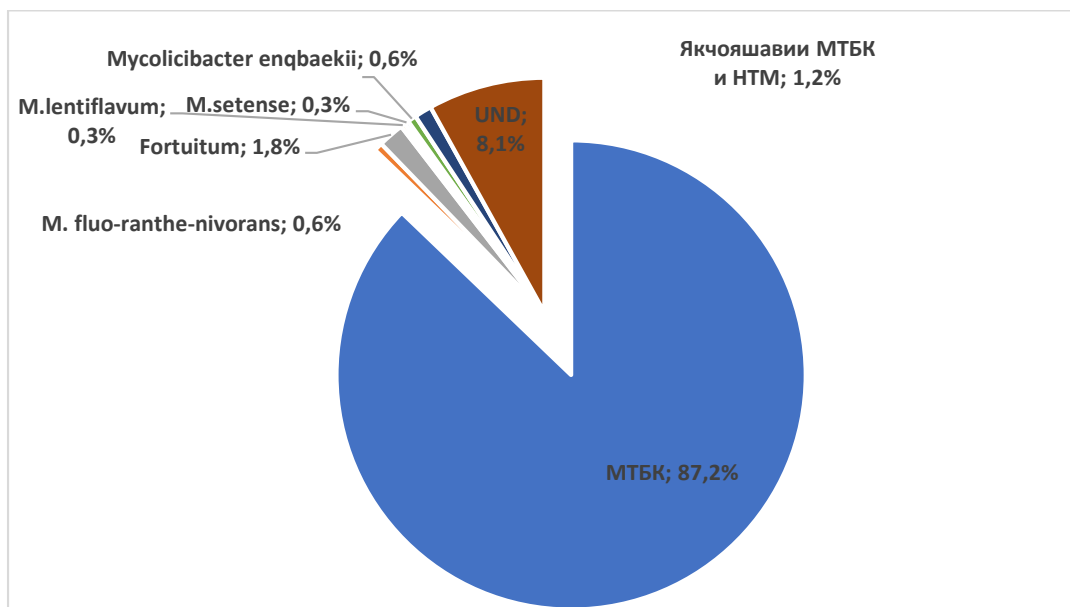
Натиҷаҳои идентификатсияи микобактерияҳо ва спектри ба доруҳо тобоварии онҳо тавассути истифодаи секвенатор. Мо натиҷаҳои секвенатсияи намунаҳои кишти 340 бемори мубтало ба БС-ро таҳлил кардем. Дар байни ин беморон мардҳо - 187 (55%, 95% интервали боварӣ (ИБ) - 49,8-60,2) ва занҳо – 153 (45%, 95% ИБ - 39,8-50,2) буданд. Медианаи синну сол - 39 солро ташкил дод, соли минималӣ - 2 сол, максималӣ - 85 сол, фосилаи байниквartilӣ (IQR) - 30 сол.

Ҳолатҳои бештар (79% ё 269 аз 340) ба гурӯҳи синнусолии 20–64-сола рост омад, аз онҳо дар ҷои аввал 25-34 сол (24,0%) меистод, баъди онҳо шахсони 35-44 сола ва 65-солаву аз он боло (14,7%) буданд, пас аз онҳо 45-54 –сола ва 55-64-сола (13,8% ва 13,6%) меистоданд.

Ҳангоми муқоиса кардани натиҷаҳои тестгузаронӣ барои МБС бо усулҳои L-J/MGIT ва секвенатсия ба мушоҳида расид, ки аз 301 натиҷаҳои мусбат, ки бо усули L-J/MGIT ба даст оварда шудааст, дар ҳамаи - 100%-и намунаҳо бо усули секвенатсия мавҷуд будани барангезандаи БС (МБС ва микобактерияҳои хатти номаълум) тасдиқ карда шуд. Ҳама 8 МБФС-и бо усули L-J/MGIT муайяншуда бо усули секвенатсия тасдиқ карда шуданд. Аз 25 намунае, ки барои МБС бо усули L-J/MGIT манфӣ буд, усули секвенатсия МБС дар 13 (52%), микобактерияҳои номаълум дар 10 (40%) ва МБФС дар 2 (8%) муайян карда шудааст, ки ин ҳам ҳассосияти

баладтари усули секвенатсияро таъкид мекунад. Ба ғайр аз ин, дар байни намунаҳои озмоишнамудаи бо усули L-J/MGIT, дар 2 намуна МБФС бо усули секвенатсия муайян карда шуд. Илова ба МБС-и ошкоршуда, дар байни намунаҳои мусбӣ (301) 4 сирояти омехтаи МБС ва МБФС бо роҳи секвенатсия муайян карда шуданд. Натиҷаҳои ҳисоб кардани арзиши - р аз рӯи усули Фишер $p < 0,0001$ робитаи устувори омории байни натиҷаҳои бадастомадаро нишон медиҳад.

Дар байни 12 мусбат ба МБФС дар ду ҳолат *Mycolici bacterium fluor-anthenivorans* муайян карда шуд, ки барои инсон патогени типӣ ба ҳисоб намеравад ва метавонад, ки дар одамони дорои системаи иммунии суст сироятро ба вучуд оварад. Ошкор намудани *M. Fortuitum* дар 6 бемор низ гувоҳи суст шудани системаи иммунии беморон ба шумор меравад. *M. Lentiflavum*, *M. Setense*, *Mycolicibacterenqbaekii*, *Mycolicibacterium* дар як ҳолатӣ муайян карда шуд (Расми 1).



Расми 1. – Муқоисаи натиҷаҳои мусбати Микобактерияҳои сил бо усулҳои GeneXpert ва секвенатсия

Манбаъ: бойгонии муаллиф

Мо ҳамчунин таҳлили мувофиқат кардан ва фарқ кардани спектри ҳассосият нисбат ба ДЗС-ро дар байни усули кишт дар муҳити саҳт Левенштейн-Йенсен (L-J/MGIT) ва секвенатсияро таҳлил кардем.

Муқоисаи натиҷаҳои ҳассосияти доруҳо бо усули ТХД (тести ҳассосияти доруҳо) (L-J / MGIT) ва секвенатсияи насли нав нишон дод, ки ҳиссаи намунаҳои дорои ҳассосияти пурра дар 129 нафар аз 131 ҳолат муайян карда шуд, ки ба 98,5%-и ҳамаи маълумотҳои таҳлилшуда мувофиқат мекунад, дар ин маврид 1,5%-и нишододҳо монорезистентӣ ҳастанд ($p < 0,0001$).

Тобоварӣ ба доруҳои сершумор, ки бо усули LJ/MGIT муайян карда шудааст, бо маълумотҳои секвенатсия то - 85% (49/58) мувофиқат кард, аз 58 намуна 5-то (9%) ҳассосияти пурра нишон доданд, 3 намуна шакли монорезистентӣ дошт (5%), 1 намуна полирезистентӣ буд (2%). Ҳамагӣ бо усули секвенатсия 62 намуна (24%) бо тобоварӣ ба доруҳои сершумор муайян карда шуданд, ки аз онҳо 79% (49 аз 62 ҳолат) бо санҷиши ҳассосияти доруворӣ бо усули фенотипӣ тасдиқ карда шуданд.

Муқоиса нишон дод, ки натиҷаҳои ҳамаи тестҳо нисбат ба ошкорсозии ҳассосият доштани штаммҳои барангезандаи БС ба рифампитсин дорои аҳамияти боэътимоди оморӣ ва вобастагии қавӣ аз натиҷаҳои тасдиққардаи тест ($p < 0.0001$) мебошад, ки тақрибан дар ҳамаи таҳқиқотҳо тасдиқ шудаанд. Усулҳои фенотипӣ дар - 94,6% (176 аз 186 намуна) штаммҳои ҳассосиятнокро ба рифампицин ва секвенатсия бошад ҳассосияти тасдиқшударо ба рифампицин дар - 86.5% (180 аз 208 намуна), ки бо усули GeneXpert муайян шуда буданд, тасдиқ кард ($p < 0.0001$).

Тобоварии рифампицин, ки аз ҷониби GeneXpert ошкор карда шуда буданд, дар 71% (44/62) намунаҳо бо усули фенотипӣ тасдиқ гашта, аммо 29% (18/62) намунаҳо бо усули L-J/MGIT ҳассосиятро ба рифампицин нишон доданд.

Муқоисаи усулҳои GeneXpert бо секвенатсиякунии геномӣ барои тобоварӣ ба рифампицин 77.8% (63/81) мувофиқатро нишон дод ва 22% (18 аз 81) намуна штаммҳои ба рифампицин ҳассосро нишон доданд ($p < 0.0001$).

Гузаронидани тести ҳассосияти доруҳо (ТХД) нисбат ба рифампитсин, ки бо усули GeneXpert натиҷаҳои номуайяни тобовариро нишон медиҳад, тобоварӣ ба рифампитсинро дар 37,5% (3/8) бо усули фенотипӣ ва 33,3% (3/9) бо усули секвенатсия нишон дод. Ҳамзамон, усули L-J/MGIT ҳассосияти рифампитсинро дар байни 63% (5/8), усули секвенатсия бошад - 55,6% (5/9) тасдиқ ва дар - 11% (1/9) ҳассосият номуайян ба рифампитсинро бо усули секвенатсия, дар намунаҳои ҳассосият бо рифампитсин номуайян, ки бо усули GeneXpert ошкор карда шудаанд, муайян кардааст.

Натиҷаҳо нишон доданд, ки муқоисаи ҳар се санҷишҳо (тестҳо) аз натиҷаҳои муайян кардани ҳассосият ва тобоварӣ байни ТХД-и бо усулҳои молекулярӣ ва фенотипӣ вобастагии кавӣ доранд ($p < 0,0001$).

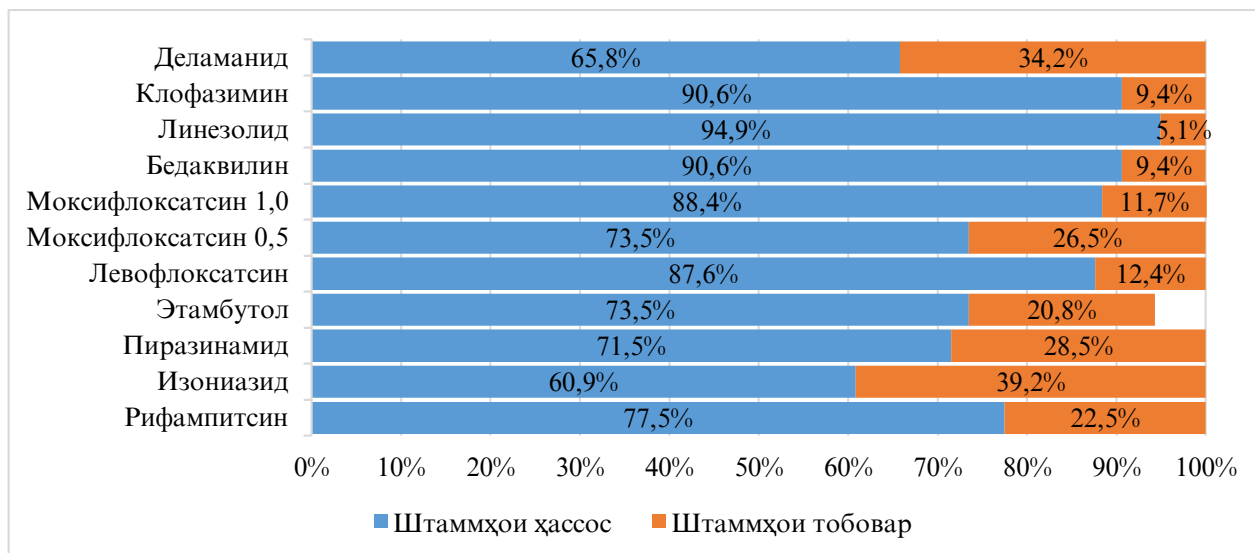
Аз 299 намуна, ки бо усули GeneXpert ва секвенатсия таҳқиқ шудаанд, усули секвенатсия дар 81 ҳолат штаммҳои ба рифампитсин тобовар (27,1%) ва дар 212 (71%) ҳолат ҳассосиятро ба рифампитсин муайян кард, ҳамчунин дар 6 (2%) намуна ҳассосият ба рифампитсин дар маводҳои таҳқиқшуда, муайян карда нашуд.

Хусусиятҳои муайянкардашуда аҳамияти бузурги клиникӣ доранд, зеро аз дуруст муайян кардани спектри ҳассосияти МБС нисбат ба ДЗС интиҳоби дурусти ДЗС дар схемаи химиотерапияи беморони сил ва мутаносибан самаранокии табобати онҳо, вобаста аст.

Спектри тобоварии штаммҳои *M.tuberculosis* ҳангоми санҷиши ҳассосияти доруҳо бо усули фенотипӣ бо истифода аз усули LJ/MGIT чунин буд: ба рифампитсин 23% (58/258), ба изониазид - 39% (101/258), деламанид - 34% (27/79), пиразинамид - 29% (71/249), моксифлоксатсин - 27% (27/102), этамбутол - 21% (53/255), левофлоксатсин - 12% (32/258), бедаквилин ва клофазимин - 9% (9/96) ҳар кадоме, линезолид - 5% (5/98) буд.

Ҳиссаи штаммҳои ҳассос ба *M.tuberculosis* ҳангоми санҷиши ҳассосияти доруҳо бо усули фенотипӣ бо истифода аз усули LJ/MGIT

чунин буд: ба рифампитсин - 77% (200/258), изониазид - 61% (157/258), деламанид - 66% (52/79), пиразинамид - 71% (178/249), моксифлоксатсин - 73% (75/102), этамбутол - 79% (202/255), левофлоксатсин - 88% (226/258), бедаквилин - 91% (87/96), клофазимин - 91% (87/96), линезолид - 95% (93/98) (Расми 2).



Расми 2 – Натиҷаҳои тест ба тобоварии доруҳо бо усули LJ/MGIT

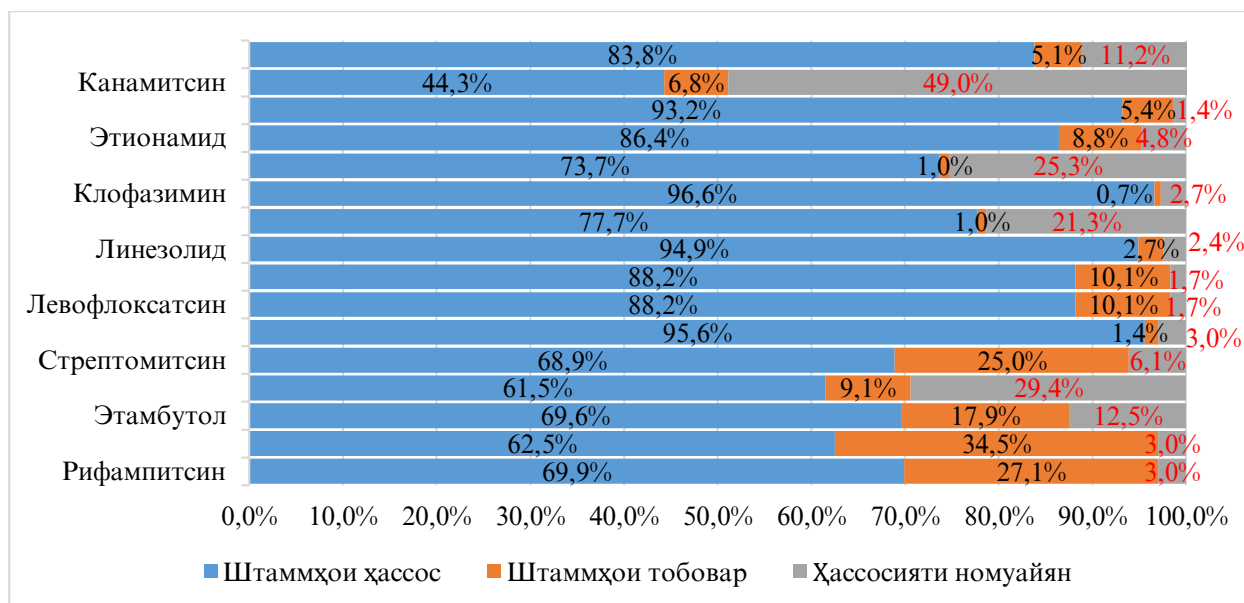
Манбаъ: бойгонии муаллиф

Ҳиссаи штаммҳои тобовар ба рифампитсин бо усули GeneXpert - 26,1% (77/294), ҳассос – 69,7% (205/294), номуайян - 3,7% (11/294) буд.

Натиҷаҳои тест ба ҳассосияти доруҳо бо усули секвенатсия нишон доданд, ки дар байни тестшудаҳо ҳиссаи штаммҳои тобовар нисбат ба изониазид 35% (102/296) буд, баъди он рифампитсин - 27% (81/296), стрептомитсин - 25% (74/296), этамбутол - 18% (53/296), левофлоксатсин - 10% (30/296), моксифлоксатсин - 10% (30/296), пиразинамид - 9% (27/296), этионамид - 9% (26/295), канамитсин - 7% (20/296), амикатсин - 5% (16/296), капреомитсин - 5% (15/296), линезолид - 3% (8/296), бедаквилин - 1,4% (4/296) мебошанд. Рӯйхатро делаганид - 1% (3/296), клофазимин - 1% (2/296), претоманид - 1% (3/296) ҷамъбаст мекунанд.

Бояд қайд кард, дастгоҳи нави муосири секвенатор спектри ҳассосият доштан ба доруҳоро нисбат ба ҳама ДЗС муайян мекунад ва хатти штаммҳои микобактерияро дар давоми 5 соат ҷудо мекунад. Дар

ҳоле ки усули L-J/MGIT муайян кардани спектри ҳассосиятро ба ҳисоби миёна на камтар аз 2-4 моҳ вобаста аз рушди кишти МБС нисбат ба ҳама ДЗС муайян мекунад. Дигар усулҳои ТХД чунин бартариро надоранд (расми 3).



Расми 3. - Натиҷаҳои тест ба тобоварии доруҳо, ки бо усули секвенатсия муайян карда шудаанд

Манбаъ: бойгонии муаллиф

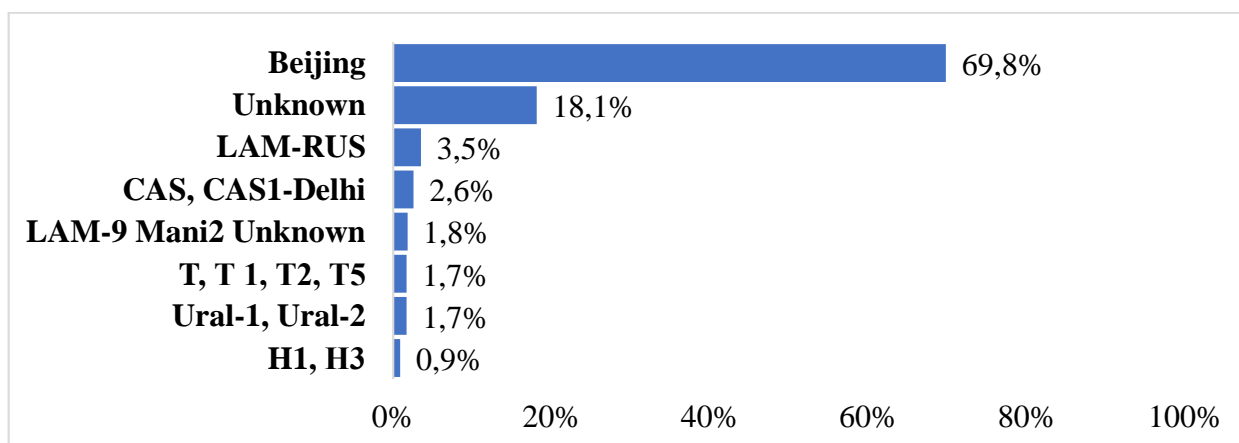
Спектри тобоварӣ нисбат ба доруи асосии зиддисилӣ ба рифампитсин ва шакли ба доруҳои сершумор тобовар дар беморони нав ва такроран гирифтورشуда аз ҷиҳати омӯрӣ барои ҳамаи се намуди ТХД хеле фарқ мекард (GeneXpert: $p < 0.001$, LJ/MGIT: $p = 0.0027$, секвенатсия: $p < 0.0001$).

Ҳамин тавр, усули секвенатсияи геномӣ усули нисбатан ҳассостарин (98,4%) ва мушаххас (99,9%) барои муайян кардани намудҳои микобактерияҳо ва спектри тобоварии онҳо нисбат ба доруҳои зиддисилӣ дар муқоиса аз усулҳои молекулярӣ-генетикӣ, ба монанди экспресс-усули картриҷии GeneXpert ва MGIT, инчунин бо усули фенотипӣ дар мӯяи саҳти Левенштейн-Йенсен ба шумор меравад.

Натиҷаҳои идентификатсияи штаммҳои микобактерияҳо бо истифода аз секвенатор. Дар марҳалаи навбатии таҳқиқот мо таҳқиқоти 340 штаммҳои МБС-ро гузаронидем, ки муайян кард, ки хатти нисбатан паҳншуда – Beijing (50.8%) мебошад, ки баъди он хати шинохтанашуда (28.4%) меистад, баъди ин хатҳои Ural-2 (4.6%), хати T1 (3.7%), H1 ва Ural-1 (2,1%), хати CAS1-Delhi (1,8%), LAM-RUS (1.7%), CAS (1,2%), LAM-9, T ва T3-OSA (0,6% ҳар кадом), яқояшавии Beijing-CAS1-Delhi, инчунин LAM-9, Mani2, Unknown ва дигар хатҳо (бо 0,3% ҳар кадом) меоянд.

Бо вуҷуди ин маълумотҳои бадастовардаи мо бори нахуст дар 5 соли охир спектри сполиготипҳои штаммҳои МБС-ро дар Тоҷикистон мекушоянд, вобаста аз он ки сполиготипизатсияи штаммҳои МБС бори нахуст дар ҚТ манусбияти онҳоро ба оилаи Beijing, Ural, CAS, LAM, H, T ва X муайян намуд, аҳамияти бузурги илмиву назариявӣ доранд.

Омӯзиши штаммҳо вобаста аз спектри тобоварии онҳо нишон медиҳад, ки дар байни штаммҳои тобовар (81), ба хатти Beijing -69,8% барои ҳамаи спектри тобоварӣ рост меояд ва – 80,2% барои рифампитсин-тобовар (65 аз 81), дар байни хатҳои номуайян (Номәълум) - 18,1%, штаммҳои LAM - насли RUS дар 3,5%, хатҳои CAS, CAS1- Деҳлӣ - 2,6-8%, хатҳои LAM2, 9% маълум, хатҳои T, T1, T2, T5, Урал-1, Урал-2 — 1,7 фоиз ва H1, H3 — 0,9 % (Расми 4).



Расми 4. – Ҳама гуна тобоварии штаммҳои сполиготипизатсияшудаи Микобактерияҳои сил

Манбаъ: бойгонии муаллиф

Дар чараёни марҳалаи навбатии корҳои иҷрошуда мо бо усули секвенатсия муайян кардани басомади тобоварии якҷоя ба доруи асосии зиддисилӣ — рифампитсин ва 11 доруи дигари зиддисилиро истифода намудем, ки бештар аз ҳама дар табобати беморони дорои тобоварӣ ба доруҳои зидди бемории сил (ДУ-БС) ба кор бурда мешаванд. Бояд гуфт, ки аз 340 намунаи балғам, ки мо муоина кардем, 81-тои он (24%) ба доруи асосии зидди силӣ, рифампитсин бидуни ва ё якҷоя бо дигар доруҳои зидди силӣ тобоварӣ нишон доданд. Дар 259 намунаи боқимонда (76%), тобоварии МБС ба доруҳои зиддисилӣ низ гуногун буд, аммо бидуни омезиши тобоварӣ ба рифампитсин.

Дараҷаи баланди тобоварии омехта пурзӯр намудани чораҳои мубориза бар зидди эпидемикиро аз истифодаи доруҳои зиддисилӣ талаб мекунад. Ҳолатҳои пеш аз тобоварии васеъ ба доруҳо (пеш аз БС-ВТ) дар ин таҳлил 38 ҳолатро муайян кард; ҳолатҳои бемории сили ба доруҳои васеъ тобовар (БС-ВТ) 16 адад. Аз 81 ҳолати тобовар ба рифампитсин ҳолатҳои пеш аз БС-ВТ -15 (18,5%), БС-ВТ - 9 (11%)-ро ташкил доданд.

Ҳамин тариқ, истифодабарӣ аз секвенатсия инчунин имкон медиҳад, ки ҳамзамон маҷмӯи тобоварии доруҳо ба доруҳои гуногуни зиддисилӣ дақиқтар муайян карда шавад, ки ин имкон медиҳад, ки реҷаи самараноки табобати беморони гирифтори сил бо роҳи хориҷ кардани доруҳои зидди силӣ аз реҷаи кимиётерапевтӣ, ки МБС тобовариаш ба он инкишоф додааст, интиҳоб карда шавад.

Натиҷаҳои идентификатсияи микобактерияҳои ғайрисилӣ ва спектри ба дору тобоварии онҳо бо истифода аз усули секвенатсия. Ҳама натиҷаҳои мушаххаси геномии МБФС дар заминаи маълумоти клиникӣ ва рентгении бемор тафсир карда шуданд, то муайян кунанд, ки оё бемор воқеан МБ шуш дорад. Дар маҷмӯъ 340 намунаи кишт коркард карда шуд, ки дар соли 2023 бойгонӣ ва ташхис карда шудаанд, ки дар 12-тои он оилаҳои МБФС ва дар 4 ҳолат омезиши сироятҳо аз оилаҳои МБФС ва МБС ошкор шудааст.

Агар МБФС дар ду ё зиёда намунаҳои клиникӣ ва/ё дар мавҷудияти аломатҳои хоси клиникӣ ва рентгенологӣ ошкор карда шуда бошад, ба беморон МБ шуш ташхис карда шуд. Муайян кардани МБФС танҳо дар як намуна ва/ё набудани аломатҳои клиникӣ ва рентгенологии микобактериози шушҳо, ошкор кардани патоген аз сабаби колонизатсия ё олудашавӣ бо МБФС спорадикӣ ҳисобида мешуд.

Ба сифати гурӯҳи муқоисавӣ мо таҳқиқоти ҳамон параметрҳоро дар 12 бемори дорои БС шушҳо таҳқиқ кардем, ки бо усули молекулярӣ-генетикӣ тасдиқ шудаанд.

Симптоматикаи клиникӣ ҳангоми микобактериоз ва сили шушҳо монандиро нишон дод, ки ин ташхиси тафриқии ин патологияҳоро душвор месозад. Таҳлил нишон дод, ки дар зиёд аз 90% -и беморони таҳқиқшуда новобаста аз шаклҳои нозологӣ чунин аломатҳо, ба монанди сулфаи тобовар, ҳароратбаландии фебрилӣ, сустии возеҳ, шабона арақ кардан ва хеле кам шудани вазни бадан ба мушоҳида мерасад.

Дар байни бемороне, ки таҳқиқотро бо мақсади тасдиқ кардани ташхиси МБ шушҳо гузаштаанд, ҳамашон бактерияхориҷкуниро нишон доданд, дар ҳоле ки чунин нишондиханда дар одамони гирифтори сили шушҳо 83,3%-ро ташкил дод. Яъне мавҷуд будани микобактерияҳои ба туруши тобовар бо таҳқиқи микроскопӣ дар аксари мутлақи ҳарду гурӯҳ тасдиқ шуда буд, аммо статуси бактерияхориҷкунии пурра саҳеҳан дар вақти МБ шушҳо бештар ба мушоҳида расид. Фарқияти аз ҷиҳати омӯри муҳими байни ду шакли нозологӣ ҳангоми муқоиса кардани тағйироти патоморфологӣ низ ба мушоҳида расиданд. Ҳамин тариқ, ихроҷи бактерияҳо дар 75,0% ҳолатҳои МБ ва 62,5% ҳолатҳои БС муайян карда шудааст, тағйироти фокусӣ дар бофтаи шуш ба 6,25% ҳолатҳои МБ хос буд, дар ҳоле ки дар байни беморони сил чунин патология танҳо дар 25,0% ба қайд гирифта шудааст. Тамоюли шабеҳ барои бронхоэктазҳо мушоҳида шудааст: мавҷудияти он дар - 25,0% беморони микобактериоз муқаррар карда шудааст ва дар беморони гирифтори сил вучуд надошт.

Дар муқоиса бо ин маълумотҳо, дар гурӯҳи беморони гирифтори сили шуш тағйироти инфилтратӣ дар бофтаи шуш бартарӣ доштанд: дар - 50% беморони сил (дар муқоиса бо 56,3% бо МБ шушҳо) инфилтратҳо, тағйироти кавернозӣ дар 56,3% бо БС ва 43,8% дар МБ, инчунин тағйироти фиброзию кавернозӣ дар - 18,8% ҳолатҳои гирифтори сил ва - 6,25% бо МБ муайян карда шудаанд. Инчунин як ҳолати БС-и устухон бо МБ -6,25% ошкор карда шуд.

Ҳамин тариқ, дар соли 2023, дар озмоишгоҳи миллии референсии МД "Маркази миллии бемориҳои сил, шуш ва ҷарроҳии қафаси сина" 12 ҳолати кишти мусбат бо МБФС муайян гашт, ки - 3,53% аз шумораи умумии киштҳои ҷудошудаи микобактерияҳоро ташкил медиҳад. Инчунин, дар 4 маврид омезиши бемории сил ва МБФС ошкор карда шуда, дар маҷмӯъ 16 ҳолати МБФС ошкор карда шуд, ки ин - 4,71% аз шумораи умумии намунаҳои ташхисшударо ташкил медиҳад.

Натиҷаҳои идентификатсияи намудии штаммҳои азнавкиштшудаи МБФС чунин манзараро нишон доданд: аксаран *M. fortuitum* - 50,0%, аз он ҷумла *M. fortuitum* дар шакли соф - 37,5% ва омезиши *M. fortuitum* + МБС - 12,5%, *M.fluoranthenvorans* -25%, аз он ҷумла дар шакли холис - 12,5% ва комбинатсияи *M.fluoranthenvorans* + МБС - 12,5%, инчунин як ҳолати *M. lentiflavum*, *M. Mycolicibacterium enqbaekii*, *M.setense* ва *Mycolicibacterium*, ки ҳар кадом - 6% -ро ташкил медиҳанд.

Муқоисаи комплекси беморони дорои МБ ва сили шушҳо, ки таҳлили клиникӣ-рентгенологии маълумотҳо, хусусиятҳои иҷтимоӣ ва параметрҳои молекулярӣ-генетикиро дар бар гирифтааст, муайян намуд, ки якҷояшавии ҷараёни ин бемориҳо тақрибан дар -2%-и ҳолатҳо дида мешавад.

Қолиби таваҷҷуҳ аст, ки дар байни шахсони дорои микобактериози шушҳо занҳои синну соли 55-69-сола бартарӣ доштанд, ҳол он ки барои сили шушҳо тамоюли баръакси демографӣ хос буд - бисёрии беморонро мардҳои синну соли 25-34-сола ташкил мекарданд. Ғайр аз ин, маълум

шуд, ки ҳам микобактериоз ва ҳам сили шушҳо бештар дар коргарони соҳаи маишӣ ташхис карда мешавад, ки ин эҳтимол, аз зиёдтар рӯ ба рӯ шудани онҳо бо шароити ноговори экологӣ вобаста бошад. Ҳама МБФС-ҳои ошкор кардашуда доир ба дору тобоварӣ аз тест гузаштанд.

Дар ин ҳолат, спектри санҷиши ҳассосияти доруҳо аз намуди МБФС мувофиқи тавсияҳои Ҷамъияти торакалии Амрико ва Ҷамъияти бемориҳои сироятии Амрико оид ба санҷиши ҳассосияти маводи доругӣ вобаста буд. Бояд гуфт, ки ҳамаи МБФС-ҳои муайяншуда ба баъзе доруҳои зиддисилии қатори якум ва дуюм тобовар буданд.

Ҳамин тавр, усули нави идентификатсияи барангезандаҳо бо истифода аз усули секвенатсия имконият медиҳад, ки намудҳои нави барои Тоҷикистон нодири МБФС верификатсия карда шаванд, ин барои дақиқтар гузоштани ташхиси клиники МБ шушҳо асос мешавад, ки новобаста аз монандии клиникӣ-рентгенологӣ бо БС шушҳо, равишҳои гуногуни табобатӣ доранд.

Табобати беморони шаклҳои сили ба дору тобовари шушҳо ва микобактериози шушҳо. Тавре ки мо дар боло ишора кардем, аз 340 намунаҳои маводи биологии аз тарафи мо таҳқиқшуда дар 299 намуна бо усули секвенатсия МБС (87,9%) верификатсия шуд, дар 81 (24%) намуна тобоварӣ дар муқобили ДЗС қатори якум – рифампитсин дар якҷоягӣ бо дигар ДЗС, дар 259 намунаи боқимонда ҳассосияти доругии МБС ба ДЗС тобоварӣ ба дигар ДЗС ба истиснои дар якҷоягӣ бо рифампитсинро нишон дод.

Мо бо мақсади табобат речаи инфиродии табобатро бо на камтар аз 4 ДЗС интихоб намудем, ки нисбат ба онҳо ҳассосияти МБС нигоҳ дошта шудааст. Принсипи чудо кардани беморон ба речаи дахлдори табобат дар натиҷаҳои тестҳои гено-молекулярӣ бо назардошти ҳассоснокӣ ба доруҳо асос ёфтааст. Омилҳои, ки интихоби речаи муолиҷаро муайян мекунанд, профили ҳассосият ба доруҳо, синну сол, дараҷаи паҳншавии бемории сил

дар шуш ва ҷойгиршавии бемории силро дар узвҳои ғайришушӣ дар бар мегиранд.

Меъёри натиҷаи табобат «Шифо ёфт» барои беморони дорои шакли ба доруҳо тобовари бемории сил, ки ба таври бактериологӣ тасдиқ шудааст, мавҷуд будани на камтар аз ду натиҷаҳои манфии пай дар пайи микроскопияи молишак, инчунин ҳадди ақал 2 натиҷаи манфии кишти балғам аст, ки бо фосилаи на камтар аз 30 шабонарӯз дар давраи дастгирикунандаи химиотерапия иҷро карда шудаанд. Баъди хатми тамоми курси табobati зиддимикробӣ, мо бо назардошти ҳам аломатҳои клиникӣ ва рентгенологӣ ва ҳам натиҷаҳои таҳқиқоти бактериоскопиви бактериологӣ баҳодиҳии комплекси самаранокиро гузаронидем.

Дар гурӯҳи яқум 81 бемор речаи табobati БС-ДСТ, дар гурӯҳи дуюм -259 бемор речаи табобатро вобаста аз спектри ҳассоснокӣ ба доруҳо қабул кардаанд, ки ба ду зергурӯҳ ҷудо карда шуданд: 247 бемори дорои БС-ДҲ ва 12 бемори дорои МБҲС.

Табobati бомуваффақияти беморони дорои БС-ДСТ дар 86,4% муайян карда шуд, дар беморони дорои шакли ҳассоси БС -дар 89,2%, дар беморони дорои МБҲС - дар 91,7%, ки ин аз самаранокии олии табобат дарак медиҳад.

Дар рафти муоинаи динамикии 340 бемор, муяссар шуд, ки самаранокии баланди табобат дар ҳамаи се гурӯҳи ҷудокардашудаи таҳқиқшаванда ба даст оварда шавад. Истифодаи технологияи секвенатсияи геномии микобактерияҳо имконият дод, ки дақиқии ташхис ва фардикунонии тактикаи табобат баланд бардошта шавад ва ин барои оптимизатсияи натиҷаҳои табобат дар давраи баррасишаванда мусоидат намуд.

ХУЛОСАҲО

1. Ворид намудани усули секвенатсияи геномӣ дар фаъолияти амалии хадамоти силшиносӣ аҳамияти бузурги клиникӣ дорад, зеро аз сари вақт муайян кардани штаммҳои микобактерияҳо ва спектри ҳассосияти онҳо

нисбат ба доруҳо (дар давоми 5 соат дар муқоиса аз 2–4 моҳ бо усули LJ/MGIT) интихоб кардани доруҳо дар речаи химиотерапияи беморони гирифтори бемории сил бо риоя кардани принципи тибби исботшуда ва мувофиқи самаранокии таъоботи онҳо вобаста аст [5-М, 6-М, 7-М, 9-М, 10-М, 11-М, 12-М, 14-М].

2. Усули секвенатсияи геномӣ дар муқоиса аз усулҳои молекулярӣ-генетикӣ, ба монанди Gene Xpert, MGIT ва кишт дар муҳити Левенштейн-Йенсен хеле ҳассос (98,4%) ва хеле мушаххас (99,9%) ба ҳисоб меравад. Фарқияти ба ҳадди максималӣ эътимодноки спектри дорутобоварӣ ҳангоми гузаронидани секвенатсия (27,0%) (GeneXpert: $p < 0.001$, LJ/MGIT: $p = 0.0027$, секвенирование: $p < 0.0001$), баъдан ҳангоми GeneXpert (26,1%) ва кишт дар муҳити саҳти Левенштейн-Йенсен (23,0%) муайян карда шуд, дар ин маврид миқдори минималии натиҷаҳои манфӣ дар вақти ба кор бурдани усули секвенатсия муайян карда шуд (7,2%), нисбат ба ҳангоми истифода кардани усули GeneXpert (12%) ва кишт дар муҳити саҳти Левенштейн-Йенсен (20,7%) [5-М, 6-М, 7-М, 9-М, 10-М, 11-М, 12-М, 14-М, 18-М].

3. Сполиготипҳои штаммҳои МБС дар Тоҷикистон рамзкушоӣ карда шуданд: мансубияти онҳо ба оилаи Beijing (50,8%) муайян карда шуд, ки баъди он хати номуайян меояд (28,4%), пас аз ин хати Ural-2 (6,7%), хати T ва T₁₋₅ (4,9%), H1 (2,1%), хати CAS1-Delhi (1,8%), LAM-RUS (1,7%), CAS (1,2%), LAM-9, OSA (0,6%), омехтагии Beijing- CAS1-Delhi, ҳамчунин LAM-9 Mani 2- хати номуайян (бо 0,3% ҳар кадом). Маълумотҳои ба даст овардаи мо, ба таъсири муҳочират ба паҳншавиҳои гуногуни штаммҳои барангезандаҳои бемории сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон аз дигар кишварҳо ва минтақаҳо ишорат мекунанд. Муайян карда шуд, ки дар байни ҳамаи штаммҳои тобовар (81), ба хати Beijing 69,8% -и ҳамаи спектри тобоварӣ рост меояд (дар таҳқиқоти қаблӣ дар соли 2017 ин рақам 75,0%) ва 80,2% барои рифампитсин-тобоварӣ [5-М].

4. Дар намунаҳои балғамҳои беморони ба БС гумонбаршуда 12 намуди микобактерияҳои ғайрисилӣ (3,53% ҳолат) ошкор карда шуд ва дар 4

ҳолат 4 сирояти омехтаи МБС ва МБФС муайян карда шуданд, ҳамин тариқ, дар маҷмӯъ 16 ҳолати МБФС, ки 4,71%, боқимонда 95,3% МБС [6-М, 7-М].

5. Ба шарофати ташхиси саривактӣ ва верификатсияи дурусти ташхис бо истифода аз усули нави геномии секвенатсия, самаранокии табобат дар ҳамаи гурӯҳҳои муоинашаванда ба ҳадди максимум расид ва дар беморони дорои БС-ДСТ - 86,4%, дар беморони дорои БС ҳассос – 89,2% ва дар беморони дорои МБ шушҳо - 91,7% -ро ташкил дод [1-М, 2-М, 3-М, 4-М, 7-М, 8-М, 9-М, 13-М, 14-М, 15-М, 16-М, 17-М].

ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

1. Барои самаранокии табobati беморони гирифтори БС-ро ба даст овардан, сари вақт муайян кардани мансубияти барангезандаи беморӣ ба оилаи микобактерияҳо, муайян кардани спектри ҳассосияти онҳо ба доруҳо ва дар асоси онҳо дуруст интихоб кардани режими химиотерапия муҳим аст. Вобаста аз ин, татбиқ намудани секвенатсияи геномӣ масъалаи муҳими фтизиопулмонологияро дар бобати муайян кардани мансубият ба оилаи микобактерияҳо ва идентификатсияи дурусти спектри дорутобоварии МБС ба ДЗС –ро ҳаллу ҷасл мекунад. Масъалаи дигари муҳими фтизиопульмонология дуруст муайян кардани навъҳои микобактерияҳо мебошад, ки усули секвенатсия барои онҳо ҳассосият ва мушаххасии баланд дорад.
2. Проблемаҳои дар боло зикршудаи идентификатсияи дурусти намуд ва спектри тобоварии микобактерияҳоро мумкин аст бо роҳи истифода кардани усули нави секвенатсияи геномӣ ҳаллу ҷасл намуд, ки дар пойгоҳи Озмоишгоҳи миллии Референсӣ дар заминаи МД “Маркизи миллии бемории сил, шуш ва чарроҳии қафаси сина” ба роҳ монда шудааст.
3. Маълумоти пурраро дар бораи истифода намудани усули мазкур аз дастури таълимӣ-методии «Дастури миллии оид ба идора кардани

бемории сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон», ки бо фармоиши ВТ ва ҲИА
ҚТ аз 17.10.2024., №704 дастрас намудан мумкин аст.

Руйхати адабиёти истифодашуда (манбаъҳо)

1. Закономерности эпидемического процесса по туберкулёзу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Таджикистан [Текст] / О.И. Бобоходжаев [и др.] // Научно-медицинский журнал «Симург». – 2019. - №2. - С. 110-115.
2. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в 2019 году // Ежегодный стат. сборник МЗ и СЗН РТ. Душанбе. - 2022. - С.100-148.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. - Geneva: WHO. - 2024. – 69 p.

ИНТИШОРОТ ОИД БА МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда

- [1-М] Пирмахмадзода, Б.П. Бремя туберкулеза и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в г. Душанбе [Текст] / Б.П. Пирмахмадзода, З.Х. Тиллоева, Х. С. Шарифзода // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2021. – № 2. - Т. 99. – С. 40-44.
- [2-М] Пирмахмадзода, Б.П. Актуальность применения ототоксических аминогликозидов в практике фтизиатрии [Текст] / М.Г. Урунбаева, М.И. Махмудназаров, А.Б. Сангинов, Б.П. Пирмахмадзода // Медицинский вестник национальной академии наук Таджикистана. - 2021. - №39. – Т. 3. – С. 104-111.
- [3-М] Пирмахмадзода, Б.П. Эпидемиологический надзор за туберкулёзом в г. Душанбе: пути совершенствования [Текст] / А.А. Сиджотхонов, З.Х. Тиллоева, Н.Дж. Джафаров, Б.П. Пирмахмадзода // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. - № 3. – Т. 100. – С. 33-38.
- [4-М] Пирмахмадзода, Б.П. Оценка информативности отчетной формы по туберкулёзу в Республике Таджикистан [Текст] / З.Х. Тиллоева, Б.П. Пирмахмадзода, А.Х. Махмадов, К.Р. Сафаров // Здравоохранение Таджикистана. - 2022. - №2 (355). – С. 87-92.

[5-М] Пирмахмадзода, Б.П. Секвенирование генома микобактерий туберкулеза [Текст] / Доклады Национальной академии наук Таджикистана. - 2023. - № 9-10. - Т. 66. – С. 615-620.

[6-М] Пирмахмадзода, Б.П. Состояние проблемы и идентификация нетуберкулезных микобактерий у лиц с туберкулезом легких [Текст] / Б.П. Пирмахмадзода, О.И. Бобоходжаев // Симург. – 2024. - №22(2). – С. 126-133.

[7-М] Пирмахмадзода, Б.П. Эффективность диагностики и лечения нетуберкулезных микобактериозов легких в Республике Таджикистан [Текст] / О.И. Бобоходжаев, Б.П. Пирмахмадзода, Ф.Р. Шарипов, Х.Х. Киёмиддинов // Вестник ЦНИИТ. – 2024. - №2(27). – Т.8. – С. 26-36.

[8-М] Пирмахмадзода, Б.П. Вирусные гепатиты В и С у больных легочным туберкулёзом [Текст] / З. Тиллоева, С. Азимова, А. Раджабзода, Б. Пирмахмадзода // Проблемы гастроэнтерологии. - 2019. - №2. – С. 13-16.

[9-М] Пирмахмадзода, Б.П. Закономерности эпидемического процесса и эффективность лечения больных туберкулезом с разными спектрами лекарственной устойчивости в Республике Таджикистан [Текст] / О. И. Бобоходжаев, Б.П. Пирмахмадзода, У.Ю. Сироджидинова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. - № 2. – Т. 101. - С.73-79.

Мақола ва фишурдаҳои илмӣ дар дигар нашрияҳои илмӣ нашршуда

[10-М] Pirmahmadzoda, B.P. Treatment success using novel and adapted treatment regimens in registered DR-TB children in Dushanbe, Tajikistan, 2013-2019 [Text] / B. Pirmahmadzoda, K. Hann, K. Akopyan, Z. Tilloeva // J. Infect. Dev. Ctries. – 2021. - № 15(9.1). – pp. 7S-16S. doi:10.3855/jidc.14798.

[11-М] Пирмахмадзода, Б.П. Эффективность внедрения методов диагностики нетуберкулёзных микобактериозов легких в Республике Таджикистан [Текст] / Ф.Р. Шарипов, Б.П. Пирмахмадзода, О. Кабиров // 10-й Региональный симпозиум по вопросам лечения туберкулёза в Восточной Европе и Центральной Азии “Научный прорыв: решение

проблемы лекарственно-устойчивого туберкулёза в наших руках”. - 2023. - С. 90-93.

[12-M] Pirmahmadzoda, B.P. Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex Using the Xpert MTB/RIF Ultra Assay on the Stool of Pediatric Patients in Dushanbe, Tajikistan [Text] / Michael L. Rekart [et al.] // [www.http: journals.asm.org/journal/spectrum](http://www.journals.asm.org/journal/spectrum) on 10 January 2023 by 109.75.53.222. - 2023.

[13-M] Pirmahmadzoda, B.P. A case report of a child with probable drug resistant tuberculous pericarditis with a review of challenges involved in diagnosis, treatment and follow up of children with DR-TB pericarditis [Text] / A. Swaminathan, P. du Cros, J. Achar, B. Pirmahmadzoda // BMC Infectious Diseases. - 2020. - №20. – p. 298.

[14-M] Pirmahmadzoda, B.P. Tuberculosis in key populations in Tajikistan – a snapshot in 2017 [Text] / Zulfiya Tilloeva, Seda Aghabekyan, Karapet Davtyan, Bobojon Pirmahmadzoda, [et al.] // The journal of Infection Developing Countries. – 2020. – pp.11952. [www.http: ArticleText-118511-1-10-20201123](http://www.ArticleText-118511-1-10-20201123).

[15-M] Pirmahmadzoda, B.P. Excellent treatment outcomes amongst children with drug-resistant tuberculosis: a cohort study from Tajikistan [Text] / J. Achar, J. Kliescikova, B. Pirmahmadzoda // 50-th World Conference on Lung Health of the International Union Against // Tuberculosis and Lung Disease (The Union). – 2019. - p.262.

[16-M] Pirmahmadzoda, B.P. Family directly observed therapy for children with drug resistant TB [Text] / Michael L. Rekart [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2022. - 26(8). - pp. 792–794.

[17-M] Пирмахмадзода, Б.П. Туберкулез и COVID-19 в г.Душанбе: полученные уроки и возможные последствия [Текст] / Б.П. Пирмахмадзода, З.Х. Тиллоева, С.М. Одинаева // В материалах научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». - 2020. - С. 145-146.

[18-M] Пирмахмадзода, Б. П. Особенности распространения детского

туберкулёза в Душанбе: Обзор данных 2018-2024 [Текст] / О. Одинаева, Б.П. Пирмахмадзода, С.Р. Наимов // В материалах научно-практической конференции, XX (юбилейная) научно–практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием, посвященная годам развития цифровой экономики и инновации 2025-2030 «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке: инновационные подходы». - 2025. - Т.1. – С. 400.

Феҳристи ихтисораҳо, аломатҳои шартӣ

БМОШ	Бемории музмини обструктивии шушҳо
БС	бемории сил
БС-ВТ	Бемории сили ба доруҳои васеъ тобовар
БС-ДСТ	бемории сили ба доруҳои сершумор тобовар
БС-ДҲ	бемории сили ба дору ҳассос
ВНМО	вируси норасоии масунияти одам
ВТваҲИА	Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳоли
ДЗС	Доруҳои зиддисилӣ
БС-ДТ	бемории сили шакли ба доруҳо тобовар
КММТ	Комиссияи марказии машваратии табибон
МБ	микобактериозии шушҳо
МБҒС	микобактерияҳои ғайрисилӣ
МБАҒС	микобактерияҳои атипӣ ғайрисилӣ
МБС	микобактерияи бемории сил
ОМР	Озмоишгоҳи миллии референсӣ
ТҲД	тести ҳассосият ба доруҳо
ТУТ	Ташкилоти умумичаҳонии тандурустӣ
ҚТ	Ҷумҳурии Тоҷикистон
GeneXpert	Таҳлили Xpert® ба МБТ/RIF
MGIT	муҳити моеъи ғизоӣ

АННОТАЦИЯ

Пирмахмадзода Бободжона Пирмахмада

«Клинические аспекты внедрения геномной идентификации микобактерий туберкулёза в Республике Таджикистан (клинико-лабораторное исследование)»

Ключевые слова: туберкулёз, геномное секвенирование, *Mycobacterium tuberculosis*, нетуберкулёзные микобактерии, диагностика, лечение.

Цель работы: провести научное обоснование эффективности внедрения нового метода геномной идентификации *M. tuberculosis* и НТМБ, а также идентификации спектра их лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам в Республике Таджикистан.

Методы исследования: в работе применялись кросс-секционные и когортные исследования, включавшие анализ 340 образцов больных туберкулезом (ТБ) и подозрением на МБ лёгких. Для лабораторной диагностики использовались культуральные методы, молекулярно-генетические тесты, а также метод полного геномного секвенирования. Выполнено сполиготипирование штаммов *M. tuberculosis*, анализ их лекарственной устойчивости к лекарственным препаратам, идентификация возбудителя.

Полученные результаты и их новизна. Комплексная идентификация *M. tuberculosis* и НТМБ методом секвенирования, что позволило выявить широкий спектр штаммов, включая линию Beijing (50,8% всех случаев). Установлена высокая чувствительность (98,4%) и специфичность (99,9%) метода секвенирования по сравнению с традиционными методами диагностики (GeneXpert, L-J/MGIT). В 3,53% образцов выявлены НТМБ, в том числе *M. Fortuitum*, *M. Fluoranthenivorans*, *M. lentiflavum*, *Mycobacterium enqaekii*, *M. setens*. Внедрение метода секвенирования повысило эффективность лечения больных: до 89,2% - у больных с ЛЧ-ТБ, до 86,4% - у пациентов с ЛУ-ТБ и до 91,7% - у больных с МБ лёгких.

Рекомендации по использованию результатов: рекомендуется применять метод геномного секвенирования в работе противотуберкулёзных лабораторий для ускоренной диагностики и подбора схем лечения.

Область применения. Фтизиатрия.

АННОТАТСИЯИ

Пирмаҳмадзода Бобочон Пирмаҳмад

«Ҷанбаҳои клиникаи татбиқи идентификатсияи геномии микобактерияҳои сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон (таҳқиқоти клиникӣ-лабораторӣ)»

Калимаҳои калидӣ: бемории сил, секвенатсияи геномӣ, *M. tuberculosis*, микобактерияҳои ғайрисилӣ, ташхис, табобат.

Мақсади таҳқиқот: Ба таври илмӣ асосноккунии самаранокии вориднамоии усули нави идентификатсияи геномии *M. tuberculosis* ва МБФС, инчунин гузаронидани идентификатсияи спектри ба доруҳо тобоварии онҳо ба ДЗС дар Ҷумҳурии Тоҷикистон.

Усулҳои таҳқиқот: дар диссертатсия таҳқиқоти кросс-сексионӣ ва когортии 340 намунаи беморони мубтало ба бемории сил (БС) ва гумонбарӣ аз МБ шушҳо истифода карда шудааст. Барои ташхиси лабораторӣ аз усулҳои кишткунӣ, тестҳои молекулярӣ-генетикӣ, инчунин усули пурраи секвенатсияи геномӣ истифода карда шудааст. Сполиготипизатсияи штаммҳои *M. tuberculosis*, таҳлили ба дору тобоварии онҳо нисбат ба доруҳо, идентификатсияи барангезандаҳо иҷро карда шудаанд.

Натиҷаҳои ба даст овардашуда ва наwgонии онҳо. Идентификатсияи умумии *M. tuberculosis* ва МБФС бо усули геномии секвенатсия имконият дод, ки спектри васеи штаммҳо, аз ҷумла Beijing (дар 50,8%-и ҳолатҳо) муайян карда шавад. Ҳассосияти баланд (98,4%) ва мушаххасии баланд (99,9%) усули секвенатсия дар муқоиса аз усулҳои анъанавии ташхис (GeneXpert, L-J/MGIT) муайян карда шуд. Дар 3,53% намуна МБФС, аз ҷумла *M. Fortuitum*, *M. Fluoranthenvorans*, *M. lentiflavum*, *Mycolicibacterium enqbaekii*, *M. setense* и *Mycolicibacterium* муайян карда шуд. Татбиқ намудани усули секвенатсия самаранокии табобати беморонро баланд бардошт: то 86,4% - дар беморони ба сили ба доруҳо тобовар, то 89,2% - дар беморони дорои БС ҳассос ва то 91,7% — дар беморони дорои МБ шушҳо.

Тавсияҳо барои истифодаи натиҷаҳо: истифода кардани усули секвенатсияи геномӣ дар фаъолияти лабораторияҳои зиддисилӣ барои ташхиси босуръат ва интихоби речаи табобат, тавсия дода мешавад.

Соҳаи истифода. Силшиносӣ.

ANNOTATION

Pirmahmadzoda Bobojon Pirmahmad

"Clinical Aspects of Implementing Genomic Identification of Mycobacterium Tuberculosis in the Republic of Tajikistan (Clinical and Laboratory Study)"

Keywords: tuberculosis, genomic sequencing, Mycobacterium tuberculosis, non-tuberculous mycobacteria, diagnosis, treatment.

Objective: To provide a scientific justification for the effectiveness of implementing a new method for the genomic identification of M. tuberculosis and Nontuberculosis micobacteria, as well as identifying the spectrum of their drug resistance to anti-tuberculosis drugs in the Republic of Tajikistan.

Research methods: Cross-sectional and cohort studies were used, including the analysis of 340 samples from patients with tuberculosis (TB) and suspected pulmonary TB. Laboratory diagnostics included culture methods, molecular genetic tests, and whole genome sequencing. Spoligotyping of M. tuberculosis strains, analysis of their drug resistance, and identification of the pathogen were performed.

Results obtained and their novelty. Comprehensive identification of M. tuberculosis and Nontuberculosis micobacteria using sequencing enabled the detection of a wide range of strains, including the Beijing lineage (50.8% of all cases). High sensitivity (98.4%) and specificity (99.9%) of the sequencing method were demonstrated compared to traditional diagnostic methods (GeneXpert, L-J/MGIT). Nontuberculosis micobacteria were detected in 3.53% of samples, including M. fortuitum, M. fluoranthenvivorans, M. lentiflavum, Mycolicibacterium enqbaekii, M. setense, and Mycolicibacterium, enabling differential diagnosis and appropriate treatment. The introduction of sequencing has increased the effectiveness of treatment: up to 86.4% for patients with drug resistant TB, up to 89.2% for patients with drug sensitives TB and up to 91.7% for patients with pulmonary mycobacteriosis.

Recommendations for use. It is recommended that genomic sequencing be used in tuberculosis laboratories to expedite diagnosis and select treatment regimens.

Area for application: Phthisiology.