



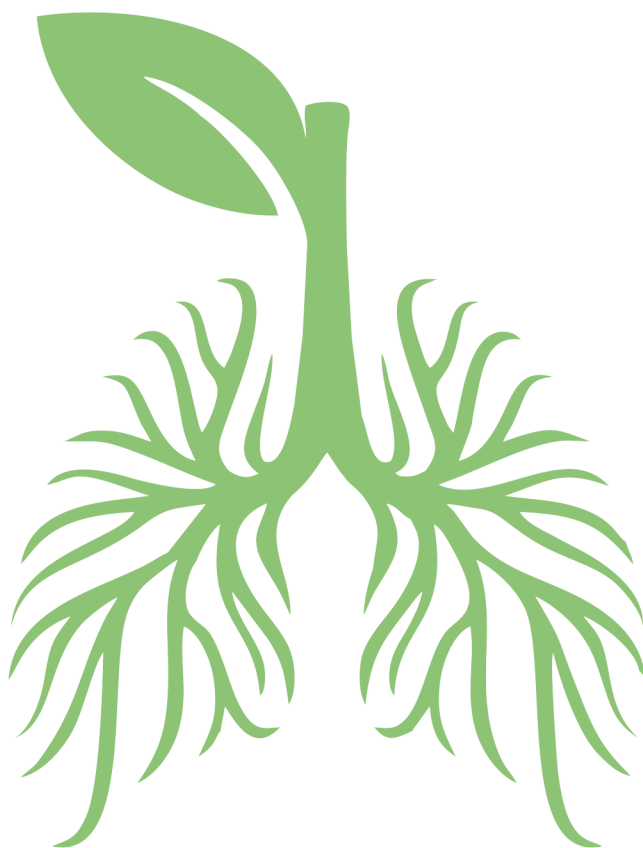
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ПРЕЗИДЕНТІНІҢ ЖАНЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ
АКАДЕМИЯСЫ

Ғ Ы Л Ы М И - П Р А К Т И К А Л Ы Қ Ж У Р Н А Л
ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ
Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Ж У Р Н А Л

ISSN (PRINT) 2227-1937

ISSN (ONLINE) 2663-1504

N02 (52) 2026



PHTHISIO PULMONOLOGY

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 2002 ГОДУ, ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

#2 (52) 2026



НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИИ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОСТАВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА «ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ»

Главный редактор

Директор РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК

Кандидат медицинских наук

Аденов Малик Молдабекович

Заместитель главного редактора

Заместитель директора РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК

Кандидат медицинских наук

Кауышева Алмагуль Амангельдиновна

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА:

Исмаилов Шахмурат Шаимович – д.м.н., профессор Менеджер ГРП ГФ ННЦФ РК (Республика Казахстан)

Бисмилда Венера Лазаревна – к.б.н. Специалист лаборант микробиолог НРЛ ННЦФ РК (Республика Казахстан)

Ракишева Анар Садуакасовна – д.м.н., профессор, член-корреспондент клинической и фундаментальной медицины РК, профессор кафедры фтизиатрии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА:

ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ

Аманжолова Лайла Кусайыновна – к.м.н., врач ОХЛВЛТ ННЦФ РК (Казахстан)

Парпиева Наргиза Нусратовна – д.м.н., профессор, директор республиканского научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии, главный фтизиатр Республики, зав кафедры фтизиатрии Ташкентской медицинской академии (Узбекистан)

Цогт Гомбогарам – Внешний консультант (Монголия)

Марьяндышев Андрей Олегович – д.м.н., профессор, член - корреспондент РАМН, Северный государственный медицинский университет (Российская Федерация)

ПУЛЬМОЛОГИЯ

Муминов Талгат Аширович – Академик НАН РК, д.м.н., профессор, КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

Аскар Едилбаев – Советник Европейского регионального бюро ВОЗ (ВОЗ)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Нересов Александр Витальевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова

ХИРУРГИЯ

Баймаханов Жасулан Болатбекович – PhD, ассоциированный профессор, директор КГП на ПХВ «Многопрофильная областная больница» Управления здравоохранения Кызылординской области

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И МИКРОБИОЛОГИЯ

Рамазанова Бахыт Амануловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

Дуйсенова Амангуль Куандыковна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

Ералиева Ляззат Тасбулатовна – д.м.н., профессор

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Кулмагамбетов Ильяс Райханович – Академик национальной академии наук РК, д.м.н., профессор (Казахстан)

Редактор: Тян М.А.

ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Чингисова Ляйля Турсынбековна – к.м.н., руководитель НРЛ ННЦФ РК (Казахстан)

Мака Ахалая – Старший советник по ТБ лаборатории, Проект USAID «Поддержание технических и аналитических ресурсов» (STAR) (Таджикистан)

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Локшин Вячеслав Нотанович – Академик НАН РК, д.м.н., профессор, руководитель Международного центра клинической репродуктологии «PERSONA» (Казахстан)

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Кульжанов Максат Каримович – д.м.н., профессор, председатель правления ОО «Республиканская Медицинская Палата» (Казахстан)

ПЕДИАТРИЯ

Исаева Раушан Биномовна – д.м.н., профессор, директор Высшей школы медицины КазНУ имени Аль-Фараби (Казахстан)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Смагул Манар – Руководитель отдела анализа и менеджмента качества ЦСЭ МЦ УДП РК

ТЕРАПИЯ

Беркинбаев Салим Фахатович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

ОНКОЛОГИЯ

Кайдарова Диляра Радиковна – д.м.н., профессор, Академик Национальной Академии наук Республики Казахстан, Первый проректор КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Конкаев Айдос Кабибулатович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии №1 НАО «МУА» (Казахстан)



СОДЕРЖАНИЕ



ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

- Махнева А.Ф., Бекишева А.Н., Сатмурзаев С.А., Серикбай М.К.** Патоморфологические аспекты дифференциальной диагностики туберкулеза и других гранулематозных заболеваний (обзор литературы).....4
- Абильбаева А.А., Идрисова Г.М., Елюбаева Д.Б., Колоскова Е.А., Рамазанова Б.А., Мустафина К.К., Буняева Д.В.** Ось «кишечник–легкие» при бронхолегочной дисплазии: микробиологическая характеристика кишечной микробиоты у недоношенных детей г. Алматы.....17
- Almagambetova A.S., Dilmagambetov D.S., Yermekbayeva K.Zh., Adilova A.U., Tanzharykova G. N., Zhalimova O.A., Kapasheva L.K.** Bibliometric analysis of selected immune activation and chemokine biomarkers for differentiating active tuberculosis and latent tuberculosis infection.....38
- Муздубаева Б.Т.** Диагностическая ценность ЛАМ-теста при микобактериемии у пациентов с ВИЧ/ТБ сепсисом (обзор литературы).....56



ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Issenova B., Aimbetova G., Bagiyarova F., Aitmanbetova A., Kozhekenova Zh., Absatarova G., Dosumbekova I., Atabayeva A., Nukusheva S., Korgasbekova Zh., Izbassarova A., Baituganova A.** Assessment of nurses' knowledge, attitudes, and practices regarding asthma care: a cross-sectional study at an Almaty hospital.....65
- Kuzembekova Zh., Baymuratova M., Kassenova M., Ryskulova A., Ryskulov G., Saussanova D., Shakhanova. A.** Tuberculosis in Kazakhstan in the global context: a structured narrative review of diagnostic and health system challenges.....78



ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ

- Abilbayeva A.A., Shaktay N.K., Tarabayeva A.S., Kuat A., Nurym K., Sagidulla A.** Bronchopulmonary dysplasia: from impaired alveologenesi s to molecular and cellular dysregulation in preterm newborns.....93
- Бищекова Б.Н., Кожабекова Т.А., Али Г.А., Шүкирбаева А.С., Бектас А.Ж., Сайлау Ж.Ж., Уксикбай К.Ж.** Жүктілік кезіндегі туберкулезді плеврит диагностикасының қиындығы (клиникалық жағдай).....116
- Жәділ А.Д., Касенова С.Л., Винников Д.В., Авдеев С.Н., Тулеутаев Р.М., Кайбуллаева Д.А., Калыкова М.Б.** Факторы риска и предикторы неблагоприятного течения интерстициальных заболеваний легких: обзор литературы.....127
- Ташимова С.А., Нуранова Н.Т., Дүйсенов А.Ж., Тажиханов Р.Н., Капанова К.А., Ибрагимова А.Г., Сейдалиева С.К.** Туберкулез және эпилепсиясы бар жүкті әйелді жүргізудің ерекшеліктері: клиникалық жағдай және мультидисциплинарлық тактика.....145
- Шаймерденова А.К., Мутайхан Ж., Нуртазина Ж.Б., Скак К., Матишева Г.И., Акишева А.В.** Смешанная инфекция дыхательных путей у пациентки с туберкулезом легких: диагностика, лечение и исходы (клинический случай).....160



ЗЕРТХАНАЛЫҚ МЕДИЦИНА ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА LABORATORY MEDICINE

Поступила в редакцию: 11 июня 2026 г.

Принята к публикации: 19 июня 2026 г.

Опубликована online: 30 июня 2026 г.

УДК: 616-002.8;616-002.592

DOI: [10.26212/2227-1937.2026.59.40.001](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2026.59.40.001)

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ДРУГИХ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Махнева А.Ф.¹, Бекишева А.Н.¹, Сатмурзаев С.А.¹, Серикбай М.К.²

¹ Национальный научный центр фтизиопульмонологии, Алматы, Казахстан

² Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Введение: гранулематозные заболевания – большая гетерогенная группа болезней различной этиологии, основой тканевых проявлений которых является гранулема. В статье описаны исторические факты изучения гранулем, рассмотрены механизмы гранулематозного воспаления и обозначены проблемы дифференциальной диагностики многообразных клинических форм гранулематозов в зависимости от этиологического фактора гранулемы.

Целью настоящей работы является привлечение внимания специалистов различных профилей к разнообразию гранулематозных заболеваний, а также описание основных патологоанатомических проявлений гранулем и определение подхода к дифференциальной диагностике.

Материалы и методы исследования: выполнен анализ научных и нормативных источников за 1903–2025 гг. Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka и других официальных интернетресурсов.

Результаты: анализ литературы показал, что гранулематозное воспаление является неспецифической морфологической реакцией на персистирующие инфекционные и неинфекционные стимулы. Для дифференциальной диагностики наиболее значимы наличие или отсутствие некроза, характер клеточного состава, тип гигантских клеток, выраженность фиброза, а также результаты специальных окрасок и молекулярных методов. Туберкулезные гранулемы чаще характеризуются эпителиоидно-клеточным строением, гигантскими клетками Пирогова–Лангханса и казеозным некрозом, однако сходные изменения могут встречаться при нетуберкулезных микобактериозах, грибковых инфекциях, саркоидозе, аутоиммунных заболеваниях и реакциях на инородные тела. Обобщены основные патоморфологические типы гранулем: некротизирующие, ненекротизирующие, гнойные, гранулемы инородных тел, ксантогранулемы, некробиотические и другие варианты, что позволяет сузить круг клинических дифференциальных диагнозов.

Обсуждение: с патоморфологической точки зрения, воспалительное заболевание является «гранулематозным», если воспалительный инфильтрат преимущественно состоит из гистиоцитов, включающих макрофаги, которые в настоящее время считаются тканевыми иммунными клетками. Патогенетически образование гранулем является результатом тканевой реакции на иммуногенные субстанции, которые организм либо не способен разрушить, либо может вызвать лишь их медленную деградацию, однако точные механизмы этого процесса до конца не изучены. Хотя традиционно различают инфекционные и неинфекционные гранулемы, в настоящее время имеются доказательства того, что микробиологические аспекты могут быть вовлечены даже в «классические» гранулематозы без обнаружения инфекционного патогена.

Ключевые слова: туберкулез; гранулема; гранулематозное воспаление; гранулематозные заболевания; дифференциальная диагностика; патоморфология; казеозный некроз; саркоидоз; нетуберкулезные микобактерии; гистохимическое окрашивание; молекулярная диагностика.

ТУБЕРКУЛЕЗ ЖӘНЕ БАСҚА ДА ГРАНУЛЕМАТОЗДЫ АУРУЛАРДЫҢ ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ ПАТОМОРФОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТИЛЕРІ (ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ)

Махнева А.Ф.¹, Бекишева А.Н.¹, Сатмурзаев С.А.¹, Серікбай М.К.²

¹ Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан

² С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

Кіріспе: Гранулематозды аурулар деген тіндік көріністер негізінде гранулемалардың түзілуімен сипатталатын әртүрлі себептерге байланысты дамитын гетерогенді аурулар тобы. Мақалада гранулемалардың тарихи зерттелуі сипатталады, гранулематозды қабыну механизмдері қарастырылады және гранулеманың этиологиялық факторына байланысты гранулематоздың әртүрлі клиникалық түрлерінің дифференциалды диагностикасының қиындықтары атап өтіледі.

Зерттеудің мақсаты – әртүрлі сала мамандарының назарын гранулематозды аурулардың әртүрлілігіне аудару, сондай-ақ гранулемалардың негізгі патологиялық көріністерін сипаттау және дифференциалды диагностикалау тәсілін анықтау.

Материалдар мен әдістер: 1903 жылдан 2025 жылға дейінгі ғылыми және нормативтік дерек көздерді талдау жүргізілді. Ғылыми басылмаларды іздеулер PubMed, Google Scholar, CyberLeninka және басқа да ресми онлайн ресурстарда жүргізілді.

Нәтижелері: әдебиеттерді талдау гранулематозды қабынудың ұзақ сақталатын инфекциялық және инфекциялық емес факторларға жауап ретінде дамитын бейспецификалық морфологиялық реакция екенін көрсетті. Дифференциалды диагностика үшін некроздың болуы немесе болмауы, жасушалық құрамның сипаты, алып жасушалардың түрі, фиброздың айқындылығы, сондай-ақ арнайы бояулар мен молекулалық әдістердің нәтижелері маңызды. Туберкулездік гранулемалар көбіне эпителиоидты-жасушалық құрылыммен, Пирогов–Лангханс алып жасушаларымен және казеозды некрозбен сипатталады, алайда ұқсас өзгерістер туберкулездік емес микобактериоздарда, саңырауқұлақ инфекцияларында, саркоидозда, аутоиммунды ауруларда және бөгде денеге реакцияларда да кездесуі мүмкін. Некроздаушы, некрозсыз, іріңді, бөгде дене гранулемалары, ксантогранулемалар, некробиотикалық және басқа да морфологиялық түрлер жүйеленді; бұл клиникалық дифференциалды диагноздардың шеңберін тарылтуға мүмкіндік береді.

Талқылау: патоморфологиялық тұрғыдан алғанда, қабыну инфильтраты негізінен гистиоциттерден тұрады, олардың құрамына қазіргі уақытта тіндік иммундық жасушалар болып саналатын макрофагтар «грануломатозды» болып саналады. Патогенетикалық тұрғыдан гранулеманың пайда болуы организм жоя алмайтын немесе тек баяу ыдырайтын иммуногендік заттарға тіндік реакция нәтижесінде дамиды. Дегенмен, бұл процестің нақты механизмдері әлі күнге дейін түсініксіз. Әдетте жұқпалы және жұқпалы емес гранулемалар ажыратылғанымен, қазір уақытта микробиологиялық факторлардың патогені анықтамаған «классикалық» гранулематозда туралы дәлелдер бар.

Түйінді сөздер: туберкулез; гранулема; гранулематозды қабыну; гранулематозды аурулар; дифференциалды диагностика; патоморфология; казеозды некроз; саркоидоз; туберкулездік емес микобактериялар; гистохимиялық бояу; молекулалық диагностика.

PATHOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND OTHER GRANULOMATOUS DISEASES (LITERATURE REVIEW)

Makhneva A.F.¹, Bekisheva A.N.¹, Satmurzaev S.A.¹, Serikbai M.K.²

¹ National Scientific Center for Phthisiopulmonology, Almaty, Kazakhstan

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Introduction: granulomatous diseases represent a large heterogeneous group of disorders of various etiologies, the main tissue manifestation of which is the granuloma. The article describes historical aspects of granuloma research, reviews the mechanisms of granulomatous inflammation, and outlines the challenges of differential diagnosis of diverse clinical forms of granulomatoses depending on the etiological factor of the granuloma.

The objective of this study is to draw the attention of specialists from different fields to the diversity of granulomatous diseases, as well as to describe the main pathological features of granulomas and to define an approach to their differential diagnosis.

Materials and methods of the research: an analysis of scientific and regulatory sources from 1903 to 2025 was performed. The search for scientific publications was conducted in PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, and other official internet resources.

Results: the literature analysis showed that granulomatous inflammation is a nonspecific morphological response to persistent infectious and non-infectious stimuli. The most informative pathomorphological features for differential diagnosis are the presence or absence of necrosis, cellular composition, type of multinucleated giant cells, degree of fibrosis, and results of special stains and molecular tests. Tuberculous granulomas are most often characterized by epithelioid-cell architecture, Langhans-type giant cells, and caseous necrosis; however, similar patterns may occur in nontuberculous mycobacterial infections, fungal diseases, sarcoidosis, autoimmune disorders, and foreign-body reactions. The main morphological types of granulomas were summarized, including necrotizing, non-necrotizing, suppurative, foreign-body, xanthogranulomatous, necrobiotic, and other variants, which helps narrow the range of clinical differential diagnoses.

Discussion: from a pathomorphological perspective, an inflammatory disease is considered “granulomatous” if the inflammatory infiltrate consists predominantly of histiocytes, including macrophages, which are currently regarded as tissue immune cells. Pathogenetically, granuloma formation is the result of a tissue response to immunogenic substances that the organism is either unable to destroy or can only degrade slowly; however, the exact mechanisms of this process are not yet fully understood. Although infectious and non-infectious granulomas are traditionally distinguished, there is now evidence that microbiological factors may be involved even in “classical” granulomatoses without the detection of an infectious pathogen.

Keywords: tuberculosis; granuloma; granulomatous inflammation; granulomatous diseases; differential diagnosis; pathomorphology; caseous necrosis; sarcoidosis; nontuberculous mycobacteria; histochemical staining; molecular diagnostics.

Введение

Гранулематозные заболевания – это гетерогенная группа заболеваний с общим гистологическим признаком – наличием гранул, имеющих различную этиологию, проявляющихся разнообразными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, а также неоднородной чувствительностью к терапии. В настоящее время выделено более семидесяти заболеваний данной группы [1].

Гранулемы — эволюционно древние структуры, встречающиеся как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных, вероятно развившиеся как защитный механизм для уничтожения или инкапсуляции чужеродного материала [2,3]. Впервые они были обнаружены и описаны как «туберкулезы» в легких больных туберкулезом еще в 1679 году.

Название «гранулема» происходит от латинского слова *granulum*, означающее «зерно», греческое окончание *-ома* используется для обозначения узелкового образования. Таким образом, гранулема представляет собой узелковое очерченное образование. При микроскопической оценке термин используется для обозначения компактных агрегатов клеток. Признание гранул как отдельных патологических образований произошло около 150 лет назад, за несколько десятилетий до открытия составляющих их фагоцитов. Впервые они были обнаружены в туберкулезных легких, а

позже была обнаружена их связь с различными, воспалительными состояниями, как инфекционными, так и неинфекционными.

Открытие гранул вскоре вызвало длительные споры об их клеточном происхождении.

Первоначально приобретение макрофагами эпителиоидной морфологии привело к убеждению, что гранулемы образуются путем трансформации клеток *in situ* в соответствующей ткани. Впоследствии Мечников, первооткрыватель фагоцитов, обосновал их роль как основных компонентов гранулемы [4].

В 1925 году Маргарет Рид Льюис доказала, что моноциты периферической крови различных видов - человека, собак, морских свинок, мышей и кур при суспендировании *in vitro* из препаратов висячей капли, могут трансформироваться как в эпителиоидные, так и в многоядерные гигантские клетки. При помощи зарисовок Рид задокументировала, что моноциты сначала увеличивались в размерах и мигрировали к экзогенно добавленным частицам углерода или туберкулезным бациллам, или собственным гранулам меланина организма, мертвым гранулоцитам и особенно эритроцитам. В течение 24–48 часов эти клетки поглощали инородные тела, а через три дня подвергались эпителиоидной трансформации. Некоторые из этих эпителиоидных клеток становились многоядерными, имея от восьми до десяти

ядер, то есть обладали морфологией, типичной для гигантских клеток, выделенных из туберкулезных гранулем. Таким образом, почти столетие назад было высказано предположение, что как эпителиоидная трансформация, так и образование многоядерных гигантских клеток могут представлять собой способность дифференцировки моноцитов периферической крови при поглощении частиц, которые они не переваривают быстро или полностью [5].

В 1970-х годах Дуглас Адамс подчеркнул, что то, что отличает образование гранулемы от хронического воспалительного агрегата, — это характерная организация зрелых макрофагов в компактную структуру [6,7]. Примерно тогда же ряд авторов пришли к выводу, что на ультраструктурном уровне минимальным требованием для того, чтобы воспалительный инфильтрат назывался гранулемой, необходима дифференциация его моноцитов в зрелые макрофаги, что сопровождается увеличением их размера за счет цитоплазматических органелл, а также приобретением гофрированной клеточной мембраны, что, вероятно, отражает их повышенные фагоцитарные, микробицидные и секреторные способности [8,9,10]. Позже в экспериментальных исследованиях было доказано, что гигантские многоядерные клетки образуются путем слияния клеточных мембран или неполного клеточного деления макрофагов, причем раньше образуются гигантские клетки инородных тел, затем — клетки Пирогова–Лангханса [11,12].

Таким образом исследователи пришли к мнению, что гранулематозный ответ разворачивается поэтапно, в рамках программы, характеризующейся рядом активаций и трансформаций макрофагов, которые, в свою очередь, привлекают дополнительные клетки и вызывают структурные изменения [13].

В настоящее время известно, что образование гранулемы связано с активацией как врожденного, так и адаптивного иммунитета, а ключевой причиной образования является неспособность уничтожить антиген или

деактивировать триггерные факторы [14,15].

Эволюция эпителиоидных гистиоцитов начинается в костном мозге, где миелоидные предшественники созревают в моноциты, которые попадают в периферическое кровообращение. При дальнейшем попадании в ткани зрелые моноциты переименовываются в гистиоциты. Активация гистиоцитов посредством врожденного иммунного ответа придает клеткам их характерный эпителиоидный вид по сравнению с почковидными неактивированными гистиоцитами с четкими клеточными границами. Поскольку гистиоциты не способны эффективно фагоцитировать чужеродный агент, дендритные клетки (антигенпрезентирующие клетки) и главный комплекс гистосовместимости II организуют комбинированный врожденный и Th1-доминантный адаптивный иммунный ответ. Физиологическая активация гистиоцитов происходит в течение 24–48 часов после травмы посредством активации комплемента (C3b, C5a), Т-хелперных клеток (Th1), которые высвобождают хемокины, и цитокинов (TNF, IL-1, IL-6, IL-17 и IFN-гамма), способствующих привлечению и направлению макрофагов к месту травмы [2–4]. Активированные гистиоциты сохраняются после острой фазы и доминируют в хроническом воспалительном ответе и последующем восстановлении тканей. Это сохранение в хронической фазе подтверждает гипотезу о существовании двух типов гистиоцитов: для уравнивания воспалительного эффекта и содействия фагоцитозу, и для помощи в заживлении ран, фиброзе и ангиогенезе [16,17]. Такая модель реакции на повреждение наблюдается во всех возрастных группах и во всех тканях.

Во многих гранулемах присутствуют многоядерные гигантские клетки, некоторые варианты которых имеют специфические гистопатологические характеристики и чаще встречаются в определенных типах гранулем:

- Гигантские клетки Лангханса — это клетки с ядрами, расположенными по направлению

к полюсу клетки, образуя подковообразный рисунок; они имеют плотную эозинофильную цитоплазму.

- Гигантские клетки инородного тела имеют множество (часто >10) рассеянных ядер.

- Гигантские клетки Тутона — это круглые клетки с кольцеобразным расположением ядер. Между ядрами и плазматической мембраной часто остается периферический слой цитоплазмы; он имеет пенистый вид, в отличие от центральных цитоплазматических участков, которые плотно эозинофильны. Гигантские клетки Тутона обычно обнаруживаются при воспалительных реакциях с высоким содержанием липидов [18].

Макрофаги также могут накапливать окисленные липиды, превращаясь в пенистые клетки. Наконец, они могут подвергаться некрозу, образуя некротическое ядро внутри гранулемы [19].

Материалы и методы

Выполнен анализ научных и нормативных источников за 1903–2025 гг. Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka и других официальных интернет-ресурсов.

Результаты

К основным типам гранулем, известным на сегодняшний день, относятся (рисунок 1):

- Туберкулоидные гранулемы;
- Саркоидные гранулемы;
- Гнойные гранулемы (с абсцессами);
- Гранулемы инородных тел;
- Ксантогранулемы;
- Некробиотические гранулемы;
- Гранулемы Мишера.

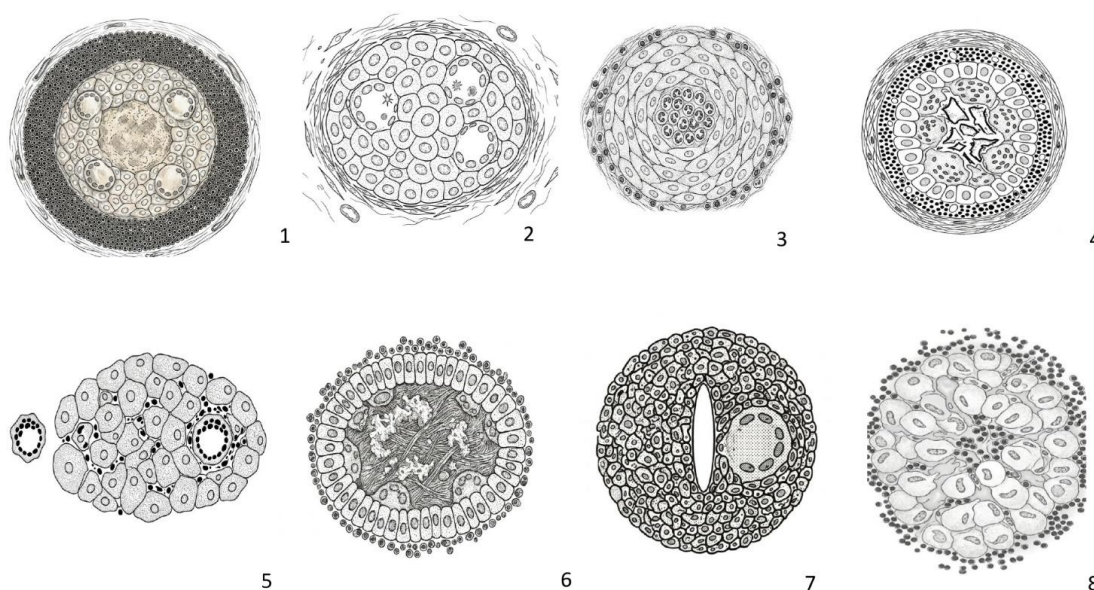


Рисунок 1 - Схематическое изображение основных типов гранулем. 1. Туберкулёма 2. Саркоидная гранулема 3. Гнойная гранулёма 4. Гранулёма инородных тел 5. Ксантогранулёма 6. Некробиотическая гранулёма 7. Гранулёма Мишера 8. Нечёткая гранулёма

Туберкулоидные гранулемы — это эпителиоидные гранулемы, которые обычно демонстрируют центральный казеозный некроз, являющийся формой

коагуляционного некроза тканей. Термин «казеозный» относится к творожистому виду мертвой ткани. Туберкулоидные гранулемы, как правило, имеют

выраженный периферический лимфоцитарный инфильтрат, который иногда сравнивают с короной. Часто встречаются гигантские клетки Лангханса. Туберкулоидные гранулемы являются наиболее распространенным типом гранулем при туберкулезе.

Саркоидные гранулемы не имеют выраженного центрального некроза. При наличии некроза он носит дискретный и фибриноидный характер. Фибриноидная природа некроза обусловлена отложением фибрина наряду с другими компонентами, такими как антитела. Саркоидные гранулемы обычно не имеют выраженного периферического воспалительного инфильтрата и поэтому описываются как «голые». Они часто встречаются при саркоидозе. Также при саркоидозе иногда наблюдаются гигантские клетки с двумя типами внутрицитоплазматических включений: звездообразные астероидные тельца и тельца Шаумана, которые представляют собой круглые, concentrically слоистые кальцифицированные белковые тельца. Эти включения не являются патогномичными для саркоидных гранулем.

Гнойные гранулемы демонстрируют обилие полиморфноядерных нейтрофилов в своем центре. Они чаще всего встречаются при инфекциях, вызванных грибами или атипичными микобактериями.

Гранулемы инородных тел морфологически очень разнообразны, поскольку они образуются в ответ на широкий спектр чужеродных агентов. Гигантские клетки часто инкапсулируют и адаптируют свою форму к инородным частицам, которые они пытаются поглотить. Гранулемы инородных тел состоят из гистиоцитов и лимфоцитов и не имеют постоянной или заранее определенной формы.

Ксантогранулемы в основном состоят из гистиоцитов с ксантоматозными (пенистыми цитоплазматическими) изменениями, обусловленными накоплением липидного содержимого и гигантских клеток Тютана.

Термин «некробиотический» в применении к некробиотической гранулеме является

спорным, так как предполагает наличие «мертвой» ткани в центре гранулемы. Однако, центральный материал представляет собой не погибшую, а дегенерировавшую соединительную ткань (например, эластические или коллагеновые волокна, муцин). К тому же, ряд гранулем, которые можно было бы считать истинными некробиотическими гранулемами, не включены в категорию некробиотических гранулем (например, гранулемы с центральным казеозным некрозом, который возникает в результате гибели клеток). К некробиотическим гранулемам относятся кольцевидная гранулема, некробиотическая ксантогранулема, ревматоидные узелки и липоидный некробиоз. В связи с противоречиями ряд авторов считает более уместным использовать термин «внеклеточные дегенеративные гранулемы» [18]. Эти гранулемы также описаны в литературе как палисадные гранулемы, поскольку гистиоциты, окружающие центральную область дегенерированной ткани, могут следовать палисадному рисунку.

Гранулема Мишера характеризуется скоплением мелких гистиоцитов со светлой цитоплазмой, окружающих центральную щель. По мере созревания гранулемы могут появляться отдельные периферические гигантские клетки. Центральная щель четко ограничена кутикулой. Гигантские клетки могут стать преобладающим или единственным компонентом, но центральная щель и кутикула остаются. Природа этих щелей неизвестна. Гранулема Мишера довольно специфична для узловатой эритемы.

Также рядом авторов выделяются так называемые «нечеткие» гранулемы, которые образуются из хаотично расположенных эпителиоидных гистиоцитов [18]. Рыхлый вид обусловлен обилием цитоплазмы и стекловидной структурой гистиоцитов. Они также кажутся разделенными гиалиновым веществом, которое окрашивается в зеленый цвет при окрашивании трихромом по Массону и пронизаны лимфоцитами, имеющими тенденцию к образованию лимфоцитарной короны. «Нечеткие»

гранулемы являются характерным признаком лейшманиоза. В литературе также описываются случаи, когда дермальное или подкожное введение филлеров для устранения косметических дефектов вызывало нежелательные гранулематозные реакции [20,21,22]. Гистопатологические паттерны в данных случаях весьма вариабельны и включают гранулемы инородного тела с палисадообразными гистиоцитами, окружающими скопления филлера, интерстициальные, саркоидные и гнойные гранулематозные реакции. Среди клеточного микроокружения могут наблюдаться эозинофилы. Часто в составе гранулемы можно различить введенный филлер или его силуэт. Характерными признаками также являются отверстия в виде швейцарского сыра, полупрозрачные многоугольные сферы или структуры, синие сферы, спикулы, видимые под поляризованным светом, и скопления голубоватого материала.

Одним из наиболее распространенных филлеров является силикон, который демонстрирует гистиоциты с вакуолями различного размера, содержащими полупрозрачный материал (псевдолипобласты) и часто встречающиеся астероидные тельца. Гиалуроновая кислота, в настоящее время наиболее широко используемый филлер, обычно выглядит как слизистые лакуны (которые окрашиваются альциановым синим), перемежающиеся с гистиоцитами; она может привести к фиброзу или инкапсуляции. Нередко обнаруживаются два материала, которые могут входить в состав одного и того же соединения или соответствовать материалам, введенным в разное время (например, вторая инъекция могла активировать материал, который был инертным в течение многих лет) [23]. Основные формы гранулематозных реакций и соответствующие им гранулематозные заболевания приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Основные причины возникновения гранулем [24-33]

Форма гранулематозной реакции	Возбудитель или патологический процесс
Некротизирующие гранулемы	-инфекционные: <i>Coccidioides immitis/C. posadasii</i> , <i>Cryptococcus neoformans/C. gattii</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucorales</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , -нетуберкулезные микобактерии: <i>Brucella</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Bartonella henselae</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , ксантогранулематозный пиелонефрит -аутоиммунные: Ревматоидный узелок, кольцевидная гранулема, липоидный некробиоз, гранулематоз с полиангиитом
Ненекротизирующие гранулемы	-инфекционные: <i>Candida albicans</i> (гепатоспленический кандидоз), <i>C. immitis/C. posadasii</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , цитомегаловирус, М. туберкулез, нетуберкулезные микобактерии, включая <i>M. leprae</i> (туберкулоидные формы), <i>Schistosoma</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i> , риккетсии spp., <i>Salmonella typhi</i> , вирусы гепатита А и С. -аутоиммунные: саркоидоз, синдром Чург-Штраусса, гигантоклеточный артериит, системная красная волчанка, болезнь Крона, первичный билиарный цирроз, орофациальный гранулематоз, розацеа, кольцевидная гранулема -токсические: актиническая гранулема, бериллиоз, цирконий, «легкие джакузи» -лекарственные: бацилла Кальметта-Герена, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, метотрексат -другие заболевания: лимфоидная интерстициальная пневмония, гиперчувствительный пневмонит, хронический лимфоцитарный лейкоз
Гнойные гранулемы	-инфекционные: <i>Actinomyces</i> spp., <i>Dirofilaria</i> spp., <i>Acanthamoeba</i> spp., <i>Balamuthia mandrillaris</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>Brucella</i> spp., <i>Chlamydia trachomatis</i> (серотипы L1, L2, L3, вызывающие венерическую лимфогранулему), дематиацевые грибы, вызывающие хромобластомикозы и феогифомикозы, нетуберкулезные микобактерии, <i>Francisella tularensis</i> ,

	Prototheca spp., Sporothrix schenckii, Paracoccidioides brasiliensis, Yersinia spp., Enterobius vermicularis
Гистоцитарный ответ при отсутствии гранулем	-инфекционные: Tropheryma whipplei, Listeria monocytogenes, нетуберкулезные микобактерии, включая M. leprae (лепроматозные формы), H. capsulatum, Leishmania spp., Rhodococcus spp. (с малакоплакией) -другие: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гранулематозный грибвидный микоз, ювенильная ксантогранулома, ретикулогистиоцитоз, болезнь Розаи-Дорфмана, герминома шишковидной железы, семинома/дисгерминома, саркома из дендритных клеток, болезнь Эрдейма-Честера, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гистиоцитарная саркома, интердигитирующая клеточная саркома, саркома из клеток Лангерганса
Инородное тело:	тальк, крахмал, шовный материал, гиалуроновая кислота и другие инъекционные филлеры
«Нечеткая» гранулема	лейшманиоз

Обсуждение

Характерной особенностью многих гранулем является фиброз, который может быть адаптивным, например, как способ изоляции яиц паразитов, но чаще всего носит патологический характер. Фиброз может привести к обширной потере функции тканей и, например, к печеночной недостаточности при шистосомозе или снижению функции легких при туберкулезе [34]. Также фиброз, препятствует проникновению антибиотиков в области, где они наиболее необходимы и может трансформироваться в полости, что приводит к повышению вероятности развития антибиотикорезистентных форм, неэффективности лечения и передаче бактерий другим людям [35].

Также термин «гранулематозное воспаление» может использоваться патологами для описания неспецифического хронического повреждения и реакции заживления, гистологически описываемой как смешанное лимфогистиоцитарное воспаление с отеком, неоваскуляризацией и фиброзом на ранней стадии.

Для повышения диагностической чувствительности при гистологическом исследовании, после тщательной оценки срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, можно использовать специальные красители. Приоритет отдается красителям, направленным на выявление микобактерий и грибов, поскольку они являются наиболее

распространенными возбудителями гранулем. Чаще всего это метенаминовое серебро для окраски по Грокотту и краситель Циля-Нильсена. Также для идентификации грибов можно использовать периодическую кислоту-Шиффа (PAS) из-за уменьшения фонового артефакта окрашивания. Для обнаружения частично кислотоустойчивых микобактерий (M. leprae), видов Nocardia и Rhodococcus применяется модифицированное кислотоустойчивое окрашивание (метод Файта или Файта-Фарако). Визуализация кислотоустойчивых организмов возможна при проведении флюоресцентного окрашивания аураминол или аураминол-родаминол, которое обладает большей чувствительностью, чем вышеупомянутые гистохимические окрашивания кислотоустойчивых бацилл, но требуют использования флюоресцентного микроскопа [36].

Для окончательной идентификации видов микобактерий необходимы культуральные или молекулярные методы, поскольку виды микобактерий нельзя однозначно дифференцировать только по их морфологии. Долгое время культуральные исследования традиционно считались золотым стандартом диагностики инфекционных заболеваний, но появление молекулярных методов значительно повысило возможности идентификации микроорганизмов, особенно микобактерий. Широкодиапазонная ПЦР и секвенирование

бактерий и грибов могут проводиться на фиксированных формалином и залитых парафином тканях, однако нативные образцы обеспечивают большую диагностическую чувствительность. В дополнение к быстрой идентификации с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот, скрининг лекарственной устойчивости также возможен с помощью ПЦР-идентификации специфических мутаций резистентности [37,38].

Заключение

Несмотря на достаточно широкие диагностические возможности, в ряде случаев классифицировать гранулематозный процесс как инфекционный и неинфекционный представляется затруднительным. В таких случаях для врачей-патологоанатомов предпочтительнее давать описательное заключение с указанием наличия или

отсутствия некроза и результата выявления микроорганизмов гистохимическими методами. Также при подозрении на гранулематозное заболевание во время забора материала для гистологического исследования необходимо оставлять часть ткани нефиксированной для возможного проведения культурального исследования и использовать метод быстрой заморозки для ДНК- и РНК-диагностики.

Гистологическое исследование гранулематозных процессов в операционно-биопсийном материале дает возможность сузить круг клинических дифференциальных диагнозов, но окончательный диагноз чаще всего может быть поставлен с помощью дополнительных методов – гистохимических, культуральных и молекулярно-генетических. Открытый клинический диалог между лечащим врачом и патологоанатомом также облегчает диагностический поиск и, в конечном итоге, позволяет обеспечить точное и эффективное лечение пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Самсонова МВ, Черняев АЛ. Гранулематозные заболевания легких. Пульмонология. 2017;27(2):250-261. doi:10.18093/0869-0189-2017-27-2-250-261
- 2 Williams O, Fatima S. Granuloma. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID:32119473.
- 3 Krueger G, Faisal S, Dorhoi A. Microenvironments of tuberculous granuloma: advances and opportunities for therapy. Front Immunol. 2025;16:1575133. doi:10.3389/fimmu.2025.1575133
- 4 Мечников ИИ. Невосприимчивость в инфекционных болезнях. М.; 1903.
- 5 Lewis MR. The formation of macrophages, epithelioid cells and giant cells from leucocytes in incubated blood. Am J Pathol. 1925;1:91-100.
- 6 Adams DO. The structure of mononuclear phagocytes differentiating in vivo: I. Sequential fine and histologic studies of the effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG). Am J Pathol. 1974;76:17-48.
- 7 Adams DO. The granulomatous inflammatory response: a review. Am J Pathol. 1976;84:164-192.
- 8 Williams GT, Williams WJ. Granulomatous inflammation: a review. J Clin Pathol. 1983;36:723-733.
- 9 Cohn ZA. The structure and function of monocytes and macrophages. Adv Immunol. 1968;9:163-214.
- 10 Dannenberg AM Jr. Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis: specificity, systemic and local nature, and associated macrophage enzymes. Bacteriol Rev. 1968;32:85-102.
- 11 Enelow RI, Sullivan GW, Carper HT, Mandell GL. Induction of multinucleated giant cell formation from in vitro culture of human monocytes with interleukin-3 and interferon-gamma: comparison with other stimulating factors. Am J Respir Cell Mol Biol. 1992;6:57-62.
- 12 Helming L, Gordon S. The molecular basis of macrophage fusion. Immunobiology. 2007;212:785-793.
- 13 Pagán AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. Annu Rev Immunol. 2018;36:639-665. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100022
- 14 Cinetto F, Scarpa R, Dell'Edera A, Jones MG. Immunology of sarcoidosis: old companions, new relationships. Curr Opin Pulm Med. 2020;26:535-543.
- 15 Facco M, Cabrelle A, Teramo A, Olivieri V, Gnoato M, Teolato S, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. Thorax. 2010;66:144-150.
- 16 Mukhopadhyay S, et al. Pulmonary necrotizing granulomas of unknown cause: clinical and pathologic analysis of 131 patients with completely resected nodules. Chest. 2013;144(3):813-824.
- 17 Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2017;7:1-12.

- 18 Aróstegui Aguilar A, Diago R, Carrillo Gijón R, et al. Granulomas in dermatopathology: principal diagnoses - part 1. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(8):682-704.
- 19 Peyron P, Vaubourgeix J, Poquet Y, Levillain F, Botanch C, et al. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *Mycobacterium tuberculosis* persistence. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000204.
- 20 Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:241-258. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.02.001
- 21 Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:97-108. doi:10.1007/s12016-012-8348-5
- 22 Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Pseudocystic encapsulation: a late noninflammatory complication of hyaluronic acid filler injections. *Dermatol Surg*. 2013;39:1726-1728. doi:10.1111/dsu.12316
- 23 Or L, Eviatar JA, Massry GG, Bernardini FP, Hartstein ME. Xanthelasma-like reaction to filler injection. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017;33:244-247. doi:10.1097/IOP.0000000000000722
- 24 Wang Y, Tang XY, Yuan J, Wu SQ, Chen G, Zhang MM, et al. Bone marrow granulomas in a high tuberculosis prevalence setting: a clinicopathological study of 110 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(4):e9726. doi:10.1097/MD.00000000000009726
- 25 Bhatlapenumarathi V, Patwari A, Pascual SK. Diagnostic dilemma: an unusual case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma manifesting as bone marrow non-caseating granuloma. *J Hematol*. 2020;9(1-2):37-40. doi:10.14740/jh607
- 26 Philip et al. Extraintestinal granuloma in Crohn's disease. *J Enterocolitis*. 2025;4(2):40-43. doi:10.14744/Jenterocolitis.2025.96953
- 27 Llanwarne F, Helmsby H. Granuloma formation and tissue pathology in *Schistosoma japonicum* versus *Schistosoma mansoni* infections. *Parasite Immunol*. 2020;43:e12778.
- 28 Ristow LC, Davis JM. The granuloma in cryptococcal disease. *PLoS Pathog*. 2021;17:e1009342.
- 29 Durdu M, Kandemir H, Ilkit M, de Hoog GS. Changing concepts and current definition of Majocchi's granuloma. *Mycopathologia*. 2019;185:187-192.
- 30 Sia JK, Rengarajan J. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Microbiol Spectr*. 2019;7:10-1128.
- 31 Oliver LC, Zarnke AM. Sarcoidosis. *Chest*. 2021;160:1360-1367.
- 32 Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am*. 2019;103:527-534.
- 33 Martelius T, Seppanen MR. Glimpses into treating GLILD. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152:365-367.
- 34 Pagán AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:639-665.
- 35 Urbanowski ME, Ordonez AA, Ruiz-Bedoya CA, et al. Cavitory tuberculosis: the gateway of disease transmission. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e117-e128.
- 36 Kommareddi S, et al. Nontuberculous mycobacterial infections: comparison of the fluorescent auramine-O and Ziehl-Neelsen techniques in tissue diagnosis. *Hum Pathol*. 1984;15(11):1085-1089.
- 37 Tang F, Zha X, Zhao J, Ye W, Lv L, Ma D. Superiority of TB-PCR over conventional and immunologic tests for diagnosing tuberculosis in small bronchoscopic non-malignant specimens. *Infect Drug Resist*. 2025;18:6491-6500. doi:10.2147/IDR.S558492
- 38 Ahmadi Ghezeldasht S, Mosavat A, Soleimanpour S, Rezaee SA, Derakhshan M. Screening of tuberculosis suspected subjects using real-time PCR, TaqMan method; Northeastern Iran. *J Infect Public Health*. 2025;18(11):102932. doi:10.1016/j.jiph.2025.102932

REFERENCES

- 1 Samsonova MV, Chernyaev AL. Granulomatous lung diseases. *Pulmonology*. 2017;27(2):250-261. doi:10.18093/0869-0189-2017-27-2-250-261
- 2 Williams O, Fatima S. Granuloma. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID:32119473.
- 3 Krueger G, Faisal S, Dorhoi A. Microenvironments of tuberculous granuloma: advances and opportunities for therapy. *Front Immunol*. 2025;16:1575133. doi:10.3389/fimmu.2025.1575133
- 4 Mechnikov II. Immunity in infectious diseases. Moscow; 1903.
- 5 Lewis MR. The formation of macrophages, epithelioid cells and giant cells from leucocytes in incubated blood. *Am J Pathol*. 1925;1:91-100.
- 6 Adams DO. The structure of mononuclear phagocytes differentiating in vivo: I. Sequential fine and histologic studies of the effect of *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). *Am J Pathol*. 1974;76:17-48.
- 7 Adams DO. The granulomatous inflammatory response: a review. *Am J Pathol*. 1976;84:164-192.
- 8 Williams GT, Williams WJ. Granulomatous inflammation: a review. *J Clin Pathol*. 1983;36:723-733.
- 9 Cohn ZA. The structure and function of monocytes and macrophages. *Adv Immunol*. 1968;9:163-214.
- 10 Dannenberg AM Jr. Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis: specificity, systemic and local nature, and associated macrophage enzymes. *Bacteriol Rev*. 1968;32:85-102.
- 11 Enelow RI, Sullivan GW, Carper HT, Mandell GL. Induction of multinucleated giant cell formation from in vitro culture of human monocytes with interleukin-3 and interferon-gamma: comparison with other stimulating factors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992;6:57-62.
- 12 Helming L, Gordon S. The molecular basis of macrophage fusion. *Immunobiology*. 2007;212:785-793.

- 13 Pagán AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:639-665. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100022
- 14 Cinetto F, Scarpa R, Dell'Edera A, Jones MG. Immunology of sarcoidosis: old companions, new relationships. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26:535-543.
- 15 Facco M, Cabrelle A, Teramo A, Olivieri V, Gnoato M, Teolato S, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax.* 2010;66:144-150.
- 16 Mukhopadhyay S, et al. Pulmonary necrotizing granulomas of unknown cause: clinical and pathologic analysis of 131 patients with completely resected nodules. *Chest.* 2013;144(3):813-824.
- 17 Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2017;7:1-12.
- 18 Aróstegui Aguilar A, Diago R, Carrillo Gijón R, et al. Granulomas in dermatopathology: principal diagnoses - part 1. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(8):682-704.
- 19 Peyron P, Vaubourgeix J, Poquet Y, Levillain F, Botanch C, et al. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *Mycobacterium tuberculosis* persistence. *PLoS Pathog.* 2008;4:e1000204.
- 20 Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:241-258. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.02.001
- 21 Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45:97-108. doi:10.1007/s12016-012-8348-5
- 22 Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Pseudocystic encapsulation: a late noninflammatory complication of hyaluronic acid filler injections. *Dermatol Surg.* 2013;39:1726-1728. doi:10.1111/dsu.12316
- 23 Or L, Eviatar JA, Massry GG, Bernardini FP, Hartstein ME. Xanthelasma-like reaction to filler injection. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2017;33:244-247. doi:10.1097/IOP.0000000000000722
- 24 Wang Y, Tang XY, Yuan J, Wu SQ, Chen G, Zhang MM, et al. Bone marrow granulomas in a high tuberculosis prevalence setting: a clinicopathological study of 110 cases. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(4):e9726. doi:10.1097/MD.00000000000009726
- 25 Bhatlapenumarthi V, Patwari A, Pascual SK. Diagnostic dilemma: an unusual case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma manifesting as bone marrow non-caseating granuloma. *J Hematol.* 2020;9(1-2):37-40. doi:10.14740/jh607
- 26 Philip et al. Extraintestinal granuloma in Crohn's disease. *J Enterocolitis.* 2025;4(2):40-43. doi:10.14744/Jenterocolitis.2025.96953
- 27 Llanwarne F, Helmsby H. Granuloma formation and tissue pathology in *Schistosoma japonicum* versus *Schistosoma mansoni* infections. *Parasite Immunol.* 2020;43:e12778.
- 28 Ristow LC, Davis JM. The granuloma in cryptococcal disease. *PLoS Pathog.* 2021;17:e1009342.
- 29 Durdu M, Kandemir H, Ilkit M, de Hoog GS. Changing concepts and current definition of Majocchi's granuloma. *Mycopathologia.* 2019;185:187-192.
- 30 Sia JK, Rengarajan J. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Microbiol Spectr.* 2019;7:10-1128.
- 31 Oliver LC, Zarnke AM. Sarcoidosis. *Chest.* 2021;160:1360-1367.
- 32 Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am.* 2019;103:527-534.
- 33 Martelius T, Seppanen MR. Glimpses into treating GLILD. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152:365-367.
- 34 Pagán AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:639-665.
- 35 Urbanowski ME, Ordonez AA, Ruiz-Bedoya CA, et al. Cavitory tuberculosis: the gateway of disease transmission. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:e117-e128.
- 36 Kommareddi S, et al. Nontuberculous mycobacterial infections: comparison of the fluorescent auramine-O and Ziehl-Neelsen techniques in tissue diagnosis. *Hum Pathol.* 1984;15(11):1085-1089.
- 37 Tang F, Zha X, Zhao J, Ye W, Lv L, Ma D. Superiority of TB-PCR over conventional and immunologic tests for diagnosing tuberculosis in small bronchoscopic non-malignant specimens. *Infect Drug Resist.* 2025;18:6491-6500. doi:10.2147/IDR.S558492
- 38 Ahmadi Ghezeldasht S, Mosavat A, Soleimanpour S, Rezaee SA, Derakhshan M. Screening of tuberculosis suspected subjects using real-time PCR, TaqMan method; Northeastern Iran. *J Infect Public Health.* 2025;18(11):102932. doi:10.1016/j.jiph.2025.102932

Вклад авторов: текст статьи – Махнева А.Ф.; таблицы – Бекишева А.Н.; поиск источников – Серикбай М.К; правки и замечания – Сатмурзаев С.А.

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі: мақала мәтіні – Махнева А.Ф.; кестелер – Бекишева А.Н.; түзетулер мен ескертулер – Сатмурзаев С.А.

Мүдделер қактығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру – жүргізілмеді.

Authors' Contributions. manuscript text – Makhneva A; tables – Bekisheva A.; revisions and comments – Satmurzaev S.

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Махнева Анна Фридриховна – к.м.н., врач-патологоанатом, Национальный научный центр фтизиопульмонологии, Республика Казахстан, город Алматы, улица Ботакоз 1/1.

Корреспондирующий автор: тел: +77013227777,

Email: dandelionwine@inbox.ru

ORCID 0000-0003-1298-7116

Бекишева Айгуль Нурпапаевна - к.м.н., врач-патологоанатом, Национальный научный центр фтизиопульмонологии, Республика Казахстан, город Алматы, улица Ботакоз 1/1.

тел: +77715013400,

Email: scorpion_72_27@mail.ru

ORCID: 0000-0002-3595-5574

Сатмурзаев Сапарбек Адасбекович - заведующий патологоанатомическим отделением, Национальный научный центр фтизиопульмонологии, Республика Казахстан, город Алматы, улица Ботакоз 1/1.

Тел: +77015707059,

Email: ssatmurzaev@mail.ru

ORCID 000-0002-8938-9192

Серикбай Мерейли Қармантайқызы - к.м.н., врач-патологоанатом, ассоциированный профессор кафедры Патологической анатомии с курсом судебной медицины КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова Республика Казахстан, город Алматы, тел: +77015794058

Email: mereili.serikbay@mail.ru

ORCID: 0009-0005-3318-2490

Авторлар туралы мәліметтер:

Махнева Анна Фридриховна – медицина ғылымдарының кандидаты, дәрігер-патологоанатом, Фтизиопульмонология ұлттық ғылыми орталығы, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Ботакоз көшесі, 1/1.

Хатшы автор

Тел.: +77013227777,

Электрондық пошта: dandelionwine@inbox.ru

ORCID 0000-0003-1298-7116

Бекишева Айгуль Нурпапаевна – медицина ғылымдарының кандидаты, дәрігер-патологоанатом, Фтизиопульмонология ұлттық ғылыми орталығы, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Ботакоз көшесі, 1/1.

Тел: +77715013400,

Электрондық пошта: skorpion_72_27@mail.ru

ORCID: 0000-0002-3595-5574

Сатмурзаев Сапарбек Адасбекұлы - Патологоанатомиялық бөлімінің меңгерушісі, Фтизиопульмонология ұлттық ғылыми орталығы, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Ботакоз көшесі, 1/1.

Тел: +77015707059,

Электрондық пошта: ssatmurzaev@mail.ru

ORCID 000-0002-8938-9192

Серікбай Мерейлі Қармантайқызы - медицина ғылымдарының кандидаты, дәрігер-патологоанатом, С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ Патологиялық анатомия сот медицинасы курсымен кафедрасының қауымдастырылған профессоры.

Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы

тел: +77015794058

Электрондық пошта: mereili.serikbay@mail.ru

ORCID: 0009-0005-3318-2490

Authors' information:

Makhneva Anna – Candidate of Medical Sciences, pathologist of the Pathology Department, National Scientific Center for Phthisiopulmonology, Republic of Kazakhstan, Almaty, Botakoz Street 1/1. Corresponding author

Tel.: +77013227777,

Email: dandelionwine@inbox.ru

ORCID 0000-0003-1298-7116

Bekisheva Aigul – Candidate of Medical Sciences, pathologist of the Pathology Department, National Scientific Center for Phthisiopulmonology, Republic of Kazakhstan, Almaty, Botakoz Street 1/1.

Tel: +77715013400,

Email: scorpion_72_27@mail.ru

ORCID: 0000-0002-3595-5574

Satmurzaev Saparbek - Head of the Pathology Department, National Scientific Center for Phthisiopulmonology, Republic of Kazakhstan, Almaty, Botakoz Street 1/1.

Tel: +77015707059,

Email: ssatmurzaev@mail.ru

ORCID 000-0002-8938-9192

Serikbai Mereyli Karmantaikyzy- - Candidate of Medical Sciences, pathologist, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with a course in Forensic Medicine at Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Republic of Kazakhstan

Tel: +77015794058

Email: mereili.serikbay@mail.ru

ORCID: 0009-0005-3318-2490

Поступила в редакцию: 12 июня 2026 г.
Принята к публикации: 19 июня 2026 г.
Опубликована online: 30 июня 2026 г.
УДК: 616.24-007.17-053.32/.34:579.67
DOI: [10.26212/2227-1937.2026.11.10.002](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2026.11.10.002)

ОСЬ «КИШЕЧНИК–ЛЕГКИЕ» ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ: МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ Г. АЛМАТЫ

Абильбаева А.А.¹, Идрисова Г.М.², Елюбаева Д.Б.³,
Колоскова Е.А.⁴, Рамазанова Б.А.⁴, Мустафина К.К.⁴, Буняева Д.В.⁴

¹Кафедра общей иммунологии имени А.А.Шортанбаева КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

²Клинико-диагностическая лаборатория, КГП на ПХВ «Городской ревматологический центр» УОЗ г.Алматы.

³Центр перинатологии и детской кардиохирургии

⁴Кафедра микробиологии, вирусологии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Введение. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) остается одной из ведущих причин хронической респираторной патологии у недоношенных новорожденных. В последние годы активно изучается роль оси «кишечник–легкие» в патогенезе заболеваний органов дыхания, однако данные о взаимосвязи кишечной микробиоты и БЛД остаются ограниченными.

Цель исследования. Оценить возможности классического микробиологического исследования кишечной микробиоты как клинически доступного метода выявления микробных паттернов, ассоциированных с развитием бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. В исследование включены 62 недоношенных новорожденных, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии и патологии новорожденных перинатальных центров г. Алматы. Основную группу составили 37 детей с установленным диагнозом БЛД, группу сравнения — 25 детей без БЛД. Проводили культуральное исследование кишечной микробиоты с оценкой общей микробной обсемененности и содержания основных представителей кишечного микробиоценоза. Выполнен анализ α -разнообразия (индексы Шеннона, Симпсона, Чао1), β -разнообразия (Bray–Curtis, NMDS), корреляционный и сетевой анализы, а также логистическая регрессия с расчетом отношений шансов (OR).

Результаты. Дети с БЛД характеризовались меньшим гестационным возрастом и более тяжелым течением респираторного дистресс-синдрома по сравнению с новорожденными без БЛД. Независимым фактором риска развития БЛД являлся меньший гестационный возраст (adjusted OR=0,62; 95% ДИ 0,46–0,83; p=0,002). Анализ таксономического состава кишечной микробиоты не выявил статистически значимых различий между группами по частоте выявления большинства исследуемых микроорганизмов. Отмечена тенденция к более частому обнаружению негемолитической флоры у пациентов с БЛД (48,6% против 24,0%; p=0,065). Количественные показатели микробной нагрузки, а также параметры α - и β -разнообразия статистически не различались между группами. Вместе с тем сетевой анализ продемонстрировал более централизованную и взаимосвязанную структуру микробного сообщества кишечника у детей с БЛД, ключевыми узлами которой являлись *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus epidermidis*.

Обсуждение. Полученные данные показывают, что развитие БЛД в исследуемой когорте в большей степени определяется клиническими факторами недоношенности и тяжестью респираторной поддержки, чем изолированными таксон-специфическими изменениями кишечной микробиоты. Отсутствие статистически значимых различий по α - и β -разнообразию не исключает роли оси «кишечник–легкие», поскольку сетевой анализ выявил перестройку микробных взаимодействий и более централизованную архитектуру микробного сообщества у детей с БЛД.

Заключение. У недоношенных новорожденных с БЛД не выявлено значимых изменений таксономического состава и разнообразия кишечной микробиоты по сравнению с детьми без БЛД. Развитие заболевания в большей степени ассоциировано с клиническими факторами недоношенности, тогда как изменения кишечной микробиоты проявляются преимущественно особенностями структуры микробных взаимодействий. Полученные результаты подтверждают перспективность изучения оси «кишечник–легкие» при БЛД и обосновывают необходимость дальнейших исследований с использованием молекулярно-генетических методов анализа микробиома и расширением выборки.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные новорожденные, кишечная микробиота, ось «кишечник–легкие», дисбиоз, микробиом.

БРОНХӨКПЕЛІК ДИСПЛАЗИЯДАҒЫ «ІШЕК–ӨКПЕ» ОСІ: АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДАҒЫ ШАЛА ТУҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДІҢ ІШЕК МИКРОБИОТЫНЫҢ МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Абильбаева А.А.¹, Идрисова Г.М.², Елюбаева Д.Б.³, Колоскова Е.А.⁴,
Рамазанова Б.А.⁴, Мустафина К.К.⁴, Буняева Д.В.⁴

¹С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ А.А.Шортанбаев атындағы жалпы иммунология кафедрасы,
Алматы, Қазақстан

²Алматы қаласы ДСБ "Қалалық ревматологиялық орталығы" ШЖҚ КМК клиникалық-диагностикалық
зертханасы

³Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы

⁴С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ микробиология, вирусология кафедрасы, Алматы, Қазақстан

Кіріспе. Бронхөкпелік дисплазия (БӨД) неонатологияның өзекті мәселелерінің бірі болып қала береді. Шала туған нәрестелерді күтіп-баптау және емдеу саласындағы жетістіктерге қарамастан, БӨД даму жиілігі төмендемей отыр. Ішек микробиомының соматикалық патологиялардың қалыптасуындағы функционалдық рөлі туралы жаңа ғылыми деректер: ішек микроорганизмдерінің сапалық және сандық құрамын анықтау осы патологияның даму қаупін болжауға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты ішек микробиотасын зерттеудің классикалық микробиологиялық әдісін клиникалық тұрғыдан қолжетімді тәсіл ретінде пайдалану мүмкіндігін анықтау және БӨД даму қаупімен байланысты микробтық паттерндерді айқындау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеуге Алматы қаласындағы Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы мен №3 қалалық перинаталдық орталықтың жаңа туған нәрестелер патологиясы және қарқынды терапия бөлімшелерінде ем алған 62 шала туған нәресте алынды. Негізгі топқа бронхөкпелік дисплазия (БӨД) диагнозы қойылған 37 бала, ал салыстыру мақсатындағы топқа БӨД анықталмаған 25 бала енгізілді. Ішек микробиотасына дақылдық зерттеу жүргізіліп, жалпы микробтық контаминация деңгейі, бифидобактериялар, лактобациллалар, клостридиялар, энтерококктар, бактериодтар, ішек таяқшасы және стафилококкты флора мөлшері бағаланды. Сонымен қатар α -эртүрлілік (Шеннон, Симпсон, Чао1 индекстері), β -эртүрлілік (Брэй–Кертис индексі, NMDS), корреляциялық талдау және тәуекелдер қатынасын (OR) есептей отырып логистикалық регрессиялық талдау жүргізілді. Микробтық қауымдастықтағы өзара байланыстарды желілік талдау, орталық түйіндерді анықтау және хаб-таксондарды анықтау.

Зерттеу нәтижелері. БӨД бар нәрестелер БӨД жоқ жаңа туған нәрестелермен салыстырғанда төмен гестациялық жаспен және респираторлық дистресс-синдромның неғұрлым ауыр ағымымен сипатталды. БӨД дамуының ең маңызды тәуекел факторы ретінде гестациялық жастың төмендігі анықталды (adjusted OR=0,62; 95% ДИ 0,46–0,83; $p=0,002$). Таксономиялық құрамды талдау микроорганизмдердің көпшілігінің анықталу жиілігі бойынша топтар арасында статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтарды көрсетпеді. БӨД тобында гемолитикалық емес флораның жиі анықталу үрдісі байқалды (48,6% қарсы 24,0%; $p=0,065$), алайда микробтық жүктеме деңгейі бойынша да айтарлықтай айырмашылықтар анықталған жоқ ($p>0,05$). α - және β -эртүрлілік көрсеткіштері БӨД болуына байланысты микробтық қауымдастықтардың айқын бөлінуін көрсетпеді. Алайда желілік талдау БӨД кезінде ішек микробиотаның өзара байланысқан және орталықтандырылған архитектурасын анықтады, оның негізін *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.* және *S. epidermidis* құрады.

Талқылау. Алынған деректер зерттелген когортада БӨД дамуы ішек микробиотасының жеке таксондық өзгерістерінен гөрі шала туылумен байланысты клиникалық факторлармен және респираторлық қолдау ауырлығымен көбірек анықталатынын көрсетеді. α - және β -эртүрлілік бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтардың болмауы «ішек–өкпе» осінің рөлін жоққа шығармайды, себебі желілік талдау БӨД бар балаларда микробтық өзара әрекеттесулердің қайта құрылуын және қауымдастықтың неғұрлым орталықтандырылған архитектурасын анықтады.

Қорытынды. БӨД бар шала туған нәрестелерде БӨД жоқ балалармен салыстырғанда ішек микробиотаның таксономиялық құрамы мен әртүрлілігінде айқын айырмашылықтар анықталған жоқ. Нәтижелер БӨД дамуының негізгі детерминанттары шала туғандықпен байланысты клиникалық факторлар екенін, ал микробиота өзгерістері әлсіз және жекелеген құрылымдық тенденциялар түрінде көрінетінін айқындады. Микробиотаның БӨД патогенезіндегі рөлін нақтылау үшін молекулалық-генетикалық әдістерді қолдана отырып, әрі қарай зерттеулер жүргізу және зерттеу іріктемесін кеңейту қажет.

Түйінді сөздер: бронхөкпелік дисплазия, шала туылған нәресте, ішек микробиоты, дисбиоз, ішек-өкпе осі, неонатология.

THE GUT–LUNG AXIS IN BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA:
MICROBIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF THE GUT MICROBIOTA IN PRETERM
INFANTS FROM ALMATYAbilbayeva A.A.¹, Idrissova G.M.², Yelubaeva D.B.³, Koloskova Y.A.⁴,
Ramazanova B.A.⁴, Mustafina K.K.⁴, Bunyaeva D.V.⁴¹Department of General Immunology named after A.A. Shortanbaev
Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan²Clinical and diagnostic laboratory, "City Rheumatology Center" of the Almaty Public Health Center,
Almaty, Kazakhstan³Center for Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery, Almaty, Kazakhstan⁴Department of Microbiology, Virology of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Introduction. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains one of the leading causes of chronic respiratory morbidity in preterm infants. Growing evidence supports the involvement of the gut–lung axis in the pathogenesis of respiratory diseases; however, data on the association between gut microbiota and BPD remain limited.

Purpose of study: to evaluate the utility of conventional culture-based microbiological assessment of the gut microbiota as a clinically accessible approach for identifying microbial signatures associated with the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.

Materials and Methods. A total of 62 preterm infants admitted to neonatal intensive care and neonatal pathology units of perinatal centers in Almaty, Kazakhstan, were enrolled in the study. The BPD group included 37 infants diagnosed with bronchopulmonary dysplasia, while the comparison group comprised 25 infants without BPD. Culture-based analysis of the gut microbiota was performed to assess total microbial load and the abundance of major intestinal microbial taxa, including bifidobacteria, lactobacilli, clostridia, enterococci, bacteroides, *Escherichia coli*, and staphylococci. Alpha diversity (Shannon, Simpson, and Chao1 indices), beta diversity (Bray–Curtis dissimilarity and non-metric multidimensional scaling), correlation analysis, logistic regression, and microbial network analysis were conducted. Network centrality measures and hub taxa were also identified.

Results. Infants who developed BPD had a lower gestational age and more severe respiratory distress syndrome than those without BPD. Lower gestational age remained the strongest independent predictor of BPD development (adjusted OR = 0.62; 95% CI: 0.46–0.83; $p = 0.002$). Taxonomic analysis revealed no statistically significant differences in the prevalence of most studied microbial taxa between groups. A trend toward a higher detection rate of non-hemolytic flora was observed in infants with BPD (48.6% vs. 24.0%; $p = 0.065$). Quantitative analysis of microbial load among positive samples also showed no significant between-group differences (all $p > 0.05$). Similarly, alpha- and beta-diversity analyses did not demonstrate significant separation of microbial communities according to BPD status. However, network analysis revealed a more interconnected and centralized microbial community structure in infants with BPD, with *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, and *Staphylococcus epidermidis* serving as key hub taxa.

Discussion. The findings indicate that, in this cohort, BPD was driven primarily by clinical factors related to prematurity and the severity of respiratory support rather than by isolated taxon-specific changes in gut microbiota. The absence of significant differences in alpha and beta diversity does not exclude the relevance of the gut–lung axis, as network analysis revealed reorganization of microbial interactions and a more centralized microbial community architecture in infants with BPD.

Conclusions. No substantial differences in the taxonomic composition or diversity of the gut microbiota were identified between preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. These findings suggest that BPD development is primarily associated with clinical factors related to prematurity, whereas gut microbiota alterations are relatively subtle and are reflected mainly in the organization of microbial interaction networks. Further studies using high-resolution molecular microbiome profiling and larger cohorts are warranted to clarify the role of the gut microbiota in the pathogenesis of BPD.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; preterm infants; gut microbiota; gut–lung axis; dysbiosis; microbiome.

Введение. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) остается наиболее распространенным и тяжелым хроническим заболеванием легких у недоношенных детей, особенно с низкой массой при рождении[1-2]. Несмотря на внедрение современных стратегий респираторной поддержки и сурфактантной терапии, частота встречаемости БЛД не снижается, что обусловлено выживанием детей с экстремально низкой массой тела

(ЭНМТ), у которых незрелость легких является критическим фактором.

В последние годы фокус исследований сместился с исключительно респираторных факторов, влияющих на развитие БЛД, на системные, а именно ось “кишечник–легкие”[3]. Кишечник и легкие имеют общее эмбриологическое происхождение, а двунаправленная связь между ними реализуется через микробные метаболиты, системный иммунный ответ и миграцию

иммунных клеток.[4]. При этом микробиота кишечника недоношенных детей играет важнейшую роль в модуляции легочного иммунного ответа, где в отличие от доношенных новорожденных, траектория формирования кишечного микробиома у недоношенных детей часто характеризуется «задержкой развития» или дисбиозом.

Несмотря на имеющиеся данные, механизмы, посредством которых дисбиоз кишечника способствует патогенезу БЛД через ось “кишечник-легкие”, изучены недостаточно. Понимание качественно-количественных характеристик микробиоты, как предикторов БЛД, необходимо для ранней стратификации риска и разработки новых терапевтических подходов, включая использование пробиотиков и персонализированную нутритивную поддержку.

Несмотря на растущее число метагеномных исследований кишечной микробиоты у недоношенных детей, большинство из них основано на высокочувствительных молекулярных технологиях, ограниченно применимых в рутинной практике отделений интенсивной терапии новорожденных, особенно в условиях стран со средним уровнем дохода[5]. В то же время клиническая значимость ранней культуральной характеристики кишечной колонизации, как потенциального маркера дисбиотических сдвигов при БЛД, остается недостаточно изученной. В настоящее время данные о ранней культуральной характеристике кишечной микробиоты у недоношенных детей с БЛД остаются ограниченными, особенно в странах Центральной Азии.

Цель данного исследования: определить возможность использования классического микробиологического метода исследования кишечной микробиоты, как клинически доступного подхода, для выявления микробных паттернов, ассоциированных с риском БЛД.

Материалы и методы

Дизайн исследования.

Это наблюдательное исследование, направленное на выявление потенциальных

ассоциаций между ранней кишечной колонизацией и развитием БЛД с использованием классического микробиологического метода изучения состава микробиоты кишечника. Исследование одобрено ЛКБ КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (протокол №19(155) от 30 сентября 2024 года). В исследование включали детей, родившихся менее 37 недели гестации в отделениях интенсивной терапии и патологии новорожденных Центра перинатологии и детской кардиохирургии, городского перинатального центра №3 г. Алматы.

Критерии включения в исследование: дети, рожденные до 37 недели гестации, наличие образца фекалий на 3 сутки жизни и клинических данных с установленным диагнозом БЛД.

Критерии исключения: дети после 37 недели гестации, отсутствие образца фекалий на 3 сутки жизни.

Диагноз “бронхолегочная дисплазия” выставляли на основании критериев National Institutes of Health (NIH), 2018 года с учетом длительности кислородной терапии и уровня респираторной поддержки. Физиологическим подтверждением наличия БЛД служил тест отмены кислорода на основании рекомендаций Американского общества педиатров.

Бактериологические исследования.

В качестве материала для исследования использовали фекалии недоношенных детей, полученные на 3 день жизни. Затем их доставляли в лабораторию кафедры микробиологии, вирусологии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова.

Для исследования использовали свежие образцы фекалий, доставленные в бактериологическую лабораторию в течение 1–2 часов после забора материала. Подготовку материала и бактериологическое исследование проводили количественным культуральным методом с использованием последовательных десятикратных разведений (рисунок 1).

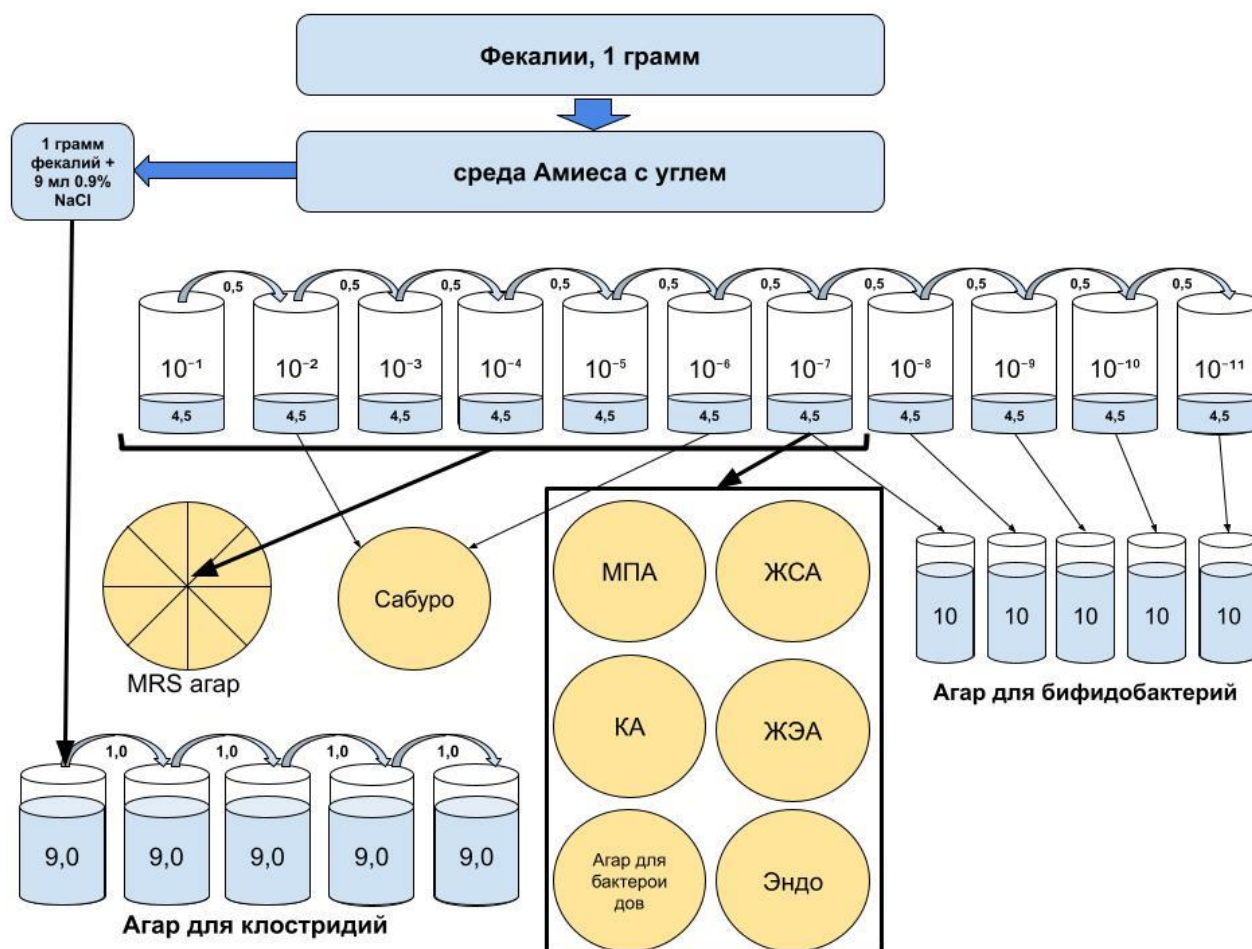


Рисунок 1 – Схема микробиологического исследования фекалий недоношенных детей

Для приготовления исходного разведения 1 грамм фекалий помещали в стерильную ступку, добавляли 9 мл стерильного физиологического раствора и тщательно гомогенизировали до получения однородной суспензии, соответствующей разведению 10^{-1} . Далее готовили серию последовательных десятикратных разведений до 10^{-10} – 10^{-12} в стерильных пробирках, содержащих по 4,5 мл физиологического раствора.

Посев материала осуществляли на селективные и дифференциально-диагностические питательные среды. Для выявления лактобацилл использовали среду MRS, на которую наносили по 1 капле соответствующих разведений фекальной суспензии. Для культивирования анаэробной микрофлоры применяли среду для кластридий и среду для бифидобактерий. Среду для бифидобактерий использовали в расплавленном и охлажденном до 50°C состоянии.

Для выявления грибов рода *Candida* проводили посев 0,1 мл материала на среду Сабуро. Для оценки аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры выполняли посевы на мясо-пептонный агар (МПА), агар Эндо, кровяной агар, желточно-солевой агар (ЖСА), желточно-эскулиновый агар для энтерококков (ЖЭА). Пробирки со средой для кластридий, бифидобактерий и чашки со средой MRS инкубировали в анаэробных условиях при температуре 37°C в течение 3–5 суток. Чашки Петри с Сабуро агаром культивировали 48 часов при температуре 37°C . Посевы на плотные питательные среды инкубировали при температуре 37°C в течение 24 часов.

После инкубации подсчет выросших колоний проводили с учетом степени разведения материала. Количество микроорганизмов выражали в колониеобразующих единицах на грамм фекалий (КОЕ/г). Идентификацию выделенных микроорганизмов

осуществляли по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам в соответствии со стандартными бактериологическими методами.

Статистические исследования

Статистическая обработка данных проводилась в среде Google Colab с использованием языка программирования Python (версия 3.x) и библиотек pandas, numpy, scipy, statsmodels, scikit-learn, scikit-bio, matplotlib и seaborn.

Количественные показатели проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данные представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при ненормальном распределении - в виде медианы и межквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$).

Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами применялся критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера при ожидаемых частотах менее 5.

Для оценки связи между микробиологическими показателями и развитием бронхолегочной дисплазии выполнялся логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Для статистических расчетов микробиоты результаты с КОЕ/г переводили в логарифмы.

α -разнообразие микробиоты оценивали с использованием индексов Шеннона (оценка общего разнообразия микробиоты), Симпсона (оценка доминирования отдельных микроорганизмов) и Чао (оценка предполагаемого богатства микробного сообщества с учетом редких таксонов). Бета-разнообразие исследовали на основе индекса Брея–Кертиса с последующей визуализацией методом неметрического многомерного шкалирования (NMDS).

Для оценки различий структуры микробиоты между группами использовали методы PERMANOVA, ANOSIM и PERMDISP с 999 перестановками.

Для контроля ложноположительных результатов при множественных таксон-специфических сравнениях применяли коррекцию Бенджамини–Хохберга с расчетом частоты ложных срабатываний (FDR). Статистически значимыми считали значения $q < 0.05$.

Для выявления ключевых микроорганизмов, связанных с БЛД, была построена сеть совместной встречаемости микроорганизмов. Анализ топологии сети применили для определения центральных микроорганизмов.

Для всех расчетов различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты

1. Клиническая характеристика выборки пациентов с БЛД и без БЛД

Набор пациентов осуществляли с января по декабрь 2025 года. В исследование было включено 62 недоношенных новорожденных, из которых у 37 (59.7%) впоследствии развилась бронхолегочная дисплазия (БЛД). Медианный срок гестации всей когорты составил 28 [27–30] недель, медианная масса тела при рождении - 993.5 [776.5–1467.5] г. Распределение по полу было равномерным: по 31 ребенку мужского и женского пола.

Недоношенные дети с БЛД характеризовались меньшим сроком гестации, более низкой массой и длиной тела при рождении, а также более низкими показателями по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни по сравнению с пациентами без БЛД (Таблица 1). Кроме того, в группе БЛД отмечалась значительно большая продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и респираторной поддержки СРАР.

Подробное сравнение между группами представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика недоношенных новорожденных с БЛД и без БЛД, (Me [Q1; Q3])

Показатель	БЛД есть	БЛД нет	р-достоверность
Срок гестации (недели)	27 [26;28]	30 [29;33]	<0.001
вес при рождении (грамм)	910[690;1130]	1480[1200;2100]	<0.001
длина тела при рождении (см)	33 [30;35]	40 [37;43]	<0.001
шкала Апгар при рождении на 1 минуте	3 [2;4]	5 [4;6]	0.0002
шкала Апгар при рождении на 5 минуте	5 [4;6]	7 [5;7]	0.0004
шкала Сильверман на 1 минуте	8 [7;8]	7 [6;8]	0.1146
шкала Сильверман 5 мин	8 [8;9]	8 [7;9]	0.3134
количество дней на ИВЛ	24 [14;37.5]	4 [0;9]	<0.001
количество дней на СРАР	8.5[4.25;17.75]	3 [2;5]	0,0004
на какой день жизни переведен на ИВЛ	1 [1;1]	1 [1;1]	0.9605
на какой день жизни переведен на СРАР	18.28 [10;26.6]	4 [1;8]	<0.001
Неонатальный сепсис	9 (24.3%)	0	0.0082
Внутриутробная пневмония	27 (72.97%)	23 (92.0%)	0.056
ИВЛ-ассоциированная пневмония	10 (27.02%)	0	-
ЯНЭЖ			0.102
1 степени	5 (13.5%)	0	
2 степени	2 (5.4%)	0	
3 степени	1 (2.7%)	0	
нет РДС	6 (16.2%)	6 (24.0%)	0.0106
РДС: 1 степень	2 (5.4%)	7 (28.0%)	
РДС: 2 степень	11 (29.7%)	8 (32.0%)	
РДС: 3 степень	18 (48.6%)	3 (12.0%)	
Сцеженное грудное молоко	21 (56.8%)	19 (76.0%)	0.2976
Смешанное вскармливание	13 (35.1%)	5 (20.0%)	
Искусственное вскармливание	3 (8.1%)	1 (4.0%)	

У пациентов с БЛД также чаще регистрировались тяжелые респираторные нарушения и инфекционные осложнения неонатального периода. Частота неонатального сепсиса составила 24.3% в

группе БЛД, тогда как среди детей без БЛД случаи сепсиса не наблюдались ($p=0.0082$). Аналогично, ИВЛ-ассоциированная пневмония выявлялась только у пациентов с БЛД (16.1%; $p=0.0056$).

Анализ степени тяжести респираторного дистресс-синдрома (РДС) продемонстрировал статистически значимые различия между группами ($p=0.0106$). У детей с БЛД значительно чаще наблюдались тяжелые формы РДС: РДС III степени регистрировался у 48.6% пациентов с БЛД против 12.0% в группе без БЛД. Напротив, РДС I степени чаще встречался среди новорожденных без БЛД (28.0% vs 5.4%). Полученные данные свидетельствуют о связи БЛД с более тяжелым течением респираторной недостаточности в раннем неонатальном периоде.

Статистически значимых различий по типу вскармливания между группами выявлено не было. В обеих группах преобладало использование сцеженного грудного молока.

2. Качественно-количественный состав микробиоты при ранней колонизации кишечника недоношенных

При сравнительном анализе частоты выявления отдельных представителей кишечной микробиоты у недоношенных новорожденных с БЛД и без БЛД статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 2).

Наиболее часто в обеих группах определялись *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* и коагулазонегативные стафилококки. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий после коррекции на множественные сравнения методом Бенджамини–Хохберга, у пациентов с БЛД отмечалась тенденция к более высокой частоте выявления негемолитической флоры и коагулозоположительных стафилококков, тогда как лактозоположительные *Escherichia coli* несколько чаще выявлялись в группе без БЛД (Таблица 2).

Таблица 2 - Частота встречаемости отдельных родов микроорганизмов у недоношенных новорожденных с БЛД и без БЛД, абс (%).

Микроорганизмы	БЛД	Нет БЛД	Нескорректированное р-значение	Скорректированное q-значение (с поправкой на FDR)
Негемолитические колонии	18 (48.6%)	6 (24.0%)	0.0655	0.3275
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6 (16.2%)	3 (12.0%)	0.7282	0.8499
<i>Lactobacillus spp.</i>	17 (45.9%)	11 (44.0%)	1.0000	1.0000
<i>Clostridium spp.</i>	15 (40.5%)	13 (52.0%)	0.4405	0.8499
<i>Enterococcus spp.</i>	20 (54.1%)	16 (64.0%)	0.6004	0.84999
<i>Bacteroides spp.</i>	25 (67.6%)	20 (80.0%)	0.3870	0.8499
Lac- <i>Escherichia coli</i>	9 (24.3%)	5 (20.0%)	0.7649	0.8499
Lac+ <i>Escherichia coli</i>	10 (27.0%)	12 (48.0%)	0.1103	0.3677
Fungal flora	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
<i>Staphylococcus</i> коагулазоотрицательные	18 (48.6%)	11 (44.0%)	0.7982	0.8869
<i>Staphylococcus</i> коагулазоположительные	4 (10.8%)	1 (4.0%)	0.6398	0.8499

Грибы рода *Candida* в исследуемом материале не выявлялись ни в одной из исследуемых групп.

После коррекции на множественные сравнения все FDR-скорректированные q-значения превышали 0.05, что свидетельствовало об отсутствии независимых статистически значимых различий между исследуемыми таксонами.

Количественный анализ микробной нагрузки проводился только среди образцов с положительным ростом соответствующего микроорганизма. Значимых различий по уровню общей микробной обсемененности и количественному содержанию отдельных таксонов между группами недоношенных детей с БЛД и без БЛД выявлено не было (Таблица 3).

Таблица 3 - Количественный состав микробиоты недоношенных новорожденных, Me[*min-max*].

Микроорганизмы	БЛД	Нет БЛД	Нескорректированное p-значение	Скорректированное q-значение (с поправкой на FDR)
Общее микробное число	0.16 [0.05-0.20]	0.15 [0.10-0.19]	0.9002	0.9488
Негемолитические колонии	0.16 [0.10-0.20]	0.14 [0.07-0.17]	0.1085	0.5066
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0.28 [0.28-0.28]	0.28 [0.11-0.28]	0.2386	0.5249
<i>Lactobacillus spp.</i>	0.20 [0.11-0.28]	0.17 [0.11-0.28]	0.7201	0.8801
<i>Clostridium spp.</i>	0.25 [0.11-0.25]	0.25 [0.12-0.25]	0.9488	0.9488
<i>Enterococcus spp.</i>	0.16 [0.07-0.20]	0.17 [0.11-0.21]	0.1424	0.5066
<i>Bacteroides spp.</i>	0.16 [0.10-0.25]	0.17 [0.05-0.21]	0.1431	0.5066
<i>Lac- Escherichia coli</i>	0.15 [0.07-0.20]	0.14 [0.11-0.17]	0.5922	0.8801
<i>Lac+ Escherichia coli</i>	0.14 [0.05-0.20]	0.11 [0.05-0.20]	0.4069	0.7459
<i>Staphylococcus</i> коагулазоотрицательные	0.16 [0.07-0.19]	0.14 [0.05-0.20]	0.1842	0.5066
<i>Staphylococcus</i> коагулазоположительные	0.08 [0.05-0.15]	0.09 [0.09-0.09]	0.7168	0.8801

Показатели общей микробной обсемененности, а также уровни *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli* и стафилококковой флоры были сопоставимы между группами. Наиболее выраженная тенденция наблюдалась для негемолитической флоры, количественный уровень которой был несколько выше у пациентов с БЛД, однако статистической значимости различия не достигли. После

FDR-коррекции все различия оставались статистически незначимыми (все $q > 0,05$).

3. Экопическая характеристика состояния микробиоты кишечника у недоношенных новорожденных

При анализе α -разнообразия кишечной микробиоты статистически значимых различий между группами недоношенных детей с БЛД и без БЛД выявлено не было (Таблица 4).



Таблица 4 - Показатели α -разнообразия кишечной микробиоты у недоношенных новорожденных с БЛД и без БЛД, Ме [Q1–Q3]

Индексы α -разнообразия	Дети с БЛД	Дети без БЛД	p-достоверность
Шеннон	1.58 [0.00-2.09]	1.48 [0.00-1.99]	0.2057
Симпсон	0.78 [0.00-0.86]	0.73 [0.00-0.85]	0.3105
Чео1	6.00 [1.00-9.00]	5.00 [1.00-9.00]	0.2852

Значения индексов Шеннона, Симпсона и Чео1 были сопоставимы между исследуемыми группами, что свидетельствовало об отсутствии выраженных различий в общем разнообразии и предполагаемом богатстве микробного сообщества.

Анализ β -разнообразия кишечной микробиоты на основе индекса Брея–Кертиса не выявил отчетливого разделения микробных сообществ между группами недоношенных детей с БЛД и без БЛД (Рисунок 3).

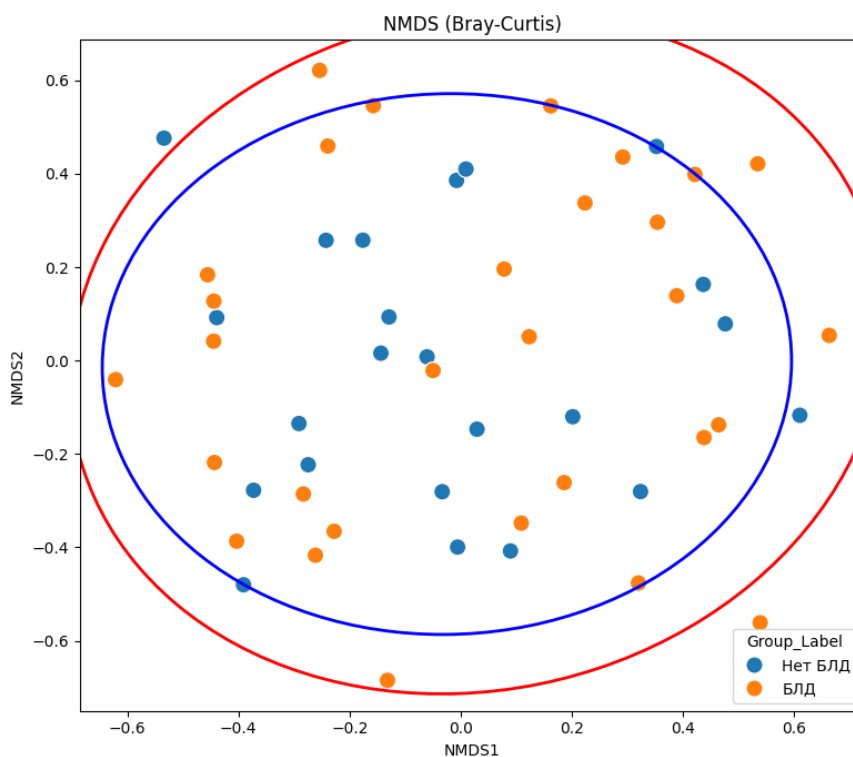


Рисунок 3 - NMDS-ординация кишечной микробиоты недоношенных новорожденных с БЛД и без БЛД на основе дистанции Брея–Кертиса

Результаты PERMANOVA также не продемонстрировали статистически значимых различий общей структуры микробного сообщества между группами (pseudo-F = 1.43; $R^2=0.028$, $p = 0.222$). Анализ сходства (ANOSIM) подтвердил отсутствие выраженной кластеризации исследуемых групп ($R = 0.011$; $p = 0.328$). По данным PERMDISP различия внутригрупповой вариабельности микробиоты также отсутствовали ($F= 0.129$; $p = 0.712$).

4. Логистическая регрессия с факторами ассоциированными с развитием БЛД

Для оценки возможной связи отдельных представителей кишечной микробиоты с развитием бронхолегочной дисплазии (БЛД) был выполнен логистический регрессионный анализ (Таблица 5). В качестве зависимой переменной рассматривалось наличие БЛД, а в качестве независимых переменных - отдельные группы микроорганизмов. Дополнительно проводилась корректировка моделей с

учетом срока гестации и длительности искусственной вентиляции легких, как основных клинических факторов риска БЛД.

Таблица 5 - Логистический регрессионный анализ ассоциации отдельных групп микроорганизмов кишечной микробиоты с развитием бронхолегочной дисплазии (ОР-Оценка рисков, ДИ - доверительный интервал)

Микроорганизм	Нескорректированное ОР (95% ДИ)	р-достоверность	Скорректированное ОР (95% ДИ)	р-достоверность
Общее микробное число	0.92 (0.51–1.66)	0.792	1.64 (0.61–4.44)	0.329
Негемолитические микроорганизмы	1.99 (0.97–4.11)	0.062	3.40 (0.90–12.84)	0.071
Гемолитические микроорганизмы	-	-	-	-
<i>Bifidobacterium spp.</i>	1.03 (0.80–1.33)	0.796	0.59 (0.34–1.02)	0.060
<i>Lactobacillus spp.</i>	0.90 (0.70–1.15)	0.392	0.93 (0.61–1.41)	0.726
<i>Clostridium spp.</i>	0.83 (0.65–1.06)	0.128	0.81 (0.53–1.24)	0.339
<i>Enterococcus spp.</i>	0.47 (0.26–0.85)	0.013	0.56 (0.21–1.51)	0.250
<i>Bacteroides spp.</i>	0.67 (0.38–1.16)	0.153	0.83 (0.30–2.28)	0.711
Лактозоотрицательные энтеробактерии	1.01 (0.42–2.47)	0.976	1.86 (0.41–8.46)	0.421
Лактозоположительные энтеробактерии	0.75 (0.39–1.47)	0.409	2.19 (0.65–7.40)	0.206
Грибковая флора	-	-	-	-
Коагулазоотрицательные <i>Staphylococcus spp</i>	1.05 (0.51–2.16)	0.884	1.00 (0.33–3.05)	0.993
Коагулазоположительные <i>Staphylococcus spp</i>	3.51 (0.17–73.43)	0.419	13.61 (0.12–1587.91)	0.282

В однофакторном анализе статистически значимая обратная ассоциация с развитием БЛД наблюдалась для *Enterococcus spp.* (ОР 0.47; 95% ДИ 0.26–0.85; $p=0.013$). Однако после корректировки по клиническим факторам статистическая значимость данной связи утрачивалась. Несмотря на отсутствие независимых статистически значимых ассоциаций после корректировки для негемолитической флоры (скорректированное ОР 3.40; 95% ДИ 0.90–12.84; $p=0.071$), а также для бифидобактерий

(скорректированное ОР 0.59; 95% ДИ 0.34–1.02, $p=0.060$) отмечались тенденции к повышению их роли в развитии БЛД.

Для оценки независимого вклада клинических и микробиологических факторов в развитие бронхолегочной дисплазии (БЛД) были построены две логистические регрессионные модели: базовая клиническая модель и комбинированная модель с включением микробиологических показателей (Таблица 6).

Таблица 6 - Клиническая и комбинированная модели риска развития (ОР) бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных

Переменная	Клиническая модель ОР (95% ДИ)	р- достоверность	Комбинированная модель ОР (95% ДИ)	р- достоверность
Срок гестации	0.73 (0.49–1.11)	0.143	0.73 (0.45–1.17)	0.190
Количество дней на ИВЛ	1.28 (1.08–1.52)	0.005	1.38 (1.10–1.72)	0.004
Тяжелый РДС	1.08 (0.48–2.41)	0.855	1.08 (0.40–2.87)	0.881
Лактозонегативные энтеробактерии	-	-	12.57 (0.62–254.14)	0.099
Коагулазоположительные стафилококки	-	-	16.98 (0.47–616.92)	0.122

Примечание: ОР — отношение рисков; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; РДС — респираторный дистресс-синдром. Комбинированная модель включала клинические и микробиологические переменные.

В клинической модели независимую статистически значимую связь с развитием БЛД демонстрировала длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ): увеличение продолжительности ИВЛ ассоциировалось с повышением вероятности формирования БЛД (ОР 1.28; 95% ДИ 1.08–1.52; $p=0.005$). Срок гестации характеризовался тенденцией к снижению риска БЛД при увеличении гестационного возраста, однако статистической значимости данный эффект не достигал ($p=0.143$). После включения микробиологических переменных длительность ИВЛ сохраняла независимую ассоциацию с развитием БЛД (ОР 1.38; 95% ДИ 1.10–1.72; $p=0.004$). Лактозонегативные энтеробактерии и коагулазоположительные стафилококки демонстрировали тенденцию к повышению вероятности развития БЛД, однако статистически значимых независимых

ассоциаций выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют о том, что основным детерминантом риска БЛД в исследуемой когорте оставалась тяжесть респираторной поддержки, тогда как микробиологические показатели не имели достоверной значимости.

Для оценки прогностической способности клинической и комбинированной клинико-микробиологической моделей был проведен ROC-анализ (рисунок 4).

Обе модели продемонстрировали высокую дискриминационную способность в отношении прогнозирования бронхолегочной дисплазии (БЛД). Для клинической модели она составила 0.939, тогда как для комбинированной модели с включением микробиологических параметров - 0.961. Однако эти данные следует учитывать с осторожностью в связи с малой выборкой исследования.

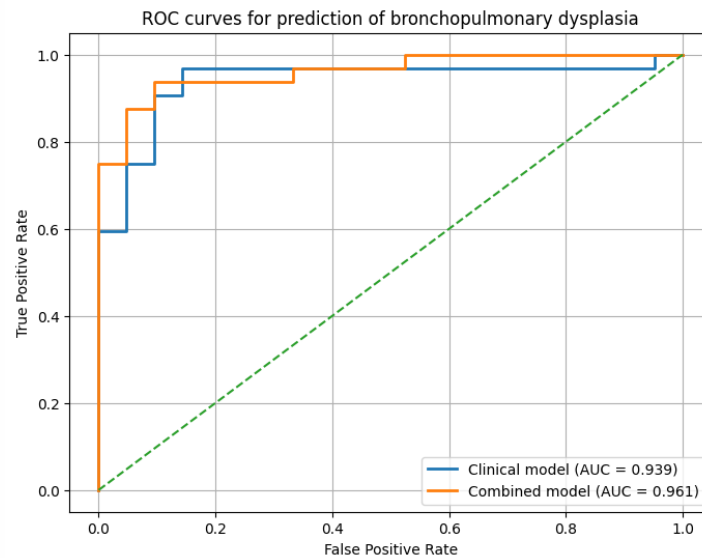


Рисунок 4 - ROC-кривые клинической и комбинированной моделей прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных

Включение микробиологических факторов сопровождалось умеренным повышением прогностической способности модели, что может свидетельствовать о дополнительном вкладе ранних микробных паттернов в формирование риска БЛД у недоношенных новорожденных.

5. Сетевая организация кишечной микробиоты у недоношенных детей с БЛД и без БЛД

Для более детальной оценки организации микробного сообщества был проведен анализ межмикробных взаимодействий. Для их оценки были выявлены количественные показатели основных представителей микробиоты и узлы сети, позволяющие выявить отдельные микроорганизмы, играющие ключевую роль в ее структуре (Рисунок 5 и 6).

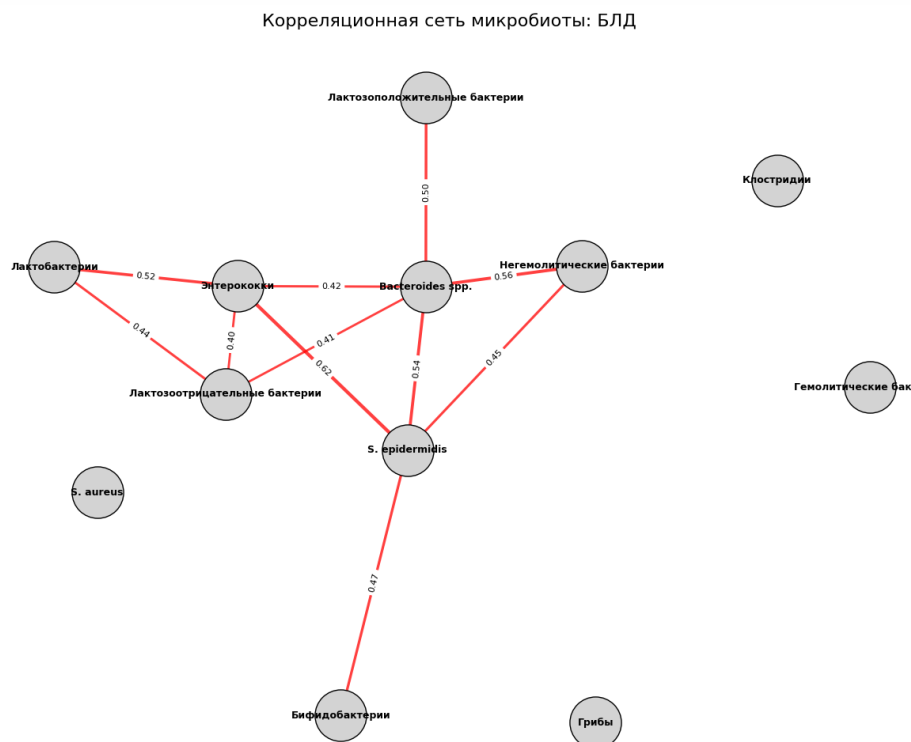


Рисунок 5 - Корреляционная сеть между отдельными таксономическими единицами кишечной микробиоты у детей с бронхолегочной дисплазией

Корреляционная сеть микробиоты: без БЛД

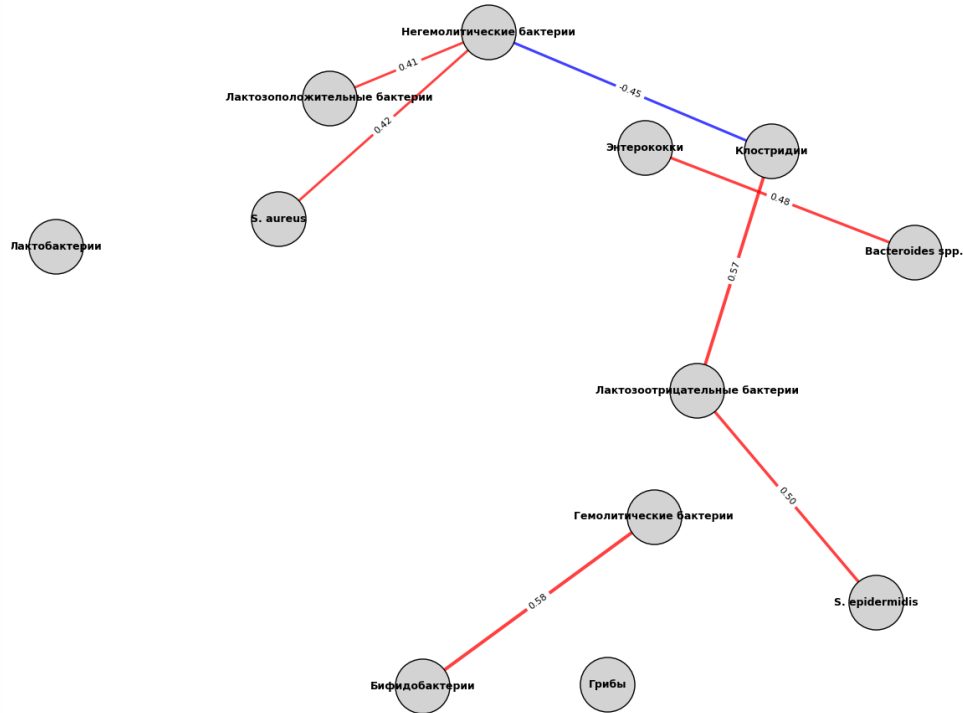


Рисунок 6 - Корреляционная сеть между отдельными таксономическими единицами кишечной микробиоты у детей без бронхолегочной дисплазии

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий общей структуры микробиоты по данным β-разнообразия, анализ корреляционных сетей выявил перестройку межмикробных взаимодействий у детей с БЛД. В группе БЛД наблюдалось формирование единого высокосвязанного кластера, центральное положение в котором занимал *S. epidermidis*, ассоциированный с энтерококками,

Bacteroides spp., бифидобактериями и негемолитической микрофлорой. В контрольной группе сеть характеризовалась более фрагментированной организацией и отсутствием выраженных центральных узлов. Полученные данные могут свидетельствовать о нарушении экологической устойчивости микробного сообщества кишечника при развитии бронхолегочной дисплазии (таблица 7 и 8).

Таблица 7 - Сетевые характеристики корреляционных связей кишечной микробиоты у детей с БЛД и без БЛД, абс.

Показатель	Дети с БЛД	Дети без БЛД
Количество узлов	12	12
Количество связей	11	7
Плотность сети	0,167	0,106
Средняя степень узла	1,83	1,17
Количество компонент связности	5	5
Размер крупнейшей сети	8	6

Примечание: корреляционные сети построены на основании коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между количественными показателями основных представителей

кишечной микробиоты. В анализ включались связи с абсолютным значением коэффициента корреляции $r \geq 0,4$.

Таблица 8 - Сравнение значений межмикробного взаимодействия и его стабильности в экосистеме кишечной микробиоты в группах детей с БЛД и без БЛД

Группа	Таксон	Показатель взаимодействия	Показатель стабильности
БЛД	<i>Bacteroides spp.</i>	0,455	0,514
	<i>S. epidermidis</i>	0,364	0,475
	<i>Enterococcus spp.</i>	0,364	0,469
Без БЛД	<i>Clostridium spp.</i>	0,182	0,564
	Лактозоотрица-тельные бактерии	0,182	0,515
	Негемолитическая микрофлора	0,273	0,484

В структуре кишечной микробиоты важное экологическое значение у детей с БЛД имели *Bacteroides spp.*, *S. epidermidis* и *Enterococcus spp.*, тогда как в группе без БЛД ключевое положение занимали кластридии и лактозоотрицательные бактерии.

Обсуждение

Это первое исследование в Казахстане, посвященное изучению качественно-количественного состава микробиоты недоношенных новорожденных с выявлением микробных ассоциаций в развитии БЛД на примере города Алматы. В целом, исследование показало отсутствие значимых различий по α - β -разнообразию при наличии отчетливой корреляционной сети между таксономическими единицами в кишечной микробиоте у детей с БЛД. Впервые новый подход к анализу данных выявил не столько важность присутствия того или иного вида микроорганизма, сколько его взаимосвязь с другими представителями микробиоты. Это позволило выявить “экологическую сеть” микроорганизмов, и она у новорожденных с БЛД становится более плотной, централизованной и сконцентрированной вокруг *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus epidermidis*. У данной группы детей сеть содержала больше связей (11 против 7 у детей без БЛД), характеризовалась большей плотностью (0,167 против 0,106 у детей без БЛД), более

высокой средней степени узла (1,83 против 1,17 у детей без БЛД) и более крупной связью между микроорганизмами (8 против 6 у детей без БЛД). При имеющихся данных сети у детей без БЛД, у них она концентрировалась вокруг *Clostridium spp.*, лактозоотрицательных бактерий и гемолитических представителей микробиоты.

Таким образом, полученные данные показывают, что при БЛД ранние изменения в кишечной микробиоте проявляются в архитектуре микробного сообщества [6]. Показатели α -разнообразия кишечной микробиоты по индексам Шеннона, Симпсона и Чао1 статистически не различались между группами недоношенных детей с БЛД и без БЛД, анализ β -разнообразия также не выявил отчетливого разделения микробных сообществ. Аналогичные результаты представлены в работе Thatrimontrichai et al. (2025), где у детей с очень низкой массой тела при рождении также отсутствовали значимые различия по α - и β -разнообразию кишечной микробиоты, однако наблюдалось смещение микробного сообщества в сторону «респираторных патогенов» при БЛД и преобладание анаэробных бутиратообразующих таксонов у детей без БЛД [7]. Zhang et al. (2022) показали снижение индекса Шеннона у недоношенных детей с БЛД как в раннем, так

и в позднем неонатальном периоде, сопровождавшееся увеличением доли *Proteobacteria* и уменьшением *Firmicutes*[8]. Huang et al. (2026), анализируя тяжелые формы БЛД, сообщили о более высоких относительных уровнях *Proteobacteria* и *Klebsiella*, снижении *Firmicutes* и *Bacteroides*, а также о более выраженных изменениях общей структуры микробного сообщества[9]. Ning et al. (2025) продемонстрировали, что микробиомные различия при БЛД могут иметь выраженную временную зависимость и проявляться лишь в определенные окна колонизации[10]. Chen et al. (2021) еще в пилотном исследовании “случай-контроль” предположили наличие ранних кишечных микробиомных сдвигов у детей, у которых впоследствии развивается БЛД[11].

Выявленное расхождение между результатами по α - β -разнообразию с результатами “экологической сети” является одним из ключевых моментов исследования, потому что суммарное описание видового разнообразия микробиоты не раскрывает изменения в ее архитектонике. В этом контексте был изучен такой показатель как стабильность экосистемы, характеризующий наличие микроорганизма, число его связей, узлов и плотности сети. У детей с БЛД высокий показатель стабильности экосистемы показал, что *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus epidermidis* формируют центральную и наиболее значимую часть сети, а не просто имели высокую численность. Это позволяет предположить, что развитие БЛД ассоциировано с экологическим “переключением” микробного сообщества кишечника, а не потерей того или иного его таксона[2].

Полученные нами результаты позволяют предположить, что микробиомный фенотип БЛД, вероятно, определяется не только фактом наличия заболевания, но и сроками сбора материала, тяжестью респираторной патологии и аналитическим разрешением используемого метода. Это может объяснять, почему в нашей работе, основанной на культуральном подходе и бинарной модели БЛД, общее снижение разнообразия микробиоты оказалось менее

выраженным. Это согласуется с работой Rammi et al. (2019), посвященной микробиому дыхательных путей при БЛД, где подчеркивается выраженная гетерогенность результатов исследований в зависимости от типа биоматериала, дизайна и используемых аналитических платформ[12]. Таким образом, отсутствие различий по метрикам видового разнообразия само по себе не исключает роли дисбиоза в патогенезе БЛД, а скорее, оно указывает на то, что клинически значимыми могут быть изменения состава микробиоценоза и функциональных микробных групп, а не абсолютное снижение его разнообразия[13][14].

С точки зрения таксон-специфических изменений наиболее интересной представляется тенденция в сторону повышения доли грамотрицательных факультативных патобионтов. В нашей когорте количественный уровень негемолитической и лактозонегативной грамотрицательной флоры был выше у детей с БЛД, а в комбинированной логистической модели лактозонегативные энтеробактерии демонстрировали тенденцию к повышению вероятности БЛД. Эти данные хорошо согласуются с публикациями Zhang et al. (2022) и Huang et al. (2026), в которых показано увеличение *Proteobacteria* при БЛД и выделяемость *Klebsiella* при тяжелых формах заболевания[8, 9]. В обзоре McCartney and Hoyles (2023) *Klebsiella* рассматривается как один из ключевых кишечных патобионтов у недоношенных детей, способный длительно персистировать и ассоциироваться с воспалительными осложнениями[15]. С учетом того, что в нашей работе лактозонегативные энтеробактерии представляют смешанную группу грамотрицательных палочек, а не точную молекулярную идентификацию конкретного вида, полученные результаты логично интерпретировать как направление сигнала в сторону энтеробактериально-опосредованного дисбиоза, но не как доказательство причинной роли конкретного микроорганизма.

Результаты в отношении грамположительной кокковой флоры оказались менее однозначными. По нашим

данным *Enterococcus spp.* демонстрировал обратную связь с развитием БЛД, которая после поправки на клинические факторы, не была выявлена. Аналогичная ситуация сложилась с другим сетевым значимым микроорганизмом - *Bacteroides spp.* При этом индивидуальный анализ каждого рода не может быть расценен как предиктор заболевания, но системный анализ показывает ключевую роль данных микробов в организации микробного консорциума, характерного для данного патологического состояния. Помимо этого *Bacteroides spp.* не был количественно повышен у детей с БЛД, являясь главным структурным узлом сети. Это указывает на изменение его экологической функции: не маркер “избытка” или “недостатка”, а организующий элемент перестроенного микробного сообщества.

Дополнительно следует учитывать, что госпитализация, антибиотикотерапия и особенности энтерального питания способны существенно изменять траектории кишечной колонизации у недоношенных детей. Thänert et al. (2024) показали высокую чувствительность микробиоты недоношенных к больничным факторам, а Shi et al. (2024) продемонстрировали связь длительной ранней антибиотикотерапии с повышенным риском умеренно-тяжелой БЛД или летального исхода[16][17]. В этом контексте наши результаты скорее поддерживают модель, в которой микробиота выступает как посредник между незрелостью и воспалительным повреждением, а не как полностью автономный причинный фактор БЛД.

В то же время “экологическая” сеть микробиоты кишечника без БЛД имела иную конфигурацию: она была менее плотной, менее централизованной и не демонстрировала выраженного доминирования определенного узла. Так, результаты показали, что экологическая сеть представляет собой равномерно распределенный консорциум микроорганизмов с большей экологической связью и меньшей зависимостью от определенного узла.

Другим важным представляется тот факт, что после корректировки моделей по сроку

гестации и длительности ИВЛ большинство микробных ассоциаций утрачивало статистическую значимость. Подобные результаты хорошо согласуются с современным представлением о БЛД, как о заболевании, при котором незрелость легочной ткани, гипероксия, вентиляционная травма, воспаление и инфекция являются совместными патогенетическими факторами[6]. Выявленная нами “экологическая” сеть может иметь взаимосвязь с осью “кишечник-легкие” путем создания биологического пространства, в котором даже умеренная перестройка кишечной микробиоты может усиливать воздействие патогенетических факторов на развитие БЛД[8, 18].

Полученные данные позволяют нам объяснить почему исследования микробиоты при БЛД нередко дают “отрицательные” результаты по разнообразию, поскольку суть проблемы состоит на уровне внутренней организации микробного сообщества (его архитектоники). Во-вторых, они указывают на потенциальную ценность определения показателей экологической сети, как дополнительного фактора в исследованиях рисков развития БЛД в будущих интегративных моделях, сочетающих данные о микробиоте, респираторной поддержке, воспалении и питании.

К основным ограничениям настоящего исследования относится использование классического микробиологического метода для оценки микробиоты и отсутствие данных об антибиотикотерапии и применения пробиотических препаратов, т.к. они могут существенно повлиять на применяемый нами метод исследования. Использованные экологические метрики отражали только культивируемую часть микробиоценоза и объединяли широкие группы микроорганизмов с различным вирулентным потенциалом. Это ограничивает прямую сопоставимость наших результатов с большинством современных исследований, основанных на 16S rRNA- или shotgun-метагеномике. Кроме того, размер выборки ограничивал статистическую мощность исследования для выявления умеренных микроборганизм-специфических эффектов,

что подтверждалось широкими доверительными интервалами в логистических моделях, что указывает на нестабильность оценок, специфичных для каждого микроорганизма, из-за ограниченного размера выборки. Высокие значения AUC комбинированной модели также следует интерпретировать с осторожностью ввиду ограниченного размера выборки и отсутствия внешней валидации модели. Дополнительным ограничением являлись меры остаточного медицинского воздействия, поскольку дети с БЛД были более незрелыми и нуждались в более интенсивной респираторной поддержке. Наконец, большое количество полученных микроорганизм-специфических сравнений следует рассматривать как предварительные, особенно после корректировки по множественным сравнительному методу Бенджамини-Хохберга.

Несмотря на ограничения исследования, полученные данные показывают потенциал и необходимость дальнейшего изучения микробиоты кишечника с применением современных молекулярных техник и расширением выборки пациентов.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией не выявляются статистически значимые различия в таксономическом составе, количественной микробной нагрузке, а также показателях α - и β -разнообразия кишечной микробиоты по сравнению с недоношенными детьми без БЛД. Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие БЛД в исследуемой когорте в большей степени связано с клиническими факторами недоношенности и тяжестью раннего респираторного статуса, включая меньший гестационный возраст, более выраженный респираторный дистресс-синдром и длительность респираторной поддержки.

В то же время отсутствие выраженных таксономических различий не исключает участия кишечной микробиоты в патогенезе

БЛД. Сетевой анализ показал более централизованную и взаимосвязанную структуру микробного сообщества у детей с БЛД, что может отражать изменения не столько состава, сколько характера межмикробных взаимодействий. Ключевыми узлами микробной сети у пациентов с БЛД выступали *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus epidermidis*, что указывает на потенциальную значимость анализа микробных сетей при изучении оси «кишечник–легкие» у недоношенных новорожденных.

Классический культуральный метод исследования кишечной микробиоты может рассматриваться как клинически доступный инструмент первичной оценки микробной колонизации у недоношенных детей. Однако его диагностические возможности для самостоятельного прогнозирования БЛД ограничены, поскольку выявленные микробиологические показатели не продемонстрировали независимой статистически значимой связи с развитием заболевания после учета основных клинических факторов. Умеренное повышение прогностической способности комбинированной клинкомикробиологической модели требует осторожной интерпретации в связи с ограниченным объемом выборки.

Таким образом, результаты исследования подтверждают перспективность дальнейшего изучения оси «кишечник–легкие» при бронхолегочной дисплазии, однако подчеркивают необходимость комплексного подхода, объединяющего клинические, микробиологические и молекулярно-генетические данные. Для уточнения роли кишечной микробиоты в формировании БЛД необходимы проспективные многоцентровые исследования с расширением выборки, использованием высокоразрешающих методов анализа микробиома, оценкой метаболомных профилей и динамическим наблюдением за микробной колонизацией в раннем неонатальном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Chen X, Huang X, Zhou Q, et al. Association between colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2024;12:1436568. doi:10.3389/fped.2024.1436568
- 2 Wassenaar TM, Juncos VA, Zimmermann K. Interactions between the gut microbiome, lung conditions, and coronary heart disease and how probiotics affect these. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9700. doi:10.3390/ijms22189700
- 3 Zhao L, Luo JL, Ali MK, et al. The human respiratory microbiome: current understandings and future directions. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2023;68(3):245-255. doi:10.1165/rcmb.2022-0208TR
- 4 Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):31-33. doi:10.1002/ijgo.13195
- 5 Goldin MR, Ruderfer DM, Bick A, et al. Benefits and barriers to broad implementation of genomic sequencing in the NICU. *Am J Hum Genet.* 2025;112(7):1270-1285. doi:10.1016/j.ajhg.2025.04.007
- 6 Thébaud B, Goss KN, Laughon M, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):78. doi:10.1038/s41572-019-0127-7
- 7 Thatrimontrichai A, Praditaukrit M, Maneenil G, et al. Characterization of gut microbiota in very low birth weight infants with versus without bronchopulmonary dysplasia. *Clin Exp Pediatr.* 2025;68(6):503-511. doi:10.3345/cep.2024.01718
- 8 Zhang Z, Jiang J, Li Z, Wan W. The change of cytokines and gut microbiome in preterm infants for bronchopulmonary dysplasia. *Front Microbiol.* 2022;13:804887. doi:10.3389/fmicb.2022.804887
- 9 Huang J, Lai JD, Lin XZ, et al. [A prospective cohort study of gut microbiota changes in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2026;28(5):429-437. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2506127
- 10 Ning T, Shan X, Zhuang X, et al. Intestinal microbiota changes in early life of very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a nested case-control study. *Front Microbiol.* 2025;16:1632412. doi:10.3389/fmicb.2025.1632412
- 11 Chen SM, Lin CP, Jan MS. Early gut microbiota changes in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot case-control study. *Am J Perinatol.* 2021;38(11):1142-1149. doi:10.1055/s-0040-1710554
- 12 Fundora JB, Guha P, Shores DR, et al. Intestinal dysbiosis and necrotizing enterocolitis: assessment for causality using Bradford Hill criteria. *Pediatr Res.* 2020;87(2):235-248. doi:10.1038/s41390-019-0482-9
- 13 Hanna M, Huang S, Ross M, et al. Microbiome signatures and inflammatory biomarkers in culture-negative neonatal sepsis. *Appl Microbiol (Basel).* 2025;5(3):57. doi:10.3390/applmicrobiol5030057
- 14 Pammi M, Lal CV, Wagner BD, et al. Airway microbiome and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *J Pediatr.* 2019;204:126-133.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.042
- 15 McCartney AL, Hoyles L. The role of Klebsiella populations in preterm infants. *Biochem Soc Trans.* 2023;51(2):887-896. doi:10.1042/BST20200325
- 16 Thänert R, Schwartz DJ, Keen EC, et al. Clinical sequelae of gut microbiome development and disruption in hospitalized preterm infants. *Cell Host Microbe.* 2024;32(11):1822-1837.e5. doi:10.1016/j.chom.2024.07.027
- 17 Shi W, Chen Z, Shi L, et al. Early antibiotic exposure and bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants at low risk of early-onset sepsis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2418831. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.18831
- 18 Ryan FJ, Drew DP, Douglas C, et al. Changes in the composition of the gut microbiota and the blood transcriptome in preterm infants at less than 29 weeks gestation diagnosed with bronchopulmonary dysplasia. *mSystems.* 2019;4(5):e00484-19. doi:10.1128/mSystems.00484-19

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной публикации.

Конфликт интересов - отсутствует.

Финансирование - Данное исследование финансируется Комитетом по науке Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № AP22786227).

Заявление о публикации

Заявляем, что данная рукопись в данный момент не находится на рассмотрении в других издательствах и ранее не была опубликована

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы жарияланымды дайындауға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – жоқ.

Қаржыландыру. Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитеті тарапынан қаржыландырылды (№ AP22786227 гранты).

Жариялау туралы мәлімдеме.

Қазіргі уақытта осы жарияланым басқа басылымдарда қарастылмағандығын және бұған дейін еш жерде жарияланбағанын мәлімдейміз.

Author Contributions. All authors contributed equally to the conception, design, data analysis, interpretation of results, and preparation of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

This study was supported by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP22786227).

Publication Statement

The authors declare that this manuscript is not under consideration by any other journal and has not been previously published.

Сведения об авторах:

Абилябаева Арайлым Асылхановна – PhD, ассоциированный профессор кафедры общей иммунологии им.А.А.Шортанбаева КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова

Контактный номер: +77022148965

Email: abilbaeva.a@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0001-5081-5492

Идрисова Гульжана Махсудовна - Заведующая клинко-диагностической лаборатории, КГП на ПХВ «Городской ревматологический центр» УОЗ г.Алматы.

Контактный номер: +7 702 321 1619

Email: gulzhana.idrissova@gmail.com

ORCID:0000-0002-7072-2565

Елюбаева Динара Болатовна – Заведующая отделением интенсивной терапии новорожденных, Центр перинатологии и детской кардиохирургии.

Контактный номер: +7 701 718 7636

Email: dina_1992@mail.ru

ORCID: 0009-0007-1268-2001

Колоскова Екатерина Александровна – PhD, ассоциированный профессор кафедры микробиологии, вирусологии КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова

Контактный номер: +7 701 776 73 72

Email: koloskova.e@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0002-6329-5032

Рамазанова Бахыт Амануллиовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова

Контактный номер: +7 777 215 43 78

Email: b.ramazanova@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0002-4014-4215

Мустафина Камиля Камаловна – кандидат медицинских наук, доцент, и.о. профессора медицина кафедры микробиологии, вирусологии КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова

Контактный номер: +7 777 221 03 18

Email: mustafina.k@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0001-8861-4047

Буняева Д.В. - лектор кафедры микробиологии, вирусологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова,

Контактный номер: +7 705 871 24 85

Email: bunyaeva.d@kaznmu.kz

ORCID: 0009-0001-2386-3912

Автор туралы мәліметтер:

Абилябаева Арайлым Асылхановна – PhD, С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ А.А.Шортанбаев атындағы жалпы иммунология кафедрасының қауымдастырылған профессоры.

Email: abilbaeva.a@kaznmu.kz,

байланыс нөмірі: +7 702 214 89 65

ORCID: 0000-0001-5081-5492

Идрисова Гульжана Махсудовна - Алматы қаласы ДСБ "Қалалық ревматологиялық орталығы" ШЖҚ КМК клиникалық-диагностикалық зертханасының меңгерушісі.

Email: gulzhana.idrissova@gmail.com,

байланыс нөмірі: +7 702 321 1619

ORCID:0000-0002-7072-2565

Елюбаева Динара Болатовна – Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы жаңа туған нәрестелер қарқынды терапия бөлімшесінің меңгерушісі,

Email: dina_1992@mail.ru,

байланыс нөмірі: +7 701 718 7636,

ORCID:0009-0007-1268-2001

Е.А. Колоскова – 0000-0002-6329-5032, PhD, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің микробиология, вирусология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, koloskova.e@kaznmu.kz. Негізгі автор.

Контактный номер: +7 701 776 73 72

Email: koloskova.e@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0002-6329-5032

Б.А. Рамазанова – медицина ғылымдарының докторы, профессор, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің микробиология, вирусология кафедрасының меңгерушісі

Контактный номер: +7 777 215 43 78

Email: b.ramazanova@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0002-4014-4215

К.К. Мустафина – медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің микробиология, вирусология кафедрасының профессор міндетін атқарушы.

Контактный номер: +7 777 221 03 18

Email: mustafina.k@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0001-8861-4047

Д.В. Буняева – С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің микробиология, вирусология кафедрасының лекторы, Контактный номер: +7 705 871 24 85

Email: bunyaeva.d@kaznmu.kz

ORCID: 0009-0001-2386-3912

Authors' information:

Abilbaeva Arailym – PhD, Associate Professor, Department of General Immunology named after A.A. Shortanbayev, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Contact number: +7 702 214 89 65

Email: abilbaeva.a@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0001-5081-5492

Gulzhana Idrissova - Head of the Clinical Diagnostic Laboratory Department, City Rheumatology Center, Almaty Public Health Department, Almaty, Kazakhstan

Contact number: +7 702 321 1619

Email: gulzhana.idrissova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7072-2565

Dinara Elyubaeva – Head of the Neonatal Intensive Care Unit, Center for Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery, Almaty, Kazakhstan

Contact number: +7 701 718 7636

Email: dina_1992@mail.ru

ORCID: 0009-0007-1268-2001

Yekaterina Koloskova – PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Contact number: +7 701 776 73 72

Email: koloskova.e@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0002-6329-5032

Bakhyt Ramazanova – MD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Contact number: +7 777 215 43 78

Email: b.ramazanova@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0002-4014-4215

Kamilya Mustafina – MD, PhD, Associate Professor, Acting Professor of Medicine, Department of Microbiology, Virology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University

Contact number: +7 777 221 03 18

Email: mustafina.k@kaznmu.kz

ORCID: 0000-0001-8861-4047

Darya Bunyaeva – Lecturer, Department of Microbiology, Virology Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Contact number: +7 705 871 24 85

Email: bunyaeva.d@kaznmu.kz

ORCID: 0009-0001-2386-3912

Received by the Editorial Office: June 10, 2026

Accepted for publication: June 19, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616.24-002.5-078

DOI: [10.26212/2227-1937.2026.98.76.003](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2026.98.76.003)

BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF SELECTED IMMUNE ACTIVATION AND CHEMOKINE BIOMARKERS FOR DIFFERENTIATING ACTIVE TUBERCULOSIS AND LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

Almagambetova A.S.¹, Dilmagambetov D.S.¹, Yermekbayeva K.Zh.¹, Adilova A.U.²,
Tanzharykova G. N.¹, Zhalimova O.A.¹, Kapasheva L.K.²

¹NJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University», Aktobe, Kazakhstan

²SCE on REM «Aktobe Regional Phthisiopulmonology Center», Aktobe, Kazakhstan

Introduction: Immunological biomarkers are increasingly investigated for distinguishing active tuberculosis from latent tuberculosis infection, yet the structure and development of this focused research area remain insufficiently characterized.

Objective: This study aimed to map publication trends, citation patterns, leading contributors, and thematic evolution in research on selected immune activation and chemokine biomarkers used in tuberculosis diagnostic differentiation.

Materials and Methods: A bibliometric analysis was conducted using records retrieved from Web of Science and Scopus. The search targeted original research articles published from 1978 to 2025 and focused on tuberculosis, latent tuberculosis infection, active tuberculosis, diagnostic performance, and selected biomarkers, including HLA-DR, CD38, MCP-1/CCL2, and RANTES/CCL5. After deduplication and eligibility screening, 83 original articles were included. Bibliometric analysis and visualization were performed using Biblioshiny from the bibliometrix package in R (version 4.5.2), launched through RStudio (version 2026.01.0+392).

Results: The final dataset included 83 articles published in 49 sources and authored by 662 researchers. The mean number of co-authors per article was 8.94, whereas international co-authorship was limited to 2.41%. The average citation rate was 43.92 citations per document. The University of Cape Town and Emory University were the most productive institutions. PLoS One, Frontiers in Immunology, and Tuberculosis were the leading publication venues. Keyword co-occurrence analysis identified tuberculosis, biomarkers, cytokines, *Mycobacterium tuberculosis*, and LTBI as dominant themes.

Discussion: The findings demonstrate that the research field has evolved from isolated immunological observations toward a more structured biomarker-oriented diagnostic direction. At the same time, the low level of international co-authorship and concentration of publications in a limited number of institutions indicate the need for multicenter validation, harmonized analytical protocols, and standardized criteria for evaluating biomarker performance across different populations.

Conclusion: Research on selected immune activation and chemokine biomarkers for tuberculosis diagnostic differentiation is a specialized but influential field. The evidence base shows thematic consolidation, institutional concentration, and limited international collaboration, indicating the need for broader multicenter research and methodological standardization.

Keywords: tuberculosis, latent tuberculosis infection, chemokine biomarkers, immune activation biomarkers, diagnosis

БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТДЕЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ И ХЕМОКИНОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Алмагамбетова А.С.¹, Дильмагамбетов Д.С.¹, Ермакбаева К.Ж.¹, Адилова А.У.²,
Танжарыкова Г.Н.¹, Жалимова О.А.¹, Капашева Л.К.²

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Казахстан

²ГКП «Актюбинский областной фтизиопульмонологический центр» на ПХВ, Актобе, Казахстан

Введение. Иммунологические биомаркеры все чаще изучаются для дифференциальной диагностики активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, однако структура и развитие данного специализированного направления исследований остаются недостаточно охарактеризованными.

Цель. Провести анализ тенденций публикационной активности, цитирования, ведущих исследователей и организаций, а также тематической эволюции исследований, посвященных отдельным биомаркерам иммунной активации и хемокинов, используемым для дифференциальной диагностики туберкулеза.

Материалы и методы. Библиометрический анализ выполнен на основе публикаций, извлеченных из баз данных Web of Science и Scopus. Поиск охватывал оригинальные исследовательские статьи, опубликованные в период с 1978 по 2025 год и был направлен на работы, посвященные туберкулезу, латентной туберкулезной инфекции, активному туберкулезу, диагностической эффективности и отдельным биомаркерам, включая HLA-DR, CD38, MCP-1/CCL2 и RANTES/CCL5. После удаления дубликатов и отбора публикаций в соответствии с критериями включения в анализ были включены 83 оригинальные статьи. Библиометрический анализ и визуализация данных проводились с использованием модуля Biblioshiny пакета bibliometrix в программе R (версия 4.5.2), запущенной через RStudio (версия 2026.01.0+392).

Результаты. В итоговый массив вошли 83 статьи, опубликованные в 49 научных изданиях и подготовленные 662 авторами. Среднее число соавторов на одну публикацию составило 8,94, тогда как доля международного соавторства была невысокой и составила 2,41%. Среднее количество цитирований на одну публикацию достигло 43,92. Наиболее продуктивными научными организациями являлись университеты Кейптауна и Эмори. Ведущими площадками для публикации результатов исследований были журналы *PLoS One*, *Frontiers in Immunology* и *Tuberculosis*. Анализ совместной встречаемости ключевых слов показал, что доминирующими тематическими направлениями являлись туберкулез, биомаркеры, цитокины, *Mycobacterium tuberculosis* и латентная туберкулезная инфекция.

Обсуждение. Полученные данные показывают, что данное направление исследований постепенно перешло от отдельных иммунологических наблюдений к более структурированному биомаркер-ориентированному подходу в диагностике туберкулеза. Вместе с тем низкий уровень международного соавторства и концентрация публикационной активности в ограниченном числе научных организаций указывают на необходимость многоцентровой валидации, унификации аналитических протоколов и стандартизации критериев оценки диагностической эффективности биомаркеров в различных популяциях.

Заключение. Исследования отдельных биомаркеров иммунной активации и хемокинов для дифференциальной диагностики туберкулеза представляют собой специализированное, но значимое направление научных исследований. Сформированная доказательная база характеризуется тематической консолидацией, концентрацией исследовательской активности в ограниченном числе научных центров и низким уровнем международного сотрудничества, что указывает на необходимость расширения многоцентровых исследований и стандартизации методологических подходов.

Ключевые слова: туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, хемокиновые биомаркеры, биомаркеры иммунной активации, диагностика.

БЕЛСЕНДІ ТУБЕРКУЛЕЗ БЕН ЛАТЕНТТІ ТУБЕРКУЛЕЗДІ ИНФЕКЦИЯНЫ АЖЫРАТУДАҒЫ ИММУНДЫҚ БЕЛСЕНУ ЖӘНЕ ХЕМОКИН БИОМАРКЕРЛЕРІН ЗЕРТТЕУДІҢ БИБЛИОМЕТРИЯЛЫҚ ТАЛДАУЫ

**Алмагамбетова А.С.¹, Дильмагамбетов Д.С.¹, Еремекбаева К.Ж.¹, Адилова А.У.²,
Танжарыкова Г.Н.¹, Жалимова О.А.¹, Капашева Л.К.²**

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан

²ШЖҚ «Ақтөбе облыстық фтизиопульмонологиялық орталығы» КМК, Ақтөбе, Қазақстан

Кіріспе. Иммунологиялық биомаркерлер белсенді туберкулезді латентті туберкулезді инфекциядан ажырату мақсатында барған сайын кеңінен зерттелуде. Алайда осы мамандандырылған ғылыми бағыттың құрылымы мен даму ерекшеліктері әлі де жеткілікті деңгейде сипатталмаған.

Мақсаты. Туберкулезді диагностикалық ажыратуда қолданылатын иммундық белсену және хемокин биомаркерлеріне арналған зерттеулердегі жарияланымдық белсенділік үрдістерін, дәйексөз келтіру көрсеткіштерін, жетекші авторлар мен ғылыми орталықтарды, сондай-ақ тақырыптық дамуды бағалау.

Материалдар мен әдістер. Библиометриялық талдау Web of Science және Scopus дерекқорларынан алынған жарияланымдар негізінде жүргізілді. Іздеу 1978–2025 жылдар аралығында жарияланған түпнұсқа ғылыми мақалаларды қамтып, туберкулезге, жасырын туберкулездік инфекцияға, белсенді туберкулезге, диагностикалық тиімділікке және HLA-DR, CD38, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5 сияқты биомаркерлерге бағытталды. Қайталанатын жарияланымдарды алып тастау және іріктеу критерийлеріне сәйкестігін бағалаудан кейін талдауға 83 түпнұсқа мақала енгізілді. Библиометриялық талдау мен деректерді визуализациялау R бағдарламасының (нұсқа 4.5.2) bibliometrix пакетінің Biblioshiny модулі арқылы, RStudio бағдарламасы (нұсқа 2026.01.0+392) көмегімен орындалды.

Нәтижелер. Қорытынды деректер жиынтығына 49 ғылыми басылымда жарық көрген және 662 зерттеуші авторлық еткен 83 мақала енгізілді. Бір мақалаға шаққандағы орташа авторлар саны 8,94 болды, ал халықаралық бірлескен авторлықтың үлесі небәрі 2,41%-ды құрады. Бір жарияланымға шаққандағы орташа дәйексөз саны 43,92 болды. Ең өнімді ғылыми ұйымдар Кейптаун университеті мен Эмори университеті болды. Зерттеу нәтижелерін жариялауда жетекші орын алған журналдар – *PLoS One*, *Frontiers in Immunology* және *Tuberculosis*.

Кілт сөздердің бірге кездесуін талдау туберкулез, биомаркерлер, цитокиндер, *Mycobacterium tuberculosis* және латентті туберкулезді инфекция негізгі тақырыптар болғанын көрсетті.

Талқылау. Алынған деректер бұл зерттеу бағытының жекелеген иммунологиялық бақылаулардан туберкулез диагностикасындағы құрылымдалған биомаркерге бағытталған тәсілге қарай дамып келе жатқанын көрсетеді. Сонымен қатар халықаралық бірлескен авторлық деңгейінің төмендігі және жарияланымдық белсенділіктің шектеулі ғылыми ұйымдарда шоғырлануы көпорталықты валидацияны, аналитикалық хаттамаларды біріздендіруді және әртүрлі популяцияларда биомаркерлердің диагностикалық тиімділігін бағалау критерийлерін стандарттауды қажет етеді.

Қорытынды. Туберкулезді диагностикалық ажыратуға арналған иммундық белсену және хемокин биомаркерлерін зерттеу – мамандандырылған, бірақ ғылыми маңызы жоғары бағыт болып табылады. Қалыптасқан дәлелді база тақырыптық шоғырланумен, зерттеу белсенділігінің жекелеген ғылыми орталықтарда топталуымен және халықаралық ынтымақтастықтың шектеулілігімен сипатталады. Бұл көпорталықты зерттеулерді кеңейту және әдіснамалық тәсілдерді стандарттау қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: туберкулез, латентті туберкулезді инфекция, хемокиндік биомаркерлер, иммундық белсену биомаркерлері, диагностика.

Introduction. Tuberculosis remains one of the leading global health challenges, with the World Health Organization (WHO) reporting approximately 10 million new cases and 1.4 million deaths annually. *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), the causative agent of tuberculosis, primarily affects the lungs but can also impact other organs, leading to a broad spectrum of clinical manifestations. Tuberculosis can be classified into two forms: latent tuberculosis infection (LTBI), where the bacteria persist in a dormant state without causing disease, and active tuberculosis (active TB), where Mtb replicates and causes symptomatic disease. Differentiating between these two states is critical for both diagnosis and treatment, as improper identification of LTBI can result in unnecessary treatment, while missed diagnoses of active tuberculosis can lead to the spread of the disease and the emergence of drug-resistant strains [1, 2].

The global burden of tuberculosis is exacerbated by several challenges, including delayed diagnosis, misdiagnosis, and the inability of existing diagnostic tests to adequately distinguish between latent and active disease [3, 4]. Traditional diagnostic methods, such as chest X-rays and sputum microscopy, are limited by low sensitivity, especially in HIV co-infected patients or those with extra-pulmonary tuberculosis [5]. The tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma release assays (IGRAs), while useful in detecting LTBI, fail to reliably differentiate between active and latent infection [6]. These diagnostic shortcomings highlight the urgent need for new and more reliable diagnostic methods that can accurately identify active TB

and predict the progression of LTBI to active disease.

In recent years, there has been growing recognition of the role of immune activation phenotypes and chemokine markers in improving the diagnosis of tuberculosis. The immune response to Mtb infection involves complex interactions between innate and adaptive immunity. T-helper cells (CD4+ T cells) play a central role in controlling the infection, and their activation phenotype is a critical indicator of the immune status in LTBI. Cytokine and chemokine markers, such as CD38, MCP-1, and RANTES, are increasingly being studied as potential biomarkers to differentiate between latent and active TB [7, 8, 9].

CD38, a surface marker expressed on T cells, is widely used to assess T cell activation in tuberculosis. Elevated expression of CD38 on Mtb-specific CD4+ T cells has been associated with active TB, as these cells are actively involved in the immune response to Mtb [10]. Similarly, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), a chemokine that attracts monocytes to the site of infection, has been identified as a potential marker to differentiate active TB from LTBI [11, 12]. Other cytokines, such as IFN- γ , TNF- α and IL-2, play key roles in the immune response to tuberculosis and are often elevated in active disease [13, 14].

Recent studies have demonstrated that combinations of cytokine and chemokine markers, particularly those associated with immune activation and host response, may provide the necessary sensitivity and specificity for differentiating active TB from latent infections [15, 16]. These biomarkers are not

only useful in diagnosing tuberculosis but also in predicting the progression of latent infection to active disease, thereby allowing for better risk stratification and timely interventions [1]. Moreover, advancements in molecular diagnostics and immunophenotyping have enabled the identification of additional immune signatures that can help distinguish between the various stages of tuberculosis infection [17]. Recent research has shown that activation markers such as HLA-DR, CD38 and CD4+ T cells may serve as valuable indicators for immune profiling in tuberculosis patients [8]. These findings suggest that immune-based diagnostics are a promising area of research, offering the potential to revolutionize the way tuberculosis is diagnosed and treated.

Moreover, further validation of these biomarkers in diverse populations and clinical settings will be necessary to ensure their global applicability. The development of point-of-care tests based on these biomarkers, combined with rapid molecular diagnostics, holds the potential to greatly improve early detection and treatment outcomes for tuberculosis patients worldwide [1,7].

Despite the growing number of studies evaluating immune activation and chemokine biomarkers for differentiating active tuberculosis from latent tuberculosis infection, the bibliometric structure of this research area remains insufficiently characterized. Previous investigations have primarily focused on the diagnostic performance of individual biomarkers, whereas limited attention has been paid to publication trends, citation patterns, scientific collaboration, and thematic evolution within this specialized field. HLA-DR, CD38, MCP-1/CCL2, and RANTES/CCL5 were selected because they represent key immune activation and chemokine biomarkers that have

been repeatedly investigated in host-response-based tuberculosis diagnostics. A bibliometric assessment of the literature may provide a comprehensive understanding of the development, impact, and research directions of this field.

This study aimed to conduct a bibliometric analysis of research on selected immune activation and chemokine biomarkers used for differentiating active tuberculosis from latent tuberculosis infection. Specifically, the study assessed publication trends, citation impact, leading authors, institutions, countries, journals, and keyword co-occurrence patterns based on records retrieved from Web of Science and Scopus.

Materials and Methods.

Description of the bibliometric analysis approach and data collection

We derived the data from the Web of Science database and Scopus on February 10, 2026, using the key words. All publications to 2026, are exported in plain text format for Web of Science and BiBTeX format for Scopus, which contains bibliographic information, keywords information and citation information, etc. The research articles were included in this bibliometric analysis and the language was restricted to English. Both datasets were merged using code in RStudio (version 4.5.2), launched through RStudio (version 2026.01.0+392) and the combined data was exported in xlsx format. Of the 136 merged records, 53 non-article documents (including reviews, editorials, and other publication types) were excluded, resulting in 83 research articles included in the final bibliometric analysis. The detailed search process is illustrated in Figure 1. The search formula was listed in Table 1.

Table 1 - Queries of search strategy in Scopus and Web of Science

Database	Search query	Records retrieved
Scopus	TITLE-ABS(tuberculosis OR "mycobacterium tuberculosis" OR TB) AND TITLE-ABS("latent tuberculosis" OR LTBI OR "tuberculosis infection") AND TITLE-ABS("active tuberculosis" OR "active TB" OR "pulmonary tuberculosis") AND TITLE-ABS("HLA-DR" OR "HLA DR" OR CD38 OR "MCP-1" OR "monocyte chemoattractant protein-1" OR CCL2 OR RANTES OR CCL5) AND TITLE-ABS(diagnos* OR "diagnostic accuracy" OR sensitiv* OR specific* OR ROC OR AUC OR "receiver operating characteristic")	50
Web of Science	(TI=(tuberculosis OR "mycobacterium tuberculosis" OR TB) OR AB=(tuberculosis OR "mycobacterium tuberculosis" OR TB)) AND (TI=("latent tuberculosis" OR LTBI OR	100

Database	Search query	Records retrieved
	"tuberculosis infection") OR AB=("latent tuberculosis" OR LTBI OR "tuberculosis infection")) AND (TI=("active tuberculosis" OR "active TB" OR "pulmonary tuberculosis") OR AB=("active tuberculosis" OR "active TB" OR "pulmonary tuberculosis")) AND (TI=("HLA-DR" OR "HLA DR" OR CD38 OR "MCP-1" OR "monocyte chemoattractant protein-1" OR CCL2 OR RANTES OR CCL5) OR AB=("HLA-DR" OR "HLA DR" OR CD38 OR "MCP-1" OR "monocyte chemoattractant protein-1" OR CCL2 OR RANTES OR CCL5)) AND (TI=(diagnos* OR "diagnostic accuracy" OR sensitiv* OR specific* OR ROC OR AUC OR "receiver operating characteristic") OR AB=(diagnos* OR "diagnostic accuracy" OR sensitiv* OR specific* OR ROC OR AUC OR "receiver operating characteristic"))	

The literature search identified a total of 150 records through database screening, including 100 records retrieved from Web of Science and 50 from Scopus. Following removal of duplicate records (n = 14), 136 unique articles remained for title and abstract screening. During the screening phase, 53 records were excluded due to ineligible publication types, including reviews, conference abstracts,

editorials, and other non-original research formats.

After applying predefined inclusion and exclusion criteria, 83 studies met the eligibility criteria and were included in the bibliometric analysis. The study selection process is summarized in the PRISMA flow diagram (Figure 1).

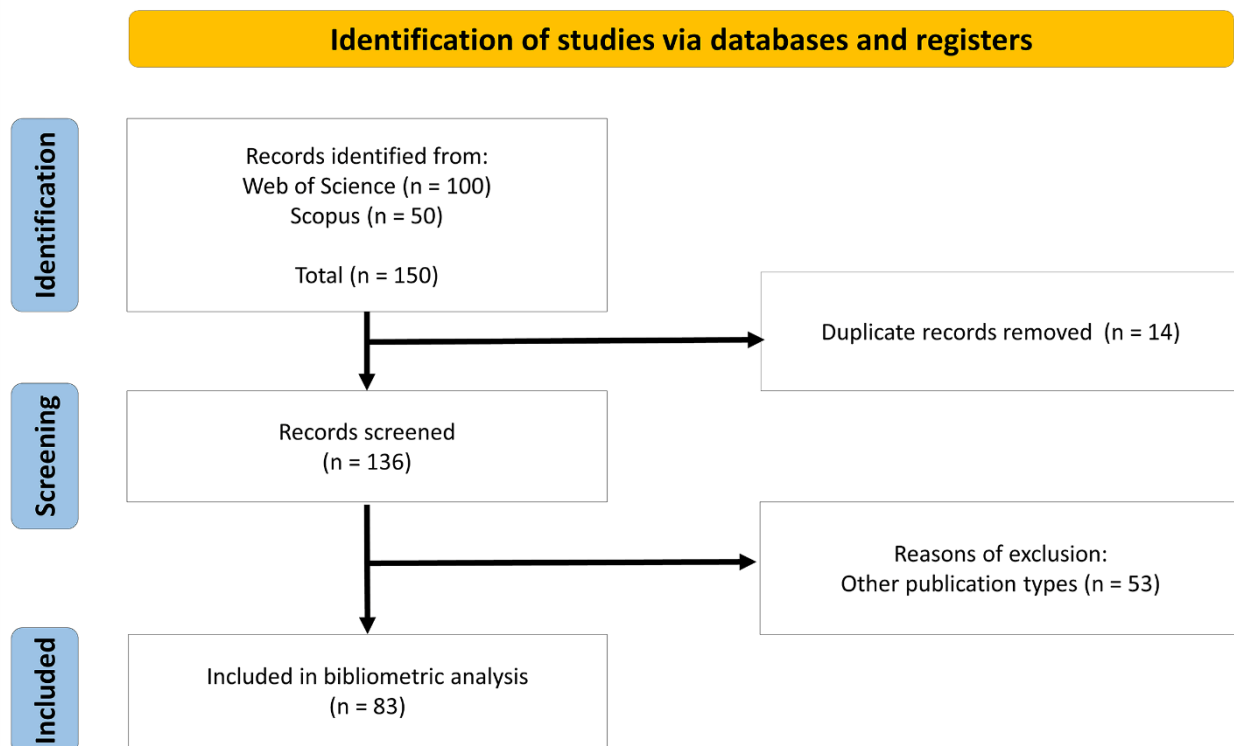


Figure 1 - Flowchart of the study selection process for the bibliometric analysis of global research trends on immunological biomarkers in tuberculosis

Results.

Characteristic of Publication

A total of 83 publications were included in the bibliometric analysis, covering the period from 1978 to 2025. These studies were distributed across 49 scientific sources, reflecting a focused yet multidisciplinary research field in

tuberculosis immunology and biomarker research.

The dataset comprised 662 authors, with no single-authored documents identified. The average number of co-authors per document was 8.94, indicating a highly collaborative research environment. International co-

authorship accounted for 2.41% of publications.

The mean document age was 11.9 years, and the average citation rate reached 43.92 citations per document, demonstrating substantial scientific impact. A total of 170 author keywords were identified, highlighting strong thematic emphasis on tuberculosis, biomarkers, and diagnostic differentiation between latent and active disease.

Annual Scientific Production and Citation Trend

The annual distribution of publications reveals a steady increase in research output, with minimal activity observed prior to the mid-2000s. A notable upward trend emerged after 2010, with peaks in publication activity recorded in 2010 and from 2015 to 2022. The

highest output was observed between 2021 and 2022, reflecting an intensification of research on tuberculosis biomarkers.

Citation analysis showed significant year-to-year variability. The period from 2016 to 2018 marked a sharp increase in citations, signifying the release of pivotal studies that had substantial influence on the field. Additional citation peaks occurred in 2014 and 2019, correlating with the publication of key studies that contributed meaningfully to advancing research. More recently, citation counts for 2023–2025 have seen a decline, likely due to the shorter time frame for citations to accumulate.

Overall, these trends highlight a sustained growth in scientific output, with periods of high citation impact, particularly in the mid-to-late 2010s (Figure 2).

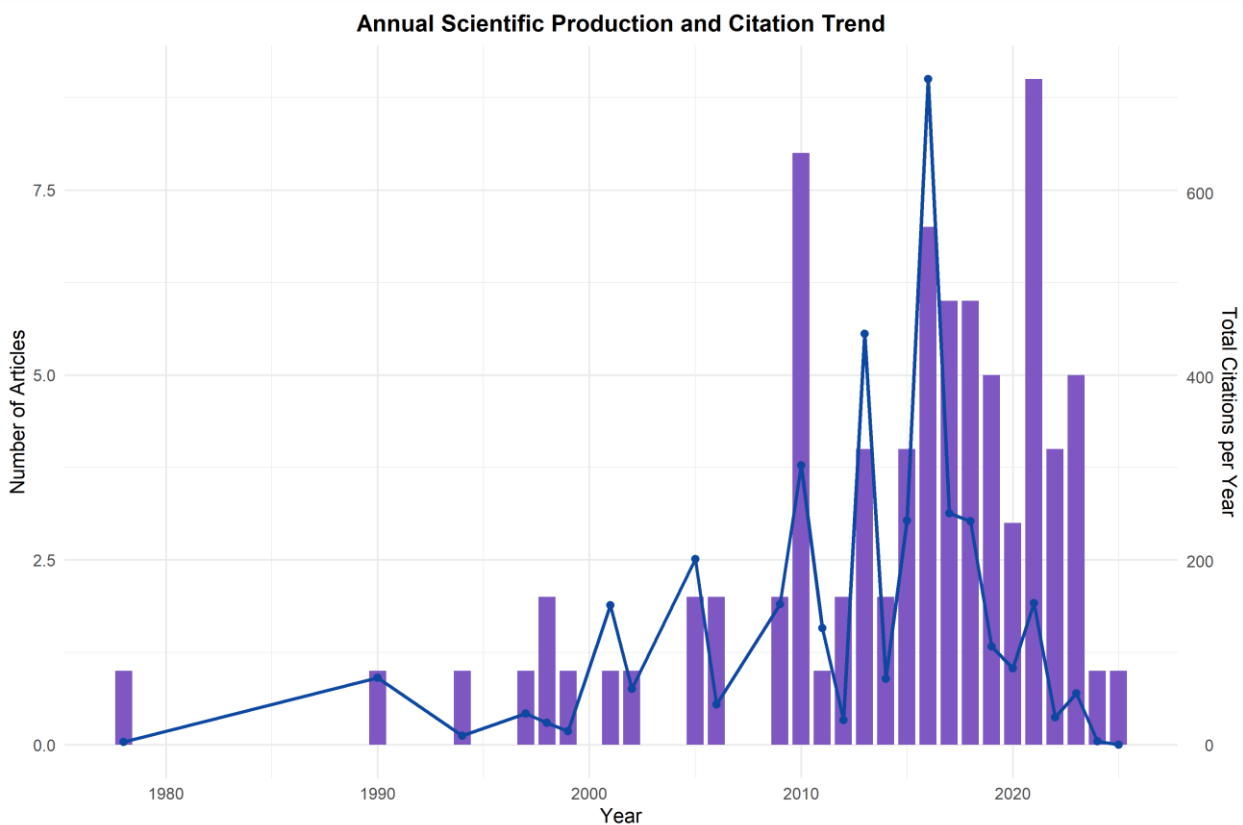


Figure 2 - Annual scientific production and total citation trends in immunological biomarkers in tuberculosis research (1978–2025). The bar chart illustrates the number of publications per year, while the line represents the total citations received annually

Countries and affiliations

The bubble plot illustrates the citation impact of the most influential countries in the field. Denmark demonstrates the highest average citation rate per article (approximately 159

citations), indicating a particularly strong impact despite a relatively limited number of publications. The United States (USA) ranks second in terms of average citations (≈ 122 citations per article) and shows one of the

largest bubble sizes, reflecting a substantial total citation volume and consistent research influence.

Germany occupies an intermediate position, showing moderate citation performance (~61 citations per article). Countries like Brazil, Italy, and South Africa exhibit comparable but lower citation impact. Asian contributors such as Singapore and Korea demonstrate moderate visibility in tuberculosis biomarker research. In contrast, the United Kingdom and Colombia

show comparatively lower average citation values within the top group.

Overall, the results suggest that citation influence is not solely dependent on publication volume. Countries such as Denmark achieve high per-article impact despite producing fewer documents, whereas larger research systems like the USA combine both productivity and citation strength. This pattern indicates heterogeneity in global research impact within the field (Table 2, Figure 3).

Table 2 - Citation metrics of the top 10 countries in tuberculosis diagnostic research: a bibliometric analysis

Rank	Country	Total Citations (TC)	Average Article Citations
1	USA	978	122.2
2	China	520	26.0
3	Denmark	318	159.0
4	South Africa	271	45.2
5	Italy	227	45.4
6	India	208	34.7
7	Korea	208	41.6
8	Germany	182	60.7
9	United Kingdom	121	40.3
10	Brazil	100	50.0

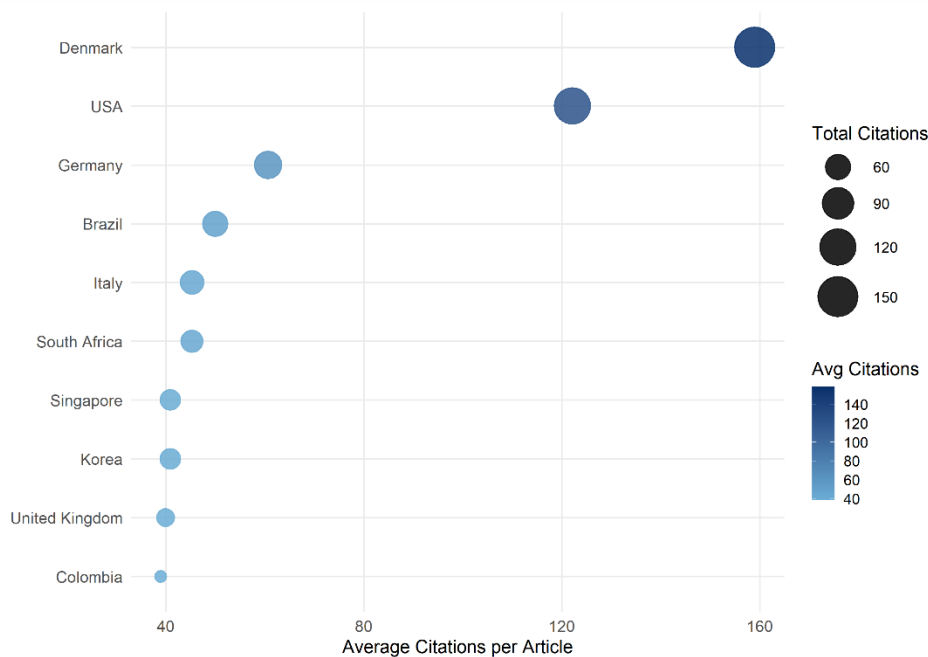


Figure 3 - Most cited countries in tuberculosis biomarker research

The three-field plot (Figure 4) illustrates the interconnections between contributing countries, leading journals, and predominant research themes in tuberculosis biomarker research. China emerges as the most influential country, with significant contributions to high-impact journals such as *Frontiers in Immunology* and *PLoS One*. Other countries,

including Italy, the United States, Germany, and South Africa, show moderate levels of publication activity.

Among the sources, *Tuberculosis*, *Frontiers in Immunology*, and *PLoS One* stand out as central publication venues, underscoring their role in disseminating research on immunological biomarkers in tuberculosis. The

most frequently associated keywords include tuberculosis, biomarker, and diagnosis, followed by Mtb, cytokines, and latent tuberculosis infection. These findings highlight a strong thematic focus on immunological mechanisms and diagnostic differentiation between latent and active forms of tuberculosis.

Overall, the visualization reflects a geographically concentrated yet thematically cohesive research landscape, primarily centered on biomarker-based diagnostic approaches for tuberculosis (Figure 4).

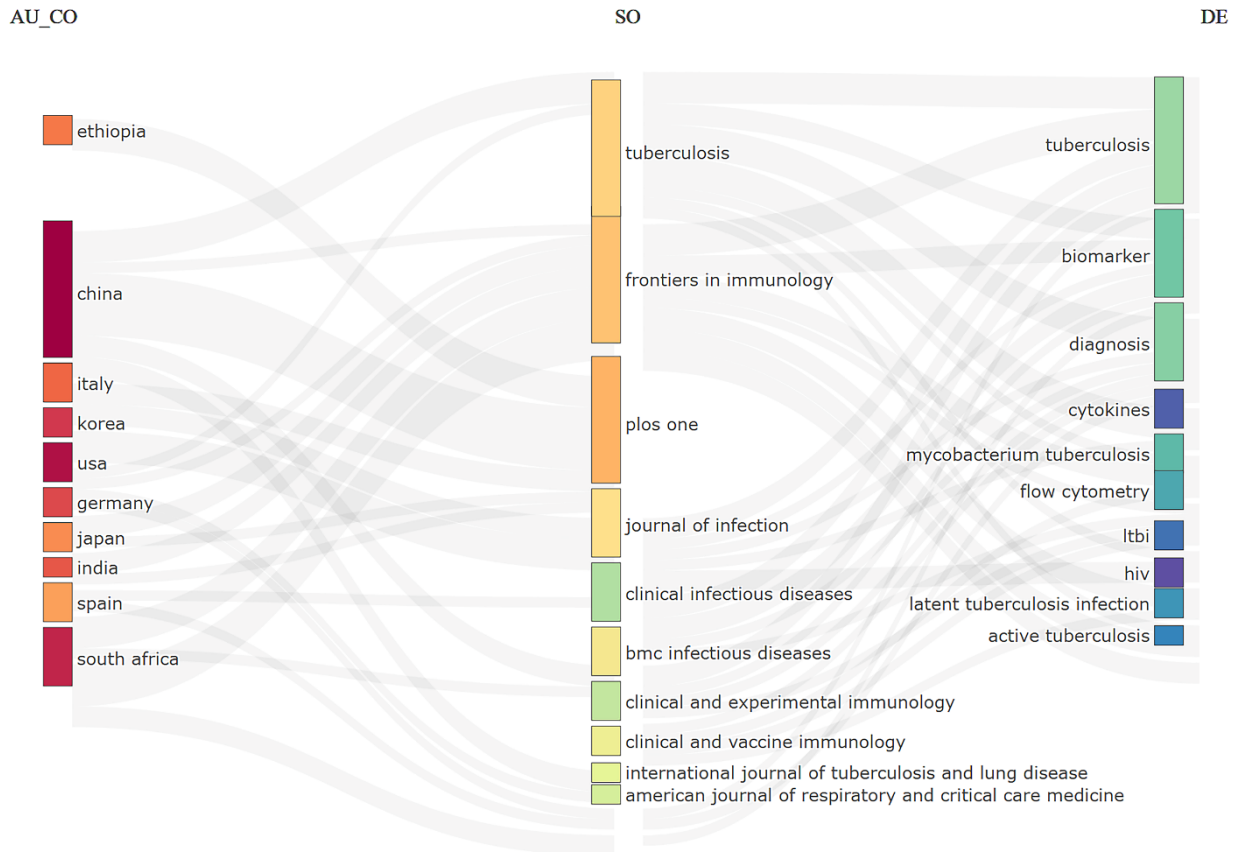


Figure 4 - Three-field plot of countries, sources, and keywords in tuberculosis biomarker research

The top research institutions in tuberculosis diagnostic research were ranked according to the number of published articles. The University of Cape Town led with 16 publications, followed by Emory University with 12 articles. Several other institutions, including the Chinese Academy of Medical Sciences – Peking Union Medical College, Samsung Medical Center, and Sungkyunkwan

University, each contributed nine publications. Notable contributors also included Fudan University, Peking Union Medical College, the University of Copenhagen, Yonsei University, and the ICMR – National Institute for Research in Tuberculosis. These findings highlight the significant institutional contributions to research on tuberculosis biomarkers and diagnostics (Table 3).

Table 3 - Leading research institutions ranked by number of published articles in tuberculosis diagnostic research based on bibliometric analysis

Rank	Affiliation	Articles
1	University of Cape Town	16
2	Emory University	12
3	Chinese Academy of Medical Sciences – Peking Union Medical College	9
4	Samsung Medical Center	9
5	Sungkyunkwan University (SKKU)	9

6	Fudan University	7
7	Peking Union Medical College	7
8	University of Copenhagen	7
9	Yonsei University	7
10	ICMR – National Institute for Research in Tuberculosis	6

The leading authors were ranked based on the number of publications and fractionalized contributions. Franken K., Gao M., Liu Y., Ottenhoff T., Zhang L., and Zhang Y. each authored four publications, demonstrating the highest productivity within the dataset. The

analysis of fractionalized contributions further emphasizes Franken K. and Ottenhoff T. as having the most substantial proportional involvement in tuberculosis diagnostic research (Table 4).

Table 4 - Leading authors ranked by number of publications and fractionalized contributions in tuberculosis diagnostic research based on bibliometric analysis

Rank	Author	Articles	Fractionalized Articles
1	Franken K	4	0.58
2	Gao M	4	0.47
3	Liu Y	4	0.53
4	Ottenhoff T	4	0.58
5	Zhang L	4	0.56
6	Zhang Y	4	0.53
7	Andersen P	3	0.44
8	Chen Y	3	0.31
9	Gao Y	3	0.32
10	Huang H	3	0.32

The analysis of publication activity shows a notable increase after 2010, with several authors exhibiting peak productivity between 2015 and 2020. Authors such as Liu Y., Ottenhoff T., and Franken K. demonstrated higher citation impact, as evidenced by the darker coloration in the bubble plot.

These findings suggest a progressive consolidation of research output in recent years, with authors maintaining sustained publication activity achieving increasing citation influence. This trend reflects the maturation of the field and the emergence of key contributors who have played a central role in driving scientific development in tuberculosis diagnostic research.

The number of publications and citations by different authors

Analysis of author productivity identified six leading researchers – Franken K., Gao M., Liu Y., Ottenhoff T., Zhang L., and Zhang Y. – each contributing four publications, representing the highest individual output in a dataset of 83 publications. Andersen P., Chen Y., Gao Y., and Huang H. followed, each with three publications (Table 4). Fractionalized

contribution analysis revealed that Franken K. and Ottenhoff T. exhibited the highest proportional research involvement (0.58 each), followed by Zhang L. (0.56) and Liu Y. and Zhang Y. (0.53 each). These findings indicate that, in addition to high publication productivity, these authors made substantial individual contributions to collaborative research efforts. Temporal analysis demonstrated that the majority of publications by leading authors were concentrated between 2015 and 2022, with a notable increase in productivity around 2017–2019. Citation impact peaked during the same period, particularly for authors such as Liu Y. and Zhang Y., whose publications accumulated the highest citation intensity, as indicated by the citation distribution plot (Figure 5). Co-authorship network analysis revealed a dominant collaboration cluster centered around Gao M., Zhang L., Zhang Y., and Liu Y., reflecting strong inter-author connectivity. A secondary collaboration cluster was observed between Ottenhoff T. and Franken K., indicating a distinct but active research partnership (Figures 5 and 6). Overall, these findings highlight that tuberculosis biomarker

research is driven by a small number of highly productive authors, with peak publication and

citation impact occurring in the mid-to-late 2010s.

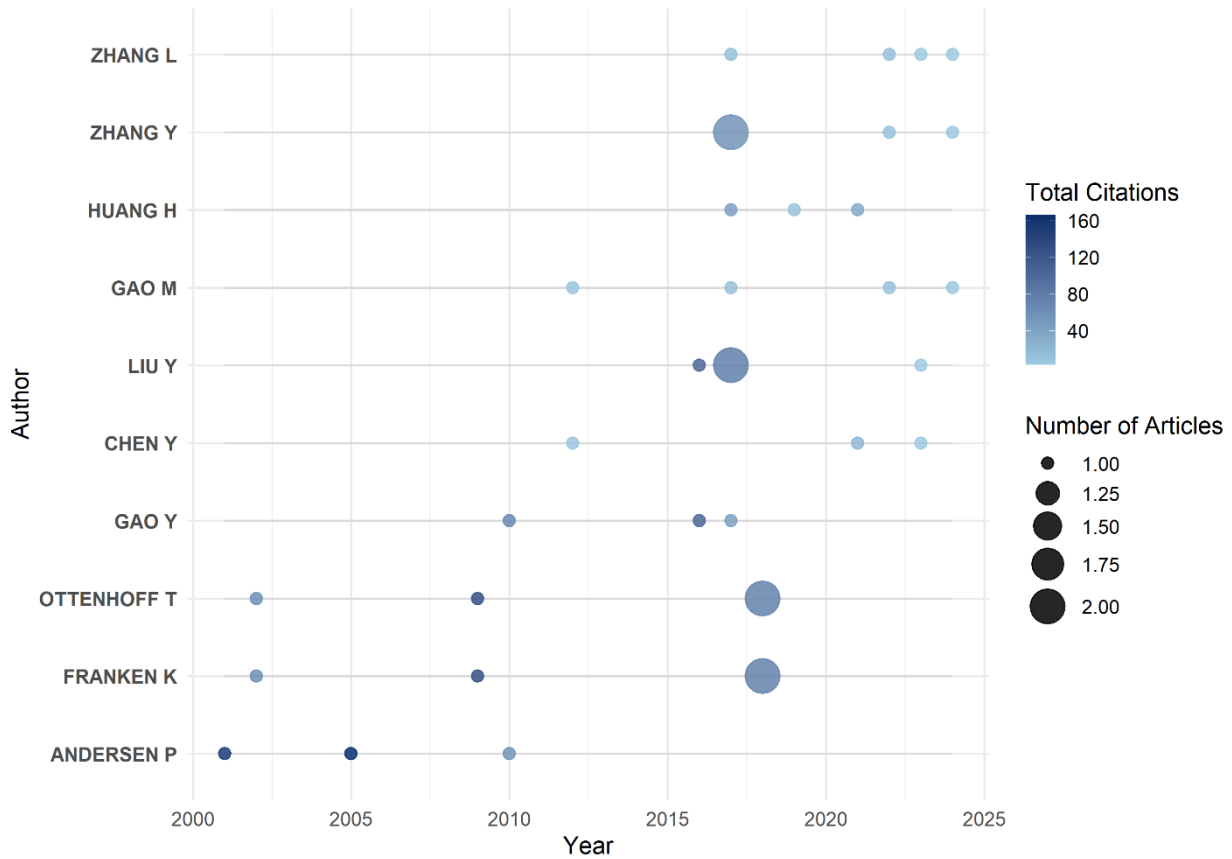


Figure 5 - Authors' scientific production over time and citation impact

The bubble plot (Figure 5) illustrates the temporal distribution of scientific production among the top 10 most productive authors, with

bubble size representing the number of articles published in a given year and color intensity reflecting total citation impact.



Figure 6 - Author collaboration network. Node size represents the number of publications. Link thickness indicates collaboration strength. Different colors represent research clusters identified using the Louvain algorithm

Journal publications

The figure illustrates the distribution of the most relevant journals contributing to research

on tuberculosis biomarkers. PLoS One demonstrated the highest number of publications (n = 8), followed by Frontiers in

Immunology (n = 7) and Tuberculosis (n = 5). Other prominent sources included the Journal of Infection (n = 4), as well as BMC Infectious Diseases, Clinical and Vaccine Immunology, and the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (n = 3 each). Several

additional journals contributed two publications each, highlighting a moderate dispersion of research output across specialized infectious disease and immunology journals (Figure 7).

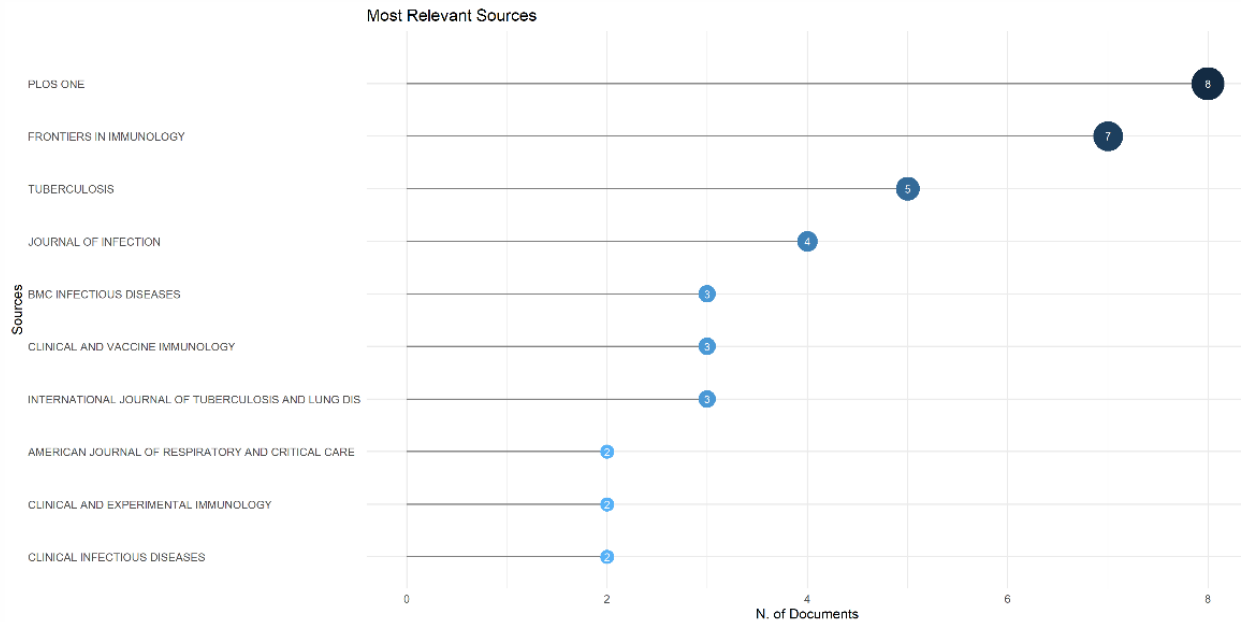


Figure 7 - Most relevant sources contributing to the study field

The bibliometric distribution of publications across journals adheres to a classic Bradford’s Law pattern, characterized by a distinct concentration of articles within a small number of highly productive sources. The shaded region in Figure 8 represents the Bradford core, consisting of journals that contribute the largest share of publications in the analyzed dataset. A clear decline in publication frequency is observed beyond this core, with journals in subsequent zones contributing progressively fewer articles. This distribution reflects the

uneven dissemination of scientific output, emphasizing the presence of a central nucleus of specialized journals that dominate knowledge sharing in the field. The observed distribution confirms the applicability of Bradford’s Law to the current dataset, demonstrating a typical core-periphery structure in scholarly communication. This core–periphery model suggests that a small number of core journals are central to the field’s research output, while peripheral sources contribute less extensively.

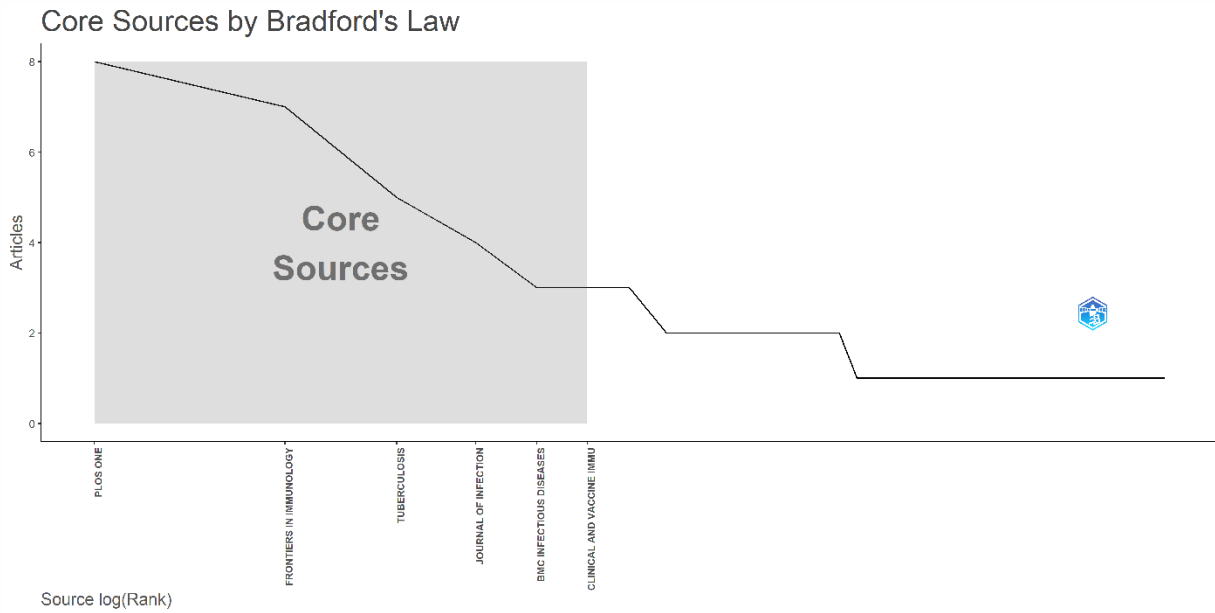


Figure 8 - Identification of Core Journals Based on Bradford’s Law Distribution

The graph shows a core-periphery structure of journals, with the core zone having the highest number of articles. The decline in publications as we move away from the core illustrates the uneven distribution of publications, a key feature of Bradford’s Law.

Keyword co-occurrence and thematic structure

Keyword co-occurrence analysis revealed a well-defined thematic structure within the analyzed body of literature. The term "tuberculosis" emerged as the most central and highly connected node, underscoring its dominant conceptual role across publications. This central cluster was closely associated with terms such as biomarker, CD38, and treatment-related concepts, reflecting the increasing emphasis on immunological markers and

diagnostic applications in tuberculosis research. A second prominent cluster centered around *Mycobacterium tuberculosis*, with strong associations to terms like latent tuberculosis infection, cytokines, antigen, and differential diagnosis. This thematic grouping highlights research on pathogen-specific immune responses and the critical differentiation between active and latent tuberculosis. Additional clusters focused on cytokine-related mechanisms and clinical application terms, demonstrating a robust integration of immunopathological investigation with translational and diagnostic research. The network structure overall reveals a concentrated yet interconnected research landscape, characterized by a strong emphasis on immunological biomarkers and host–pathogen interaction mechanisms (Figure 9).

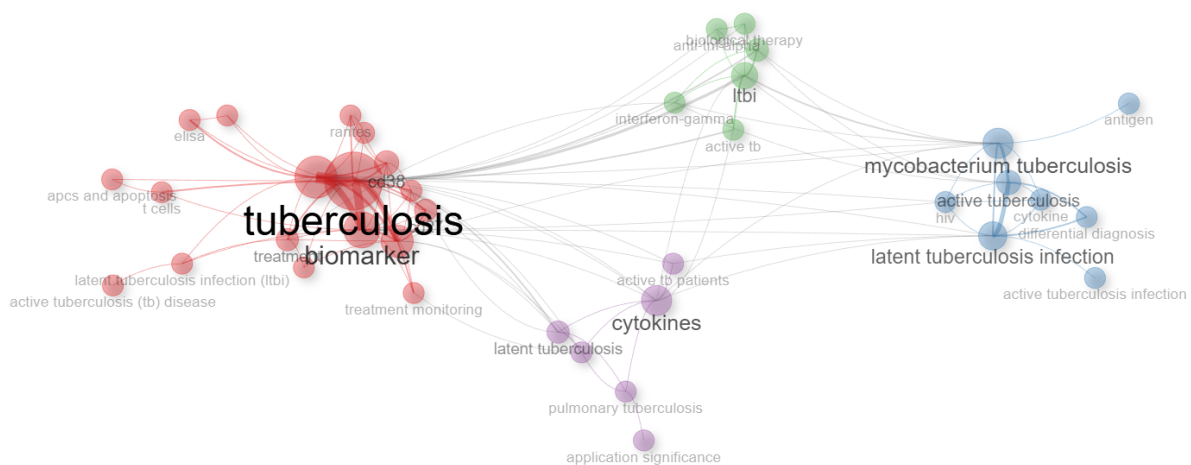


Figure 9 - Keyword Co-occurrence Network in Tuberculosis Biomarker Research

Discussion. This bibliometric analysis provides a comprehensive overview of the global research landscape in tuberculosis biomarker studies over the period 1978–2025. Although the total number of publications ($n = 83$) remains moderate, the relatively high average citation rate (43.92 citations per document) demonstrates that research in this area has generated substantial scientific impact. The mean document age of 11.9 years further suggests that foundational studies continue to influence ongoing investigations in the field [16].

The steady increase in publication output after 2010, with notable peaks between 2015 and 2022, reflects growing scientific interest in immunological and biomarker-based approaches to tuberculosis research. This upward trend is likely driven by advances in immunophenotyping techniques, molecular diagnostics, and the broader shift toward host-directed diagnostic strategies [17, 18, 19]. These developments are integral to enhancing the precision and effectiveness of tuberculosis diagnostics, moving beyond traditional diagnostic methods [2, 20].

The field demonstrates a strong collaborative structure, involving 662 authors with an average of 8.94 co-authors per publication and no single-authored documents. These patterns highlight the multidisciplinary nature of tuberculosis biomarker research, integrating clinical medicine, immunology, molecular biology, and epidemiology [18, 21, 22]. However, the relatively low rate of international co-authorship (2.41%) suggests that global collaboration remains limited, despite tuberculosis being a worldwide public health challenge. Strengthening cross-border partnerships could enhance methodological harmonization and research scalability, particularly in low-resource settings [18].

Institutional analysis revealed that research productivity is concentrated in a limited number of leading academic centers, such as the University of Cape Town (16 publications) and Emory University (12 publications). The prominence of these institutions reflects the combined influence of high tuberculosis burden settings and well-established research infrastructures [23]. On the country level, China demonstrated strong publication

connectivity, while the United States exhibited both high productivity and significant citation impact [8]. Notably, some countries with fewer publications achieved high average citation rates, suggesting that research influence is not solely dependent on output volume but also on scientific quality and innovation [24].

Keyword co-occurrence analysis revealed clear thematic consolidation around the central concept of tuberculosis, strongly associated with clusters such as biomarkers, cytokines, *Mycobacterium tuberculosis*, and latent tuberculosis infection. This structured clustering pattern indicates a transition from descriptive immunological studies toward translational research, focused on diagnostic differentiation and immune activation profiling [25]. The prominence of immunology-related terms further supports the increasing integration of host-response biomarkers into tuberculosis research frameworks [26].

The journal distribution followed a core-periphery structure, consistent with Bradford's Law, with a small number of core journals accounting for a substantial proportion of publications [15]. Core sources, such as PLoS One, *Frontiers in Immunology*, and *Tuberculosis*, play a central role in disseminating biomarker-oriented research, reflecting the interdisciplinary positioning of the field between infectious diseases and immunology [20, 27, 28, 29]. The concentration of research output in these journals underscores their pivotal role in shaping the future of tuberculosis diagnostics.

Despite the observed scientific growth and citation impact, the overall publication volume remains relatively limited compared to other major infectious diseases. This suggests that tuberculosis biomarker research, while influential, remains a specialized niche, requiring broader international engagement and expanded funding support [30]. Enhancing research collaboration and securing funding will be critical to expanding the global reach of tuberculosis research, especially in the context of new diagnostic technologies and biomarker identification.

In summary, the field is characterized by concentrated productivity, high citation influence, strong institutional leadership, and increasing thematic specialization. Continued

international collaboration and methodological standardization will be essential to sustain growth and further consolidate the scientific impact of tuberculosis biomarker research [7, 17].

This bibliometric analysis provides a comprehensive overview of the global research trends in tuberculosis biomarker studies from 1978 to 2025. The findings highlight a steady increase in research output since 2010, with notable contributions from key authors and institutions. Despite the moderate total publication volume, the field demonstrates substantial scientific impact, as evidenced by a high average citation rate and the continued influence of foundational studies.

The analysis reveals a concentration of research activity in immunological biomarkers and diagnostic approaches, with a growing emphasis on the differentiation between latent and active tuberculosis. Key authors, such as Franken K, Gao M, and Liu Y, have contributed significantly to the field, with a marked increase in publication activity between 2015 and 2022. Bradford's Law pattern confirms a core-

periphery structure in journal publications, with a small number of core journals playing a dominant role in disseminating research.

Conclusion. Overall, research on selected immune activation and chemokine biomarkers for differentiating active tuberculosis from latent tuberculosis infection represents a specialized but steadily expanding field. Bibliometric analysis revealed increasing scientific output, substantial citation impact, and a concentration of research activity within a limited number of countries, institutions, authors, and journals. Thematic analysis demonstrated a strong focus on HLA-DR, CD38, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, and related immunological mechanisms involved in tuberculosis diagnostic differentiation. Despite the growing evidence base, international collaboration remains limited. Broader multicenter collaboration and methodological standardization may further strengthen the development and global applicability of biomarker-based diagnostic approaches.

REFERENCES

- 1 Zhang L, Yang Z, Wu F, Ge Q, Zhang Y, Li D, et al. Multiple cytokine analysis based on QuantiFERON-TB Gold Plus in different tuberculosis infection status: an exploratory study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):28.
- 2 Li Y, Yang Z, Ge Q, Zhang Y, Gao M, Liu X, et al. Specific cytokines analysis incorporating latency-associated antigens differentiates Mycobacterium tuberculosis infection status: an exploratory study. *Infect Drug Resist.* 2024;17:3385-3393.
- 3 Jeong YH, Hur YG, Lee H, Kim S, Cho JE, Chang J, et al. Discrimination between active and latent tuberculosis based on ratio of antigen-specific to mitogen-induced IP-10 production. *J Clin Microbiol.* 2015;53(2):504-510.
- 4 Won EJ, Choi JH, Cho YN, Jin HM, Kee HJ, Park YW, et al. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease. *J Infect.* 2017;74(3):281-293.
- 5 Luo Y, Xue Y, Mao L, Lin Q, Tang G, Song H, et al. Activation phenotype of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ T cells promoting the discrimination between active tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Front Immunol.* 2021;12:721013.
- 6 Chen Y, Zhang L, Zhou C, Liu Y, Pan F, Ke Q, et al. Combined detection of IFN- γ and lymphocyte subsets with activation indicators in the clinical application of Mycobacterium tuberculosis infection at different times. *Curr Microbiol.* 2023;80(6):193.
- 7 Adekambi T, Ibegbu CC, Cagle S, Kalokhe AS, Wang YF, Hu Y, et al. Biomarkers on patient T cells diagnose active tuberculosis and monitor treatment response. *J Clin Invest.* 2015;125(5):1827-1838.
- 8 Kadi C, Ahmadi N, Houdou A, Badisy IE, Bouaddi O, Mennane Z, et al. Differentiating latent tuberculosis from active tuberculosis through activation phenotypes and chemokine markers HLA-DR, CD38, MCP-1, and RANTES: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Insights.* 2025;20:11772719241312776.
- 9 Sun T, Wu B, Wang J, Yuan T, Huang H, Xu D, et al. Evaluation of the diagnostic efficacy of monocyte parameters and MCP-1 to distinguishing active tuberculosis from latent tuberculosis. *Clin Lab.* 2019;65(7).
- 10 Luo Y, Xue Y, Tang G, Cai Y, Yuan X, Lin Q, et al. Lymphocyte-related immunological indicators for stratifying Mycobacterium tuberculosis infection. *Front Immunol.* 2021;12:658843.
- 11 Acharya MP, Pradeep SP, Murthy VS, Chikkannaiah P, Kamar V, Narayanashetty S, et al. CD38+ CD27-TNF- α + on Mtb-specific CD4+ T cells is a robust biomarker for tuberculosis diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):793-801.
- 12 Wu J, Wang S, Lu C, Shao L, Gao Y, Zhou Z, et al. Multiple cytokine responses in discriminating between active tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb).* 2017;102:68-75. doi:10.1016/j.tube.2016.06.001

- 13 Fang Y, Wang N, Tang L, Yang XJ, Tang Y, Li L, et al. Evaluation of Mycobacterium tuberculosis specific antigen-stimulated CD27⁻ CD38⁺ IFN- γ ⁺ CD4⁺ T cells for discrimination of active tuberculosis. BMC Infect Dis. 2022;22(1):899.
- 14 Suzukawa M, Akashi S, Nagai H, Nagase H, Nakamura H, Matsui H, et al. Combined analysis of IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10, IL-1RA and MCP-1 in QFT supernatant is useful for distinguishing active tuberculosis from latent infection. PLoS One. 2016;11(4):e0152483.
- 15 Jung J, Jhun BW, Jeong M, Yoon SJ, Huh HJ, Jung CW, et al. Is the new interferon-gamma releasing assay beneficial for the diagnosis of latent and active Mycobacterium tuberculosis infections in tertiary care setting? J Clin Med. 2021;10(7):1376.
- 16 Li H, Ren W, Liang Q, Zhang X, Li Q, Shang Y, et al. A novel chemokine biomarker to distinguish active tuberculosis from latent tuberculosis: a cohort study. QJM. 2023;116(12):1002-1009.
- 17 Silveira-Mattos PS, Barreto-Duarte B, Vasconcelos B, Fukutani KF, Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, et al. Differential expression of activation markers by Mycobacterium tuberculosis-specific CD4⁺ T cell distinguishes extrapulmonary from pulmonary tuberculosis and latent infection. Clin Infect Dis. 2020;71(8):1905-1911.
- 18 Esmael A, Mihret A, Abebe T, Mussa D, Neway S, Ernst J, et al. Persistent expression of activation markers on Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells in smear negative TB patients. PLoS One. 2022;17(8):e0271234.
- 19 Priyanto H, Chua E, Hutchinson P, Nugraha J, Amin M. A decrease in PPD-specific CD4 T cell CD38 and HLA-DR expression in pulmonary tuberculosis patients after 8 weeks of therapy correlates with successful anti-tuberculosis treatment. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2021;22:100214.
- 20 Xiong W, Dong H, Wang J, Zou X, Wen Q, Luo W, et al. Analysis of plasma cytokine and chemokine profiles in patients with and without tuberculosis by liquid array-based multiplexed immunoassays. PLoS One. 2016;11(2):e0148885.
- 21 Chiacchio T, Petruccioli E, Vanini V, Cuzzi G, Massafra U, Baldi G, et al. Characterization of QuantiFERON-TB-Plus results in latent tuberculosis infected patients with or without immune-mediated inflammatory diseases. J Infect. 2019;79(1):15-23.
- 22 Millar JA, Butler JR, Evans S, Grant NL, Mattila JT, Linderman JJ, et al. Spatial organization and recruitment of non-specific T cells may limit T cell-macrophage interactions within Mycobacterium tuberculosis granulomas. Front Immunol. 2021;11:613638.
- 23 Rambaran S, Naidoo K, Lewis L, Hassan-Moosa R, Govender D, Samsunder N, et al. Effect of inflammatory cytokines/chemokines on pulmonary tuberculosis culture conversion and disease severity in HIV-infected and-uninfected individuals from South Africa. Front Immunol. 2021;12:641065.
- 24 Clifford V, Tebruegge M, Zufferey C, Germano S, Forbes B, Cosentino L, et al. Cytokine biomarkers for the diagnosis of tuberculosis infection and disease in adults in a low prevalence setting. Tuberculosis (Edinb). 2019;114:91-102.
- 25 Qin S, Chen R, Jiang Y, Zhu H, Chen L, Chen Y, et al. Multifunctional T cell response in active pulmonary tuberculosis patients. Int Immunopharmacol. 2021;99:107898.
- 26 Frahm M, Goswami ND, Owzar K, Hecker E, Mosher A, Cadogan E, et al. Discriminating between latent and active tuberculosis with multiple biomarker responses. Tuberculosis (Edinb). 2011;91(3):250-256.
- 27 Latorre I, Fernandez-Sanmartin MA, Muriel-Moreno B, Villar-Hernández R, Vila S, Souza-Galvão MLD, et al. Study of CD27 and CCR4 markers on specific CD4⁺ T-cells as immune tools for active and latent tuberculosis management. Front Immunol. 2019;9:3094.
- 28 Nonghanphithak D, Reechaipichitkul W, Namwat W, Naranbhai V, Faksri K. Chemokines additional to IFN- γ can be used to differentiate among Mycobacterium tuberculosis infection possibilities and provide evidence of an early clearance phenotype. Tuberculosis (Edinb). 2017;105:28-34.
- 29 Riou C, Berkowitz N, Goliath R, Burgers WA, Wilkinson RJ. Analysis of the phenotype of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4⁺ T cells to discriminate latent from active tuberculosis in HIV-uninfected and HIV-infected individuals. Front Immunol. 2017;8:968.
- 30 Sampath P, Rajamanickam A, Thiruvengadam K, Natarajan AP, Hissar S, Dhanapal M, et al. Plasma chemokines CXCL10 and CXCL9 as potential diagnostic markers of drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis. Sci Rep. 2023;13(1):7404.

Вклад авторов. Концептуализация: Алмагамбетова А.С., Еркембаева К.Ж.; методология: Дильмагамбетов Д.С., Еркембаева К.Ж., Алмагамбетова А.С.; формальный анализ: Адилова А.З., Жалимова О.А. Капашева Л.К.; обработка данных: Еркембаева К.Ж., Танжарыкова Г.Н.; подготовка оригинального проекта: Еркембаева К.Ж., Танжарыкова Г.Н.; рецензирование и редактирование: Дильмагамбетов Д.С., Алмагамбетова А.С.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Финансирование – данное исследование выполнено в рамках научно-технического проекта грантового финансирования НИР за счет собственных средств НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» по теме: «Комплексная оценка клинических, иммунобиохимических показателей в диагностике и мониторинге лечения впервые выявленного туберкулеза различной локализации».

Авторлардың үлесі. Концептуализация: Алмагамбетова А.С., Ермекбаева К.Ж.; методология: Дильмагамбетов Д.С., Ермекбаева К.Ж., Алмагамбетова А.С.; формальды талдау: Адилова А.З., Жалимова О.А., Капашева Л.К.; деректерді өңдеу: Ермекбаева К.Ж., Танжарыкова Г.Н.; түпнұсқа жобаны дайындау: Ермекбаева К.Ж., Танжарыкова Г.Н.; шолу және редакциялау: Дильмагамбетов Д.С., Алмагамбетова А.С.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Қаржыландыру – бұл зерттеу Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚның өз қаражаты есебінен жүзеге асырылатын ғылыми-зерттеу жұмыстарына арналған гранттық қаржыландыру бойынша ғылыми-техникалық жоба аясында «Өртүрлі локализациядағы жаңадан анықталған туберкулезді емдеудің диагностикасы мен мониторингіндегі клиникалық және иммунобиохимиялық көрсеткіштерді кешенді бағалау» тақырыбында жүргізілді.

Authors' Contributions. Conceptualization: Almagambetova A.S., Yermekbayeva K.Zh.; methodology: Dilmagambetov D.S., Yermekbayeva K.Zh., Almagambetova A.S.; formal analysis: Adilova A.U., Zhalimova O.A., Kapasheva L.K.; data processing: Yermekbayeva K.Zh., Tanzharykova G.N.; preparation of the original project: Yermekbayeva K.Zh., Tanzharykova G.N.; review and editing: Dilmagambetov D.S., Almagambetova A.S.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

Funding – This study was conducted within the framework of the scientific and technical project of grant funding for research financed from the own funds of NJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» on the topic: «Comprehensive assessment of clinical and immunobiochemical parameters in the diagnosis and monitoring of treatment of newly diagnosed tuberculosis of various localizations».

Сведения об авторах:

Алмагамбетова Алтын Сатыбалдыевна – к.м.н., асс. профессор, доцент кафедры фтизиатрии и дерматовенерологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан

тел.: +7 701 255 2370

e-mail: altyn_130863@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5592-0387>

Дильмагамбетов Данияр Саруарович – к.м.н., доцент, руководитель кафедры фтизиатрии и дерматовенерологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан

тел.: +7 701 454 1500

e-mail: dansety@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5543-7264>

Ермекбаева Калжан Жаксыбаевна – докторант PhD, м.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и дерматовенерологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан.

Корреспондирующий автор.

тел.: +7 701 396 3833

e-mail: kalzhanzh@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-6755>

Адилова Айсулу Утегеновна – заместитель главного врача по организационно-методической работе ГКП «Актюбинский областной фтизиопульмонологический центр» на ПХВ, г. Актобе, Казахстан

тел.: +7 777 506 0241

e-mail: aisulu_0173@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6487-4773>

Танжарыкова Галия Нурлановна – докторант PhD, м.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии и дерматовенерологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан.

тел.: +7 705 398 9655

e-mail: galiya.work@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3187-7812>

Жалимова Оразкуль Аманжоловна – ассистент кафедры фтизиатрии и дерматовенерологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан

тел.: +7 702 245 5725

e-mail: orazgul.zhalimova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1500-0789>

Капашева Ляззат Кенжебековна – заведующая отделением для лечения больных с устойчивой формой туберкулеза ГКП «Актюбинский областной фтизиопульмонологический центр» на ПХВ, г. Актөбе, Қазақстан
 тел.: +7 747 753 0347
 e-mail: lk2573m@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер:

Алмагамбетова Алтын Сатыбалдыевна – м.ғ.к., қауым. профессор, фтизиатрия және дерматовенерология кафедрасының доценті, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан

тел.: +7 701 255 2370

e-mail: altyn_130863@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5592-0387>

Дильмагамбетов Данияр Саруарович – м.ғ.к., доцент, фтизиатрия және дерматовенерология кафедрасының жетекшісі, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан

тел.: +7 701 454 1500

e-mail: dansety@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5543-7264>

Ермекбаева Калжан Жаксыбаевна – PhD докторанты, м.ғ.м., фтизиатрия және дерматовенерология кафедрасының доценті, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан. **Хат-хабар алмасуға жауапты автор.**

тел.: +7 701 396 3833

e-mail: kalzhanzh@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-6755>

Адилова Айсулу Утегеновна – ШЖҚ «Ақтөбе облыстық фтизиопульмонологиялық орталығы» КМК ұйымдастыру-әдістемелік жұмысы бойынша бас дәрігерінің орынбасары, Ақтөбе, Қазақстан

тел.: +7 777 506 0241

e-mail: aisulu_0173@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6487-4773>

Танжарыкова Галия Нурлановна – PhD докторанты, м.ғ.м., фтизиатрия және дерматовенерология кафедрасының ассистенті, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан.

тел.: +7 705 398 9655

e-mail: galiya.work@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3187-7812>

Жалимова Оразгул Аманжоловна – фтизиатрия және дерматовенерология кафедрасының ассистенті, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан

тел.: +7 702 245 5725

e-mail: orazgul.zhalimova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1500-0789>

Капашева Ляззат Кенжебековна – ШЖҚ «Ақтөбе облыстық фтизиопульмонологиялық орталығы» КМК дәріге көнбеушілік туберкулезбен ауратын науқастарды емдейтін бөлім меңгерушісі, Ақтөбе, Қазақстан

тел.: +7 747 753 0347

e-mail: lk2573m@mail.ru

Authors Information:

Almagambetova Altyn Satybaldyevna – Cand.Med.Sc., Ass. Prof., Associate Professor of the Department of Phthisiology and Dermatovenereology, NJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University", Aktobe, Kazakhstan

phone: +7 701 255 2370

e-mail: altyn_130863@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5592-0387>

Dilmagambetov Daniyar Saruarovich – Cand.Med.Sc., Assoc. Prof., Head of the Department of Phthisiology and Dermatovenereology, NJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University», Aktobe, Kazakhstan

phone: +7 701 454 1500

e-mail: dansety@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5543-7264>

Yermekbayeva Kalzhan Zhaksybaevna – PhD student, M.Med.Sc., Associate Professor of the Department of Phthisiology and Dermatovenereology, NJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University", Aktobe, Kazakhstan. **Corresponding author.**

phone: +7 701 396 3833

e-mail: kalzhanzh@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-6755>

Adilova Aisulu Utegenovna – Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, SCE on REM «Aktobe Regional Phthisiopulmonology Center», Aktobe, Kazakhstan

phone: +7 777 506 0241

e-mail: aisulu_0173@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6487-4773>

Tanzharykova Galiya Nurlanovna – PhD student, M.Med.Sc., Assistant of the Department of Phthisiology and Dermatovenereology, NJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University", Aktobe, Kazakhstan.

phone: +7 705 398 9655

e-mail: galiya.work@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3187-7812>

Zhalimova Orazkul Amanzholovna – Assistant of the Department of Phthisiology and Dermatovenereology, NJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University", Aktobe, Kazakhstan

phone: +7 702 245 5725

e-mail: orazgul.zhalimova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1500-0789>

Kapasheva Lyazzat Kenzhebekovna – Head of the Department for Treatment of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis, SCE on REM «Aktobe Regional Phthisiopulmonology Center», Aktobe, Kazakhstan

phone: +7 747 753 0347

e-mail: lk2573m@mail.ru

Поступила в редакцию: 12 июня 2026 г.

Принята к публикации: 26 июня 2026 г.

Опубликована online: 30 июня 2026 г.

УДК: 616-002.5-07-074:616.98:578.828:616.94(048.8)

DOI: [10.26212/2227-1937.2026.23.75.004](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2026.23.75.004)

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЛАМ-ТЕСТА ПРИ МИКОБАКТЕРИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ/ТБ СЕПСИСОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Муздубаева Б.Т.

Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК,
Алматы, Казахстан

Введение. Летальность при сочетании туберкулеза (ТБ), ВИЧ-инфекции и сепсиса чрезвычайно высока и составляет от 30% до 40% даже на фоне применения современных антимикробных препаратов. Бурное развитие заболевания происходит в течение всего 10–30 дней. Уровень смертности при немедленном (эмпирическом) начале стандартного противотуберкулезного лечения составляет - 12%.

В случаях тяжелого течения микобактерия туберкулеза становится главным патогеном, вызывающим сепсис у таких пациентов. Микобактериemia является прямым триггером и ведущим этиологическим фактором развития тяжелого сепсиса и септического шока у пациентов с выраженным иммунодефицитом (особенно на фоне ВИЧ-инфекции при уровне CD4 < 100 кл/мкл. Полномасштабные клинические исследования (например, ATLAS, 2026) подтверждают, что *Mycobacterium tuberculosis* обнаруживается в крови более чем у 52% пациентов с ВИЧ-ассоциированным сепсисом, выступая главным скрытым патогеном.

Высокая летальность пациентов с ВИЧ/ТБ от сепсиса диктует необходимость внедрения экспресс-методов диагностики. Перспективным решением данной проблемы является метод петлевой изотермической амплификации (ЛАМ-тест), сочетающий в себе высокую скорость и доступность.

Цель исследования. Оценить диагностическую ценность применения ЛАМ-теста в моче для раннего выявления туберкулезной бактериемии у пациентов с ВИЧ инфекцией.

Материалы и методы. Статья написана с учетом результатов анализа обзора 28 источников научной литературы. В статье использованы научные подходы и комплекс методов, включающий клинический и эпидемиологический анализы. В статью были включены рандомизированные исследования, поперечные и наблюдательные когортные исследования, оценивавшие эффективность LF-LAM для диагностики активного туберкулеза (легочного и внелегочного), туберкулеза сепсиса у ВИЧ-позитивных взрослых.

Результаты. Исследования показывают, что чувствительность теста напрямую зависит от иммунного статуса: она максимальна при уровне CD4 < 50 кл/мкл (до 75–90%). При отрицательном результате микроскопии мокроты тест LF-LAM позволяет выявить туберкулез дополнительно в 25% случаев у лиц с тяжелой иммуносупрессией. Положительный результат LF-LAM в 99,4% случаев подтверждается диагнозом туберкулеза или микобактериоз. В клинических рекомендациях ВОЗ и национальных руководствах ЛАМ-тест в моче (особенно LF-LAM) позиционируется исключительно как инструмент **быстрого скрининга для снижения смертности** среди уязвимых групп, а не как маркер конкретного клинического синдрома.

Обсуждение. Протекание туберкулезного сепсиса отличается стремительностью (манифестация за 10–30 дней) и атипичностью симптомов, из-за чего его часто путают с банальным бактериальным сепсисом или брюшным тифом. При ВИЧ-инфекции (особенно на стадии СПИДа при уровне CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл) туберкулезный сепсис протекает в форме **генерализованного гематогенного туберкулеза**, который в медицине классифицируется как **острейший туберкулезный сепсис** (историческое название — **тифобациллез Ландузи**). Положительный результат ЛАМ-теста на микобактериemia является прямым основанием для немедленного начала лечения туберкулеза и предотвращения последующего стремительного развития сепсиса, не дожидаясь результатов посева. Генерализация туберкулезного процесса сопровождается выходом антигена в кровотоки и последующей фильтрацией в мочу, что делает этот тест маркером диссеминированного туберкулеза. Отрицательный тест не исключает ТБ на 100%, поэтому при сохранении клинических подозрений следует продолжать другие исследования (ПЦР мокроты, посева).

Заключение. ТВ-ЛАМ-тест представляет собой быстрый, специфичный и простой в исполнении метод исследования для выявления активной микобактериальной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии иммунодефицита, особенно с количеством CD4+-Т-лимфоцитов ≤100 клеток/мкл. Данный метод диагностики позволяет выявить микобактериemia в ранние сроки госпитализации, сокращая до минимума время пребывания таких пациентов в непрофильном стационаре и укорачивая сроки до назначения этиотропной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ инфекция, туберкулез, ЛАМ- тест, сепсис.

АИТВ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ МИКОБАКТЕРИЕМИЯ ЖӘНЕ СЕПСИС КЕЗІНДЕ ЛАМ-ТЕСТІНІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ҚҰНДЫЛЫҒЫ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

Муздубаева Б.Т.

ҚР Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан

Кіріспе. Туберкулез (ТБ), АИТВ инфекциясы және сепсис араласқан кезде өлім-жітім өте жоғары және тіпті қазіргі заманғы микробқа қарсы препараттарды қолдану аясында да 30% -дан 40% -ға дейін құрайды. Аурудың қарқынды дамуы 10-30 күн ішінде болады. Туберкулезге қарсы стандартты емдеудің дереу (эмпирикалық) басталуы кезіндегі өлім-жітім деңгейі - 12% -ды құрайды.

Туберкулездің микобактериясы ауыр жағдайда мұндай пациенттерде сепсис тудыратын басты патогенге айналады. Микобактериемия айқын көрінген иммун тапшылығы бар пациенттерде (әсіресе CD4 <100 кл/мкл деңгейінде АИТВ инфекциясы аясында) ауыр сепсис пен септикалық шок дамуының тікелей триггері және жетекші этиологиялық факторы болып табылады. Толық ауқымды клиникалық зерттеулер (мысалы, ATLAS, 2026) *Mycobacterium tuberculosis* АИТВ-ассоциацияланған сепсисі бар пациенттердің 52% астамының қанында басты жасырын патоген болып табылатынын растайды.

АИТВ/ТБ-мен ауыратын пациенттердің сепсистен өлім-жітімінің жоғары болуы диагностиканың жедел-әдістерін енгізу қажеттілігін талап етеді. Бұл проблеманың перспективалық шешімі жоғары жылдамдық пен қолжетімділікті үйлестіретін ілмекті изотермиялық амплификация (ЛАМ-тест) әдісі болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. АИТВ инфекциясы бар пациенттерде туберкулездік бактериемияны ерте анықтау үшін зәрде липоарабиноманнанға (LAM) арналған тестіні қолданудың диагностикалық құндылығын бағалау.

Материалдар мен әдістер. Мақала ғылыми әдебиетті шолуды талдау нәтижелерін ескере отырып жазылған. Мақалада клиникалық және эпидемиологиялық талдауларды қамтитын ғылыми тәсілдер мен әдістер кешені пайдаланылды. Мақалаға АИТВ-позитивті ересектерде белсенді туберкулезді (өкпе және өкпеден тыс), туберкулез сепсисін диагностикалау үшін LF-LAM тиімділігін бағалаған рандомизацияланған зерттеулер, көлденең және байқау когорталық зерттеулер енгізілді.

Нәтижелер. Зерттеулер көрсеткендей, тестінің сезімталдығы иммундық мәртебеге тікелей байланысты: CD4 <50 кл/мкл (75-90%дейін) деңгейінде ең жоғары. Қақырық микроскопиясының теріс нәтижесі кезінде LF-LAM тесті ауыр иммуносупрессиясы бар адамдарда қосымша 25% жағдайда туберкулезді анықтауға мүмкіндік береді. LF-LAM оң нәтижесі 99,4% жағдайда туберкулез немесе микобактериоз диагнозымен расталады. ДДҰ-ның клиникалық ұсынымдарында және ұлттық басшылықтарда зәрдегі LAM-тест (әсіресе LF-LAM) нақты клиникалық синдромның таңбасы ретінде емес, осал топтар арасында өлім-жітімді азайтуға арналған жылдам скрининг құралы ретінде ғана орналастырылады.

Талқылау. Туберкулездік сепсистің ағуы жылдамдығымен (10-30 күн бұрын манифестация) және симптомдардың атиптілігімен ерекшеленеді, сондықтан оны жиі бактериялық сепсиспен немесе іш сүзегімен шатастырады. АИТВ инфекциясы кезінде (әсіресе ЖИТС сатысында CD4+ 200 кл/мкл төмен лимфоциттер деңгейінде) туберкулездік сепсис медицинада жіті туберкулездік сепсис ретінде жіктелетін генерализацияланған гематогендік туберкулез түрінде өтеді (тарихи атауы - Ландузи тифобациллези). LAM-тестінің оң нәтижесі себу нәтижелерін күтпей-ақ туберкулез пен сепсисті емдеуді дереу бастау үшін тікелей негіз болып табылады. Туберкулез процесінің генерализациясы антигеннің қан айналымына шығуымен және кейіннен зәрге сүзілуімен қатар жүреді, бұл тестті шашыранды туберкулез маркеріне айналдырады. Теріс тест ТБ-ны 100% жоққа шығармайды, сондықтан клиникалық күдік сақталған кезде басқа да зерттеулерді (қақырық ПТР, егістер) жалғастыру керек.

Қорытынды. TB-LAM-тест иммун тапшылығы сатысындағы АИТВ жұқтырған пациенттерде, әсіресе CD4+-Т-лимфоциттер саны 100 жасушаға/мкл-ге ≤ белсенді микобактериалдық инфекцияларды анықтау үшін тез, ерекше орындалуы оңай зерттеу әдісі болып табылады. Диагностикаканың бұл әдісі мұндай пациенттердің бейінді емес стационарда болу уақытын барынша қысқарта және этиотроптық терапия тағайындалғанға дейінгі мерзімді қысқарта отырып, микобактериемияны ерте емдеуге жатқызу мерзімінде анықтауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: АИТВ инфекциясы, туберкулез, LAM- тест, сепсис.

DIAGNOSTIC VALUE OF THE LAM TEST FOR MYCOBACTERIEMIA IN HIV PATIENTS/TB SEPSIS (LITERATURE REVIEW)

Muzdubayeva B.T.¹*National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan,
Almaty, Kazakhstan*

Objective. The mortality rate in combination with tuberculosis (TB), HIV infection and sepsis is extremely high and ranges from 30% to 40% even against the background of the use of modern antimicrobial drugs. The rapid development of the disease occurs within only 10-30 days. The mortality rate at the immediate (empirical) start of standard TB treatment is 12%.

In cases of severe course, *Mycobacterium tuberculosis* becomes the main pathogen causing sepsis in such patients. Mycobacteriemia is a direct trigger and leading etiological factor in the development of severe sepsis and septic shock in patients with severe immunodeficiency (especially against the background of HIV infection with CD4 levels < 100 cells/ μ l. Full-scale clinical studies (for example, ATLAS, 2026) confirm that *Mycobacterium tuberculosis* is found in the blood of more than 52% of patients with HIV-associated sepsis, acting as the main latent pathogen.

The high mortality rate of HIV/Tb patients from sepsis dictates the need to introduce rapid diagnostic methods. A promising solution to this problem is the loop isothermal amplification method (LAM test), which combines high speed and accessibility.

Materials and Methods. The article is written taking into account the results of the review of scientific literature. The article uses scientific approaches and a set of methods, including clinical and epidemiological analyses. The article included randomized trials, cross-sectional and observational cohort studies evaluating the effectiveness of LF-LAM for the diagnosis of active tuberculosis (pulmonary and extrapulmonary), tuberculosis sepsis in HIV-positive adults.

Results. Studies show that the sensitivity of the test directly depends on the immune status.: it is maximal at CD4 levels <50 cells/ μ l (up to 75-90%). If sputum microscopy is negative, the LF-LAM test can detect tuberculosis in an additional 25% of cases in people with severe immunosuppression. A positive result of LF-LAM in 99.4% of cases is confirmed by a diagnosis of tuberculosis or mycobacteriosis. In WHO clinical guidelines and national guidelines, the LAM test in urine (especially LF-LAM) is positioned solely as a rapid screening tool to reduce mortality among vulnerable groups, rather than as a marker of a specific clinical syndrome.

Discussion. The course of tuberculous sepsis is characterized by rapidity (manifestation in 10-30 days) and atypical symptoms, which is why it is often confused with banal bacterial sepsis or typhoid fever. With HIV infection (especially at the stage of AIDS with CD4+ lymphocyte count less than 200 cells / μ l), tuberculous sepsis occurs in the form of generalized hematogenous tuberculosis, which in medicine is classified as acute tuberculous sepsis (historical name — typhobacillosis Landuzi. A positive result of the LAM test is a direct reason for the immediate start of treatment for tuberculosis and sepsis, without waiting for the results of the sowing. The generalization of the tuberculosis process is accompanied by the release of the antigen into the bloodstream and subsequent filtration into the urine, which makes this test a marker of disseminated tuberculosis. A negative test does not exclude TB by 100%, therefore, if clinical suspicions persist, other studies (sputum PCR, crops) should be continued.

Conclusions. The TV-LAM test is a fast, specific and easy-to-perform research method for detecting active mycobacterial infection in HIV-infected patients at the stage of immunodeficiency, especially with CD4+T lymphocytes <100 cells/ml. This diagnostic method makes it possible to identify mycobacteriemia in the early stages of hospitalization, minimizing the length of stay of such patients in a non-core hospital and shortening the time before the appointment of etiotropic therapy.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, LAM test, sepsis.

Введение.

В последние годы увеличилось число выявленных ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в стадии 4Б и 4В [1]. Более чем 95% смертельных исходов обусловлены развитием тяжелых проявлений вторичных заболеваний, преимущественно оппортунистических инфекций, туберкулезного сепсиса. Туберкулез (ТБ) является наиболее распространенной причиной смерти среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, которая повышает риск развития активного ТБ в 26 раз [2].

Микобактерии туберкулеза, в свою очередь усиливают репликацию ВИЧ, способствуя прогрессированию ВИЧ-инфекции, с дальнейшей генерализацией туберкулеза из-за снижения иммунитета. Прорыв *Mycobacterium tuberculosis* из первичного очага (обычно в легких) в кровь, приводит к диссеминированному или милиарному туберкулезу, когда бактерии током крови разносятся по всем органам, с развитием полиорганной недостаточности и сепсиса [3]. Актуальность проблемы туберкулезного сепсиса у пациентов с ВИЧ обусловлена крайне высокой летальностью, сложностью

диагностики и ростом числа пациентов на поздних стадиях иммунодефицита. Диагностировать ТБ у ВИЧ пациентов сложно, из-за возможного внелегочного поражения (милиарный туберкулез), трудностей с получением образца мокроты или небольшим количеством туберкулезных бацилл в мокроте. Растет доля пациентов, у которых ВИЧ и ТБ выявляются одновременно на терминальных стадиях, когда риск летального исхода от сепсиса максимален. Определение исходного количества CD4-клеток и скрининг на туберкулез имеют решающее значение из-за высокой смертности, связанной с этими сопутствующими инфекциями. Смертность при сочетании ТБ и ВИЧ достигает 43–89%. При развитии септических состояний и шока летальность может составлять до 67%. Многие пациенты с микобактериемией (наличием МБТ в крови) умирают в течение первых 7 суток госпитализации [4, 5]. Туберкулезный сепсис (тип Ландюзи) протекает без формирования типичных гранулем, что делает его клинически схожим с обычным бактериальным сепсисом. У пациентов с глубоким иммунодефицитом ($CD4 < 100$ кл/мкл) стандартные методы (флюорография, микроскопия мокроты) часто неинформативны. У пациентов с $CD4 < 50$ кл/мкл классические симптомы воспаления могут отсутствовать из-за атипичного течения [6, 7].

Ключевые глобальные приоритеты в области лечения и борьбы с ТБ-ВИЧ включают улучшение выявления случаев заболевания и более раннее выявление случаев, включая случаи заболевания с отрицательным результатом в мазке, которые часто связаны с ВИЧ инфекцией [8].

В последние годы для диагностики генерализованного туберкулеза используют ТВ-LAM-тест, основанный на обнаружении в моче больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4-клеток < 200 клеток, одной из антигенных структур клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* – липоарабиноманнана [9]. Тесты, основанные на обнаружении

микобактериального антигена липоарабиноманнана (LAM) в моче были разработаны в качестве потенциальных тестов на туберкулез. Антиген LAM – это липополисахарид, присутствующий в клеточных стенках микобактерий, который высвобождается из метаболически активных или дегенерирующих бактериальных клеток [9, 10]. LAM встречается преимущественно у людей с активной формой туберкулеза и демонстрирует лишь низкую перекрестную реактивность при нетуберкулезных микобактериальных инфекциях [11]. Современные анализы на LAM в моче считаются непригодными для общего скрининга на туберкулез. Однако, в отличие от традиционных методов диагностики туберкулеза, они демонстрируют повышенную чувствительность к сочетанной инфекции ВИЧ-ТБ, которая еще больше возрастает при снижении количества CD4 [12,13]. Исследования показали, что данный тест обладает чувствительностью 67% и специфичностью 95%, причем информативность теста увеличивается по мере прогрессирования иммуносупрессии. ТВ LAM-тест рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для выявления активного туберкулеза (ТБ) у ВИЧ-позитивных людей с тяжелой формой ВИЧ-инфекции, при которой развивается высокий риск микобактериемии с последующей высокой вероятностью развития сепсиса. LAM-тест напрямую выявляет продукты распада микобактерий, которые попадают в почки из кровотока только при массивном размножении и диссеминации инфекции по всему организму. У людей с сохранным иммунитетом туберкулез обычно локализован в легких, и бактерии не циркулируют в крови, из-за чего LAM-тест у них не работает. Однако при тяжелом иммунодефиците (например, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции) развивается туберкулезный сепсис [14]. Преимуществами теста является готовность результата в течение нескольких минут, что позволяет немедленно начать

противотуберкулезную терапию. Сепсис на фоне ВИЧ и генерализованного туберкулеза развивается молниеносно, вызывая полиорганную недостаточность за 2-4 недели. Применение экспресс-метода определения липоарабиноманна в моче (ЛАМ-теста) в отделениях реанимации и интенсивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции обеспечивает раннюю диагностику микобактериемии до развития тяжелого ТБ-сепсиса. Своевременный старт специфической противотуберкулезной терапии на основе результатов ЛАМ-теста позволяет предотвратить молниеносное прогрессирование полиорганной недостаточности и статистически значимо снизить показатели госпитальной летальности.

В опубликованных исследованиях сообщалось о гораздо более высоких показателях смертности среди ВИЧ-позитивных людей с низким уровнем CD4 у тех, у кого обнаруживается ЛАМ в моче [15,16]. В исследовании 2024 года показано, что добавление ЛАМ-теста к молекулярным тестам (Хpert) позволило выявить на 8,6% больше случаев ТБ среди ВИЧ пациентов по сравнению с использованием только тестов мокроты [3, 17,18].

Чувствительность ЛАМ увеличивается, а специфичность снижается при низком уровне CD4+. Внедрение ЛАМ-теста в диагностические алгоритмы у ВИЧ пациентов снизило смертность [17]. ВОЗ рекомендует использовать ЛАМ-тест в странах с высоким бременем ВИЧ с признаками ТБ, при тяжелых состояниях, стадией ВОЗ 3 или 4, или при CD4+ < 200/мкл (для стационаров) или < 100/мкл (для амбулаторных пациентов) [19].

Цель исследования. Оценить диагностическую ценность применения теста на липоарабиноманн (ЛАМ) в моче для раннего выявления туберкулезного сепсиса у пациентов с ВИЧ инфекцией.

Материалы и методы. Был проведен поиск в специализированном регистре Кокрановской группы по инфекционным заболеваниям; MEDLINE, Embase, Science Citation Index, Web of Science, Latin American Caribbean Health Sciences

Literature, Scopus, Международной платформе регистрации клинических испытаний ВОЗ, Международном стандартном реестре номеров рандомизированных контролируемых исследований и ProQuest.

Использованные данные по стандартизированной форме и электронные инструменты сбора данных REDCap, позволили оценивать качество исследований с помощью инструмента Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2). Достоверность доказательств оценивалась с использованием подхода GRADE.

Результаты и обсуждение.

Верификация бактериемии при сепсисе является основополагающим этапом обследования пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При сепсисе посев гемокультуры является главным «золотым стандартом» диагностики, который позволяет не только окончательно подтвердить микробную природу системного воспаления, но и определить конкретный вид возбудителя для подбора таргетной терапии. При подозрении на сепсис туберкулезной этиологии традиционный микробиологический посев крови на МБТ позволяет окончательно подтвердить этиологический фактор, однако данный метод требует от 2 до 6 недель для получения финального результата. В свою очередь, экспресс-определение липоарабиноманна в моче (ЛАМ-тест) выступает в качестве ургентного инструмента, обеспечивающего выявление маркеров микобактериемии непосредственно у постели больного в день госпитализации. Интеграция обоих методов в клиническую практику направлена на оптимизацию диагностического процесса при тяжелых формах коинфекции ТБ/ВИЧ. В данном контексте применение ЛАМ-теста в условиях ОРИТ становится диагностическим подходом для предотвращения летальных исходов от ТБ-ассоциированного сепсиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Дополнительным преимуществом этого метода является использование мочи в качестве

биоматериала: в отличие от исследования мокроты, сбор мочи технически проще, удобнее для хранения и полностью исключает аэрозольные риски инфицирования медицинского персонала». Диагностика туберкулеза у ВИЧ инфицированных может быть несвоевременной по следующим причинам: бактериальная нагрузка на мокроту у этих пациентов, как правило, низкая; они могут быть не в состоянии обеспечить достаточные и высококачественные образцы мокроты и у значительной части этих пациентов может развиваться внелегочный туберкулез без туберкулеза легких.

Риск туберкулезного сепсиса и бактериемии резко возрастает при уровне $CD4 < 100$ клеток/мкл. При $CD4 < 50$ кл/мкл туберкулез становится основной причиной летальных исходов [20,21]. Новые исследования (например, испытание ATLAS), показывают, что немедленное начало противотуберкулезного лечения при признаках сепсиса у ВИЧ-пациентов, даже до лабораторного подтверждения, значительно снижает смертность [4, 8 21]. Без своевременного лечения выживаемость при туберкулезном сепсисе стремительно падает: до 68% на 10-й день и всего до 33% к 30-му дню госпитализации [18, 23, 24]. Исследования показывают, что мокрота часто бывает отрицательной при ВИЧ, а ЛАМ-тест позволяет быстро идентифицировать до 80% пациентов с микобактериемией [25,26]. В связи с высокими показателями смертности среди этой группы пациентов, ЛАМ тестирование может стать полезным инструментом для раннего начала противотуберкулезного лечения, и, у пациентов с ВИЧ-ТБ, у которых трудно диагностировать туберкулез с помощью традиционных методов диагностики. Тест наиболее информативен для пациентов с $CD4 < 200$ кл/мкл (в стационаре) или < 100 кл/мкл (амбулаторно), а также для лиц с клиническими признаками тяжелого

состояния. Не рекомендуется использовать этот тест для пациентов без ВИЧ или с высоким уровнем $CD4$ из-за низкой чувствительности в этих группах. Положительный ЛАМ-тест — это основание для немедленного начала противотуберкулезной терапии, не дожидаясь результатов посева. Своевременное использование теста позволяет начать специфическую терапию в первые сутки госпитализации, что статистически снижает риск летального исхода [27, 28].

Заключение. Применение экспресс ЛАМ-теста для выявления липоарабиноманнана в моче является надежным и доступным методом диагностики микобактериемии у пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции. Тест продемонстрировал себя как убедительный и быстрый маркер микобактериемии у пациентов с выраженным иммунодефицитом (уровень $CD4+ < 200$ кл/мкл). Его диагностическая ценность возрастает прямо пропорционально тяжести иммуносупрессии. Метод обладает преимуществом «у постели больного» (point-of-care), не требует получения индуцированной мокроты, преодолевая проблему невозможности получения мокроты у критически тяжелых больных, не требует проведения инвазивных процедур и сложного лабораторного оборудования. Результат достигается в течение 20–30 минут, что критически важно при жизнеугрожающих состояниях, сокращая время до начала специфической антимикробной терапии. Метод демонстрирует высокую клиническую ценность в условиях дефицита времени, когда стандартные микробиологические исследования не позволяют оперативно подтвердить диагноз. Тест позволяет в кратчайшие сроки верифицировать микобактериемию и ассоциированный с ней туберкулезный сепсис, что способствует сокращению времени до начала специфического лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Meintjes G, Maartens G. HIV-associated tuberculosis. *N Engl J Med.* 2024;391(4):343-355.
- 2 World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
- 3 Soares KA, Ehrlich J, Camará M. Implementation of WHO guidelines on urine lateral flow LAM testing in high TB/HIV burden African countries. *Eur Respir J.* 2023;62(4). doi:10.1183/13993003.00556-2023
- 4 Lawn SD, Gupta-Wright A. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110(3):180-185. doi:10.1093/trstmh/trw008
- 5 Bulterys MA, Wagner B, Redard-Jacot M, Suresh A, Pollock NR, Moreau E, et al. Point-of-care urine LAM tests for tuberculosis diagnosis: a status update. *J Clin Med.* 2020;9(1):111. doi:10.3390/jcm9010111
- 6 Bayode R, Adegbite N, Elegbede-Adegbite OM, Edoa JR. Clinical features, treatment outcomes and mortality risk of tuberculosis sepsis in HIV-negative patients: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Infection.* 2022;50(3):609-621. doi:10.1007/s15010-022-01950-4
- 7 Rubin ZA, Leonard MK, Martin GS. Brief report: tuberculosis sepsis and activated protein C. *Am J Med Sci.* 2006;332(1):48-50. doi:10.1097/00000441-200607000-00011
- 8 Lewis JM, Feasey NA, Rylance J. Aetiology and outcomes of sepsis in adults in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23:212. doi:10.1186/s13054-019-2501-y
- 9 Byashalira K, Mbebele P, Semvua H, Chilongola J, Semvua S, Liyoyo A, et al. Clinical outcomes of new algorithm for diagnosis and treatment of tuberculosis sepsis in HIV patients. *Int J Mycobacteriol.* 2019;8:313. doi:10.4103/ijmy.ijmy_135_19
- 10 World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2022 Apr 8]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>
- 11 Broger T, Koeppl L, Huerga H, Miller P, Gupta-Wright A, Blanc FX, et al. Diagnostic yield of urine lipoarabinomannan and sputum tuberculosis tests in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Glob Health.* 2023;11(6):e903-e916. doi:10.1016/S2214-109X(23)00135-3
- 12 Li H, Gao X, Liu D, Li Z, Li J. A new strategy improving TB diagnosis: stratified urine LAM test based on lymphocyte counts. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1498651. doi:10.3389/fcimb.2025.1498651
- 13 An HR, Bai XJ, Liang JQ, Wang T, Wang ZY, Xue Y, et al. The relationship between absolute counts of lymphocyte subsets and clinical features in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Respir J.* 2022;16:369-379. doi:10.1111/crj.13490
- 14 Максимов СЛ, Адекамби АИ, Кравченко АВ, Зимина ВН. Выявление ЛАМ-антигена в моче — быстрый метод диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Инфекционные болезни.* 2014;(2):80-83.
- 15 Broger T, Nicol MP, Sigal GB, Gotuzzo E, Zimmer AJ, Surtie S, et al. Diagnostic accuracy of 3 urine lipoarabinomannan tuberculosis assays in HIV-negative outpatients. *J Clin Invest.* 2020;130:5756-5764. doi:10.1172/JCI140461
- 16 Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by Mycobacterium tuberculosis. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20:750-766. doi:10.1038/s41579-022-00763-4
- 17 De K, Belardinelli JM, Pandurangan AP, Ehianeta T, Lian E, Palčeková Z, et al. Lipoarabinomannan modification as a source of phenotypic heterogeneity in host-adapted Mycobacterium abscessus isolates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024;121. doi:10.1073/pnas.2403206121
- 18 Ding C, Hu M, Guo W, Hu W, Li X, Wang S. Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional, and country levels from 1990-2019. *Int J Infect Dis.* 2022;122:46-62. doi:10.1016/j.ijid.2022.05.029
- 19 Gao M, Wu Q, Wang X, Sun X, Li M, Bai G. Advancements in LAM-based diagnostic kit for tuberculosis detection: enhancing TB diagnosis in HIV-negative individuals. *Front Microbiol.* 2024;15:1367092. doi:10.3389/fmicb.2024.1367092
- 20 Добронравова ОВ, Максимов СЛ, Мартынова НН. Диагностическое значение выявления ЛАМ-антигена микобактерии туберкулеза в моче больных ВИЧ-инфекцией. *Инфекционные болезни.* 2022;11(1):69-75.
- 21 Gulati G, Uppal G, Gong J. Unreliable automated complete blood count results: causes, recognition, and resolution. *Ann Lab Med.* 2022;42:515-530. doi:10.3343/alm.2022.42.5.515
- 22 Huang L, Niu Y, Zhang L, Yang R, Wu M. Diagnostic value of chemiluminescence for urinary lipoarabinomannan antigen assay in active tuberculosis: insights from a retrospective study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1291974. doi:10.3389/fcimb.2023.1291974
- 23 Székely R, Sossen B, Mukoka M, Muyoyeta M, Nakabugo E, Hella J. Multicentre accuracy trial of FUJIFILM SILVAMP TB LAM test in people with HIV reveals lot variability. *PLoS One.* 2024;19(5). doi:10.1101/2022.09.07.22278961
- 24 Kraef C, Lindquist E, Svensson E, Cambau E. Diagnostic toolkit for tuberculosis: should we include urine lipoarabinomannan (LAM) detection in the WHO European Region? *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:1406-1408. doi:10.1016/j.cmi.2022.06.022
- 25 Luo Y, Xue Y, Tang G, Cai Y, Yuan X, Lin Q, et al. Lymphocyte-related immunological indicators for stratifying Mycobacterium tuberculosis infection. *Front Immunol.* 2021;12:658843. doi:10.3389/fimmu.2021.658843

- 26 Zhou G, Luo Q, Luo S, Teng Z, Ji Z, Yang J, et al. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(12):1457-1469. doi:10.1016/S1473-3099(20)30276-0
- 27 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
- 28 Дудченко АВ, Карпина НЛ, Авербах ММ. Возможности иммунодиагностики туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(4):52-57. doi:10.21292/2075-1230-2018-96-4-52-57

REFERENCES

- 1 Meintjes G, Maartens G. HIV-associated tuberculosis. *N Engl J Med*. 2024;391(4):343-355.
- 2 World Health Organization. *Global tuberculosis report 2022*. Geneva: World Health Organization; 2022.
- 3 Soares KA, Ehrlich J, Camará M. Implementation of WHO guidelines on urine lateral flow LAM testing in high TB/HIV burden African countries. *Eur Respir J*. 2023;62(4). doi:10.1183/13993003.00556-2023
- 4 Lawn SD, Gupta-Wright A. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(3):180-185. doi:10.1093/trstmh/trw008
- 5 Bulterys MA, Wagner B, Redard-Jacot M, Suresh A, Pollock NR, Moreau E, et al. Point-of-care urine LAM tests for tuberculosis diagnosis: a status update. *J Clin Med*. 2020;9(1):111. doi:10.3390/jcm9010111
- 6 Bayode R, Adegbite N, Elegbede-Adegbite OM, Edoa JR. Clinical features, treatment outcomes and mortality risk of tuberculosis sepsis in HIV-negative patients: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Infection*. 2022;50(3):609-621. doi:10.1007/s15010-022-01950-4
- 7 Rubin ZA, Leonard MK, Martin GS. Brief report: tuberculosis sepsis and activated protein C. *Am J Med Sci*. 2006;332(1):48-50. doi:10.1097/0000441-200607000-00011
- 8 Lewis JM, Feasey NA, Rylance J. Aetiology and outcomes of sepsis in adults in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23:212. doi:10.1186/s13054-019-2501-y
- 9 Byashalira K, Mbelele P, Semvua H, Chilongola J, Semvua S, Liyoyo A, et al. Clinical outcomes of new algorithm for diagnosis and treatment of tuberculosis sepsis in HIV patients. *Int J Mycobacteriol*. 2019;8:313. doi:10.4103/ijmy.ijmy_135_19
- 10 World Health Organization. *Global tuberculosis report 2020* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2022 Apr 8]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>
- 11 Broger T, Koeppl L, Huerga H, Miller P, Gupta-Wright A, Blanc FX, et al. Diagnostic yield of urine lipoarabinomannan and sputum tuberculosis tests in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Glob Health*. 2023;11(6):e903-e916. doi:10.1016/S2214-109X(23)00135-3
- 12 Li H, Gao X, Liu D, Li Z, Li J. A new strategy improving TB diagnosis: stratified urine LAM test based on lymphocyte counts. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1498651. doi:10.3389/fcimb.2025.1498651
- 13 An HR, Bai XJ, Liang JQ, Wang T, Wang ZY, Xue Y, et al. The relationship between absolute counts of lymphocyte subsets and clinical features in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Respir J*. 2022;16:369-379. doi:10.1111/crj.13490
- 14 Maksimov SL, Adekambi AI, Kravchenko AV, Zimina VN. Detection of LAM antigen in urine as a rapid method for diagnosing tuberculosis in patients with HIV infection. *Infectious Diseases*. 2014;(2):80-83.
- 15 Broger T, Nicol MP, Sigal GB, Gotuzzo E, Zimmer AJ, Surtie S, et al. Diagnostic accuracy of 3 urine lipoarabinomannan tuberculosis assays in HIV-negative outpatients. *J Clin Invest*. 2020;130:5756-5764. doi:10.1172/JCI140461
- 16 Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by Mycobacterium tuberculosis. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:750-766. doi:10.1038/s41579-022-00763-4
- 17 De K, Belardinelli JM, Pandurangan AP, Ehianeta T, Lian E, Palčeková Z, et al. Lipoarabinomannan modification as a source of phenotypic heterogeneity in host-adapted Mycobacterium abscessus isolates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024;121. doi:10.1073/pnas.2403206121
- 18 Ding C, Hu M, Guo W, Hu W, Li X, Wang S. Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional, and country levels from 1990-2019. *Int J Infect Dis*. 2022;122:46-62. doi:10.1016/j.ijid.2022.05.029
- 19 Gao M, Wu Q, Wang X, Sun X, Li M, Bai G. Advancements in LAM-based diagnostic kit for tuberculosis detection: enhancing TB diagnosis in HIV-negative individuals. *Front Microbiol*. 2024;15:1367092. doi:10.3389/fmicb.2024.1367092
- 20 Dobronravova OV, Maksimov SL, Martynova NN. Diagnostic value of detecting Mycobacterium tuberculosis LAM antigen in the urine of patients with HIV infection. *Infectious Diseases*. 2022;11(1):69-75.
- 21 Gulati G, Uppal G, Gong J. Unreliable automated complete blood count results: causes, recognition, and resolution. *Ann Lab Med*. 2022;42:515-530. doi:10.3343/alm.2022.42.5.515
- 22 Huang L, Niu Y, Zhang L, Yang R, Wu M. Diagnostic value of chemiluminescence for urinary lipoarabinomannan antigen assay in active tuberculosis: insights from a retrospective study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1291974. doi:10.3389/fcimb.2023.1291974

23 Székely R, Sossen B, Mukoka M, Muyoyeta M, Nakabugo E, Hella J. Multicentre accuracy trial of FUJIFILM SILVAMP TB LAM test in people with HIV reveals lot variability. *PLoS One*. 2024;19(5). doi:10.1101/2022.09.07.22278961

24 Kraef C, Lindquist E, Svensson E, Cambau E. Diagnostic toolkit for tuberculosis: should we include urine lipoarabinomannan (LAM) detection in the WHO European Region? *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:1406-1408. doi:10.1016/j.cmi.2022.06.022

25 Luo Y, Xue Y, Tang G, Cai Y, Yuan X, Lin Q, et al. Lymphocyte-related immunological indicators for stratifying Mycobacterium tuberculosis infection. *Front Immunol*. 2021;12:658843. doi:10.3389/fimmu.2021.658843

26 Zhou G, Luo Q, Luo S, Teng Z, Ji Z, Yang J, et al. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(12):1457-1469. doi:10.1016/S1473-3099(20)30276-0

27 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71

28 Dudchenko AV, Karpina NL, Averbakh MM. Possibilities of immunodiagnosis of tuberculosis in patients with late-stage HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(4):52-57. doi:10.21292/2075-1230-2018-96-4-52-57

Вклад авторов. Концептуализация, методология, формальный анализ, обработка данных, подготовка оригинального проекта, рецензирование и редактирование: Муздубаева Б.Т.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Автордың үлесі. Концептуализация, методология, формальды талдау, деректерді өңдеу, түпнұсқа жобаны дайындау, шолу және редакциялау: Муздубаева Б.Т.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы үйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру – жүргізілмеді.

Authors' Contributions. Conceptualization, methodology, formal analysis, data processing, preparation of the original project, review and editing: B.T. Muzdubayeva.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторе:

Муздубаева Багдагуль Төлеухановна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории отделения анестезиологии и реаниматологии Национального научного центра фтизиопульмонологии РК, Алматы, Республика Казахстан

☎ +7 777 360 5000

✉ bm777mm@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-5385>

Автор туралы мәліметтер:

Муздубаева Багдагуль Төлеуханқызы – медицина ғылымдарының кандидаты, ҚР Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығының анестезиология және реаниматология бөлімшесінің жоғары санатты дәрігері.

☎ +7 777 360 5000

✉ bm777mm@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-5385>

Authors' information:

Bagdagul Muzdubayeva – Candidate of Medical Sciences, Doctor of the highest category of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan.

☎ +7 777 360 5000 ✉ bm777mm@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-5385>



Қоғамдық денсаулық сақтау және денсаулық сақтауды ұйымдастыру
Общественное здоровье и организация здравоохранения
Public Health and Health Care Organization

Received by the Editorial Office: May 25, 2026

Accepted for publication: June 10, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC 614.253.52:616.248

DOI: [10.26212/2227-1937.2026.10.44.005](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2026.10.44.005)

ASSESSMENT OF NURSES' KNOWLEDGE, ATTITUDES, AND PRACTICES REGARDING ASTHMA CARE: A CROSS-SECTIONAL STUDY AT AN ALMATY HOSPITAL

Issenova B.¹, Aimbetova G.¹, Bagiyarova F.¹, Aitmanbetova A. ¹, Kozhekenova Zh.¹,
Absatarova G.¹, Dosumbekova I. ¹, Atabayeva A. ², Nukusheva S. ¹,
Korgasbekova Zh.¹, Izbassarova A. ¹, Baituganova A. ³

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

² Semey Medical University, Semey, Kazakhstan

³ Astana Medical University, Department of Nursing, Astana, Kazakhstan

Corresponding author: B. Issenova, e-mail: isenova.balday@mail.ru

Introduction: Bronchial asthma remains a major chronic respiratory disease requiring continuous patient education, correct inhaler use, adherence to clinical protocols and coordinated multidisciplinary care. Nurses are directly involved in patient education and hospital-based asthma care; however, local evidence on their knowledge, attitudes and practices (KAP) in Kazakhstan remains limited.

Aim: To assess nurses' knowledge, attitudes and practical skills regarding asthma care in a hospital setting in Almaty and to analyze associations between KAP indicators and socio-demographic characteristics.

Materials and Methods: A cross-sectional analytical study was conducted in January-February 2025 among 50 registered nurses selected from 101 eligible nurses of medical wards using systematic random sampling. The sample size was calculated using the finite population formula with a 10% margin of error. Data were collected anonymously through a self-administered online KAP questionnaire adapted from published asthma-care instruments and current asthma-management guidance. The instrument included socio-demographic questions, 15 knowledge items, 12 attitude items and 7 practice items. Content validity was reviewed by experts, a pilot test was performed, and internal consistency was acceptable for all domains. Descriptive statistics, 95% confidence intervals, chi-square test and Fisher's exact test were used; statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Overall, 35 nurses (70%; 95% CI: 56.3-81.2) demonstrated good knowledge, 38 nurses (76%; 95% CI: 62.6-86.0) showed a positive attitude, and 40 nurses (80%; 95% CI: 66.9-89.2) demonstrated competent practice. Mean scores were 11.2 ± 2.3 for knowledge, 28.5 ± 4.1 for attitude and 5.6 ± 1.2 for practice. Age and clinical experience were significantly associated with all KAP domains, while educational qualification was significantly associated with knowledge and attitude and showed borderline significance for practice.

Discussion: The results indicate a generally favorable level of asthma-related nursing competencies, but also reveal persistent gaps in pathophysiological understanding, inhaler technique and protocol adherence. Because the study did not assess patient outcomes, the findings should be interpreted as evidence of educational needs rather than proof of direct effects on asthma control.

Conclusion: The study supports the need for structured continuing professional development, practical simulation-based training and periodic reassessment of asthma-care competencies among hospital nurses.

Keywords: asthma care; nursing competencies; knowledge, attitudes and practices; KAP; inhaler technique; cross-sectional study; Kazakhstan.

ОЦЕНКА ЗНАНИЙ, ОТНОШЕНИЯ И ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР ПО ВОПРОСАМ УХОДА ЗА ПАЦИЕНТАМИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В БОЛЬНИЦЕ ГОРОДА АЛМАТЫ

Исенова Б.¹, Аймбетова Г.¹, Багиярова Ф.¹, Айтманбетова А.¹,
Кожекенова Ж.¹, Абсатарова Г.¹, Досумбекова И.¹, Атабаева А.²,
Нукушева С.¹, Коргасбекова Ж.¹, Избасарова А.¹, Байтуганова А.³

¹ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

² Медицинский университет Семей, Семей, Казахстан

³ Медицинский университет Астана, кафедра сестринского дела, Астана, Казахстан

Автор для корреспонденции: Б. Исенова, e-mail: isenova.balday@mail.ru

Введение: Бронхиальная астма остается значимым хроническим заболеванием дыхательных путей, требующим постоянного обучения пациентов, правильной техники применения ингаляторов, соблюдения клинических протоколов и координированного междисциплинарного ухода. Медицинские сестры непосредственно участвуют в обучении пациентов и оказании госпитальной помощи при астме, однако локальные данные об их знаниях, отношении и практических навыках (КАР) в Казахстане ограничены.

Цель: Оценить знания, отношение и практические навыки медицинских сестер по вопросам ухода за пациентами с бронхиальной астмой в больнице города Алматы и проанализировать связь показателей КАР с социально-демографическими характеристиками.

Материалы и методы: Одномоментное аналитическое исследование проведено в январе-феврале 2025 года среди 50 зарегистрированных медицинских сестер, отобранных из 101 сотрудника соматических отделений методом систематической случайной выборки. Объем выборки рассчитан по формуле для конечной совокупности при допустимой ошибке 10%. Данные собирались анонимно с помощью онлайн КАР-опросника для самозаполнения, адаптированного на основе опубликованных инструментов по оценке знаний, отношения и практики при астме и современных рекомендаций по ведению астмы. Инструмент включал социально-демографический блок, 15 вопросов по знаниям, 12 вопросов по отношению и 7 вопросов по практике. Содержательная валидность была оценена экспертами, проведено пилотное тестирование, внутренняя согласованность доменов была приемлемой. Использованы описательная статистика, 95% доверительные интервалы, критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера; статистическая значимость принималась при $p < 0,05$.

Результаты: В целом 35 медицинских сестер (70%; 95% ДИ: 56,3-81,2) продемонстрировали хороший уровень знаний, 38 (76%; 95% ДИ: 62,6-86,0) - позитивное отношение и 40 (80%; 95% ДИ: 66,9-89,2) - компетентные практические навыки. Средние баллы составили $11,2 \pm 2,3$ для знаний, $28,5 \pm 4,1$ для отношения и $5,6 \pm 1,2$ для практики. Возраст и клинический стаж были статистически значимо связаны со всеми доменами КАР, тогда как уровень образования достоверно ассоциировался со знаниями и отношением и имел пограничную значимость для практики.

Обсуждение: Полученные результаты свидетельствуют о в целом благоприятном уровне сестринских компетенций в вопросах астмы, однако выявляют сохраняющиеся пробелы в понимании патофизиологии, технике использования ингаляторов и соблюдении протоколов. Поскольку исходы пациентов в исследовании не оценивались, результаты следует трактовать как основание для образовательных вмешательств, а не как доказательство прямого влияния компетентности медицинских сестер на контроль астмы.

Заключение: Исследование подтверждает необходимость структурированного непрерывного профессионального развития, практических симуляционных тренингов и периодической переоценки компетенций медицинских сестер в уходе за пациентами с астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма; сестринские компетенции; знания, отношение и практика; КАР; техника ингаляции; одномоментное исследование; Казахстан.

АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНЫҢ АУРУХАНАСЫНДА БРОНХ ДЕМІКПЕСІ БАР ПАЦИЕНТТЕРГЕ КҮТІМ КӨРСЕТУ БОЙЫНША МЕЙІРГЕРЛЕРДІҢ БІЛІМІН, КӨЗҚАРАСЫН ЖӘНЕ ПРАКТИКАЛЫҚ ДАҒДЫЛАРЫН БАҒАЛАУ: БІРМАЗЕТТІК ЗЕРТТЕУ

Исенова Б. ¹, Аймбетова Г. ¹, Бағиярова Ф. ¹, Айтманбетова А. ¹,
Кожекенова Ж. ¹, Абсатарова Г. ¹, Досумбекова И. ¹, Атабаева А. ²,
Нукушева С. ¹, Қорғасбекова Ж. ¹, Ізбасарова А. ¹, Байтуғанова А. ³

¹ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

² Семей медицина университеті, Семей, Қазақстан

³ Астана медицина университеті, Мейіргер ісі кафедрасы, Астана, Қазақстан

Хат-хабарларға жауапты автор: Б. Исенова, e-mail: isenova.balday@mail.ru

Кіріспе: Бронх демікпесі пациенттерді үздіксіз оқытуды, ингаляторларды дұрыс қолдануды, клиникалық хаттамаларды сақтауды және үйлестірілген көпсалалы күтімді қажет ететін тыныс алу жолдарының маңызды созылмалы ауруы болып қала береді. Мейіргерлер пациенттерді оқытуға және стационар жағдайында демікпесі бар пациенттерге күтім көрсетуге тікелей қатысады, алайда Қазақстанда олардың білімі, көзқарасы және практикалық дағдылары (КАР) туралы жергілікті деректер шектеулі.

Мақсаты: Алматы қаласындағы аурухана жағдайында мейіргерлердің бронх демікпесі бар пациенттерге күтім көрсету бойынша білімін, көзқарасын және практикалық дағдыларын бағалау және КАР көрсеткіштерінің әлеуметтік-демографиялық сипаттамалармен байланысын талдау.

Материалдар мен әдістер: Бірмезеттік аналитикалық зерттеу 2025 жылғы қаңтар-ақпан айларында соматикалық бөлімшелердің 101 жарамды қызметкерінің ішінен жүйелі кездейсоқ іріктеу арқылы таңдалған 50 тіркелген мейіргер арасында жүргізілді. Іріктеме көлемі 10% рұқсат етілген кателікпен соңғы жиынтық формуласы бойынша есептелді. Деректер астма бойынша білім, көзқарас және практикаға арналған жарияланған құралдар мен қазіргі клиникалық ұсынымдар негізінде бейімделген өзін-өзі толтыруға арналған онлайн КАР-сауалнама арқылы анонимді түрде жиналды. Құрал әлеуметтік-демографиялық блокты, білім бойынша 15 сұрақты, көзқарас бойынша 12 сұрақты және практика бойынша 7 сұрақты қамтыды. Мазмұндық валидтілік сарапшылармен бағаланды, пилоттық тестілеу жүргізілді, домендердің ішкі келісімділігі қабылданарлық деңгейде болды. Сипаттамалық статистика, 95% сенімді аралықтар, хи-квадрат критерийі және Фишердің дәл критерийі қолданылды; статистикалық мәнділік $p < 0,05$ деңгейінде қабылданды.

Нәтижелер: Жалпы 35 мейіргер (70%; 95% СА: 56,3-81,2) жақсы білім деңгейін, 38 мейіргер (76%; 95% СА: 62,6-86,0) оң көзқарасты және 40 мейіргер (80%; 95% СА: 66,9-89,2) құзыретті практикалық дағдыларды көрсетті. Орташа балл білім бойынша $11,2 \pm 2,3$, көзқарас бойынша $28,5 \pm 4,1$ және практика бойынша $5,6 \pm 1,2$ болды. Жас пен клиникалық еңбек өтілі КАР-тың барлық домендерімен статистикалық мәнді байланысты болды, ал білім деңгейі білім және көзқарас көрсеткіштерімен мәнді байланыс көрсетті және практика бойынша шекаралық мәнділікке ие болды.

Талқылау: Нәтижелер мейіргерлердің демікпе бойынша құзыреттілігі жалпы алғанда қолайлы екенін көрсетеді, бірақ патофизиологияны түсіну, ингаляторды қолдану техникасы және хаттамаларды сақтау бойынша олқылықтар бар екенін айқындайды. Зерттеуде пациенттердің клиникалық нәтижелері бағаланбағандықтан, алынған деректер мейіргерлік құзыреттіліктің демікпені бақылауға тікелей әсерін дәлелдемейді, керісінше білім беру қажеттіліктерін көрсетеді.

Қорытынды: Зерттеу стационарлық мейіргерлер арасында құрылымдалған үздіксіз кәсіби дамуды, практикалық симуляциялық тренингтерді және демікпе күтімі бойынша құзыреттілікті мерзімді қайта бағалауды енгізу қажеттілігін растайды.

Түйінді сөздер: бронх демікпесі; мейіргерлік құзыреттілік; білім, көзқарас және практика; КАР; ингаляция техникасы; бірмезеттік зерттеу; Қазақстан.

1. Introduction

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by bronchial hyperresponsiveness, mucosal edema and mucus hypersecretion [1,2]. Patients may experience recurrent episodes of dyspnea, chest tightness, wheezing and cough triggered by allergens, respiratory infections, air pollution, physical exertion and psychosocial stress [1-4]. Current evidence-based management

emphasizes not only pharmacological therapy, including inhaled corticosteroid-containing treatment strategies, but also patient education, correct inhaler technique, action plans and regular follow-up [1,5].

Nurses are essential members of the asthma-care team because they participate in patient education, symptom monitoring, inhaler-use instruction, exacerbation recognition and adherence support [6-10]. Insufficient nursing

knowledge or inconsistent practical skills may lead to variable quality of care, especially in settings where nurses are the first professionals to interact with hospitalized patients. Therefore, assessing nurses' knowledge, attitudes and practices is an important step in designing targeted continuing professional development programs.

In Kazakhstan and Central Asia, published data on nurses' asthma-care competencies remain limited. Without claiming national priority, this study addresses a local evidence gap by providing a structured hospital-based KAP assessment and by identifying demographic characteristics associated with KAP indicators in the surveyed sample.

2. Scientific novelty and practical significance

The scientific novelty of this work lies in its structured assessment of nurses' knowledge, attitudes and practical skills regarding asthma care in a hospital setting in Almaty using a context-adapted KAP approach. The manuscript does not claim to be the first comprehensive study in Kazakhstan, because such a statement would require a separate systematic literature review. Instead, the study is positioned as a local contribution to the still limited regional evidence base on nursing competencies in asthma care.

The practical significance of the study is related to the identification of specific educational gaps in pathophysiological understanding, inhaler technique and protocol adherence. These findings can be used to develop targeted training modules, simulation sessions and periodic competency reassessment for nurses involved in asthma care.

3. Aim, objectives and research questions

Aim: To evaluate nurses' knowledge, attitudes and practical skills regarding asthma care and to analyze associations between KAP indicators and socio-demographic characteristics.

Objectives:

- To assess baseline knowledge of nurses regarding bronchial asthma, its nature, symptoms, triggers, complications and management principles.
- To evaluate professional attitudes of nurses toward asthma care, patient education and their role in self-management support.

- To assess self-reported practical competence in asthma management, including inhaler technique and adherence to clinical protocols.

- To identify associations between KAP scores and age, gender, educational qualification and clinical experience.

Research questions:

- What are the current levels of knowledge, attitudes and practical competencies of nurses regarding asthma care?

- Which socio-demographic characteristics are associated with KAP indicators among hospital nurses?

4. Materials and Methods

4.1. Study design and setting

A cross-sectional analytical study was conducted at an Almaty hospital between January and February 2025. The study assessed the knowledge, attitudes and practices of nurses regarding asthma care at a single point in time; therefore, the design allows identification of associations but does not permit causal conclusions.

4.2. Population, sample size and sampling procedure

The target population consisted of all registered nurses working in medical wards at the study site (N = 101). The required sample size was calculated using the finite population formula $n = N / (1 + N \times e^2)$, where N = 101 and the allowable margin of error was set at e = 0.10. The calculation was $n = 101 / (1 + 101 \times 0.01) = 101 / 2.01 = 50.2$; therefore, the minimum required sample size was rounded to 50 respondents, which corresponded to the final study sample (n = 50).

Systematic random sampling was used. The sampling interval was calculated as $k = N/n = 101/50 \approx 2$; therefore, every second eligible nurse was invited to participate until the required sample size was reached.

Inclusion criteria were at least one year of clinical experience, direct involvement in patient care and voluntary informed participation. Exclusion criteria were administrative positions without direct patient care, absence during the data-collection period and refusal to participate.

4.3. Study instrument and validation

Data were collected using a self-administered KAP questionnaire adapted to the local context

and informed by current asthma-management guidance and published asthma knowledge, KAP and inhaler-technique instruments [1,11,17,18,20-22]. The adaptation focused on the relevance of questions to hospital nursing practice, asthma patient education, inhaler technique and adherence to clinical protocols.

The knowledge domain assessed understanding of asthma definition, inflammatory nature of the disease, common symptoms, trigger factors, complications, investigation principles and basic management approaches. The attitude domain assessed professional confidence, perceived nursing responsibility in patient education and readiness to follow asthma-care recommendations. The practice domain assessed self-reported actions related to inhaler technique, patient instruction, exacerbation response and adherence to protocols.

The working version of the instrument included four sections: socio-demographic characteristics, 15 scored knowledge items, 12 attitude items using a three-point Likert-type scale, and 7 practice items. Content validity was reviewed by three experts in public health and nursing. A pilot test was performed among 10 nurses who were not included in the final sample to assess clarity, completion time and contextual relevance. Minor wording adjustments were made after the pilot stage. Internal consistency was acceptable: Cronbach's alpha was 0.81 for knowledge, 0.78 for attitude and 0.83 for practice.

4.4. Scoring system

Knowledge items were scored dichotomously: correct answer = 1 point, incorrect or "do not know" answer = 0 points. The total knowledge score ranged from 0 to 15 points. Scores were converted into percentages and categorized for analysis as good knowledge ($\geq 75\%$; 12-15 points) or insufficient knowledge ($< 75\%$; 0-11 points).

Attitude items were evaluated using a three-point Likert-type scoring approach (1-3 points per item), with a total possible range of 12-36 points. Scores were categorized as positive attitude ($\geq 75\%$; 27-36 points) or non-positive attitude ($< 75\%$; 12-26 points). Practice items were scored as 1 point for competent/correct self-reported action and 0 points for inadequate/incorrect action, with a total range of 0-7 points. Practice was categorized as

competent ($\geq 75\%$; 6-7 points) or inadequate ($< 75\%$; 0-5 points). Binary categorization was used to maintain consistency between the scoring system, tables and inferential analysis.

4.5. Data collection

Data were collected anonymously via a self-administered online questionnaire distributed through WhatsApp. No names, personal identification numbers, telephone numbers, IP addresses or direct patient-related identifiers were collected. The introductory page of the form explained the aim of the study, voluntary participation, anonymity, data protection measures and the right to discontinue participation before submission.

4.6. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 26. Descriptive statistics were used to summarize categorical variables as frequencies and percentages, while continuous scores were presented as mean \pm standard deviation. The chi-square test and Fisher's exact test were applied to assess associations between socio-demographic variables and KAP categories. For key proportions, 95% confidence intervals were calculated using the Wilson method. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. Effect sizes such as Cramer's V were planned for statistically significant associations; however, they could not be calculated in the revised version because the available source manuscript provided only aggregated p-values and did not include the raw contingency tables. All associations were interpreted cautiously because the cross-sectional design does not establish causality.

4.7. Ethical considerations

A separate ethics committee protocol number and approval date were not assigned for this study. The work was conducted as an anonymous, minimal-risk online survey of adult healthcare workers and did not involve patients, biological samples, medical interventions, patient-identifiable clinical data or access to medical records. Therefore, separate institutional ethics committee review was considered not applicable for this type of anonymized educational and professional KAP assessment. At the same time, the study followed the principles of research ethics: participation was voluntary, all respondents provided electronic informed consent before

completing the questionnaire, and the first page of the online form explained the purpose of the study, anonymity of responses, expected time required for completion and the right to discontinue participation before submission. No names, personal identification numbers, telephone numbers, IP addresses or direct patient-related identifiers were collected. Data were analyzed only in aggregated form, access to the dataset was restricted to the research team, and files were stored in password-protected format.

5. Results

5.1. Socio-demographic characteristics

A total of 50 registered nurses participated in the study. The largest age group consisted of respondents aged 41-50 years (40%), followed

by 31-40 years (24%), 51 years and above (20%) and 20-30 years (16%). Female nurses predominated (70%). Most participants were married (64%). Regarding clinical experience, 40% had 5-10 years of experience, 40% had more than 10 years and 20% had less than 5 years of experience. Educational qualification was included as a socio-demographic variable in the inferential analysis; however, the anonymized dataset available for revision did not retain category-level descriptive frequencies for this variable.

The socio-demographic characteristics are presented in Table 1. The educational qualification variable is reported transparently as unavailable at the descriptive level rather than reconstructed without access to verified primary data.

Table 1 - Socio-demographic characteristics of participants (N = 50)

Variable	Category	Frequency (n)	Percentage (%)
Age group	20-30 years	8	16
	31-40 years	12	24
	41-50 years	20	40
	51 years and above	10	20
Gender	Male	15	30
	Female	35	70
Marital status	Single	18	36
	Married	32	64
Years of clinical experience	<5 years	10	20
	5-10 years	20	40
	>10 years	20	40
Educational qualification	Secondary specialized nursing education Bachelor's degree Master's degree or higher	Not available in anonymized export	Not available in anonymized export

5.2. Knowledge, attitude and practice scores

The distribution of KAP scores is summarized in Table 2. Overall, 70% of nurses demonstrated good knowledge, 76% maintained a positive attitude and 80% exhibited competent practice regarding asthma care. Mean scores were 11.2 ± 2.3 for

knowledge, 28.5 ± 4.1 for attitude and 5.6 ± 1.2 for practice. The categories in Table 2 correspond to the binary thresholds defined in the scoring section. Although the overall indicators were favorable, practical vulnerabilities were observed in inhaler technique and strict protocol adherence.

Table 2 - Knowledge, attitude and practice indicators of nurses regarding asthma care (N = 50)

KAP domain	Good/positive/competent (n)	Poor/negative/inadequate (n)	Good/positive/competent (%)	Poor/negative/inadequate (%)	95% CI for favorable category (%)	Mean score \pm SD
Knowledge	35	15	70	30	56.3-81.2	11.2 ± 2.3
Attitude	38	12	76	24	62.6-86.0	28.5 ± 4.1
Practice	40	10	80	20	66.9-89.2	5.6 ± 1.2

5.3. Associations between socio-demographic factors and KAP scores

Inferential analysis showed statistically significant associations between age and all three KAP domains, as well as between clinical experience and all three domains. Educational qualification was significantly associated with

knowledge and attitude and showed borderline significance for practice. Gender was not significantly associated with any KAP domain. These findings indicate associations within the surveyed sample only and should not be interpreted as causal effects.

Table 3 - Association between socio-demographic characteristics and KAP scores

Demographic variable	Knowledge p-value	Attitude p-value	Practice p-value	Interpretation
Age	0.032*	0.041*	0.027*	Significant association across all domains
Gender	0.481	0.625	0.711	No statistically significant association
Educational qualification	0.045*	0.038*	0.050*	Significant for knowledge and attitude; borderline for practice
Clinical experience	0.028*	0.019*	0.015*	Significant association across all domains

Note: *p < 0.05 indicates statistical significance.

Associations are interpreted cautiously because the cross-sectional design does not establish causality. Effect sizes were not calculated because raw contingency tables were not available in the source manuscript.

5.4. Key item-level vulnerabilities

A more detailed interpretation of the aggregated KAP results shows that 30% of participants did not reach the threshold for good knowledge. The main vulnerable areas concerned the basic pathophysiology of asthma, differentiation of

asthma from infectious respiratory conditions, technique of inhaler use and consistent adherence to clinical protocols. The available source dataset did not contain raw item-by-item response frequencies; therefore, these item-level areas are presented as descriptive competency gaps identified during questionnaire interpretation, without unsupported reconstruction of numerical frequencies.

Table 4 - Key competency areas identified during KAP questionnaire interpretation

Questionnaire domain	Key item / competency area	Favorable response n (%)	Non-favorable response n (%)	Interpretation
Knowledge	Inflammatory/pathophysiological nature of asthma	Not available in source dataset	Not available in source dataset	Identified as a theoretical gap; numerical reconstruction was not performed
Knowledge	Differentiation of asthma from infectious respiratory conditions	Not available in source dataset	Not available in source dataset	Identified as an item-level vulnerability; raw frequency unavailable
Practice	Correct explanation or demonstration of inhaler technique	Not available in source dataset	Not available in source dataset	Directly relevant to practical training needs; raw frequency unavailable
Practice	Adherence to clinical protocol or asthma-care algorithm	Not available in source dataset	Not available in source dataset	Supports recommendation for protocol-based audits; raw frequency unavailable

Questionnaire domain	Key item / competency area	Favorable response n (%)	Non-favorable response n (%)	Interpretation
Attitude	Perceived nursing responsibility for patient education	Not available in source dataset	Not available in source dataset	Supports interpretation of professional attitude; raw frequency unavailable

6. Discussion

This study provides a structured assessment of nurses' asthma-related knowledge, attitudes and practices in a hospital setting in Almaty. The overall findings indicate a favorable baseline: the majority of nurses demonstrated good knowledge, positive professional attitudes and competent self-reported practice. These results are relevant for planning professional development because nurses participate in patient education, recognition of worsening symptoms, reinforcement of inhaler technique and implementation of care protocols [6-10].

At the same time, the findings reveal clinically important educational gaps. In particular, insufficient understanding of asthma pathophysiology may limit the consistency of patient education, while weaknesses in inhaler technique and protocol adherence may affect the standardization of nursing practice. Similar concerns have been reported in international studies, where healthcare professionals often show stronger theoretical awareness than practical demonstration skills [11,17,18,20-22]. Related studies on asthma self-management, nursing education, medication use and healthcare-provider KAP similarly support regular training, standardized protocols and reassessment of practical competencies [12-16,19].

The significant associations between KAP indicators and age, educational qualification and clinical experience suggest that formal education and accumulated clinical exposure may be related to stronger asthma-care competencies in this sample. However, because the study was cross-sectional, these associations should not be interpreted as evidence that age, education or experience directly caused higher KAP indicators.

The discussion also requires caution regarding patient outcomes. The present study did not measure asthma control, exacerbation frequency, hospitalization duration, medication

adherence or patient satisfaction. Therefore, it cannot directly prove that higher nursing competence improves asthma control in patients. The results should instead be interpreted as evidence for strengthening nursing education and standardizing hospital-based asthma-care practices.

From a practical standpoint, the study supports the implementation of continuous professional development modules that include updated asthma guidelines, structured inhaler-technique training, clinical scenarios, patient-education algorithms and periodic competency assessment. The inclusion of simulation-based training may be particularly useful because the identified gaps relate not only to knowledge but also to practical execution.

7. Limitations

This study has several limitations. First, the sample was drawn from a single hospital in Almaty and included 50 nurses, which limits generalizability to other healthcare settings and regions. Second, the cross-sectional design captures associations at one point in time and does not allow causal interpretation. Third, practice was assessed through self-report rather than direct observation, which may introduce social desirability bias. Fourth, the online format may influence response behavior despite anonymity. Fifth, the anonymized dataset available for the revised manuscript did not retain category-level descriptive frequencies for educational qualification or raw item-level response frequencies; consequently, these data were not reconstructed artificially and are reported as unavailable. Finally, the source manuscript provided aggregated p-values rather than full contingency tables, which limited the calculation of effect sizes in the revised version.

8. Conclusion

The study demonstrates that most surveyed nurses had favorable KAP indicators regarding asthma care: 70% had good knowledge, 76% showed a positive attitude and 80%

demonstrated competent practice. Age, clinical experience and educational qualification were statistically associated with KAP indicators in this sample. Nevertheless, gaps in pathophysiological understanding, inhaler technique and protocol adherence indicate the need for structured educational programs, practical skill training and regular reassessment of nursing competencies in asthma care. Patient outcomes were not assessed; therefore, conclusions are limited to nursing KAP indicators and educational needs.

9. Practical recommendations

- Introduce structured continuing professional development modules on asthma care for hospital nurses.

- Include practical stations on inhaler technique, exacerbation response and patient education.
- Use checklists based on updated asthma-management guidelines during training and audit.
- Conduct periodic reassessment of knowledge and practical skills, especially among nurses with limited experience.
- In future expanded studies, report raw contingency tables and effect sizes alongside p-values to strengthen statistical transparency.

REFERENCES

- 1 Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2026 update [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2026 [cited 2026 Jun 30]. Available from: <https://ginasthma.org/2026-gina-strategy-report/>
- 2 World Health Organization. Asthma [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2026 [cited 2026 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
- 3 Reza HM, Saha AK. Nurses' knowledge regarding management of chronic bronchial asthma in Rajshahi Medical College Hospital. *J Nurs Health Sci.* 2020;9(3):53-6.
- 4 El Sony AI, et al. Standard case management of asthma in Sudan: a pilot project. *Public Health Action.* 2013;3(3):247-52.
- 5 Karis M. Asthma patient education (adult onset) from a nursing perspective [bachelor's thesis]. Finland: Theseus; 2021.
- 6 Bong J, Kim S. Assessment of asthma knowledge and its relation to asthma control: a patient and caregiver perspective. *J Asthma.* 2021;58(3):345-52.
- 7 Chichi CCC, Foluso O. Nurse-led educational program on asthma management practice using Global Initiative for Asthma guidelines. *Saudi J Nurs Health Care.* 2023;6(11):378-88.
- 8 Sangngam J, Prasopkittikun T, Nookong A, Pacharn P, Chamchan C. Causal relationships among self-management behaviors, symptom control, health-related quality of life, and influencing factors among Thai adolescents with asthma. *Int J Nurs Sci.* 2023;10(3):309-17.
- 9 Sun D, Sun P, Wang Z. Assessment and therapeutic management of acute asthma: nursing staff approaches in patient care. *Adv Clin Exp Med.* 2023;32(10):1167-78.
- 10 Hassan AA, et al. Developing nursing care standards for patients with bronchial asthma. *Assiut Sci Nurs J.* 2019;2(3):203-16.
- 11 Basheti IA, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, Reddel HK. Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique. *Patient Educ Couns.* 2008;72(1):26-33. doi:10.1016/j.pec.2008.01.014.
- 12 Said ASA, Hussain N, Shahwan M, et al. Knowledge, attitude, and practice of pharmacists regarding asthma management: a cross-sectional study. *J Pharm Policy Pract.* 2022;15:33. doi:10.1186/s40545-022-00432-0.
- 13 Moscatelli N. Improving care of patients with asthma through staff education [doctoral dissertation]. Walden University; 2020.
- 14 Tsai CL, Sullivan AF, et al. Quality of care for acute asthma in 63 US emergency departments. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):354-61.
- 15 Khalid JK, et al. Knowledge, attitudes, and practice of pediatric nurses regarding care of asthmatic patients in Gaza. *Acta Sci Pediatr.* 2022;5(2):45-56.
- 16 Ahmed HT, Ali HM, et al. Assessment of rational use of asthma medications among asthmatic patients in Bahri and Alshaab Teaching Hospitals. 2019.
- 17 Akram W, Hussein MSE, Ahmad S, Mamat MN, Ismail NE. Validation of the knowledge, attitude and perceived practice of asthma instrument among community pharmacists using Rasch analysis. *Saudi Pharm J.* 2015;23(5):499-503. doi:10.1016/j.jsps.2015.01.011.
- 18 Hamid GM, Mohamed MB, Hamad AA, DafaAlla AE, Tigaidi HBG, et al. Nurses' knowledge, attitude, and their role practice regarding asthma in Elobied Teaching Hospital 2025. *J Comm Med Pub Health Rep.* 2025;6(04). doi:10.38207/JCMPHR/2025/MAY06040532.

- 19 Nguyen VN, Huynh TT, Chavannes NH. Knowledge on self-management and levels of asthma control among adult patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Gen Med.* 2018;11:81-9. doi:10.2147/IJGM.S157050.
- 20 Basheti IA, Qunaibi E, Hamadi SA, Reddel HK. Inter-professional education unveiling significant association between asthma knowledge and inhaler technique. *Pharm Pract (Granada).* 2016;14(1):713. doi:10.18549/PharmPract.2016.01.713.
- 21 Kritikos V, Krass I, Chan HS, Bosnic-Anticevich SZ. The validity and reliability of two asthma knowledge questionnaires. *J Asthma.* 2005;42(9):795-801. doi:10.1080/02770900500308627.
- 22 Lizano-Barrantes C, Garin O, Dima AL, van Ganse E, de Bruin M, Belhassen M, Mayoral K, Pont À, Ferrer M. The Inhaler Technique Questionnaire (InTeQ): development and validation of a brief patient-reported measure. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5):2591. doi:10.3390/ijerph19052591.

Declarations / Декларации / Мәлімдемелер

Ethics statement: A separate ethics committee protocol number and approval date were not assigned, because the study was an anonymous, minimal-risk online survey of adult healthcare workers and did not involve patients, biological samples, medical interventions, patient-identifiable clinical data or access to medical records. Separate institutional ethics committee review was therefore considered not applicable for this anonymized educational and professional KAP assessment. The absence of a separate protocol number is transparently disclosed in the manuscript.

Informed consent: All participants provided electronic informed consent before completing the online questionnaire. Participation was voluntary, anonymous and without financial compensation.

Personal data protection: No directly identifying personal data were collected. The data were analyzed in aggregated form and stored in password-protected files accessible only to the research team.

Этическое заявление: Отдельный номер протокола и дата одобрения этического комитета не присваивались, поскольку исследование представляло собой анонимное онлайн-анкетирование совершеннолетних медицинских работников с минимальным риском и не включало пациентов, биологические образцы, медицинские вмешательства, идентифицируемые клинические данные пациентов или доступ к медицинской документации. В связи с этим отдельное рассмотрение институциональным этическим комитетом было признано неприменимым для данного типа анонимизированной образовательной и профессиональной KAP-оценки. Отсутствие отдельного номера протокола открыто указано в рукописи.

Информированное согласие: Все участники предоставили электронное информированное согласие до заполнения онлайн-опросника. Участие было добровольным, анонимным и без финансового вознаграждения.

Защита персональных данных: Прямые идентифицирующие персональные данные не собирались. Данные анализировались в обобщенном виде и хранились в защищенных файлах с доступом только для исследовательской группы.

Этикалық мәлімдеме: Этикалық комитеттің жеке хаттама нөмірі мен мақұлдау күні берілген жоқ, өйткені зерттеу ересек медицина қызметкерлері арасында жүргізілген анонимді, минималды қауіп деңгейіндегі онлайн-сауалнама болды және оған пациенттер, биологиялық үлгілер, медициналық араласулар, пациенттерді сәйкестендіретін клиникалық деректер немесе медициналық құжаттамаға қол жеткізу енгізілген жоқ. Осыған байланысты бұл анонимделген білім беру және кәсіби KAP-бағалау үшін институционалдық этикалық комитеттің жеке қарауы қолданылмайды деп есептелді. Жеке хаттама нөмірінің болмауы қолжазбада ашық көрсетілді.

Ақпараттандырылған келісім: Барлық қатысушылар онлайн-сауалнаманы толтырмас бұрын электрондық ақпараттандырылған келісім берді. Қатысу ерікті, анонимді және қаржылық сыйақысыз болды.

Дербес деректерді қорғау: Тікелей сәйкестендіретін дербес деректер жиналған жоқ. Деректер жинақталған түрде талданып, тек зерттеу тобына қолжетімді парольмен қорғалған файлдарда сақталды.

Data availability: The anonymized dataset may be made available by the corresponding author upon reasonable request and subject to institutional and ethical restrictions.

Доступность данных: Анонимизированный набор данных может быть предоставлен автором для корреспонденции по обоснованному запросу при соблюдении институциональных и этических ограничений.

Деректердің қолжетімділігі: Анонимделген деректер жиынтығы негізделген сұрау бойынша және институционалдық әрі этикалық шектеулер сақталған жағдайда хат-хабарларға жауапты автор арқылы ұсынылуы мүмкін.

Conflict of interest and funding

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. This manuscript has not been previously published and is not under consideration by another journal.

Funding: The study was conducted without external funding. No financial support was received from third-party organizations or medical representatives.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Рукопись ранее не публиковалась и не находится на рассмотрении в другом журнале.

Финансирование: Исследование выполнено без внешнего финансирования. Финансовая поддержка со стороны сторонних организаций или медицинских представительств не получалась.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді. Қолжазба бұрын жарияланбаған және басқа журналда қарастырылып жатқан жоқ.

Қаржыландыру: Зерттеу сыртқы қаржыландырусыз жүргізілді. Үшінші тарап ұйымдарынан немесе медициналық өкілдіктерден қаржылық қолдау алынған жоқ.

Authorship contribution statement: Issenova B. - conceptualization, methodology, supervision, project administration, and writing — review and editing. Aimbetova G. - methodology, literature review, and writing - original draft of the Introduction and Discussion. Bagiyarova F. - formal analysis, validation, data interpretation, and writing - review and editing. Aitmanbetova A. - investigation, data collection, questionnaire administration, and preliminary coding. Kozhekenova Zh. - data curation, data entry, data cleaning, and interpretation of KAP scores. Absatarova G. - literature review, preparation of the methodology section, and manuscript editing. Dosumbekova I. - participant recruitment, informed consent documentation, data protection procedures, and support of data collection. Atabayeva A. - preparation of the Results section, tables, and manuscript formatting. Nukusheva S., Korgasbekova Zh., Izbassarova A., and Baituganova A. - critical review of the manuscript, intellectual content, and final approval. All authors read and approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work, including the accuracy and integrity of the data.

Авторлардың үлесі: Исенова Б. - зерттеу тұжырымдамасы, әдіснама, ғылыми жетекшілік, жобаны әкімшілендіру, жазу - шолу және редакциялау. Аймбетова Г. - әдіснама, әдебиеттерге шолу, «Кіріспе» және «Талқылау» бөлімдерінің бастапқы нұсқасын жазу. Багиярова Ф. - формалды статистикалық талдау, валидация, деректерді интерпретациялау, жазу - шолу және редакциялау. Айтманбетова А. - зерттеуді жүргізу, деректерді жинау, сауалнаманы әкімшілендіру және бастапқы кодтау. Кожекенова Ж. - деректерді басқару, деректерді енгізу, деректерді тазалау және КАР ұпайларын интерпретациялау. Абсатарова Г. - әдебиеттерге шолу, әдістемелік бөлімді дайындау және қолжазбаны редакциялау. Досумбекова И. - қатысушыларды тарту, электрондық ақпараттандырылған келісімді рәсімдеу, деректерді қорғау рәсімдері және деректер жинауды қолдау. Атабаева А. - «Нәтижелер» бөлімін, кестелерді және қолжазбаны техникалық рәсімдеуді дайындау. Нукушева С., Қорғасбекова Ж., Избасарова А. және Байтуғанова А. - қолжазбаны сыни шолу, интеллектуалдық мазмұн және соңғы мақұлдау. Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасын оқып, мақұлдады және деректердің дәлдігі мен тұтастығын қоса алғанда, жұмыстың барлық аспектілері үшін жауапкершілікті қабылдайды.

Вклад авторов: Исенова Б. - концепция исследования, методология, научное руководство, администрирование проекта, написание — рецензирование и редактирование. Аймбетова Г. - методология, обзор литературы, написание первоначального варианта разделов «Введение» и «Обсуждение». Багиярова Ф. - формальный статистический анализ, валидация, интерпретация данных, написание - рецензирование и редактирование. Айтманбетова А. - проведение исследования, сбор данных, администрирование анкеты и предварительное кодирование. Кожекенова Ж. - курирование данных, ввод данных, очистка данных и интерпретация баллов КАР. Абсатарова Г. - обзор литературы, подготовка методологического раздела и редактирование рукописи. Досумбекова И. - набор участников, оформление электронного информированного согласия, процедуры защиты данных и поддержка сбора данных. Атабаева А. - подготовка раздела «Результаты», таблиц и техническое оформление рукописи. Нукушева С., Коргасбекова Ж., Избасарова А. и Байтуғанова А. - критический пересмотр рукописи, интеллектуальное содержание и финальное одобрение. Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи и несут ответственность за все аспекты работы, включая точность и целостность данных.

Авторлар туралы мәліметтер:

Исенова Балдай — PhD, Мейіргер ісі кафедрасының қауымдастырылған профессоры, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. ORCID: 0000-0003-2719-8945. E-mail: isenova.balday@mail.ru.

Аймбетова Гүлшара — Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасының қауымдастырылған профессоры, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. ORCID: 0000-0002-9466-6297. E-mail: agulshara@yandex.ru.

Багиярова Ф. — Биостатистика және ғылыми зерттеулер кафедрасы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. ORCID: 0000-0003-0000-1321. E-mail: baysugurova.v@kaznmu.kz.

Айтманбетова Ақмарал — қауымдастырылған профессор, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. ORCID: 0000-0001-6363-9248. E-mail: A.Arshabaevna@mail.ru.

Кожекенова Жанат — медицина ғылымдарының кандидаты, Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. ORCID: 0009-0009-9046-8638. E-mail: Kozhekenova@mail.ru.

Абсатарова Гүлбану — Коммуникативтік дағдылар кафедрасының ассистент-профессоры, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. ORCID: 0009-0002-6736-6181. E-mail: absatarova.g@kaznmu.kz.

Досумбекова Индира — психология магистрі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. ORCID: 0009-0008-5705-6693. E-mail: dosumbekova.i@kaznmu.kz.

Атабаева Әлия — PhD, Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы, Семей медицина университеті, Семей, Қазақстан. ORCID: 0000-0001-7725-2255. E-mail: aliya.atabayeva@smu.edu.kz.

Нукушева С. — С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. ORCID: 0000-0003-2513-7663. E-mail: бастапқы қолжазбада көрсетілмеген.

Қорғасбекова Ж. — С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. ORCID: 0009-0002-5115-9508. E-mail: бастапқы қолжазбада көрсетілмеген.

Ізбасарова А. — С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. ORCID: 0000-0002-2617-7280. E-mail: бастапқы қолжазбада көрсетілмеген.

Байтуганова А. — Мейіргер ісі кафедрасы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. ORCID: 0000-0003-4879-9635. E-mail: бастапқы қолжазбада көрсетілмеген.

Information about the authors:

Issenova Balday — PhD, Associate Professor, Department of Nursing, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-2719-8945. E-mail: isenova.balday@mail.ru.

Aimbetova Gulshara — Associate Professor, Department of Public Health, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-9466-6297. E-mail: agulshara@yandex.ru.

Bagiyarova F. — Department of Biostatistics and Scientific Research, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-0000-1321. E-mail: baysugurova.v@kaznmu.kz.

Aitmanbetova Akmaral — Associate Professor, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0000-0001-6363-9248. E-mail: A.Arshabaevna@mail.ru.

Kozhekenova Zhanat — Candidate of Medical Sciences, Department of Public Health, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0009-0009-9046-8638. E-mail: Kozhekenova@mail.ru.

Absatarova Gulbanu — Assistant Professor, Department of Communicative Skills, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0009-0002-6736-6181. E-mail: absatarova.g@kaznmu.kz.

Dosumbekova Indira — Master of Psychology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0009-0008-5705-6693. E-mail: dosumbekova.i@kaznmu.kz.

Atabayeva Aliya — PhD, Department of Public Health, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan. ORCID: 0000-0001-7725-2255. E-mail: aliya.atabayeva@smu.edu.kz.

Nukusheva S. — Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-2513-7663. E-mail: not provided in the source manuscript.

Korgasbekova Zh. — Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0009-0002-5115-9508. E-mail: not provided in the source manuscript.

Izbassarova A. — Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-2617-7280. E-mail: not provided in the source manuscript.

Baituganova A. — Department of Nursing, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-4879-9635. E-mail: not provided in the source manuscript.

Сведения об авторах:

Исенова Балдай — PhD, ассоциированный профессор кафедры сестринского дела, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID: 0000-0003-2719-8945. E-mail: isenova.balday@mail.ru.

Аймбетова Гульшара — ассоциированный профессор кафедры общественного здравоохранения, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID: 0000-0002-9466-6297. E-mail: agulshara@yandex.ru.

Багиярова Ф. — кафедра биostatистики и научных исследований, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID: 0000-0003-0000-1321. E-mail: baysugurova.v@kaznmu.kz.

Айтманбетова Акмарал — ассоциированный профессор, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID: 0000-0001-6363-9248. E-mail: A.Arshabaevna@mail.ru.

Кожекенова Жанат — кандидат медицинских наук, кафедра общественного здравоохранения, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID: 0009-0009-9046-8638. E-mail: Kozhekenova@mail.ru.

Абсатарова Гульбану — ассистент-профессор кафедры коммуникативных навыков, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID: 0009-0002-6736-6181. E-mail: absatarova.g@kaznmu.kz.

Досумбекова Индира — магистр психологии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID: 0009-0008-5705-6693. E-mail: dosumbekova.i@kaznmu.kz.

Атабаева Алия — PhD, кафедра общественного здравоохранения, Медицинский университет Семей, Семей, Казахстан. ORCID: 0000-0001-7725-2255. E-mail: aliya.atabayeva@smu.edu.kz.

Нукушева С. — Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID: 0000-0003-2513-7663. E-mail: не указан в исходной рукописи.

Коргасбекова Ж. — Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID: 0009-0002-5115-9508. E-mail: не указан в исходной рукописи.

Избасарова А. — Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID: 0000-0002-2617-7280. E-mail: не указан в исходной рукописи.

Байтуганова А. — кафедра сестринского дела, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. ORCID: 0000-0003-4879-9635. E-mail: не указан в исходной рукописи.

Received by the Editorial Office: June 03, 2026

Accepted for publication: June 28, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616-002.5(574):614.2:616-07

DOI: [10.26212/2227-1937.2026.58.66.006](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2026.58.66.006)

TUBERCULOSIS IN KAZAKHSTAN IN THE GLOBAL CONTEXT: A STRUCTURED NARRATIVE REVIEW OF DIAGNOSTIC AND HEALTH SYSTEM CHALLENGES

Kuzembekova Zh.¹, Baymuratova M.¹, Kassenova M.¹,
Ryskulova A.¹, Ryskulov G.^{1,2}, Saussanova D.¹, Shakhanova. A.^{1,2}

¹Kazakhs Medical University "KSPH", Almaty, Kazakhstan

²National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

Introduction: Tuberculosis (TB) remains one of the leading infectious causes of morbidity and mortality worldwide. Extrapulmonary tuberculosis (EPTB) accounts for a substantial proportion of reported cases and continues to present important diagnostic and health-system challenges, particularly in countries with persistent drug-resistant TB burden.

Objective: To synthesize current global evidence and Kazakhstan-specific data on EPTB, with particular emphasis on diagnostic innovation, primary health care (PHC)-related detection barriers, and priority strategies for strengthening TB control in the post-COVID period.

Methods: A structured narrative review with systematic search procedures was conducted in accordance with PRISMA 2020 reporting principles. Literature published between January 2015 and September 2025 was identified through PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and official institutional sources. From 412 initially identified records, 45 sources met eligibility criteria and were included in the final synthesis.

Results: In 2024, an estimated 10.7 million people developed TB and 1.23 million deaths were attributed to the disease globally. EPTB accounts for approximately 15–16% of reported TB cases, although the true burden is likely underestimated. The COVID-19 pandemic disrupted case detection and continuity of care, exposing structural weaknesses in TB programmes. Kazakhstan has achieved substantial reductions in TB notifications over the past decade and expanded access to molecular diagnostics, digital monitoring, and PHC integration. However, major challenges remain, including a high burden of multidrug-resistant TB, geographic inequalities in access to specialized services, and delayed recognition of extrapulmonary disease.

Discussion: The study demonstrated that effective tuberculosis (TB) control depends not only on biomedical advancements but also directly on the healthcare system's ability to coordinate diagnosis and treatment. A key finding is that extrapulmonary tuberculosis (EPTB) often remains overlooked clinically due to its non-specific symptoms and the requirement for complex diagnostic methods. The challenges in detecting EPTB in Kazakhstan and neighboring regions necessitate strengthening integration at the primary health care (PHC) level and increasing the clinical alertness of physicians. Furthermore, the effectiveness of innovative treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is limited by the speed of diagnosis and the availability of socio-economic support for patients.

Conclusion: Effective TB elimination requires earlier PHC-based identification of EPTB, equitable access to rapid molecular diagnostics, broader implementation of shorter evidence-based regimens, and resilient patient-centred systems of care. Kazakhstan demonstrates meaningful progress, but accelerated modernization and targeted health-system reforms remain necessary to achieve End TB targets

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, tuberculosis epidemic, drug-resistant tuberculosis, innovative technologies, primary health care, Kazakhstan

ЖАҒАНДЫҚ КОНТЕКСТТЕГІ ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ТУБЕРКУЛЕЗ: ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖҮЙЕСІНДЕГІ МӘСЕЛЕЛЕРГЕ АРНАЛҒАН КҰРЫЛЫМДАЛҒАН НАРРАТИВТІК ШОЛУ

Кузембекова Ж.¹, Баймуратова М.¹, Касенова М.¹,
Рыскулова А.¹, Рыскулов Г.^{1,2}, Саусанова Д.¹, Шаханова А.^{1,2}

¹«ҚДСЖМ» Қазақстан медицина университеті, Алматы, Қазақстан

²«Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы» ҚР ДСМ, Алматы, Қазақстан

Кіріспе: Туберкулез (ТБ) әлемдік деңгейде сырқаттанушылық пен өлім-жітімнің жетекші инфекциялық себептерінің бірі болып қала береді. Өкпеден тыс туберкулез (ӨТТБ) тіркелген жағдайлардың елеулі бөлігін құрайды және әсіресе дәріге төзімді ТБ жүктемесі сақталған елдерде диагностика мен денсаулық сақтау жүйесіне қатысты маңызды қиындықтар туындатады.

Мақсаты: Диагностикалық инновациялар, алғашқы медициналық-санитариялық көмек (АМСК) деңгейіндегі анықтау кедергілері және COVID-19 пандемиясынан кейінгі кезеңде ТБ бақылауын күшейту стратегияларына басымдық бере отырып, ӨТТБ бойынша жаһандық және Қазақстанға қатысты деректерді жүйелеу.

Әдістері: PRISMA 2020 қағидаттарына сәйкес жүйелі іздеу элементтері бар құрылымдалған нарративтік шолу жүргізілді. 2015 жылғы қаңтар мен 2025 жылғы қыркүйек аралығындағы жарияланымдар PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar базаларынан және ресми институционалдық дереккөздерден іздестірілді. Бастапқы 412 жазбаның ішінен 45 дереккөз іріктеу критерийлеріне сәйкес келіп, қорытынды талдауға енгізілді.

Нәтижелері: 2024 жылы әлемде шамамен 10,7 млн адам ТБ-мен ауырды, ал 1,23 млн өлім жағдайы тіркелді. ӨТТБ барлық тіркелген жағдайлардың шамамен 15–16%-ын құрайды, алайда нақты таралуы бұдан жоғары болуы мүмкін. COVID-19 пандемиясы анықтау көрсеткіштері мен емдеудің үздіксіздігіне теріс әсер етіп, ТБ бағдарламаларының құрылымдық әлсіз тұстарын көрсетті. Қазақстанда соңғы онжылдықта ТБ көрсеткіштері төмендеп, молекулалық диагностика, цифрлық мониторинг және АМСК-пен интеграция кеңейтілді. Сонымен қатар, көп дәріге төзімді ТБ жүктемесі, мамандандырылған көмекке қолжетімділіктің теңсіздігі және ӨТТБ-ны кеш анықтау мәселелері сақталуда.

Талқылау: Туберкулезді (ТБ) тиімді бақылау тек биомедициналық жетістіктерге ғана емес, денсаулық сақтау жүйесінің диагностика мен емдеуді үйлестіру қабілетіне тікелей байланысты екенін көрсетті. Негізгі тұжырымдардың бірі — өкпеден тыс туберкулездің (ӨТТБ) спецификалық емес белгілері мен күрделі диагностикалық әдістерді қажет етуіне байланысты клиникалық назардан тыс қалып отырғандығы. Қазақстан мен көршілес аймақтарда ӨТТБ анықтаудағы қиындықтар алғашқы медициналық-санитарлық көмек (АМСК) деңгейіндегі интеграцияны күшейтуді және дәрігерлердің клиникалық сақтығын арттыруды талап етеді. Дәріге төзімді туберкулезді (КДТ-ТБ) емдеудегі инновациялық режимдердің тиімділігі диагностиканың жылдамдығымен және әлеуметтік-экономикалық қолдаумен шектеледі.

Қорытынды: ТБ-ны тиімді жою үшін ӨТТБ-ны АМСК деңгейінде ерте анықтау, жедел молекулалық диагностикаға тең қолжетімділік, қысқартылған дәлелді емдеу режимдерін кеңейту және пациентке бағдарланған тұрақты қызмет көрсету жүйелері қажет. Қазақстанда айтарлықтай прогресс байқалғанымен, End TB мақсаттарына жету үшін одан әрі жаңғырту және нысаналы реформалар талап етіледі.

Түйінді сөздер: туберкулез; өкпеден тыс туберкулез; көп дәріге төзімді туберкулез; алғашқы медициналық-санитариялық көмек; молекулалық диагностика; Қазақстан.

ТУБЕРКУЛЕЗ В КАЗАХСТАНЕ В ГЛОБАЛЬНОМ КОНТЕКСТЕ: СТРУКТУРИРОВАННЫЙ НАРРАТИВНЫЙ ОБЗОР ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И СИСТЕМНЫХ ПРОБЛЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Кузембекова Ж.¹, Баймуратова М.¹, Касенова М.¹,
Рыскулова А.¹, Рыскулов Г.^{1,2}, Саусанова Д.¹, Шаханова А.^{1,2}

¹Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан,

²РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК, Алматы, Казахстан

Введение: Туберкулез (ТБ) остается одной из ведущих инфекционных причин заболеваемости и смертности в мире. Внелегочный туберкулез (ВЛТБ) составляет значительную долю зарегистрированных случаев и продолжает создавать серьезные диагностические и организационные трудности, особенно в странах с сохраняющимся высоким бременем лекарственно-устойчивого ТБ.

Цель: Систематизировать современные глобальные данные и материалы по Казахстану, касающиеся ВЛТБ, с акцентом на диагностические инновации, барьеры выявления на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и приоритетные направления усиления противотуберкулезного контроля в постковидный период.

Методы: Проведен структурированный нарративный обзор с систематическим поиском литературы в соответствии с принципами PRISMA 2020. Публикации за период с января 2015 г. по сентябрь 2025 г. отбирались в базах PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а также по официальным институциональным источникам. Из 412 первоначально выявленных записей 45 источников соответствовали критериям включения и вошли в итоговый анализ.

Результаты: В 2024 г. в мире зарегистрировано около 10,7 млн новых случаев ТБ и 1,23 млн смертей, связанных с заболеванием. На долю ВЛТБ приходится примерно 15–16% зарегистрированных случаев, однако реальное бремя может быть выше. Пандемия COVID-19 нарушила выявляемость и непрерывность лечения, выявив структурные слабости противотуберкулезных программ. В Казахстане за последнее десятилетие достигнуто значительное снижение показателей ТБ, расширено применение молекулярной диагностики, цифрового мониторинга и интеграции помощи в систему ПМСП. Вместе с тем сохраняются высокий уровень МЛУ-ТБ, территориальные различия в доступности специализированной помощи и поздняя диагностика внелегочных форм.

Обсуждение: Эффективный контроль над туберкулезом (ТБ) напрямую зависит не только от достижений биомедицины, но и от способности системы здравоохранения обеспечивать четкую координацию между

диагностикой и лечением. Одним из ключевых выводов исследования стало то, что внелегочный туберкулез (ВЛТБ) зачастую остается вне поля зрения клиницистов из-за неспецифичности его симптомов и необходимости применения сложных диагностических подходов. Сложности в выявлении ВЛТБ в Казахстане и сопредельных регионах диктуют необходимость укрепления интеграции на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и повышения клинической настороженности медицинского персонала. В то же время эффективность инновационных режимов терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) во многом лимитируется скоростью постановки диагноза и качеством социально-экономической поддержки пациентов.

Выводы: Эффективная ликвидация ТБ требует более раннего выявления ВЛТБ на уровне ПМСП, равного доступа к быстрым молекулярным тестам, расширения применения сокращенных доказательных схем лечения и формирования устойчивых пациент-ориентированных моделей помощи. Казахстан демонстрирует значимый прогресс, однако для достижения целей End TB необходимы дальнейшая модернизация системы и адресные реформы.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, эпидемия туберкулеза, лекарственно-устойчивый туберкулез, инновационные технологии, первичная медико-санитарная помощь, Казахстан

Introduction

Tuberculosis (TB) remains one of the leading causes of death from a single infectious agent worldwide, despite decades of coordinated global control efforts. According to the World Health Organization (WHO), an estimated 10.7 million people developed TB in 2024, while 1.23 million deaths were attributed to the disease, including substantial mortality among people living with HIV [1]. Although considerable progress has been achieved over the last two decades through expanded access to diagnosis, treatment, and prevention, TB continues to disproportionately affect low- and middle-income countries and socially vulnerable populations [1,2,30].

The global response to TB experienced major disruption during the COVID-19 pandemic. Reductions in screening activities, interruptions in treatment continuity, diversion of health-care personnel, and restricted access to primary health care (PHC) services contributed to delayed diagnosis and increased transmission risk in many settings [11,12,14]. Although case notification rates have gradually recovered in several countries, the pandemic exposed structural weaknesses in TB programmes and underscored the need for more resilient, decentralized, and patient-centred systems of care. In parallel, TB remains strongly associated with poverty, undernutrition, migration, overcrowding, and HIV co-infection, confirming its status as both a biomedical and socially determined disease [1,8].

An additional challenge is the persistent burden of drug-resistant tuberculosis (DR-TB), particularly multidrug-resistant or rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB). WHO estimates

indicate approximately 400,000 incident MDR/RR-TB cases annually worldwide, while treatment success remains substantially lower than for drug-susceptible TB despite the introduction of shorter and all-oral regimens [1,3-7]. This continuing gap highlights the importance of rapid molecular diagnostics, timely drug-susceptibility testing, optimized adherence support, and equitable access to second-line treatment [5,31].

Within the broader TB agenda, extrapulmonary tuberculosis (EPTB) remains comparatively under-recognized. EPTB accounts for approximately 15-16% of reported TB cases globally, although the true burden is likely underestimated because of diagnostic complexity and incomplete reporting systems [13-15]. Unlike pulmonary TB, EPTB frequently presents with non-specific clinical manifestations, often requires invasive or technically demanding specimen collection, and may involve multiple organ systems, including lymph nodes, pleura, bones, joints, the genitourinary tract, and central nervous system [15,16,21,22]. Delayed diagnosis is common and may result in avoidable complications, disability, and prolonged morbidity [17].

Kazakhstan represents an important setting for examining these challenges. The country has achieved substantial reductions in overall TB incidence over the past decade and has actively modernized TB services through the introduction of molecular diagnostics, digital monitoring approaches, and broader integration of TB care into PHC structures [9,10]. However, several unresolved issues remain, including a high burden of MDR-TB, inequalities in access to specialized services,

and persistent gaps in early identification of extrapulmonary disease [9]. These priorities are particularly relevant in the post-COVID period, when health systems are reassessing surveillance capacity and continuity of essential services [14].

Despite numerous WHO reports and international reviews on TB control, relatively few publications have specifically examined the intersection of EPTB detection, health-system readiness, diagnostic innovation, and post-pandemic service recovery in Central Asian settings [2,30,34]. Moreover, Kazakhstan’s experience may offer relevant lessons for countries managing TB control under conditions of epidemiological transition and persistent drug resistance [9,34].

Therefore, the aim of this structured narrative review was to synthesize current global evidence and Kazakhstan-specific data on extrapulmonary tuberculosis, with particular focus on diagnostic innovations, PHC-related detection challenges, and priority strategies for strengthening TB control in the post-COVID era.

Materials and Methods

Study design

This study was conducted as a structured narrative review with systematic search procedures and transparent source selection methods. This design was considered appropriate because the available evidence on tuberculosis (TB), extrapulmonary tuberculosis (EPTB), and post-pandemic TB service recovery is heterogeneous and includes surveillance reports, policy documents, observational studies, clinical investigations, and review articles that are not sufficiently comparable for formal meta-analysis. Therefore, PRISMA 2020 principles were applied to improve transparency in

identification, screening, and reporting, while the review was not intended as a quantitative systematic review.

Review objectives and analytical scope

The review was designed to synthesize evidence across three interconnected domains:

1. global epidemiology of TB and drug-resistant TB;
2. diagnostic and health-system challenges related to EPTB;
3. Kazakhstan-specific developments in molecular diagnostics, primary health care (PHC) integration, and post-COVID service recovery.

Particular emphasis was placed on translating international evidence into the context of a middle-income country with a persistent burden of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

Search strategy

A structured literature search was conducted for publications issued between 1 January 2015 and 30 September 2025. Earlier landmark policy documents were additionally considered when required for historical continuity, including the WHO End TB Strategy.

Searches were performed in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, and Google Scholar. Grey literature and official reports were identified through targeted searches of the websites of the World Health Organization (WHO), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stop TB Partnership, UNICEF Kazakhstan, and the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

The search strategy combined indexed terms and free-text keywords using Boolean operators (AND, OR). Search syntax was adapted to each database (Table 1).

Table 1 - Representative search strings included:

Database	Example search strategy
PubMed	("Tuberculosis"[Mesh] OR tuberculosis) AND ("Extrapulmonary tuberculosis" OR EPTB)
PubMed	("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh] OR MDR-TB OR RR-TB) AND (diagnosis OR treatment)
PubMed	tuberculosis AND ("Primary Health Care" OR PHC)
PubMed	tuberculosis AND (COVID-19 OR pandemic)
Scopus /WoS	TITLE-ABS-KEY (tuberculosis AND Kazakhstan)
Scopus / WoS	TITLE-ABS-KEY ("extrapulmonary tuberculosis" AND diagnostic)
Scopus / WoS	TITLE-ABS-KEY ("multidrug-resistant tuberculosis" OR MDR-TB)

Google Scholar	"tuberculosis Kazakhstan"
Google Scholar	"extrapulmonary tuberculosis Kazakhstan"

Additional searches were conducted in Russian to improve retrieval of regional and national publications not indexed in international databases. Reference lists of eligible studies and major WHO reports were also manually screened to identify further relevant sources.

Eligibility criteria

Sources were included if they met one or more of the following criteria:

- peer-reviewed original studies addressing TB epidemiology, EPTB, diagnostics, treatment outcomes, or health-service organization;
- systematic reviews or high-quality narrative reviews relevant to the review objectives;
- WHO, ECDC, or other international institutional reports containing quantitative indicators;
- official national reports from Kazakhstan providing surveillance or programmatic data;

- publications examining disruption or recovery of TB services during and after the COVID-19 pandemic.

Sources were excluded if they were duplicate records, lacked identifiable methodology, had no direct relevance to the review question, had inaccessible full text, or had been superseded by newer and methodologically stronger evidence without unique historical relevance.

Study selection

The initial search identified 412 records. After duplicate removal, titles and abstracts were screened for relevance. Full texts of potentially eligible records were then reviewed. Final inclusion was based on methodological credibility, recency, relevance to predefined domains, and contribution to synthesis. A total of 45 sources were retained for final analysis. The study selection process is presented in Figure 1.

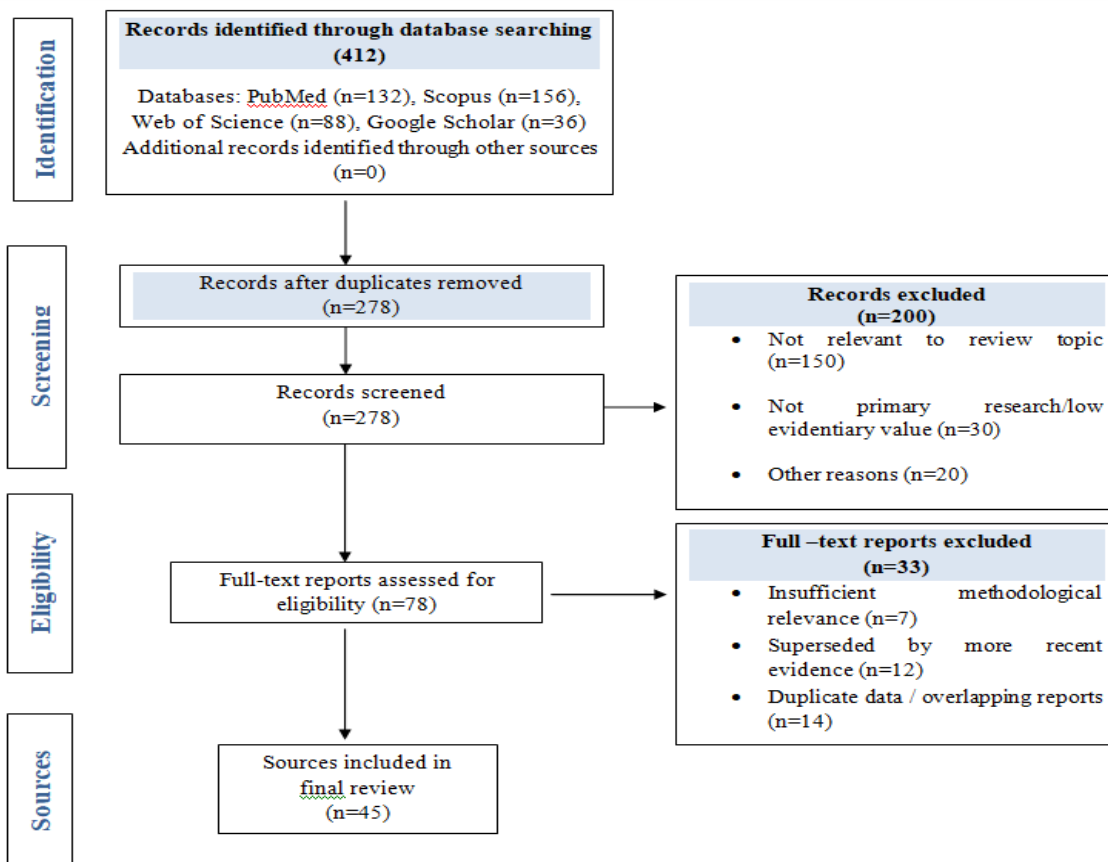


Figure 1 - PRISMA 2020 flow diagram of literature search, screening, eligibility assessment, and final source inclusion

Evidence hierarchy and source weighting

To address differences in evidentiary strength, included materials were interpreted according

to a predefined hierarchy (Table 2).

Table 2 - Evidence hierarchy and source weighting

Level	Source category	Analytical priority
I	WHO, ECDC, official surveillance datasets	Highest
II	Systematic reviews and meta-analyses	High
III	Peer-reviewed original studies	Moderate to high
IV	National reports and administrative statistics	Moderate
V	Regional contextual literature	Supportive only

Where conflicting estimates were identified, preference was given to more recent and higher-level evidence.

Data extraction and synthesis

For each included source, information was extracted on publication year, geographic setting, study design, population or data source, principal findings, and relevance to one or more review domains. Narrative synthesis was subsequently organized into the following thematic areas:

- global TB and MDR-TB trends;
- epidemiology and diagnostic complexity of EPTB;
- innovations in diagnostics and treatment;
- PHC integration and barriers to access;
- impact of COVID-19 on TB services;
- Kazakhstan-specific achievements, gaps, and transferable lessons.

Comparative interpretation was used to identify recurring patterns, inconsistencies across settings, and implications for policy and practice.

Methodological limitations

Because of heterogeneity in study designs and outcome measures, pooled quantitative synthesis was not appropriate. Some Kazakhstan-specific indicators were derived from administrative reports rather than peer-reviewed studies. However, triangulation of international and national evidence was used to strengthen contextual validity.

Ethical considerations

This review used only publicly available aggregated data and previously published literature. No human participants were involved; therefore, ethical approval and informed consent were not required.

Results

Global tuberculosis trends and post-pandemic recovery

Tuberculosis remains a major global public health challenge despite measurable long-term progress in mortality reduction. According to the WHO Global Tuberculosis Report 2025, approximately 66 million lives were saved between 2000 and 2023 through expanded access to diagnosis and effective treatment strategies [1]. In 2024, an estimated 10.7 million incident TB cases and 1.23 million TB-related deaths were reported worldwide, confirming that TB continues to rank among the leading causes of death from a single infectious agent [1].

Global case notifications increased to 8.3 million in 2024, representing the highest annual number reported since WHO monitoring began and indicating substantial recovery from the diagnostic disruptions observed during the COVID-19 pandemic [1,30]. Nevertheless, the gap between estimated incidence and officially notified cases suggests persistent underdiagnosis, delayed care-seeking, and incomplete surveillance coverage in several high-burden settings.

Marked regional heterogeneity remains evident. Countries with stronger laboratory capacity and established treatment programmes demonstrated faster post-pandemic recovery, whereas health systems affected by resource constraints, conflict, or workforce shortages continued to report slower restoration of TB services [1,34].

Drug-resistant tuberculosis: persistent therapeutic and programmatic burden

Drug-resistant tuberculosis (DR-TB), particularly multidrug-resistant or rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), remains one of

the most difficult barriers to achieving End TB targets. WHO estimates continue to indicate hundreds of thousands of new MDR/RR-TB cases annually, while treatment outcomes remain substantially lower than those observed for drug-susceptible TB [1,3,7].

Recent evidence demonstrates meaningful progress with shorter all-oral regimens, improved tolerability profiles, and expanded use of bedaquiline-containing combinations [5,31]. However, real-world implementation remains uneven because of delayed drug-susceptibility testing, procurement constraints, pharmacovigilance requirements, and limited specialist capacity in some settings [3,6]. These findings indicate that therapeutic innovation alone is insufficient without parallel strengthening of diagnostic and delivery systems.

Extrapulmonary tuberculosis: underestimated clinical burden

Extrapulmonary tuberculosis (EPTB) remains comparatively under-recognized within national TB programmes. Available evidence suggests that EPTB accounts for approximately 15-16% of reported TB cases globally, although the true burden is likely underestimated because many forms are diagnostically challenging and may not be microbiologically confirmed [13-16].

Across multiple settings, lymphatic, pleural, osteoarticular, genitourinary, and central nervous system involvement represent the most frequently described forms [16,21,22]. Unlike pulmonary TB, EPTB often presents with non-specific symptoms and may require biopsy, imaging, histopathology, or molecular confirmation from difficult-to-obtain specimens. Consequently, delayed diagnosis remains common and is associated with

prolonged morbidity, irreversible functional impairment, and increased health-care utilization [15,17].

These findings support the view that EPTB should be considered not only a clinical problem but also a systems issue involving referral pathways, diagnostic infrastructure, and frontline clinical awareness.

Tuberculosis control in Kazakhstan

Kazakhstan has achieved substantial progress in TB control over the past decade. Registered TB cases declined from 16,391 in 2014 to 6,548 in 2023, corresponding to an approximate 60% reduction in absolute notifications [9]. National treatment success rates for drug-susceptible TB have remained favorable and exceed many regional averages reported within the WHO European Region [9,34].

The country has also expanded access to rapid molecular diagnostics, including Xpert MTB/RIF platforms and polymerase chain reaction (PCR)-based methods, while gradually integrating TB case-finding and follow-up into PHC services [9,10]. Digital adherence monitoring and modernization of surveillance systems have further supported continuity of care.

Despite these gains, several unresolved challenges persist. Kazakhstan continues to report a high burden of MDR-TB, with rifampicin resistance and multidrug resistance remaining major programmatic concerns [9]. Geographic disparities in access to specialized diagnostics may further contribute to delayed diagnosis outside major urban centres. Key longitudinal indicators of tuberculosis control progress in Kazakhstan are summarized in Table 3.

Table 3 - Key tuberculosis control indicators in Kazakhstan: comparative overview (2014 vs 2023)

Indicator	2014	2023	Interpretation
Registered TB cases (absolute number)	16,391	6,548	Approximately 60% reduction in notified cases over the study period
National TB trend	Baseline year	Marked decline	Reflects sustained control efforts and improved programme performance
Access to rapid molecular diagnostics	Limited / expanding phase	Broadly implemented	Increased use of Xpert MTB/RIF and PCR technologies
Integration of TB services into PHC	Partial	Expanded	Greater decentralization of screening and follow-up care

Digital adherence / surveillance tools	Minimal	Established / expanding	Improved monitoring and continuity of care
Drug-susceptible TB treatment success	Lower historical baseline	>85%	Favorable treatment outcomes maintained
MDR-TB burden among new cases	High	Persistently high	Remains a major unresolved challenge
Geographic equity in access	Uneven	Improved but incomplete	Rural and remote disparities remain

Abbreviations: TB, tuberculosis; PHC, primary health care; MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis; PCR, polymerase chain reaction.

Impact of COVID-19 on Kazakhstan TB services

As in many countries, TB detection in Kazakhstan was temporarily affected during the COVID-19 period because of reduced outpatient attendance, reallocation of staff, and interruption of routine screening pathways. Subsequent restoration of notification trends indicates recovery; however, evidence suggests that vulnerable populations and remote communities may have experienced

slower re-engagement with diagnostic services [9,14].

These findings reinforce the importance of decentralized TB services capable of maintaining continuity during future health emergencies.

Priority directions for strengthening TB control

Synthesis of the reviewed evidence identified several strategic priorities relevant to Kazakhstan and comparable settings (Table 4).

Table 4 - Priority directions for strengthening TB control

Priority domain	Operational implication
EPTB detection capacity	Strengthen PHC recognition of atypical TB presentations and accelerate referral pathways
Diagnostic modernization	Expand equitable access to molecular testing and imaging-supported pathways
MDR-TB management	Scale shorter all-oral regimens with rapid drug-susceptibility testing
Geographic equity	Develop outreach and mobile models for remote regions
Social protection	Address stigma, treatment interruption risk, and patient support needs
System resilience	Maintain TB surveillance and treatment continuity during public health emergencies

Overall, the evidence indicates that substantial progress in TB control is achievable when diagnostic modernization, treatment innovation, and health-system integration occur simultaneously. However, persistent MDR-TB burden, under-recognition of EPTB, and unequal access to care continue to slow progress. Kazakhstan demonstrates meaningful national advances, yet ongoing reforms should prioritize earlier EPTB diagnosis, equitable service delivery, and long-term resilience of TB programmes.

Discussion

Principal interpretation of findings

This review demonstrates that modern tuberculosis (TB) control depends not only on biomedical advances, but on the ability of health systems to deliver timely diagnosis, uninterrupted treatment, and equitable access

to care. Although global mortality has declined substantially, progress remains insufficient to achieve End TB milestones, particularly in countries facing persistent drug resistance, concentrated social vulnerability, and post-pandemic recovery pressures [1,2,8,30,35].

Extrapulmonary tuberculosis as a neglected programmatic domain

A central finding of this review is that extrapulmonary tuberculosis (EPTB) remains comparatively under-recognized within many TB programmes. Surveillance systems and performance indicators are traditionally oriented toward pulmonary TB because of transmission relevance; however, this may underestimate clinically significant EPTB burden. Regional evidence from Kazakhstan and neighboring settings indicates persistent diagnostic challenges, especially for

lymphatic, osteoarticular, pleural, and genitourinary forms [21,22].

Because EPTB frequently presents with non-specific manifestations and often requires imaging, biopsy, or histopathological confirmation, delayed diagnosis remains common. This suggests that TB programmes should incorporate EPTB-specific indicators, including diagnostic delay, referral interval, and disability outcomes rather than relying solely on smear-positive pulmonary indicators [13-16].

Extrapulmonary tuberculosis (EPTB) remains a 'complex domain' within both the clinical and organizational frameworks of the health system. It often presents with non-specific clinical manifestations, frequently coming to the attention of various medical specialist and necessitating diagnostics, patient routing, and treatment across different levels levels of care [36,37]. In practice, core challenges emerge at the intersection of low clinical suspicion, limited access to procedures and diagnostic tests, a lack of standardization, and varying levels of proficiency among healthcare personnel. These factors collectively contribute to diagnostic delays, the initiation of empirical treatment, and an increased risk of adverse clinical outcomes [38,39].

Importance of primary health care and integrated pathways

The findings also highlight the strategic role of primary health care (PHC). Many patients initially present to non-specialist providers, where symptoms may mimic oncological, rheumatological, neurological, or surgical conditions. In Kazakhstan, gradual integration of TB care into PHC structures represents an important systems reform, particularly when combined with broader communicable disease service integration initiatives [10,17].

Strengthening PHC capacity through clinical training, referral algorithms, and rapid access to confirmatory testing may substantially improve earlier EPTB recognition and reduce unnecessary delays [14,31].

Studies conducted in European countries, such as Germany and France, have demonstrated that early case detection in outpatient setting-specifically through the utilization of radiographic methods and MRI-significantly

reduces the risk of disability and disease progression [40].

According to research in Uzbekistan, enhancing the proficiency of primary health care (PHC) physicians plays a pivotal role in improving the early detection rates of tuberculosis forms. The study particularly emphasizes the importance of training programs at increasing the level of clinical suspicion among PHC providers regarding extrapulmonary tuberculosis. The results revealed significant disparities in diagnostic quality between regions with highly organized preventive systems and areas where physicians alertness remained low [41].

Drug-resistant TB: treatment innovation versus implementation reality

The therapeutic landscape for multidrug-resistant TB (MDR-TB) has improved with shorter and all-oral regimens. However, treatment innovation alone does not guarantee programmatic success. Real-world outcomes remain constrained by delayed resistance testing, medicine procurement barriers, toxicity monitoring needs, and treatment interruption linked to socioeconomic hardship [3-7,31].

Economic analyses further suggest that wider access to effective shorter regimens may reduce long-term health-system costs by lowering hospitalization and treatment failure burden [19]. Therefore, MDR-TB policy should integrate financing strategy with clinical modernization.

Screening, prevention, and vulnerable populations

Another implication concerns case finding beyond passive diagnosis. Evidence indicates that vulnerable and underserved populations are less likely to access timely TB services without proactive outreach [20,33]. This is particularly relevant after the COVID-19 period, when missed or delayed diagnoses accumulated in several settings [11,12].

Preventive strategies, including targeted screening and management of latent TB infection, remain essential components of sustainable TB reduction and should complement treatment-focused models [32]. In parallel, infection prevention and control measures within healthcare facilities remain

necessary to reduce nosocomial transmission risks [24].

Individual clinical observations further highlight the diverse clinical presentations of extrapulmonary tuberculosis forms in Kazakhstan. Specifically, cases of tuberculous bone tissue involvement have been described in patients with systemic comorbidities. This underscores the critical need for timely diagnostics and latent infection screening, particularly in patients undergoing immunosuppressive therapy.[42].

In several countries with low incidence rates, attempts were previously made to limit the scope of contact tracing for extrapulmonary tuberculosis (EPTB), based on the assumption that the risk of infection transmission was minimal. However, data from the United Kingdom demonstrated that the prevalence of active tuberculosis detected among household contacts of EPTB patients is consistent with indicators from other screening programs and may exceed the threshold values used to justify migrant screening; this provided evidence for reconsidering restrictive approaches to contact tracing in EPTB cases [43]. Furthermore, economic evaluations of contact tracing strategies (using London as an example) showed that the "benefit" derived from screening EPTB contacts is highly dependent on model assumptions and the healthcare system context, which explains the discrepancies between guidelines and practice [43]. Empirical data from high-prevalence centers indicated that both latent tuberculosis infection and active forms are identified among contacts of patients with EPTB; this confirms the appropriateness of continuing contact screening in such cases and the necessity of conducting local audits of its effectiveness [44].

A critical conclusion for screening programs: simply mandating screening formally is insufficient—its effectiveness must be measured by execution timelines and 'cascade gaps'; otherwise, the preventive potential will not be realized.[45].

Kazakhstan in the regional context

Kazakhstan illustrates how declining national TB incidence may coexist with persistent epidemiological complexity. Despite

meaningful reductions in notifications and expansion of molecular diagnostics, the country continues to face a substantial MDR-TB burden and ongoing demand for EPTB diagnostic capacity [9].

Comparable challenges are reported across parts of Eastern Europe and the Russian Federation, where historical resistance patterns, geographic inequalities, and service centralization have complicated TB elimination efforts [18,34]. This indicates that uniform strategies may be less effective than regionally adapted approaches.

Policy implications

The evidence supports a transition toward person-centred and resilient TB systems. Vertical disease programmes remain important, but are insufficient when patients face poverty, migration, stigma, transport barriers, or fragmented care pathways. International analyses continue to highlight the gap between political commitments and operational delivery [23,25,26,27].

For Kazakhstan and similar settings, strategic priorities include:

- earlier EPTB recognition pathways;
- universal rapid molecular testing access;
- decentralized MDR-TB treatment support;
- outreach screening for underserved groups;
- integrated PHC-based follow-up models;
- stronger emergency preparedness for service continuity.

Limitations

This review has several limitations. First, it was designed as a structured narrative review rather than a quantitative systematic review; therefore, pooled meta-analytic estimates were not appropriate. Second, included evidence was heterogeneous and combined surveillance reports, policy documents, observational studies, and review literature with differing methodological strength. Third, some Kazakhstan-specific indicators relied on administrative reporting rather than peer-reviewed datasets. Fourth, regional evidence from Central Asia remains comparatively limited in indexed literature, which may introduce publication bias. Finally, cross-country comparisons should be interpreted cautiously because reporting systems and case definitions differ.

Conclusion

The future of TB control will depend less on whether effective tools exist, and more on whether countries can deploy them early, equitably, and at scale. Kazakhstan has demonstrated measurable progress, yet persistent MDR-TB burden and delayed

recognition of extrapulmonary disease indicate that further reforms are required. Strengthening PHC capability, expanding modern diagnostics, and building resilient patient-centred TB services should be central priorities for the next phase of national and regional TB control.

REFERENCES

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025>
- 2 Reid MJA, Arinaminpathy N, Bloom A, et al. The persistent threat of tuberculosis: why ending TB remains a global challenge. *Lancet Glob Health*. 2024;12(3):e381-e393.
- 3 Tiberi S, Centis R, Zumla A, et al. Tackling drug-resistant tuberculosis: new challenges from the old. *Int J Infect Dis*. 2023;129:84-96.
- 4 Shrestha P, Acharya J, Subedi D, et al. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(4):e0283825.
- 5 Ahmad Khan F, MacPherson P, Nathavitharana RR, et al. Outcomes of WHO-conforming longer all-oral multidrug-resistant tuberculosis regimens: a global cohort analysis. *Clin Infect Dis*. 2023;77(5):889-899.
- 6 Wu C, Liu X, Wang W, et al. Tracking multidrug-resistant tuberculosis: a 30-year global analysis. *Front Public Health*. 2024;12:1408316.
- 7 Migliori GB, Dara M, Duarte R, et al. Drug-resistant tuberculosis: latest developments in epidemiology and management. *Int J Infect Dis*. 2023;127:91-102.
- 8 World Health Organization. End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2025 Sep 6]. Available from: https://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/
- 9 Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. National report on tuberculosis control in Kazakhstan, 2024. Astana: Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; 2024.
- 10 Niyazbekova GS, Duisenova AZh, Satybaldieva GK. Integration of antituberculosis care into the primary health care system in Kazakhstan: a modern approach. *Healthc Kazakhstan*. 2024;(4):25-31.
- 11 Madhukar P, Kasaeva T, Swaminathan S. COVID-19's devastating effect on tuberculosis care: a path to recovery. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1490-1493.
- 12 Dara M, Yedilbayev KG, et al. Early COVID-19 pandemic's toll on tuberculosis services, WHO European Region, Jan-Jun 2020. *Euro Surveill*. 2021;26(24):2100231.
- 13 Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008-2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(3):457-464.
- 14 Kang W, Yu J, Du J, Yang S, Chen H, Liu J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: a large-scale multi-center observational study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237753.
- 15 Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Kosela M, Chiotan DI, Pace-Asciak A, Slump E, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(12):20432.
- 16 Delphine N, Georges C, Christian B, Pierre V, Alain F, Jean-Pierre M, et al. What pulmonologists need to know about extrapulmonary tuberculosis. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(4):200216.
- 17 UNICEF Kazakhstan. Report on integration of HIV into the healthcare system of Kazakhstan. Almaty: UNICEF Kazakhstan; 2021 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.unicef.org/kazakhstan/media/10576/file/Отчет%20интеграции%20ВИЧ.pdf>
- 18 Bobotina NA, Menshova ON. Epidemiological aspects of tuberculosis morbidity in the Russian Federation. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(4):519-534.
- 19 Kukurika AV. Economic aspects of using new chemotherapy regimens for multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. *FARMAKOEKONOMIKA Sovrem Farmakoecon Farmakoevidemiol*. 2022;15(3):353-362.
- 20 Zagdyn ZM, Kobesov NV, Dmitrieva MP, Pechenkin AV. Effectiveness of various tuberculosis screening methods among vulnerable populations: analytical review. *Bull Natl Res Inst Public Health NA Semashko*. 2023;(3):30-36.
- 21 Yudenko MA, Buinevich IV, Ruzanov DYu. Extrapulmonary tuberculosis: diagnostic features. *Probl Health Ecol*. 2023;20(1):48-55.
- 22 Yudenko MA, Buinevich IV, Ruzanov DYu, Goponyako SV. Extrapulmonary tuberculosis: risk factors. *Probl Health Ecol*. 2021;18(4):48-54.
- 23 Stop TB Partnership. A deadly divide: TB commitments vs. TB realities. Geneva: Stop TB Partnership; 2020 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.stoptb.org/deadly-divide-tb-commitments-vs-tb-realities-final-report-2020-english>

- 24 World Health Organization. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550512>
- 25 First WHO Global Ministerial Conference. Ending TB in the sustainable development era: a multisectoral response. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/ending-tb-in-the-sustainable-development-era>
- 26 United Nations General Assembly. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. Resolution A/RES/73/3. New York: United Nations; 2018 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://undocs.org/A/RES/73/3>
- 27 World Health Organization. Global strategy for tuberculosis research and innovation (WHA73.3). Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2025 Sep 6]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R3-en.pdf
- 28 Chen B, et al. Social support received by multidrug-resistant tuberculosis patients and related factors: a cross-sectional study in Zhejiang Province, People's Republic of China. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1063-1070.
- 29 Saqib SE, Ahmad MM, Panezai S. Care and social support from family and community in patients with pulmonary tuberculosis in Pakistan. Fam Med Community Health. 2019;7(4):e000022.
- 30 World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>
- 31 World Health Organization. Guidelines for the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
- 32 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>
- 33 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>
- 34 European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020-2022 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-monitoring-europe-2022-data>
- 35 World Health Organization. Tuberculosis [fact sheet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- 36 Nischal N, et al. Diagnosing and treating extrapulmonary tuberculosis in India: challenges and solutions. Prev Med Res Rev. 2024;1(3):148-151.
- 37 Tan DTM, See KC. Diagnosis and management of severe pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in critically ill patients: a mini review for clinicians. World J Crit Care Med. 2024;13(2):91435.
- 38 Shetty SM, et al. Diagnostic delay, expenditure pattern and treatment outcome of extra-pulmonary TB patients of Bangalore Urban District: a mixed method study. Indian J Tuberc. 2024. doi: 10.1016/j.ijtb.2024
- 39 Hassan S, et al. Factors associated with the delay in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis at the patient and health system level: a study from a rural setting in India. PLoS One. 2025;20(1):e0316273.
- 40 Shrivastava A, Singh S. Tuberculosis diagnosis and management: recent advances. J Glob Infect Dis. 2025;17(1):3-9. doi: 10.4103/jgid.jgid_112_24
- 41 Mhimbira FA, Cuevas LE, Dacombe R, Mkopi A, Sinclair D. Interventions to increase tuberculosis case detection at primary healthcare or community-level services. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):CD011432. doi: 10.1002/14651858.CD011432.pub2
- 42 Valentinovna GM, Vento S. Extrapulmonary tuberculosis in a Kazakh patient with mixed connective tissue disease: clinical case. Science & Healthcare. 2025;27(3):275-279.
- 43 Cavany SM, et al. Should NICE reconsider the 2016 UK guidelines on TB contact tracing? A cost-effectiveness analysis of contact investigations in London. Thorax. 2019;74(2):185-193.
- 44 Humphreys A, et al. Screening contacts of patients with extrapulmonary TB for latent TB infection. Thorax. 2018;73(3):277-278.
- 45 Harries AD, et al. Applying 'timeliness' to the screening and prevention of TB in household contacts of pulmonary TB patients. IJTLD Open. 2024;1(2):59-62.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

Funding: None.

Мүдделер қақтығысы

Біз мүдделер қақтығысының болмағанын мәлімдейміз. Біз бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспагерлер тарапынан қарастырылмағанын мәлімдейміз.

Қаржыландыру: жүргізілмеді.

Конфликт интересов – не заявлен.

Мы заявляем об отсутствии конфликтов интересов. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование: не проводилось.

Author Contributions

Kuzembekova Zh. - Conceptualization, literature search, data extraction, formal analysis, writing – original draft, visualization, preparation of tables and figure, reference management.

Baymuratova M. - Conceptualization, methodology, supervision, validation, writing – review and editing, critical revision of the manuscript.

Kassenova M. - Literature search, data curation, analysis of international sources, writing – original draft, preparation of the Materials and Methods and Results sections.

Ryskulova A. - Supervision, methodology, project administration, validation, critical review and intellectual revision of the manuscript.

Ryskulov G. - Resources, analysis of Kazakhstan-specific data, interpretation of tuberculosis control indicators, writing – review and editing.

Saussanova D. - Investigation, clinical interpretation of extrapulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis data, data curation, writing – review and editing.

Shakhanova A. - Resources, validation of national tuberculosis programme data, interpretation of surveillance and monitoring indicators, writing – review and editing.

All authors contributed to the development of the manuscript, approved the final version, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Авторлардың үлесі

Кузембекова Ж. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, әдебиеттерді іздеу, деректерді іріктеу, формалды талдау, мақаланың бастапқы нұсқасын жазу, визуализация, кестелер мен суретті дайындау, әдебиеттер тізімін рәсімдеу.

Баймуратова М. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, әдіснамалық сүйемелдеу, ғылыми жетекшілік, деректерді валидациялау, мақаланы сыни тұрғыдан қайта қарау және редакциялау.

Касенова М. - әдебиеттерді іздеу, деректерді жүйелеу, халықаралық дереккөздерді талдау, мақаланың бастапқы нұсқасын жазу, «Материалдар мен әдістер» және «Нәтижелер» бөлімдерін дайындау.

Рыскулова А. - ғылыми жетекшілік, әдіснамалық бақылау, жобаны әкімшілік үйлестіру, деректерді валидациялау, мақаланың ғылыми мазмұнын сыни тұрғыдан қайта қарау.

Рыскулов Г. - ресурстарды қамтамасыз ету, Қазақстан бойынша деректерді талдау, туберкулезді бақылау көрсеткіштерін интерпретациялау, мақаланы редакциялау және толықтыру.

Саусанова Д. - зерттеу материалдарын талдау, өкпеден тыс туберкулез және дәріге төзімді туберкулез бойынша клиникалық деректерді интерпретациялау, деректерді жүйелеу, мақаланы редакциялау.

Шаханова А. - ұлттық туберкулез бағдарламасы бойынша деректерді ұсыну, эпидемиологиялық және мониторингтік көрсеткіштерді валидациялау, қадағалау деректерін интерпретациялау, мақаланы редакциялау.

Барлық авторлар мақаланы дайындауға үлес қосты, соңғы нұсқасын мақұлдады және жұмыстың барлық аспектілері үшін жауапкершілікті өз мойнына алады.

Вклад авторов

Кузембекова Ж. - разработка концепции исследования, поиск литературы, извлечение данных, формальный анализ, написание первоначального варианта статьи, визуализация, подготовка таблиц и рисунка, оформление списка литературы.

Баймуратова М. - разработка концепции исследования, методологическое сопровождение, научное руководство, валидация данных, критический пересмотр и редактирование рукописи.

Касенова М. - поиск литературы, систематизация данных, анализ международных источников, написание первоначального варианта статьи, подготовка разделов «Материалы и методы» и «Результаты».

Рыскулова А. - научное руководство, методологический контроль, административное сопровождение проекта, валидация данных, критический пересмотр интеллектуального содержания статьи.

Рыскулов Г. - ресурсное обеспечение, анализ данных по Казахстану, интерпретация показателей противотуберкулезного контроля, редактирование и дополнение рукописи.

Саусанова Д. - анализ материалов исследования, клиническая интерпретация данных по внелегочному и лекарственно-устойчивому туберкулезу, систематизация данных, редактирование рукописи.

Шаханова А. - представление и валидация данных по национальной противотуберкулезной программе, интерпретация эпидемиологических и мониторинговых показателей, редактирование рукописи.

Все авторы внесли вклад в подготовку статьи, одобрили ее окончательную версию и согласились нести ответственность за все аспекты выполненной работы.

Authors` information:

Kuzembekova Zhazira Abdymutalipovna - PhD Student in Public Health, Medical University “KSPH”, Almaty Kazakhstan

☎ + 7(701) 4442620

✉: jazok_23@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1009-7308>

Baymuratova Mairash Aushatovna - Professor of the Public Health and Social Sciences, Kazakhstan Medical University “KSPH”, Almaty Kazakhstan

☎ + 7(705)8301007

✉: mairash@list.ru

ORCID: <https://orsid.org/0000-0003-0219-7874>

Kassenova Marzhan Abdikadyrkyzy - PhD Student in Public Health, Medical University “KSPH”, Almaty Kazakhstan

☎ + 7(701) 3186040

✉: dr.kassenova_m@mail.ru

ORCID: <https://orsid.org/0009-0002-0435-0182>

Ryskulova Alma-Gul Rakhimovna - Professor, Head of the Department of Public Health and Social Sciences, Kazakhstan Medical University “KSPH”, Almaty, Kazakhstan

☎ +7(701)5262869

✉: r.alma@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4768-4799>

Ryskulov Galymzhan Pernebekovich - PhD student in Public Health at the Kazakhstan Medical University “KSPH”, Almaty, Kazakhstan.

☎ +7(701)4888093

✉: g0687@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-2224>

Saussanova Damira Zhaslanovna –MD, PhD student in Public Health, Medical University “KSPH”, Almaty, Kazakhstan

☎ +7(705)5989749

✉: damira.sausanova1996@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4991-2898>

Shakhanova Altyn Nurbulatovna - MD, Specialist of the Monitoring and Evaluation Group, "National Scientific Center of Phthisiopulmonology" Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan.

☎ + 7(707) 9712691

✉: nurbolatovna_a@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0788-3611>

Авторлар туралы мәліметтер:

Күзембеков Жазира Абдымүталиповна – «Қоғамдық денсаулық сақтау» мамандығы бойынша PhD докторанты, «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

☎ + 7(701) 4442620

✉: jazok_23@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1009-7308>

Баймуратова Майраш Аушатовна – «Қоғамдық денсаулық сақтау және әлеуметтік ғылымдар» кафедрасының профессоры, «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті Алматы, Қазақстан

☎ + 7(705) 8301007

✉: mairash@list.ru

ORCID: <https://orsid.org/0000-0003-0219-7874>

Касенова Маржан Абдыкадырқызы - «Қоғамдық денсаулық сақтау» мамандығы бойынша PhD докторанты, «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

☎ + 7(701) 3186040

✉: dr.kassenova_m@mail.ru

ORCID: <https://orsid.org/0009-0002-0435-0182>

Рыскулова Алма-Гүл Рахимовна – профессор, Қоғамдық денсаулық сақтау және әлеуметтік ғылымдар кафедрасының меңгерушісі, «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті Алматы, Қазақстан

☎ + 7(701) 5262869

✉: r.alma@bk.ru

ORCID: <https://orsid.org/0000-0003-4768-4799>

Рыскулов Ғалымжан Пернебекұлы – «Қоғамдық денсаулық сақтау» мамандығы бойынша PhD докторанты, Қазақстандық медицина университеті «ҚДСЖМ», Алматы, Қазақстан.

☎ +7(701)4888093

✉: g0687@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-2224>

Саусанова Дамира Жаслановна – медицина ғылымдарының докторы (MD), «Қоғамдық денсаулық сақтау» мамандығы бойынша PhD докторанты, Қазақстандық медицина университеті «ҚДСЖМ», Алматы, Қазақстан.

☎ +7(705)5989749

✉: damira.sausanova1996@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4991-2898>

Шаханова Алтын Нурбулатовна – медицина ғылымдарының докторы (MD), «Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы» мониторинг және бағалау тобының маманы, Алматы, Қазақстан.

☎ + 7(707) 9712691

✉: nurbolatovna_a@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0788-3611>

Сведения об авторах:

Кузембекова Жазира Абдымүталиповна – PhD докторант по специальности «Общественного здравоохранения» Казахский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

☎ + 7(701) 4442620

✉: jazok_23@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1009-7308>

Баймуратова Майраш Аушатовна - профессор кафедры общественного здравоохранения и социальных наук, Казахский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

☎ + 7(705) 8301007

✉: mairash@list.ru

ORCID: <https://orsid.org/0000-0003-0219-7874>

Касенова Маржан Абдыкадырқызы - PhD докторант по специальности «Общественного здравоохранения» Казахский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

☎ + 7(701) 3186040

✉: dr.kassenova_m@mail.ru

ORCID: <https://orsid.org/0009-0002-0435-0182>

Рыскулова Алма-Гүл Рахимовна профессор, заведующая кафедрой общественного здравоохранения и социальных наук, Казахский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

☎ + 7(701) 5262869

✉: r.alma@bk.ru

ORCID: <https://orsid.org/0000-0003-4768-4799>

Рыскулов Ғалымжан Пернебекович – PhD докторант по специальности «Общественное здравоохранение», Казахский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан.

☎ +7(701)4888093

✉: g0687@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-2224>

Саусанова Дамира Жаслановна – MD, PhD докторант по специальности «Общественное здравоохранение», Казахский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан.

☎ +7(705)5989749

✉: damira.sausanova1996@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4991-2898>

Шаханова Алтын Нурбулатовна– MD, специалист группы мониторинга и оценки, «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы, Казахстан.

☎ +7(705)1116401

✉: nurbulatovna_a@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0788-3611>

arise from disrupted regenerative capacity within the lung. Attenuation of PDGFR α -dependent myofibroblast function is identified as the central upstream event, leading to secondary suppression of VEGF-A and subsequent capillary dysplasia. TGF- β further exacerbates structural deterioration. Effective therapeutic strategies should focus on restoring the myofibroblast-VEGF-extracellular matrix axis as an integrated system rather than targeting individual components. This approach may support lasting repair of alveolar and vascular structures in preterm infants.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia, alveologenesis, angiogenesis, preterm neonates, signaling pathways, lung development.

БРОНХӨКПЕЛІК ДИСПАЗИЯСЫ: ШАЛА ТУҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДЕГІ АЛЬВЕОЛОГЕНЕЗДІҢ БҰЗЫЛУЫНАН БАСТАП МОЛЕКУЛАЛЫҚ ЖӘНЕ ЖАСУШАЛЫҚ ДИСРЕГУЛЯЦИЯҒА ДЕЙІН

Абильбаева А.А.¹, Шактай Н.Қ.¹, Тарабаева А.С.¹,
Қуат А.¹, Нұрым Қ.¹, Сагидулла А.¹

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

Кіріспе. Бронхөкпелік дисплазия (БӨД) шала туған нәрестелердегі, әсіресе дене салмағы өте төмен балалардағы ең жиі кездесетін созылмалы өкпе ауруы болып қала береді. «Жаңа БӨД» парадигмасы классикалық жарақаттық фиброздан альвеолалар дамуының тоқтауымен және васкулярлық дизгенезбен сипатталатын процесске ауысты. Бұл жағдай альвеолалардың аз әрі қарапайым құрылымда қалыптасуына және ангиогенездің бұзылуына байланысты газ алмасу бетінің азаюына әкеледі.

Зерттеудің мақсаты. Осы шолудың мақсаты БӨД патогенезінің негізінде жатқан жасушалық және молекулалық бұзылыстарға интегративті талдау жүргізу, әсіресе шала туған нәрестелердің жетілмеген өкпесіндегі альвеолярлық морфогенез бен тамырлық дамуды реттейтін жасушааралық сигналдық желілердің дисрегуляциясына назар аудару.

Материалдар мен әдістер. Әдебиеттерге интегративті нарративтік шолу жүргізілді. Мақалаларды іздеу PubMed және Google Scholar электрондық дерекқорларында 2010 жылғы қаңтар мен 2025 жылғы наурыз аралығында жарияланған еңбектер бойынша жүйелі түрде жүзеге асырылды. Іздеу барысында «бронхөкпелік дисплазия», «альвеологенез», «ангиогенез», «сигналдық жолдар», «өкпенің дамуы» және «шала туған нәрестелер» терминдері мен олардың комбинациялары қолданылды. Талдауға тек ағылшын тілінде жарияланған мақалалар енгізілді.

Іріктеу критерийлеріне БӨД немесе қалыпты альвеологенездің молекулалық, жасушалық және сигналдық механизмдеріне тікелей қатысты рецензияланған түпнұсқа зерттеулер мен шолу мақалалары кірді. Шығарып тастау критерийлері ретінде конференция тезистері, рецензияланбаған дереккөздер, бастапқы деректері жоқ редакциялық мақалалар және әдістемесі жеткілікті сипатталмаған зерттеулер қарастырылды.

Толық мәтінді бағалау кезеңіне дейін қайталанатын жарияланымдар қолмен алынып тасталды. Іздеу нәтижесінде анықталған 374 бірегей жазбаның 301-і атауы мен аңдатпасын бағалау барысында шығарылды. Қалған 73 жарияланым толық мәтіндік талдаудан кейін барлық іріктеу критерийлеріне сәйкес келіп, қорытынды синтезге енгізілді.

Бұл шолу интегративті және нарративтік сипатқа ие. Ол жүйелі шолудың ресми талаптарына толық сәйкес келмейді, себебі әдебиеттерді іріктеу қатаң жүйелі хаттама бойынша жүргізілмеді, жарияланымдарды таңдаудың жүйелендірілмеген сызбасы пайдаланылды, сондай-ақ рецензенттер арасындағы келісімділік пен зерттеулер сапасын валидтелген құралдар арқылы бағалау жүргізілген жоқ.

Нәтижелер. Эксперименттік зерттеулерді, транскриптомдық және протеомдық талдауларды, клиникалық зерттеулер мен шолу мақалаларын қамтитын 73 жарияланымның нәтижелерін талдау дәлелділік деңгейі ең жоғары үш патогенетикалық механизмді анықтауға мүмкіндік берді.

PDGFR α сигналдық жолының бұзылуына байланысты альвеолярлық миофибробласттар популяциясының азаюы және олардың пролиферациясының жеткіліксіздігі альвеолалардың қарапайымдануының негізгі механизмі ретінде танылды. Бұл тұжырым доклиникалық зерттеулер мен клиникалық-генетикалық бақылаулардың өзара сәйкес келетін нәтижелерімен расталды. VEGF-A тапшылығы капиллярлық дисплазияның молекулалық негізі ретінде анықталып, адамның өліммен аяқталған БӨД жағдайларында да, аурудың көптеген эксперименттік модельдерінде де көрсетілді. TGF- β гиперөнімділігі VEGF-A экспрессиясын бір мезгілде тежейтін, фиброздың дамуын күшейтетін және септация үдерісін тежейтін жетекші сигналдық фактор ретінде айқындалды, соның нәтижесінде өкпенің тамырлық және құрылымдық зақымдануы тереңдей түседі.

Қалыпты альвеологенез өзара тығыз байланысқан төрт жасушалық жүйенің үйлесімді әрекетіне тәуелді: АТІ және АТІІ жасушаларымен ұсынылған альвеолярлық эпителий, екіншілік қырқалардың миофибробласттары мен липофибробласттарды қамтитын өкпелік мезенхима, қантамыр эндотелийі және жасушадан тыс матрикс. Осы жүйедегі жасушааралық өзара әрекеттесулердің әртүрлі деңгейлерде бұзылуы БӨД патобиологиясының негізін құрайды.

Мезенхималық стромалық жасушаларға негізделген терапия доклиникалық зерттеулерде тұрақты тиімділік көрсетуде. Алайда оның клиникалық тәжірибеге кеңінен енгізілуі шала туған нәрестелер арасында жүргізілген ІІІ фазадағы рандомизацияланған бақыланып зерттеулер деректерінің жеткіліксіздігімен шектеледі.

Талқылау. Шолу деректері БӨД-ны жекелеген эпителийлік, тамырлық немесе мезенхималық зақымдану ретінде емес, өкпенің үйлесімді дамуының бұзылысы ретінде қарастыру қажет екенін көрсетеді. PDGFR α сигналдық белсенділігінің әлсіреуі, VEGF-A тапшылығы және TGF- β гипербелсенділігінің өзара байланысы миофибробласттар функциясының бұзылуы септацияның жеткіліксіздігіне және кейіннен тамырлық дамудың тежелуіне әкелетін иерархиялық патогенетикалық үлгіні негіздейді. Сонымен қатар дәлелдердің едәуір бөлігі жануарлар мен доклиникалық модельдерден алынғандықтан, бұл тұжырымдарды клиникалық тәжірибеге енгізу үшін ірі әрі әдіснамалық тұрғыдан сапалы зерттеулерде қосымша валидация қажет.

Қорытынды. БӨД өкпенің дамуының ауыр бұзылысы болып табылады және оның негізінде, ең алдымен, жасушааралық коммуникацияның бұзылуы жатыр. Альвеолалардың қарапайымдануы мен өкпе тамырларының дисморфиясын қамтитын тән құрылымдық өзгерістер өкпе тінінің регенерациялық әлеуетінің төмендеуінің салдары болып табылады. PDGFR α арқылы реттелетін миофибробласттар функциясының әлсіреуі VEGF-A экспрессиясының екіншілік төмендеуіне және кейінгі капиллярлық дисплазияның дамуына алып келетін негізгі патогенетикалық оқиға ретінде қарастырылады. Сонымен қатар, TGF- β сигналдық жолының шамадан тыс белсенділігі өкпенің құрылымдық зақымдануын одан әрі күшейтеді.

Тиімді терапиялық стратегиялар жекелеген молекулалық нысандарға емес, «миофибробласттар – VEGF – жасушадан тыс матрикс» жүйесінің функционалдық тұтастығын қалпына келтіруге бағытталуы тиіс. Мұндай тәсіл шала туған нәрестелердің өкпесіндегі альвеолярлық және тамырлық құрылымдардың ұзақ мерзімді қалпына келуін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: Бронхөкпелік дисплазия, альвеологенез, ангиогенез, шала туған нәрестелер, сигналдық жолдар, өкпенің дамуы.

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ОТ НАРУШЕННОГО АЛЬВЕОЛОГЕНЕЗА ДО МОЛЕКУЛЯРНОЙ И КЛЕТОЧНОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Абильбаева А.А.¹, Шактай Н.К.¹, Тарабаева А.С.¹,
Куат А.¹, Нурым К.¹, Сагидулла А.¹

¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Введение. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) остается наиболее распространенным хроническим заболеванием легких у недоношенных новорожденных, особенно среди детей с очень низкой массой тела при рождении. Парадигма «новой БЛД» сместилась от классического фиброза, вызванного повреждением, в сторону процесса, характеризующегося остановкой альвеолярного развития и сосудистым дизгенезом. Данное состояние приводит к сокращению площади поверхности для газообмена вследствие формирования меньшего количества упрощенных альвеол и нарушения ангиогенеза.

Цель. Настоящий обзор направлен на интегративный анализ клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе БЛД, с особым вниманием к нарушениям межклеточных сигнальных взаимодействий, обеспечивающих процессы альвеолярного морфогенеза и васкулогенеза в незрелых лёгких недоношенных детей.

Материалы и методы. Был проведён интегративный нарративный обзор литературы. Систематический поиск публикаций осуществлялся в электронных базах данных PubMed и Google Scholar за период с января 2010 года по март 2025 года. Поисковые запросы включали следующие ключевые слова и их комбинации: «бронхолегочная дисплазия», «альвеологенез», «ангиогенез», «сигнальные пути», «развитие легких» и «недоношенные новорожденные». В анализ включались только статьи, опубликованные на английском языке.

Критериями включения являлись рецензируемые оригинальные исследования и обзорные статьи, непосредственно посвящённые молекулярным, клеточным или сигнальным механизмам БЛД либо процессам нормального альвеологенеза. Критериями исключения были тезисы конференций, нерцензируемые источники, редакционные статьи без первичных данных, а также исследования с недостаточным описанием методологии.

Перед этапом полнотекстового анализа дублирующиеся публикации были удалены вручную. Из 374 уникальных записей, выявленных в ходе поиска, 301 были исключены после оценки заголовков и аннотаций. Оставшиеся 73 публикаций соответствовали всем критериям включения по результатам полнотекстового анализа и были включены в итоговый синтез данных.

Настоящий обзор носит интегративный и нарративный характер. Он не соответствует формальным критериям систематического обзора, поскольку отбор литературы осуществлялся без строгого систематического протокола, была использована несистематическая схема отбора публикаций, а также не проводились оценка согласованности между рецензентами и формальная оценка качества исследований с использованием валидированных инструментов.

Результаты. Синтез данных 73 публикаций, включавших экспериментальные исследования, транскриптомные и протеомные анализы, клинические исследования и обзорные статьи, позволил выделить три патогенетических механизма с наиболее высоким уровнем доказательности.

Истощение популяции альвеолярных миофибробластов и нарушение их пролиферации, обусловленные дисфункцией сигнального пути PDGFR α , были определены как ключевой механизм упрощения альвеолярной структуры, что подтверждается согласующимися данными доклинических исследований и клинико-генетических наблюдений. Дефицит VEGF-A был установлен как молекулярная основа капиллярной дисплазии и выявлен как при фатальных формах БЛД у человека, так и в многочисленных экспериментальных моделях заболевания. Гиперпродукция TGF- β была идентифицирована как ведущий профибротический и антисептогенный сигнал, одновременно подавляющий экспрессию VEGF-A и тем самым усиливающий сосудистые и структурные нарушения в лёгочной ткани.

Нормальный альвеологенез зависит от координированного взаимодействия четырёх функционально взаимосвязанных клеточных систем: альвеолярного эпителия, представленного клетками II и I типов (АТII и АТИ), лёгочной мезенхимы, включающей миофибробласты вторичных гребней и липофибробласты, сосудистого эндотелия и внеклеточного матрикса. Нарушение межклеточных взаимодействий в этой системе на различных уровнях лежит в основе патобиологии БЛД.

Терапия на основе мезенхимальных стромальных клеток демонстрирует стабильную эффективность в доклинических исследованиях. Однако её широкое внедрение в клиническую практику ограничено отсутствием данных рандомизированных контролируемых исследований III фазы у недоношенных новорождённых.

Обсуждение. Представленные данные позволяют рассматривать БЛД не как изолированное повреждение эпителия, сосудов или мезенхимы, а как нарушение координированной программы развития лёгких. Согласованность данных о снижении активности PDGFR α , дефиците VEGF-A и гиперактивации TGF- β поддерживает иерархическую модель патогенеза, в которой нарушение функции миофибробластов запускает дефект септации и вторично усугубляет сосудистую дисгенезию. Вместе с тем значительная часть механистических доказательств получена в животных и доклинических моделях, поэтому их перенос в неонатальную практику требует осторожной интерпретации и подтверждения в клинических исследованиях достаточной мощности.

Заключение. БЛД представляет собой тяжёлое нарушение развития лёгких, в основе которого лежит прежде всего расстройство межклеточной коммуникации. Характерные структурные изменения, включая упрощение альвеолярной архитектоники и сосудистую дисморфию, являются следствием снижения регенеративного потенциала лёгочной ткани. Ослабление функции миофибробластов, опосредованной сигнальным путём PDGFR α , рассматривается как ключевое патогенетическое событие, приводящее к вторичному подавлению экспрессии VEGF-A и последующему развитию капиллярной дисплазии. Дополнительный вклад в прогрессирование структурных нарушений вносит гиперактивация сигнального пути TGF- β .

Эффективные терапевтические стратегии должны быть направлены не на отдельные молекулярные мишени, а на восстановление функциональной целостности системы «миофибробласты – VEGF – внеклеточный матрикс» как единого регуляторного комплекса. Такой подход может обеспечить долговременное восстановление альвеолярных и сосудистых структур лёгких у недоношенных новорождённых.

Ключевые слова: Бронхолегочная дисплазия, альвеологенез, ангиогенез, недоношенные новорожденные, сигнальные пути, развитие легких.

Introduction.

The modern definition of bronchopulmonary dysplasia and the shift in the pathomorphological paradigm

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common chronic lung disease, predominantly affecting preterm neonates, especially those born with very low birth weight (VLBW). The term “BPD” was originally introduced by Northway and colleagues in 1967 to describe chronic lung injury caused by barotrauma and oxygen toxicity in infants requiring mechanical ventilation. This “old, classical” form of BPD was characterized by marked airway injury and extensive alveolar–septal fibrosis.

However, as a result of significant advances in neonatal care, including the use of surfactant therapy and more gentle ventilation strategies, the survival of extremely preterm infants has increased, leading to a shift in the pathological

characteristics of the disease [1]. In 1999, Jobe introduced the term “new BPD,” which is characterized primarily by arrested growth and development. The pathogenesis of “new” BPD is a complex process rooted in lung immaturity and disrupted development under the influence of external factors. The culmination of this pathogenic process is arrested development of the lung parenchyma, namely arrest of alveolarization and vascular dysgenesis. Instead of a normal increase in the number and complexity of alveoli, a smaller number of large, simplified alveoli is formed, which markedly reduces the effective surface area for gas exchange [2].

In addition, angiogenesis is impaired, resulting in a reduced number of pulmonary capillaries and disruption of their close apposition to the alveoli. This process is critical, as it leads to increased pulmonary vascular resistance and,

consequently, to the development of pulmonary hypertension, which significantly worsens the prognosis. Histopathological features of contemporary BPD include alveolar simplification and dysmorphic pulmonary vasculature. These structural abnormalities result in persistent impairments in gas exchange, respiratory system mechanics, and airway function [3].

Objective. To provide an integrative analysis of the cellular and molecular dysregulation driving BPD pathogenesis, focusing on the disruption of intercellular signaling networks that govern alveolar morphogenesis and vascular development in the immature preterm lung.

Materials and Methods.

Study design. The present work is an integrative narrative review of the scientific literature. In contrast to a systematic review, an integrative review synthesizes evidence derived from heterogeneous study designs, including experimental animal models, single-cell transcriptomic analyses, clinical observational studies, and previously published systematic reviews, with the aim of constructing a mechanistic and conceptual framework of the subject under investigation. Given that a formal systematic review protocol, encompassing a PRISMA-compliant selection flowchart, interrater agreement assessment, and GRADE quality appraisal, was not implemented, the present work is explicitly classified as an integrative rather than a systematic review.

Search strategy. The electronic databases PubMed/MEDLINE and Google Scholar were searched independently. The date of the last literature search was March 15, 2025. The search was conducted using the following keywords: "bronchopulmonary dysplasia," "alveologenesis," "angiogenesis," "preterm neonates," "signaling pathways," and "lung development." Articles published between January 2010 and March 2025 were considered for inclusion.

Inclusion criteria. Studies were considered eligible if they met the following conditions. First, the publication had to be a peer-reviewed original research article of experimental, preclinical, or clinical nature, or a comprehensive narrative or systematic review article. Second, the study had to address the role

of specific cell populations, including alveolar type I and type II epithelial cells, myofibroblasts, lipofibroblasts, endothelial cells, or macrophages, or had to examine extracellular matrix components or molecular signaling axes such as PDGFR α /PDGF-A, VEGF/VEGFR2, TGF- β , Notch/Dll4, SHH, Wnt, FGF, Ang/Tie2, or IGF-1, in the context of alveologenesis or BPD pathogenesis. Third, the article had to be published in English between January 2010 and March 2025.

Exclusion criteria. Publications were excluded if they were conference abstracts without a peer-reviewed full-text counterpart, editorials, letters to the editor, or commentary articles lacking original data. Non-peer-reviewed encyclopedia entries and preprint publications were also excluded. Studies focusing exclusively on BPD epidemiology, clinical management protocols, or pharmacological interventions in the absence of mechanistic data were likewise excluded, as were publications lacking sufficient methodological detail to permit validity assessment.

Study selection and evidence synthesis. Duplicate records were removed manually prior to the screening phase. A total of 374 unique records were identified across all search queries. Following title and abstract screening, 301 records were excluded for failure to meet the inclusion criteria. Full-text review of the remaining 73 articles confirmed their eligibility, and all 73 were included in the final evidence synthesis. The included studies were categorized by design and comprised original experimental studies conducted predominantly using neonatal murine hyperoxia models, mechanical ventilation models, or genetic knockout models; studies employing single-cell RNA sequencing, proteomics, or advanced imaging techniques; clinical or translational studies involving preterm infant cohorts; and comprehensive narrative or systematic review articles. Evidence derived from preclinical studies is presented throughout the manuscript alongside a discussion of its translational limitations.

Results.

Overview of the evidence base

Among the 73 included studies, experimental rodent models constituted the largest body of evidence and represented the established

platform for investigating BPD pathogenesis, given the substantial overlap between murine postnatal alveogenesis, occurring between postnatal days 4 and 36, and human alveolarization, which spans from 36 weeks of gestation to approximately 3 years of age. Single-cell RNA sequencing and proteomic studies provided the most granular insight into cell-specific dysfunction at the transcriptomic and protein-expression levels. Clinical studies conducted in preterm infant cohorts largely corroborated preclinical findings with respect to VEGF deficiency and PDGFR α -associated genetic variants. Review articles served to contextualize and integrate the mechanistic data

within the broader scientific literature. Collectively, three pathogenetic mechanisms were identified as carrying the highest degree of evidentiary confidence, defined as support from three or more independent study designs. These are PDGFR α -dependent myofibroblast depletion as the primary driver of alveolar simplification, VEGF-A deficiency as the molecular signature of capillary dysplasia, and TGF- β hyperproduction as the central profibrotic signal.

1. Molecular and cellular physiology of normal alveogenesis

Five classical stages of lung development are distinguished and are presented in Table 1.

Table 1 - Stages of Lung Development

Stage	Gestational age (GA)	Characteristics
Embryonic	3–6 weeks	Formation of the trachea and main bronchi.
Pseudoglandular	5–17 weeks	Formation of the bronchial tree up to the terminal bronchioles.
Canalicular	16–26 weeks	Onset of lung tissue differentiation: respiratory bronchioles and alveolar ducts (precursors of alveoli) appear. The first type II alveolar epithelial cells emerge, synthesizing surfactant.
Saccular	24–38 weeks	Continued alveolar formation: terminal sacs (sacculi) and primary alveoli are formed, with a marked increase in the gas exchange surface area.
Alveolar	From 36 weeks	Active alveogenesis: intensive branching and multiplication of mature alveoli. The majority of alveoli are formed after birth.

The formation of structures that subsequently give rise to mature alveoli begins during the canalicular stage. However, the most intensive growth and increase in the number of alveoli occur during the alveolar stage, when the process of active alveogenesis begins. This process is traditionally divided into two consecutive but interrelated phases: the classical phase and the continued phase [4,5].

The phase of classical alveogenesis is characterized by an intensive increase in the number of alveoli through the active formation of secondary septa. In humans, classical alveogenesis begins in utero at approximately 36 weeks of gestation and continues for 2-3 years after birth [6]. This phase is marked by vigorous formation of new alveoli, predominantly through nealveogenesis and secondary septation. A key event in the

septation phase is the invagination and protrusion of mesenchymal tissue rich in myofibroblasts and capillary loops into the lumen of terminal sacculi. These new folds or outgrowths, known as secondary septa, begin to extend into the airspace. Concurrently, a double capillary layer starts to form. Thus, at early stages, the lungs exhibit relatively thick “primary” septa containing a double layer of capillaries. During classical alveogenesis, fusion of these double capillary layers occurs, resulting in the formation of a thin, single-layered air–blood membrane, which is more efficient for gas exchange. At the same time, each secondary septum effectively subdivides existing sacculi and/or primitive alveoli into several smaller but more functional alveolar units. As a result of this process, the number of alveoli increases exponentially, providing a

substantial increase in the respiratory surface area required to meet the metabolic demands of the growing organism.

Following the completion of the phase of active increase in alveolar number, the phase of continued maturation begins. During this period, thinning and remodeling of the septa occur, along with a gradual increase in alveolar size. In mice, this process continues approximately until postnatal day 36 (P36), with full maturation potentially extending to P39. In humans, enlargement of alveolar size may continue up to 21 years of age [5].

The central event of this phase is the transformation of the inefficient double capillary network into a single, thin, and highly efficient network, which establishes the delicate air–blood barrier characteristic of the adult lung. Local duplication of the capillary network induced by angiogenesis may still be observed at the base of newly forming septa, indicating ongoing vascular remodeling.

Below is a comparative timeline of lung development illustrating the differences in timing between murine models and human development (Table 2).

Table 2 - Comparative Timeline of Alveogenesis

Developmental phase	Time frame	Key morphological events
Saccular (preceding)	24–36 weeks of gestation	Formation of distal air sacs (sacculi).
Classical alveogenesis (septation)	36 weeks of gestation – 2–3 years after birth	Active formation of secondary septa; increase in alveolar number; double capillary network.
Continued alveogenesis (maturation)	3 years – 21 years	Septal thinning; transformation into a single capillary network; increase in alveolar size.

Cells involved in alveogenesis

Alveolar epithelium

The alveolar epithelium, composed predominantly of type I (ATI) and type II (ATII) cells, forms the immediate gas exchange barrier and plays a critical role in regulating the underlying mesenchymal compartment. Both cell types differentiate from progenitor cells of the distal lung regions during the late embryonic stage [4].

Type II alveolar epithelial cells, or secretory pneumocytes, are the driving force of alveolar development and homeostasis. They serve as progenitor cells of the alveolar epithelium. Under normal conditions, they proliferate at a very low rate, maintaining the populations of both alveolar cell types. However, in response to injury, they actively proliferate and subsequently differentiate into ATI cells, thereby enabling restoration of the damaged

alveolar epithelium [7]. This mechanism is critical both during postnatal development and during regeneration in the adult lung. ATII cells also synthesize and secrete pulmonary surfactant, which reduces surface tension at the air–liquid interface within the alveoli. This function is essential for stabilizing and maintaining the open state of forming alveoli (sacculi) both before and after birth [8]. In the absence of surfactant, the lung cannot inflate properly, which is critical for the survival of preterm infants [9].

Type I alveolar epithelial cells, or respiratory pneumocytes, represent the terminal product of differentiation and constitute the main structural component of the mature alveolus. They have an extremely flattened, attenuated morphology (cytoplasmic thickness <0.2 μm) and cover approximately 97.5% of the internal alveolar surface. This thin structure and

extensive surface area provide a minimal diffusion barrier between alveolar air and blood in the pulmonary capillaries, which is their primary function in the mature alveolus formed during alveologenesis [10]. Importantly, the behavior of ATI cells is not passive. Successful expansion of the ATI surface area required for the increase in respiratory surface critically depends on mechanotransduction. This means that morphological changes in ATI cells are induced by physical tension generated by the contractile activity of the underlying mesenchymal myofibroblasts of the secondary crests (SCMFs) during the phase of active septation. Thus, ATI cells act as mechanosensitive receptors, integrating mesenchymal physical forces to shape alveolar architecture [11].

Mesenchymal cells

Mesenchymal cells constitute a heterogeneous fibroblast compartment that provides the structural scaffold and regulatory signals required for alveologenesis. The key subpopulations include lipofibroblasts and secondary crest myofibroblasts, which belong to specialized alveolar fibroblasts.

Lipofibroblasts (LIFs) are specialized interstitial fibroblasts distinguished by their ability to accumulate lipids. These specialized mesenchymal cells act as key regulators of structural lung development, metabolism, and maintenance of the stem cell niche during alveolar formation. The primary and historically defined role of LIFs is metabolic support. These cells are characterized by the presence of lipid droplets, which they actively uptake, store, and “transfer.” LIFs function as supportive cells for ATII cells. The lipids stored in LIFs serve as an active substrate for the synthesis of phospholipids of pulmonary surfactant, which is essential for reducing surface tension and preventing alveolar collapse [12,13]. LIFs may also be involved in the storage of retinol (vitamin A), which is converted into retinoic acid. Retinoic acid signaling is critical for normal alveologenesis and stimulates the synthesis of surfactant and elastin [13,14].

In addition, LIFs play a direct role in shaping alveolar structure. Together with myofibroblasts and matrix fibroblasts, LIFs contribute to the formation of the extracellular

matrix (ECM), including the synthesis of structural proteins such as collagen and elastin, which are critical for the formation and stabilization of secondary septa that subdivide air sacs into mature alveoli [5,15]. While myofibroblasts primarily generate the mechanical force required for septal elongation, all interstitial fibroblasts, including LIFs, participate in the production and modulation of the ECM scaffold along which epithelial cells expand and differentiate [15].

LIFs are also regarded as key components of the alveolar stem cell (AT2) niche. They provide paracrine signals and create a permissive microenvironment that enables AT2 cells to proliferate and differentiate into AT1 cells required for gas exchange, thereby maintaining alveolar homeostasis and regeneration. The functions of LIFs, such as surfactant synthesis and lipid/retinoid metabolism, are regulated by mechanical stretch, which explains how surfactant production is maintained “on demand” during the respiratory cycle [12,16,17].

Secondary crest myofibroblasts (SCMFs), also referred to as alveolar myofibroblasts, are the direct drivers of secondary septation and play a decisive and multifunctional role in alveologenesis. SCMFs represent a highly specialized subpopulation of mesenchymal cells localized at the tips of growing secondary crests (septa), which subdivide saccules into mature alveoli.

SCMFs originate from $PDGFR\alpha^+$ mesenchymal cells, which in turn arise from $Gli1^+$ progenitors in the early lung mesoderm. This indicates a programmed developmental lineage that is critical for pulmonary architecture [18]. SCMFs are defined by their fibrocontractile properties and by the expression of α -smooth muscle actin (α -SMA), which confers contractile capacity, as well as by their exclusive localization at the tips of secondary crests during the saccular and alveolar phases [19]. The primary function of SCMFs is related to the mechanical shaping of alveolar walls. SCMFs contain prominent stress fibers and use their contractile force to elongate and thin secondary crests. This mechanical action is essential for subdividing large saccules into numerous small alveoli, thereby markedly increasing the gas exchange surface area. At the

same time, SCMFs are the primary source of elastin and other extracellular matrix (ECM) proteins, such as tenascin. They generate an elastic scaffold that stabilizes newly formed alveolar walls and confers the necessary elasticity [5,20]. Importantly, the functions of SCMFs are tightly regulated by intercellular signaling networks; in particular, the PDGFR α receptor expressed on SCMFs is a critical regulator of elastogenesis. Inactivation of *Pdgfra* in SCMFs leads to arrest of alveologenesis and the development of pathology resembling BPD. This signaling pathway controls the expression of elastogenic genes through secondary networks, such as EGF and TGF β signaling pathways [20].

Pericytes

Pericytes belong to the group of perivascular mesenchymal cells and also participate in the regulation of alveologenesis [21]. Loss of functionality of YAP/TAZ, transcriptional co-activators in pericytes, leads to impairment of classical alveologenesis [22]. This is associated with reduced expression of secreted ligands such as hepatocyte growth factor (HGF) and angiopoietin-1 (ANGPT1), which signal to epithelial and endothelial cells, respectively. Thus, disruption of genetic control within specific mesenchymal subpopulations interferes with the paracrine crosstalk required for the formation of the gas exchange surface.

Extracellular matrix and remodeling

The extracellular matrix (ECM) and its dynamic remodeling play a fundamental and active role in alveologenesis, extending far beyond that of a mere structural scaffold. The lung extracellular matrix (ECM) constitutes a complex three-dimensional macromolecular network composed of collagens, elastin, and glycoproteins, which plays an active role in regulating lung development.

The ECM provides critical biochemical and biomechanical signals, particularly matrix stiffness, which regulate various cellular functions, including cell differentiation and phenotype. During alveologenesis, the composition and spatial organization of the ECM undergo continuous changes, which are essential for the normal transition from the saccular to the alveolar stage [23, 24]. It has also been demonstrated that ECM stiffness plays a decisive role in regulating cell differentiation in the distal lung. In human alveolar organoids (hALOs), increased matrix stiffness promotes the differentiation of alveolar type II (AT2) cells into alveolar type I (AT1) cells, a key process in alveolar maturation [24]. Furthermore, the ECM constitutes a critical component of the lung stem cell niche, influencing stem cell specification and differentiation required for the generation of all cell types in the mature lung [25].

It should be noted that alveologenesis requires a finely regulated balance between the synthesis and degradation of ECM components. In the alveoli, the ECM is composed primarily of collagens – particularly types I, III, and IV and, critically, elastin [24]. The degradation and modification of the ECM during remodeling are largely regulated by matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors. MMPs facilitate the creation of space for cell migration and ECM restructuring, processes that are essential for the thinning of the alveolar–capillary barrier [26]. Moreover, extensive remodeling of the lung proteome, including ECM components, has been demonstrated by proteomic analyses, supporting the existence of distinct molecular sub-stages of alveologenesis [27].

The cellular and matrix components of the alveoli and their roles in normal development are presented in Table 3.

Table 3 - Cellular and matrix components of the alveoli and their roles in normal development

Component	Subpopulation	Key physiological function
Alveolar epithelium	Type II alveolar cells (ATII)	<p>1. Progenitor cells: Proliferate at a low rate, maintaining the population of both cell types; actively differentiate into AT1 cells upon injury.</p> <p>2. Surfactant secretion: Synthesize and secrete pulmonary surfactant to reduce surface tension and stabilize alveoli during the saccular stage.</p>

	Type I alveolar cells (ATI)	<p>1. Gas exchange barrier: Extremely flat and thin (cytoplasmic thickness <0.2 μm), covering approximately 97.5% of the alveolar surface, thereby providing a minimal diffusion barrier.</p> <p>2. Mechanosensitivity: Act as mechanosensitive receptors, with their morphological changes depending on the physical tension generated by the underlying mesenchymal myofibroblasts (SCMFs).</p>
	Transdifferentiation of ATII to ATI cells	The transdifferentiation process (via transitional states, e.g., characterized by high keratin 8 expression) facilitates the restoration of the gas-exchange surface and barrier integrity following injury.
Mesenchymal cells	Lipofibroblasts (LIFs)	<p>1. Metabolic support: Accumulate, store, and transfer lipids to support the synthesis of phospholipids in ATII cells for pulmonary surfactant production.</p> <p>2. Developmental regulation: Participate in retinol (vitamin A) metabolism, which is essential for stimulating alveologenesis and elastin synthesis.</p> <p>3. Structural role: Contribute to the formation of the extracellular matrix (ECM), including collagen and elastin.</p> <p>4. Stem cell niche: Provide paracrine signals to maintain the niche and homeostasis of AT2 cells.</p>
	Secondary crest myofibroblasts (SCMFs)	<p>1. Mechanical shaping: Utilize contractile force (α-SMA) to stretch and thin secondary crests, thereby partitioning saccules into mature alveoli.</p> <p>2. Elastogenesis: Serve as the primary source of elastin and other ECM proteins (e.g., tenascin), forming an elastic scaffold that stabilizes alveoli.</p> <p>3. Regulation: Their function is tightly regulated by signaling pathways, such as PDGFRα, which are critical for elastogenesis.</p>
Extracellular matrix (ECM)	Collagens, elastin, glycoproteins	<p>1. Structural support: Form a complex three-dimensional network that defines alveolar architecture.</p> <p>2. Regulatory signals: Provide biochemical and biomechanical cues (e.g., matrix stiffness) that regulate cell differentiation and phenotype; for instance, increased stiffness promotes the transdifferentiation of AT2 cells into AT1 cells.</p> <p>3. Dynamic remodeling: Maintain a finely tuned balance between synthesis and degradation (via MMPs and their inhibitors) to remodel the ECM and thin the alveolar–capillary barrier during alveologenesis.</p>

Coupling of alveologenesis and angiogenesis

The processes of alveologenesis and angiogenesis in the lung not only occur simultaneously but are also tightly coupled and interdependent. This coupling is critical for establishing an optimal air–blood barrier architecture.

Alveologenesis involves the partitioning of terminal saccules into smaller alveoli through the formation of secondary septa. For efficient

gas exchange, the newly formed alveolar surface must be immediately lined with a dense, thin-walled capillary network. The ultimate goal of alveologenesis is to create the thinnest possible air–blood barrier, comprising alveolar type I epithelial cells (AT1), the basal membrane, and capillary endothelial cells. This requires capillary growth to occur synchronously with the elongation and thinning of alveolar septa [28,29]. As the lung matures,

the double capillary network established in early stages merges into a single capillary layer closely apposed to both sides of the alveolar wall, ensuring a minimal diffusion barrier thickness.

Endothelial cells and their regulatory role

Endothelial cells (ECs) play a central role in the coupling of alveologenesis and angiogenesis. ECs do not merely form capillaries passively but actively participate in intercellular communication and molecular regulation of alveolar development. Their function involves directing vessel growth and modulating signaling pathways necessary for the proper formation of the air–blood barrier.

ECs establish an extensive capillary network within the mesenchyme surrounding the terminal airways (sacculi). As alveologenesis progresses, these ECs must merge into a thin, single-layered capillary barrier closely apposed to AT1 cells to optimize gas exchange [28]. ECs have been shown to actively control the branching pattern of pulmonary vessels. Disruption of this arborization, such as the dysmorphic microvascular network observed in BPD, is a direct consequence of EC dysfunction [30]. ECs also serve as active signaling hubs that link vascular growth with alveolar formation. They express VEGF receptors (VEGFRs) and respond to VEGF secreted by alveolar epithelium, particularly AT2 cells. This represents a classical paracrine mechanism whereby ECs guide vessel growth in response to epithelial oxygen and nutrient demands, thereby ensuring physical coupling [31]. Additionally, ECs express Delta-like 4 (Dll4), a ligand of the Notch signaling pathway, which is critical for proper vascular arborization. Disruption of Notch signaling in ECs results in excessive, nonfunctional branching and impaired alveologenesis. Thus, ECs regulate the quality of the capillary network, not merely its quantity [30]. Moreover, pulmonary capillary ECs play an active, organizing role in alveologenesis, beyond simply providing blood supply. In particular, studies using a mouse model with endothelial-specific deletion of the *Rap1* gene have demonstrated that *Rap1*-dependent EC function is required for recruitment of collagen IV and the formation of basement membranes (BMs), as well as for establishing a scaffold that serves as a substrate

for myofibroblasts during the formation of secondary alveolar septa [32].

Macrophages

Macrophages play a complex and dual role in the coupling of alveologenesis and angiogenesis. On one hand, they act as critical regulators of regeneration, while on the other, under pathological conditions, they can exacerbate tissue damage. Their function is closely associated with phenotypic plasticity, enabling them either to promote vascular growth and alveolar formation or, conversely, to drive tissue destruction.

During physiological development, macrophages – particularly alveolar tissue macrophages (AMs) – support tissue growth and remodeling. They can facilitate the outgrowth of pulmonary organoids, highlighting their essential role in the development of distal airways and alveoli [33]. Macrophages skewed toward a regenerative M2 phenotype are known to promote angiogenesis and tissue repair. They achieve this by secreting anti-inflammatory cytokines and factors that support ECM synthesis and vascular maturation [34,35].

Remodeling of the capillary network

A key structural element of pulmonary angiogenesis is the alveolar capillary network (ACN).

During active alveologenesis, the ACN transforms from a double-layered network in the early neonatal lung into a single-layered network in the mature lung, which is essential for efficient gas exchange. Three-dimensional analyses have shown that even in adult lungs, small double-layered regions may persist, potentially contributing to continued alveolarization [36]. It has been demonstrated that the expansion of the ACN occurs not only through classical angiogenesis but also via intussusceptive angiogenesis. Therefore, three-dimensional visualization and quantitative assessment of the ACN structure are crucial for elucidating the mechanisms of remodeling in pathological conditions, including BPD [37]. Furthermore, novel approaches now enable inference of ACN structure from its function by analyzing blood flow dynamics [38].

2. Critical signaling pathways controlling alveologenesis

Postnatal alveologenesis and the accompanying

angiogenesis critically depend on reciprocal crosstalk among three primary cellular compartments: the alveolar epithelium, mesenchyme, and endothelium.

To date, several signaling pathways involved in alveologenesis have been identified. In particular, the PDGF-A/PDGFR α signaling axis is a key regulator of secondary septa formation during postnatal lung maturation. This pathway operates via paracrine signaling, wherein the ligand PDGF-A is secreted by alveolar type II epithelial cells (AEC II), while its receptor, PDGFR α , is predominantly expressed by alveolar myofibroblasts (AMFs), the primary alveolar “building” cells. Upon binding of PDGF-A to PDGFR α dimers on the AMF surface, a robust proliferative signal is initiated via intracellular cascades such as PI3K/Akt and MAPK/ERK. This signaling is critical for AMF proliferation and survival, and the expansion of AMF numbers is essential for generating the material for secondary septa. Furthermore, PDGF signaling directs AMF migration to sites of septa formation, where they must correctly position to form α -smooth muscle actin (α -SMA) rings and deposit elastin. Elastin provides the retraction and maturation of alveolar walls. Disruption of this axis results in alveologenesis arrest. These findings underscore the essential role of PDGF-A signaling in regulating the proliferation and migration of alveolar myofibroblasts, a key factor in secondary septa formation. In a conditional epithelial-specific PDGF-A knockout model, ligand deficiency leads to a marked reduction in the number and proliferative activity of PDGFR α + mesenchymal cells and their inability to assemble α -actin rings. Interestingly, a paradoxical increase in the pool and proliferative activity of alveolar type II epithelial cells (AEC II) is observed in lungs with disrupted PDGF signaling. This phenomenon suggests that alveolar airspace expansion is not solely a consequence of mesenchymal dysfunction but may also result from imbalanced epithelial–mesenchymal crosstalk and disrupted negative regulation of AEC II proliferation (mechanotransduction), warranting further investigation [39]. Furthermore, subsequent studies have demonstrated that while PDGF-A/PDGFR α

signaling exerts a direct or indirect influence on overall lung growth and size determination, it does not specifically govern early epithelial branching morphogenesis. These findings underscore that the primary functional significance of the PDGF-A/PDGFR α axis emerges during later stages of pulmonary development, where it is critically required for the paracrine regulation of mesenchymal myofibroblasts and the formation of alveolar septa [40].

Under these conditions, attenuation of PDGFR α signaling [41] results in insufficient proliferation of alveolar myofibroblasts (AMFs). Consequently, AMFs are unable to form secondary septa, leading to enlarged, simplified airspaces [42]. This AMF defect indirectly affects the vascular system, as weakened PDGF signaling reduces VEGF-A expression, which is essential for endothelial cell survival and growth, thereby resulting in capillary dysplasia [41].

Thus, epithelial-derived PDGF-A is vital for mesenchymal cells, coordinating their structural function to effectively construct the gas-exchange surface.

As previously noted, VEGF is a key regulator of pulmonary vascular development and angiogenesis. Normal alveologenesis requires the formation of a double-layered capillary network, which later merges into a single layer to optimize gas exchange. VEGF is necessary for the maturation of pulmonary capillaries [43]. In BPD, vascular hypoplasia, reduced capillary density, and dysmorphic vascularization are observed. Postnatal VEGF deficiency or genetic variations in VEGF and its receptors, particularly VEGFR1 and VEGFR2, directly correlate with impaired alveologenesis and vascularization. Hyperoxia can suppress VEGF expression via pathways such as IGF-1/MAPK/AKT [44].

Another key regulator of remodeling and fibrosis is TGF- β , which inhibits myofibroblast proliferation and may contribute to their pathological activation. Elevated TGF- β signaling in the lungs of preterm infants and BPD animal models correlates with interstitial fibrosis and abnormal mesenchymal differentiation [45–47].

Epithelial-secreted Sonic Hedgehog (SHH) is critical for paracrine control of the

mesenchyme. SHH acts synergistically with PDGF-A to stimulate myofibroblast proliferation. Inhibition or disruption of Hh signaling under hyperoxic conditions leads to impaired mesenchymal maturation and alveolar development defects [48].

The VEGF-A/VEGFR2 axis is a central regulator of pulmonary endothelial survival and angiogenesis. VEGF-A deficiency induces endothelial apoptosis and capillary dysplasia, directly impairing alveologenesis [49]. VEGF-A secreted by AEC II serves as a direct molecular link connecting epithelial maturation with vascular growth.

The angiopoietin (Ang)/Tie2 system, expressed in ECs, regulates vessel stabilization. Ang-1 promotes stabilization, whereas Ang-2, often upregulated during inflammation, destabilizes vessels. An imbalance favoring Ang-2 contributes to pathological vascular remodeling in BPD [50].

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in mesenchymal stromal cells is also critical for maturation. Disruption of IGF-1R in stromal cells compromises mechanotransduction and interrupts alveologenesis, highlighting the complexity of the regulatory network governing this process [51].

The Wnt signaling pathway is another important regulator of epithelial and mesenchymal proliferation and differentiation. It is critical for AEC II regeneration and proper epithelial patterning [52].

Finally, early FGF10 signaling is essential for branching morphogenesis, while postnatally, other FGF family members, such as FGF18, regulate myofibroblast fate. Ablation of FGF18-expressing myofibroblasts at the end of alveologenesis represents a key step in lung maturation [53].

3. Cellular and molecular dysregulation in BPD pathogenesis

3.1. Epithelial dysfunction

In extremely preterm infants, ATII cells are developmentally immature and initially produce insufficient or qualitatively defective surfactant, precipitating respiratory distress syndrome and the requirement for invasive respiratory support [54]. This surfactant deficiency, however, represents only the initial pathological event, as the dominant structural defect of 'new' BPD is not surfactant

insufficiency per se but the failure of alveolar morphogenesis, a distinction with direct implications for therapeutic targeting.

Hyperoxia-induced ATII dysfunction manifests through several converging mechanisms. First, prolonged hyperoxic exposure stimulates aberrant transdifferentiation of ATII cells into an airway-like epithelial phenotype rather than normal flat ATI cells, thereby compromising barrier integrity and gas-exchange surface restoration [55]. Second, upregulation of CCNG1 in hyperoxia-exposed ATII cells inhibits their proliferative activity by counteracting normal growth signals, directly reducing the progenitor pool available for alveolar repair [56]. Third, disruption of the SENP1-Sirt3 signaling axis impairs mitochondrial oxidative balance in ATII cells, blocking the metabolic conditions required for normal ATI differentiation [57]. Single-cell transcriptomic analyses have further revealed that the ATII-to-ATI transition proceeds through a KRT8-high transitional cell state, and arrest at this state, identified as a hallmark of failed regeneration in idiopathic pulmonary fibrosis [58,59], may similarly underlie the defective epithelial repair characteristic of BPD, pointing to a potential mechanistic overlap between neonatal and adult fibrotic lung diseases [60].

A distinct and more recently described mechanism involves cell-autonomous failure of ATI identity. Disruption of TGF- β signaling within ATI cells themselves triggers a dedifferentiation process whereby ATI cells revert to a cuboidal, ATII-like phenotype, reducing gas-exchange surface area and contributing to alveolar septal thickening analogous to changes described in COPD [47,61]. This mechanism is conceptually separate from ATII-derived dysfunction and represents a secondary failure mode of the alveolar epithelium in BPD.

3.2. Mesenchymal dysregulation

Among all identified mechanisms, the depletion and proliferative failure of alveolar myofibroblasts constitutes the highest-confidence cellular event in BPD-associated alveolar simplification. Using two independent murine BPD models combined with single-cell RNA sequencing and flow cytometry, Khan IS et al. [62] demonstrated a sharp and consistent

reduction in the alveolar myofibroblast population across both experimental systems. The surviving myofibroblasts exhibited increased TGF- β signaling activity, attenuated PDGFR α receptor signaling, and, most importantly, impaired proliferative capacity. The causal sufficiency of this proliferative failure was confirmed by demonstrating that artificial inhibition of myofibroblast proliferation alone was sufficient to reproduce the alveolar simplification phenotype. These findings are independently corroborated by Oak et al., who showed that attenuated PDGFR α signaling drives both alveolar and microvascular defects through secondary VEGF-A suppression. Clinical genetic evidence further supports this pathway: significant enrichment of single-nucleotide polymorphisms in the PDGFRA gene has been identified in premature infants with BPD, associated with reduced PDGFR α protein levels and impaired myofibroblast function. Endotracheal replacement therapy with exogenous PDGFR α completely rescued lung defects in genetically compromised animal models, confirming the direct therapeutic potential of this pathway [41].

An important conceptual distinction must be drawn between quantitative myofibroblast depletion and qualitative myofibroblast dysfunction: both co-occur in BPD and appear to be independently pathogenic. Therapies aimed exclusively at replenishing lost myofibroblasts may prove insufficient if residual cells retain intrinsic proliferative impairment as a consequence of persisting TGF- β overactivation and PDGFR α attenuation.

A parallel but mechanistically distinct phenomenon involves the fate of alveolar myofibroblasts at the completion of normal alveologenesis. Hagan AS et al. [53] demonstrated using Fgf18:CreERT2 lineage tracing in mice that, unlike alveolar lipofibroblasts which are developmentally preserved, the majority of alveolar myofibroblasts undergo programmed apoptosis and phagocytic clearance upon completion of septation. This clearance process is essential for septal thinning and structural lung maturation. Failure of this clearance mechanism in BPD may result in the persistence of activated

myofibroblasts driving fibrotic remodeling and impaired maturation.

In BPD, alveolar lipofibroblasts undergo pathological transdifferentiation into a myofibroblast-like phenotype under the influence of TGF- β and inflammatory signals, depleting the lipofibroblast pool and consequently impairing ATII metabolic support, surfactant phospholipid substrate availability, and alveolar stem-cell niche maintenance [16, 17].

3.3. Endothelial dysfunction and vascular dysgenesis

VEGF-A deficiency is the most consistently documented molecular correlate of pulmonary capillary dysplasia in BPD. Post-mortem analyses of lungs from preterm infants with fatal BPD have demonstrated markedly reduced VEGF levels directly associated with chronic alveolar and pulmonary vascular structural abnormalities [63,64]. This clinical finding has been independently replicated across multiple animal models. The 'vascular hypothesis of BPD' [65] positions VEGF-A as the primary molecular therapeutic target; however, as emphasized by Sang et al. [66], VEGF-A does not act in isolation but functions within an extensive intercellular signaling network encompassing HGF, PDGF, and Ang-1. VEGF-A deficiency in BPD therefore reflects a broad failure of epithelial-endothelial-mesenchymal crosstalk rather than an isolated molecular event, and restoration of VEGF-A alone is unlikely to reconstitute normal pulmonary vascular development.

An imbalance in the Ang-1/Ang-2/Tie2 system, with Ang-2 upregulation predominating during inflammatory states, destabilizes pulmonary vessels and contributes to the dysmorphic vascularization characteristic of BPD [50]. Disruption of endothelial Dll4-mediated Notch signaling results in excessive but non-functional capillary branching and impaired alveologenesis in murine endothelial-specific genetic models [30].

3.4. Extracellular matrix disruption

In BPD, the physiological balance between ECM synthesis and degradation is profoundly disturbed, producing pathological remodeling that directly undermines alveolar architecture. TGF- β stimulates the differentiation of fibroblasts and mesenchymal cells into

activated myofibroblasts that overproduce collagen types I and III and fibronectin, leading to excessive interstitial ECM deposition, thickening of alveolar walls, reduction of their elasticity, and structural disruption of the air-blood barrier [45, 46]. TGF- β additionally induces epithelial-to-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells, further depleting the epithelial cell pool and amplifying ECM accumulation in a self-reinforcing pathological loop. TGF- β hyperproduction also suppresses secondary septation, the developmental process responsible for multiplying alveolar number, producing the simplified, enlarged alveolar architecture characteristic of “new” BPD [67]. Hyperproduction of TGF- β correlates with suppression of VEGF-A, generating a TGF- β /VEGF imbalance that dysregulates the microvascular bed and delays capillary maturation [68]. Furthermore, TGF- β stimulates proliferation and migration of smooth muscle cells in the medial layer of pulmonary arteries and adventitial fibroblasts, thickening vessel walls and increasing pulmonary vascular resistance through the canonical SMAD signaling pathway. The synergistic interaction between TGF- β and connective tissue growth factor (CTGF), whereby CTGF potentiates TGF- β dimerization with its receptors and amplifies pro-fibrotic and pro-proliferative effects, represents an additional mechanism driving vascular and interstitial remodeling in BPD [69].

3.5. Macrophage dysfunction and inflammatory mechanisms

Neonatal hyperoxia markedly reduces the number of resident alveolar macrophages

(RAMs) in murine BPD models. The pathophysiological consequence of this depletion is impaired reparative angiogenesis. In co-transplantation experiments, the combination of RAM transplantation with endothelial progenitor cells (EPCs) significantly exceeded the repair efficacy of EPC monotherapy, mediated in part through CXCL12-dependent enhancement of EPC retention and proangiogenic signaling [70]. RAM depletion therefore constitutes a confirmed pathological contributor to microvascular repair failure in BPD.

Infection-triggered inflammation, including intrauterine, congenital, and nosocomial forms, redirects the immature lung's limited repair capacity toward pathological remodeling. This process is characterized by interstitial fibrosis and airway smooth muscle hypertrophy rather than normal alveolar architecture restoration. Barotrauma, volutrauma, and reactive oxygen species generated by prolonged hyperoxia synergistically amplify this inflammatory cascade and further compromise alveologenesis [71,72].

3.6. Analytical summary: evidence base and therapeutic relevance

Table 4 provides a structured synthesis of the principal signaling pathways implicated in BPD pathogenesis, indicating for each pathway the confirmed mechanism, the type and strength of supporting evidence, and the current status of therapeutic relevance. This table is intended to facilitate an explicit transition from descriptive citation to evidence-based mechanistic synthesis.

Table 4 - Molecular signaling pathways in BPD: evidence type, strength, and therapeutic potential

Signaling pathway	BPD-specific pathological mechanism	Evidence type	Strength of evidence	Therapeutic potential
PDGFR α / PDGF-A	Depletion and proliferative failure of alveolar myofibroblasts; impaired elastogenesis; secondary VEGF-A suppression leading to capillary dysplasia	2 independent murine BPD models; scRNA-seq; flow cytometry; clinical SNP data in preterm infants [41,62]	High — convergent preclinical and clinical genetic evidence	Endotracheal PDGFR α delivery rescues BPD phenotype in animal models [41]
VEGF-A / VEGFR2	Endothelial apoptosis; reduced capillary density; dysmorphic pulmonary microvasculature	Experimental (multiple rodent models); clinical histopathology of fatal human BPD;	High; direct clinical documentation available; paradoxical risk of PH at	Targeted VEGF restoration under investigation; dose-safety data required [65,66]

		VEGF gene polymorphism studies [44,63,64]	supraphysiological levels	
TGF-β	Inhibition of secondary septation; ECM overproduction (collagen I/III, fibronectin); VEGF-A suppression; EMT induction; ATI dedifferentiation; pulmonary arterial SMC proliferation leading to PH	Experimental (hyperoxia, ventilator models); clinical preterm lung histopathology; SMAD-pathway mechanistic studies [45-47,67-69]	High — multiple convergent independent studies	Systemic TGF-β blockade risks impairing normal repair; stage-specific targeted approaches required
Ang-1 / Ang-2 / Tie2	Ang-2 upregulation during inflammation destabilizes pulmonary vessels; pathological vascular remodeling characteristic of BPD	Experimental models; limited clinical data [50]	Moderate	Ang-1 supplementation explored in preclinical models [50]
Notch / Dll4	Dysmorphic vascular arborization; excessive non-functional capillary branching; impaired alveogenesis	Experimental (murine endothelial-specific genetic models) [30]	Moderate – single experimental approach; clinical translation not established	Under investigation
SHH	Impaired mesenchymal maturation under hyperoxia; disrupted myofibroblast differentiation	Experimental (neonatal murine hyperoxia models) [48]	Moderate	Exploratory stage
Wnt / β-catenin	Disrupted ATII regeneration; impaired alveolar epithelial patterning	Experimental [52]	Low to moderate – BPD-specific evidence limited	Under investigation
IGF-1 / IGF-1R	Disrupted mechanotransduction in mesenchymal stromal cells; interrupted alveogenesis	Experimental (mouse BPD model) [51]	Low to moderate	Exploratory stage
MSC / MSC-EV	Paracrine anti-inflammatory effects; mitochondrial transfer; attenuation of fibrosis; partial restoration of alveolarization in preclinical models	Multiple independent preclinical BPD models; Phase I/II clinical trials in neonates ongoing [73]	Preclinical: high; clinical: insufficient — Phase III data absent	Highest current therapeutic promise; requires adequately powered RCT

Discussion

The synthesis of evidence presented in this review supports a hierarchical model of BPD pathogenesis in which attenuation of PDGFRα-dependent myofibroblast biology represents the central upstream event. Impaired PDGFRα signaling simultaneously depletes the alveolar myofibroblast pool, arresting secondary septation, and through secondary suppression of VEGF-A expression in pulmonary

mesenchymal cells, compromises capillary density and endothelial viability. TGF-β hyperproduction then acts in a downstream amplification loop, inhibiting residual myofibroblast function, driving excess ECM deposition, further suppressing VEGF-A, and inducing ATI cell dedifferentiation. These processes collectively produce the composite structural phenotype of 'new' BPD. The convergence of these three pathways, namely

PDGFR α attenuation, VEGF-A deficiency, and TGF- β overactivation, across independent experimental systems and clinical genetic data provides the highest-confidence mechanistic foundation currently available in the field.

Critical appraisal of evidence: what is established, what remains uncertain

A systematic appraisal of the available evidence reveals substantial heterogeneity in the degree to which individual pathogenetic mechanisms have been validated. Three levels of evidence confidence can be distinguished.

Well-established mechanisms, supported by convergent evidence from multiple independent experimental approaches and corroborated by clinical data, include PDGFR α -dependent myofibroblast depletion as the primary driver of alveolar simplification, VEGF-A deficiency as the molecular correlate of capillary dysplasia in fatal human BPD, and TGF- β hyperproduction as the central profibrotic and anti-septogenic signal. These mechanisms are consistently reproduced across rodent hyperoxia models, mechanical ventilation models, genetic knockout systems, and translational studies in preterm cohorts, and they constitute the most reliable basis for therapeutic targeting.

Mechanisms supported by robust preclinical data but without adequate clinical validation include lipofibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation as a driver of niche depletion, disruption of alveolar myofibroblast clearance as a contributor to fibrotic remodeling, Notch/Dll4-mediated vascular arborization defects, and RAM depletion as a cause of impaired microvascular repair. These should be presented as probable pathogenetic contributors pending clinical confirmation in human BPD tissue or preterm infant cohorts.

Mechanisms that remain speculative or are supported only by single experimental approaches include IGF-1/mechanotransduction-dependent stromal cell regulation, Wnt-mediated epithelial patterning disruption in the BPD-specific context, and the therapeutic role of enhanced intussusceptive angiogenesis. These require independent experimental replication and clinical investigation before they can be incorporated into mechanistic models with confidence.

Critical appraisal of MSC therapy and

growth factor modulation

Among current experimental therapeutic strategies, mesenchymal stromal cell and MSC-derived extracellular vesicle therapy has accumulated the most consistent preclinical evidence base. Across multiple independent rodent BPD models, MSC-based interventions reduce pulmonary inflammation, attenuate mitochondrial dysfunction, decrease fibrosis, and partially restore alveolarization through paracrine mechanisms including bioactive molecule secretion and mitochondrial transfer to injured lung cells [73]. Despite this preclinical consistency, several critical limitations preclude clinical adoption. MSC populations differ across studies in tissue source, passage number, and preparation method, making inter-study comparisons unreliable. The optimal route of delivery, timing, and dose have not been defined. Available Phase I/II clinical trial data in preterm infants are insufficient to draw conclusions regarding efficacy or long-term safety. No Phase III randomized controlled trial in BPD has been completed. MSC-based therapy therefore represents the most promising direction for regenerative intervention but requires rigorously designed clinical trials before implementation.

Direct modulation of the VEGF-A/VEGFR2 axis as an isolated therapeutic strategy is complicated by the fact that VEGF-A functions within an extensive intercellular network; restoration of VEGF-A alone is unlikely to reconstitute normal vascular development. Moreover, supraphysiological VEGF concentrations paradoxically promote pathological angiogenesis and may exacerbate pulmonary arterial hypertension. Direct pharmacological TGF- β inhibition, while conceptually attractive, risks impairing normal tissue repair and immune function, as baseline TGF- β activity is required for both. Stage-specific and cell-type-targeted delivery approaches will likely be required for safe and effective modulation of these pathways in the immature neonatal lung.

Study limitations

The present review has several inherent limitations that must be explicitly acknowledged. The literature search was restricted to two databases, namely

PubMed/MEDLINE and Google Scholar. Consequently, relevant studies indexed in Embase, Web of Science, or the Cochrane Library may have been missed. Second, as an integrative rather than a systematic review, no PRISMA-compliant selection flowchart was generated, no inter-rater agreement for study inclusion was calculated, and no validated quality-appraisal instrument such as the GRADE framework was applied, introducing a risk of selection bias and potentially disproportionate weighting of individual studies. A substantial proportion of the mechanistic evidence derives from rodent neonatal hyperoxia models, which do not fully recapitulate the multifactorial etiology of human BPD. The contributions of patent ductus arteriosus, nutritional deficiency, and epigenetic factors are not adequately modeled in these experimental systems. In addition, specific findings established exclusively in animal models, including PDGFR α endotracheal delivery, Rap1-dependent basement membrane formation, and FGF18-lineage myofibroblast clearance, have not been validated in human clinical or translational studies. Finally, the classification of evidence strength presented in Table 4 reflects the authors' qualitative assessment and should be interpreted as a structured framework for evidence discussion rather than a definitive formal ranking.

Conclusion. Bronchopulmonary dysplasia represents a profound failure of lung ontogenesis rather than a mere consequence of external injury. The central structural defects, namely alveolar simplification and pulmonary vascular dysgenesis, arise from a coordinated breakdown of intercellular signaling within the immature lung parenchyma, in which four functionally interdependent cellular systems, including the alveolar epithelium, pulmonary mesenchyme, vascular endothelium, and extracellular matrix, fail to sustain their normal developmental program under the conditions of prematurity and iatrogenic injury.

The evidence synthesized in this review supports a hierarchical model of pathogenesis in which attenuation of PDGFR α -dependent myofibroblast biology occupies the central upstream position, simultaneously driving alveolar simplification through myofibroblast depletion and capillary dysplasia through secondary VEGF-A suppression. TGF- β hyperproduction amplifies structural deterioration across all cellular compartments by inhibiting septation, promoting fibrotic ECM remodeling, and further suppressing vascular growth. The pathogenesis of BPD is therefore not reducible to inflammation alone, but reflects the inability of the immature lung to execute and complete its intrinsic morphogenetic program.

Future therapeutic strategies must address this intercellular signaling failure in a coordinated and stage-specific manner. Regenerative approaches targeting the PDGFR α , VEGF, and ECM signaling axis hold the greatest promise, with MSC-based therapy demonstrating the most consistent preclinical evidence; however, its clinical translation requires adequately powered randomized controlled trials. Progress in this field will ultimately depend on a deeper understanding of the molecular hierarchy governing normal alveologenesi and on the development of therapeutic interventions capable of reactivating the lung's intrinsic developmental program in surviving preterm infants.

Ethical statement. The present manuscript is an integrative narrative review of previously published scientific literature. It does not involve the conduct of original research with human participants, the collection of identifiable patient data, biological sampling, or animal experiments performed by the authors. Accordingly, ethical committee approval was not required for the preparation of this work.

Data availability statement. The present review article does not generate or analyze new primary datasets. All data discussed throughout the manuscript are available in the original publications cited in the reference list.

REFERENCES

- 1 Cosgrove E, Boel L, Kotecha S. Recent Advances in the Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Curr Treat Options Peds.* 2025;11(20):1-10. <https://doi.org/10.1007/s40746-025-00334-8>
- 2 Sahni M, Bhandari V. Recent advances in understanding and management of bronchopulmonary dysplasia. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-703. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25338.1>
- 3 Zhang J, Du W, Zhang Z, Li T, Li X, Xi S. Research progress of microvascular development in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Investig.* 2024;8(4):299-312. <https://doi.org/10.1002/ped4.12441>
- 4 Vila Ellis L, Chen J. A cell-centric view of lung alveologenesis. *Dev Dyn.* 2021;250(4):482-496. <https://doi.org/10.1002/dvdy.271>
- 5 Rippa AL, Alpeeva EV, Vasiliev AV, Vorotelyak EA. Alveologenesis: What Governs Secondary Septa Formation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(22):12107. <https://doi.org/10.3390/ijms222212107>
- 6 Rippa A. Alveologenesis. Encyclopedia. Available from: <https://encyclopedia.pub/entry/16265> (cited 19 November 2025). <https://encyclopedia.pub/entry/16265>
- 7 Sucre JM, Bock F, Negretti NM, Benjamin JT, Gulleman PM, Dong X, Ferguson KT, Jetter CS, Han W, Liu Y, Kook S, Gokey JJ, Guttentag SH, Kropski JA, Blackwell TS, Zent R, Plosa EJ. Alveolar repair following LPS-induced injury requires cell-ECM interactions. *JCI Insight.* 2023;8(14):e167211. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.167211>
- 8 Zhang J, Liu Y. Epithelial stem cells and niches in lung alveolar regeneration and diseases. *Chin Med J Pulm Crit Care Med.* 2024;2(1):17-26. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.10.007>
- 9 Baker CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr.* 2014 Jun;26(3):306-14. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000095>
- 10 Rozycki HJ. Potential contribution of type I alveolar epithelial cells to chronic neonatal lung disease. *Front Pediatr.* 2014;2:45. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00045>
- 11 Chao CM, Moiseenko A, Zimmer KP, Bellusci S. Alveologenesis: key cellular players and fibroblast growth factor 10 signaling. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3(1):17. <https://doi.org/10.1186/s40348-016-0045-7>
- 12 Shmarakov I. Rediscovering Lung Lipofibroblast: A Lipid Wizard on the Alveolar Fibroblast Spectrum. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2025;25:10.1165/rcmb.2025-0361ED. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2025-0361ED>
- 13 Torday JS, Rehan VK. On the evolution of the pulmonary alveolar lipofibroblast. *Exp Cell Res.* 2016;340(2):215-219. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.12.004>
- 14 Ahlbrecht K, McGowan SE. In search of the elusive lipofibroblast in human lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307(8):L605-L608. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00230.2014>
- 15 Ushakumary MG, Riccetti M, Perl AT. Resident interstitial lung fibroblasts and their role in alveolar stem cell niche development, homeostasis, injury, and regeneration. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(7):1021-1032. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0526>
- 16 Panagiotidis GD, Vasquez-Pacheco E, Chu X, Seeger W, El Agha E, Bellusci S, Lingampally A. Revisiting pulmonary fibrosis: inflammatory dynamics of the lipofibroblast-to-inflammatory lipofibroblast-to-activated myofibroblast reversible switch. *Front Immunol.* 2025;16:1609509. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1609509>
- 17 Ambalavanan N, Deutsch G, Pryhuber G, Travers CP, Willis KA. The evolving pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Physiol Rev.* 2026;106(1):197-237. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2024>
- 18 Li C, Li M, Li S, Xing Y, Yang CY, Li A, Borok Z, De Langhe S, Minoo P. Progenitors of secondary crest myofibroblasts are developmentally committed in early lung mesoderm. *Stem Cells.* 2015;33(3):999-1012. <https://doi.org/10.1002/stem.1911>
- 19 Ushakumary MG, Riccetti M, Perl AT. Resident interstitial lung fibroblasts and their role in alveolar stem cell niche development, homeostasis, injury, and regeneration. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(7):1021-1032. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0526>
- 20 Li C, Lee MK, Gao F, Webster S, Di H, Duan J, Yang CY, Bhopal N, Peinado N, Pryhuber G, Smith SM, Borok Z, Bellusci S, Minoo P. Secondary crest myofibroblast PDGFR α controls the elastogenesis pathway via a secondary tier of signaling networks during alveologenesis. *Development.* 2019;146(15):dev176354. <https://doi.org/10.1242/dev.176354>
- 21 Kato K, Diéguez-Hurtado R, Park DY, Hong SP, Kato-Azuma S, Adams S, Stehling M, Trappmann B, Wrana JL, Koh GY, Adams RH. Pulmonary pericytes regulate lung morphogenesis. *Nat Commun.* 2018;9(1):2448. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04913-2>
- 22 Chaudhry FN, Michki SN, Shirmer DL, McGrath-Morrow S, Young LR, Frank DB, Zepp JA. Dynamic Hippo pathway activity underlies mesenchymal differentiation during lung alveolar morphogenesis. *Development.* 2024;151(8):dev202430. <https://doi.org/10.1242/dev.202430>
- 23 Zhou Y, Horowitz JC, Naba A, Ambalavanan N, Atabai K, Balestrini J, Bitterman PB, Corley RA, Ding BS, Engler AJ, Hansen KC, Hagood JS, Kheradmand F, Lin QS, Neptune E, Niklason L, Ortiz LA, Parks WC, Tschumperlin DJ, White ES, Chapman HA, Thannickal VJ. Extracellular matrix in lung development, homeostasis and disease. *Matrix Biol.* 2018;73:77-104. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.005>
- 24 Liao Zh, Lv J, Wang D, Chen X, Zhao J, Xu T, Meng H, Liu H. Extracellular stiffness regulates site-specific lung development. *bioRxiv.* 2025; 01(12):632508. <https://doi.org/10.1101/2025.01.12.632508>
- 25 Busch SM, Lorenzana Z, Ryan AL. Implications for Extracellular Matrix Interactions With Human Lung Basal Stem Cells in Lung Development, Disease, and Airway Modeling. *Front Pharmacol.* 2021;12:645858. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.645858>

- 26 Hirani D, Haznedar Karakaya P, Cornelius J, Mansouri S, Vohlen C, Morcos Y, Selle J, Mizik I, Odenthal M, Alvira C, Kuiper C, van-Koningsbruggen-Rietschel S, Sengle G, Seeger W, Doetsch J, Savai R, Alejandre Alcazar MA. Inhibition of MMP12 Prevents Macrophage Influx to the Lung, Preserves Alveolarization, and Maintains Lung Matrix in a Hyperoxia-based Model of Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2025;211:A7738-A7738. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.2025.211.Abstracts.A7738>
- 27 Clair G, Bramer LM, Misra R, McGraw MD, Bhattacharya S, Kitzmiller JA, Feng S, Danna VG, Bandyopadhyay G, Bhotika H, Huyck HL, Deutsch GH, Mariani TJ, Carson JP, Whitsett JA, Pryhuber GS, Adkins JN, Ansong C. Proteomic Analysis of Human Lung Development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(2):208-218. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3303OC>
- 28 Sivapalan R. Molecular Mechanisms Driving Alveolarization and Their Clinical Implications: A Literature Review. *Undergraduate Research in Natural and Clinical Science and Technology (URNCSST)*. 2024;8:1-8. <https://doi.org/10.26685/urncst.705>
- 29 Silva DM, Nardiello C, Pozarska A, Morty RE. Recent advances in the mechanisms of lung alveolarization and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(11):L1239-L1272. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00268.2015>
- 30 Xia S, Menden HL, Townley N, Mabry SM, Johnston J, Nyp MF, Heruth DP, Korfhagen T, Sampath V. Delta-like 4 is required for pulmonary vascular arborization and alveolarization in the developing lung. *JCI Insight*. 2021;6(7):e134170. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134170>
- 31 Carmeliet P, Jain R. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473:298-307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
- 32 Watanabe-Takano H, Kato K, Oguri-Nakamura E, Ishii T, Kobayashi K, Murata T, Tsujikawa K, Miyata T, Kubota Y, Hanada Y, Nishiyama K, Watabe T, Fässler R, Ishii H, Mochizuki N, Fukuhara S. Endothelial cells regulate alveolar morphogenesis by constructing basement membranes acting as a scaffold for myofibroblasts. *Nat Commun*. 2024;15:1622. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45910-y>
- 33 Vasse G, Post R, Jager M, Melgert B. Alveolar macrophages promote lung organoid outgrowth but do not protect against negative effects of PA6,6 microplastics on developing airway organoids. *ERJ Open Research*. 2025;11(15):OP5. <https://doi.org/10.1183/23120541.LSC-2025.OP5>
- 34 Spiller KL, Anfang RR, Spiller KJ, Ng J, Nakazawa KR, Daulton JW, Vunjak-Novakovic G. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*. 2014;35(15):4477-4488. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.012>
- 35 Hasan M, Zhang X. Role of Macrophage in Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis: A Review. *Advances in Lung Cancer*. 2025;14:1-17. <https://doi.org/10.4236/alc.2025.141001>
- 36 Rößler G, Labode J, Schipke J, Tschanz SA, Mühlfeld C. Three-dimensional characteristics of the alveolar capillary network in infant and adult human lungs. *Pediatr Res*. 2025;97(6):2136-2144. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03572-y>
- 37 Thorndyke HF, Lundberg EP, Ortiz Gaxon E, Dawson MM, Mason EC, Hollaway JM, Vldar EK, Coronado Escobar D, Majka SM. Development of novel technology for the visualization and quantitation of angiogenesis and the alveolar-capillary network in a mouse model of fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2025;328(6):L866-L876. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00317.2024>
- 38 Schmid K, Olivares AL, Camara O, Kuebler WM, Ochs M, Hocke AC, Fischer SC. Inference of alveolar capillary network connectivity from blood flow dynamics. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2024;327(6):L852-L866. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00025.2024>
- 39 Gouveia L, Betsholtz C, Andrae J. PDGF-A signaling is required for secondary alveolar septation and controls epithelial proliferation in the developing lung. *Development*. 2018;145(7):dev161976. <https://doi.org/10.1242/dev.161976>
- 40 Li R, Bernau K, Sandbo N, Gu J, Preissl S, Sun X. Pdgfra marks a cellular lineage with distinct contributions to myofibroblasts in lung maturation and injury response. *Elife*. 2018;7:e36865. <https://doi.org/10.7554/eLife.36865>
- 41 Oak P, Pritzke T, Thiel I, Koschlig M, Mous DS, Windhorst A, Jain N, Eickelberg O, Foerster K, Schulze A, Goepel W, Reicherzer T, Ehrhardt H, Rottier RJ, Ahnert P, Gortner L, Desai TJ, Hilgendorff A. Attenuated PDGF signaling drives alveolar and microvascular defects in neonatal chronic lung disease. *EMBO Mol Med*. 2017;9(11):1504-1520. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607308>
- 42 McGowan SE, McCoy DM. Fibroblasts expressing PDGF-receptor-alpha diminish during alveolar septal thinning in mice. *Pediatr Res*. 2011;70(1):44-49. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31821cfb5a>
- 43 Cui X, Fu J. Reinitiating lung development: a novel approach in the management of bronchopulmonary dysplasia. *Respir Res*. 2024;25(1):384. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02996-8>
- 44 Golshan-Tafti M, Bahrami R, Dastgheib SA, Hosein Lookzadeh M, Mirjalili SR, Yeganegi M, Aghasipour M, Shiri A, Masoudi A, Shahbazi A, Azizi S, Noorishadkam M, Neamatzadeh H. The association between VEGF genetic variations and the risk of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a meta-analysis and systematic review. *Front Pediatr*. 2024;12:1476180. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1476180>
- 45 Aschner Y, Downey GP. Transforming Growth Factor- β : Master Regulator of the Respiratory System in Health and Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(5):647-655. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0391TR>
- 46 Calthorpe RJ, Poulter C, Smyth AR, Sharkey D, Bhatt J, Jenkins G, Tatler AL. Complex roles of TGF- β signaling

- pathways in lung development and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2023;324(3):L285-L296. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00106.2021>
- 47 Callaway DA, Penkala IJ, Zhou S, Knowlton JJ, Cardenas-Diaz F, Babu A, Morley MP, Lopes M, Garcia BA, Morrissey EE. TGF- β controls alveolar type 1 epithelial cell plasticity and alveolar matrisome gene transcription in mice. *J Clin Invest.* 2024;134(6):e172095. <https://doi.org/10.1172/JCI172095>
- 48 Kugler MC, Loomis CA, Zhao Z, Cushman JC, Liu L, Munger JS. Sonic Hedgehog Signaling Regulates Myofibroblast Function during Alveolar Septum Formation in Murine Postnatal Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;57(3):280-293. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0268OC>
- 49 Shah FH, Nam YS, Bang JY, et al. Targeting vascular endothelial growth receptor-2 (VEGFR-2): structural biology, functional insights, and therapeutic resistance. *Arch Pharm Res.* 2025;48(5):404-425. <https://doi.org/10.1007/s12272-025-01545-1>
- 50 Salimi U, Menden HL, Mabry SM, Xia S, Sampath V. Angiopoietin-1 protects against endotoxin-induced neonatal lung injury and alveolar simplification in mice. *Pediatr Res.* 2022;91(6):1405-1415. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01544-0>
- 51 Gao F, Li C, Smith SM, Peinado N, Kohbodi G, Tran E, Loh YE, Li W, Borok Z, Minoo P. Decoding the IGF1 signaling gene regulatory network behind alveologenesis from a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Elife.* 2022;11:e77522. <https://doi.org/10.7554/eLife.77522>
- 52 Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, Zhou Z, Shu G, Yin G. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- 53 Hagan AS, Zhang B, Ornitz DM. Identification of a FGF18-expressing alveolar myofibroblast that is developmentally cleared during alveologenesis. *Development.* 2020;147(2):dev181032. <https://doi.org/10.1242/dev.181032>
- 54 Bakhtiyorjon R. Surfactant Therapy in Premature Infants: A Critical Tool in Neonatal Care. *International Journal of Scientific Trends.* 2025;4(4):94-98. <https://scientifictrends.org/index.php/ijst/article/view/535>
- 55 Hou A, Fu J, Yang H, Zhu Y, Pan Y, Xu S, Xue X. Hyperoxia stimulates the transdifferentiation of type II alveolar epithelial cells in newborn rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308(9):L861-L872. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00099.2014>
- 56 Xu P, Zhuo W, Zhang P, Chen Y, Du Y, Li Y, Wang Y. Cyclin G1 Regulates the Alveolarization in Models of Bronchopulmonary Dysplasia by Inhibiting AT2 Cell Proliferation. *Biomolecules.* 2025;15(1):101. <https://doi.org/10.3390/biom15010101>
- 57 Zhang M, Lin X, He J, Zuo Y, Fan Q, Agida I, Tan H, Zhu C, Cheng J, Wang T. SENP1-Sirt3 axis regulates type II alveolar epithelial cell activity to confer resistance against oxidative damage in lung tissue. *Redox Biology.* 2025;85:103752. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103752>
- 58 Jiang P, Gil de Rubio R, Hrycaj SM, Gurczynski SJ, Riemondy KA, Moore BB, Omary MB, Ridge KM, Zemans RL. Ineffectual Type 2-to-Type 1 Alveolar Epithelial Cell Differentiation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Persistence of the KRT8hi Transitional State. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1443-1447. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1726LE>
- 59 Shen M, Luo Z, Zhou Y. Regeneration-Associated Transitional State Cells in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6757. <https://doi.org/10.3390/ijms23126757>
- 60 Wang ZN, Tang XX. New Perspectives on the Aberrant Alveolar Repair of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:580026. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.580026>
- 61 Li R. Disrupted TGF- β signaling: a link between bronchopulmonary dysplasia and alveolar type 1 cells. *J Clin Invest.* 2024;134(6):e178562. <https://doi.org/10.1172/JCI178562>
- 62 Khan IS, Molina C, Ren X, Auyeung VC, Cohen M, Tsukui T, Atakilit A, Sheppard D. Impaired Myofibroblast Proliferation is a Central Feature of Pathologic Post-Natal Alveolar Simplification. Preprint. *bioRxiv.* 2024;2023.12.21.572766. <https://doi.org/10.1101/2023.12.21.572766>
- 63 Baker CD, Abman SH. Impaired pulmonary vascular development in bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2015;107(4):344-351. <https://doi.org/10.1159/000381129>
- 64 Mariduenja J, Ramagopal M, Hiatt M, Chandra S, Laumbach R, Hegyi T. Vascular endothelial growth factor levels and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(8):1517-1522. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1760826>
- 65 Perrone S, Manti S, Buttarelli L, Petrolini C, Boscarino G, Filonzi L, Gitto E, Esposito SMR, Nonnis Marzano F. Vascular Endothelial Growth Factor as Molecular Target for Bronchopulmonary Dysplasia Prevention in Very Low Birth Weight Infants. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2729. <https://doi.org/10.3390/ijms24032729>
- 66 Sang Y, Qiao L. Lung epithelial-endothelial-mesenchymal signaling network with hepatocyte growth factor as a hub is involved in bronchopulmonary dysplasia. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1462841. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1462841>
- 67 Li R. Disrupted TGF- β signaling: a link between bronchopulmonary dysplasia and alveolar type 1 cells. *J Clin Invest.* 2024;134(6):e178562. <https://doi.org/10.1172/JCI178562>
- 68 Mathew R. Signaling Pathways Involved in the Development of Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary

- Hypertension. *Children (Basel)*. 2020;7(8):100. <https://doi.org/10.3390/children7080100>
- 69 Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2021;89(3):446-455. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4>
- 70 Mohammed AN, Kohram F, Lan YW, Li E, Kolesnichenko OA, Kalin TV, Kalinichenko VV. Transplantation of alveolar macrophages improves the efficacy of endothelial progenitor cell therapy in mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2024;327(1):L114-L125. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00274.2023>
- 71 Sampath V, Garland JS, Helbling D, Dimmock D, Mulrooney NP, Simpson PM, Murray JC, Dagle JM. Antioxidant response genes sequence variants and BPD susceptibility in VLBW infants. *Pediatr Res*. 2015;77(3):477-483. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.200>
- 72 Balany J, Bhandari V. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Med* 2015;2:90. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00090>
- 73 Zhang S, Mulder C, Riddle S, Song R, Yue D. Mesenchymal stromal/stem cells and bronchopulmonary dysplasia. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1247339. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1247339>

Authors Contributions.

Concept development – Tarabayeva A.S., Abilbayeva A.A., Kuat A., Sagidulla A.

Execution – Abilbayeva A.A., Kuat A., Sagidulla A., Nuryim K.

Processing of results – Shaktay N.K., Abilbayeva A.A., Tarabayeva A.S., Kuat A., Sagidulla A., Nuryim K.

Scientific interpretation of the results – Tarabayeva A.S., Shaktay N.K., Abilbayeva A.A., Nuryim K.

Article writing – Tarabayeva A.S., Shaktay N.K., Abilbayeva A.A., Kuat A., Sagidulla A., Nuryim K.

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

Funding information: This research has been funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP22786227).

Авторлардың үлестері.

Концептуализация – Тарабаева А.С., Абилябаева А.А., Куат А., Сагидулла А.

Методология – Абилябаева А.А., Куат А., Сагидулла А., Нұрым Қ.

Деректерді өңдеу – Шактай Н.Қ., Абилябаева А.А., Тарабаева А.С., Куат А., Сагидулла А., Нұрым Қ.

Нәтижелерді ғылыми түсіндіру – Тарабаева А.С., Шактай Н.Қ., Абилябаева А.А., Нұрым Қ.

Мақала жазу – Тарабаева А.С., Шактай Н.Қ., Абилябаева А.А., Куат А., Сагидулла А., Нұрым Қ.

Мүдделер қақтығысы: Біз мүдделер қақтығысының болмағанын мәлімдейміз.

Қаржыландыру: Бұл шолу мақаласы Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім Министрлігінің Ғылым комитеті қаржыландыратын жоба аясында жазылды (Грант №AP22786227).

Вклад авторов

Концептуализация – Тарабаева А.С., Абилябаева А.А., Куат А., Сагидулла А.

Методология – Абилябаева А.А., Куат А., Сагидулла А., Нұрым Қ.

Обработка данных – Шактай Н.К., Абилябаева А.А., Тарабаева А.С., Куат А., Сагидулла А., Нұрым Қ.

Формальный анализ – Тарабаева А.С., Шактай Н.К., Абилябаева А.А., Нұрым Қ.

Подготовка оригинального проекта – Тарабаева А.С., Шактай Н.К., Абилябаева А.А., Куат А., Сагидулла А., Нұрым Қ.

Конфликт интересов – не заявлен. Мы заявляем об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: Данная обзорная статья написана в рамках проекта, финансируемого Комитетом Науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (Грант №AP22786227).

Authors' information:

Abilbayeva Arailym – PhD, Associate Professor, A.A. Shortanbayev General Immunology Department, Almaty, Kazakhstan. arailym2686@gmail.com, 87022148965. ORCID 0000-0001-5081-5492

Shaktay Nuray – Junior Researcher, B. Atchabarov SRI FAM, Almaty, Kazakhstan. nuray.shaktay@mail.ru, 87762892787. ORCID 0009-0003-6027-9998

Tarabayeva Anel – MD, PhD, Professor, A.A. Shortanbayev General Immunology Department, Almaty, Kazakhstan. tarabaeva60@mail.ru, 87012042095. ORCID 0000-0002-2851-2396

Kuat Akiyev – 3rd year Student, School of General Medicine-1, A.A. Shortanbayev General Immunology Department, Almaty, Kazakhstan. kuatakniyet05@mail.ru, 87773287750. ORCID 0009-0002-7638-7726

Nuryim Kuralay – 3rd year Student, School of General Medicine-1, A.A. Shortanbayev General Immunology Department, Almaty, Kazakhstan. Kuralai.nur02@gmail.com, 87472002887. ORCID 0009-0008-9863-8833

Sagidulla Akerke – 3rd year Student, School of General Medicine-1, A.A. Shortanbayev General Immunology Department, Almaty, Kazakhstan. sagakerke@gmail.com, 87082057613. ORCID 0009-0002-1160-1082

Авторлар туралы мәліметтер:

Абильбаева Арайлым Асылхановна – PhD, қауымдастырылған профессор, А.А. Шортанбаев атындағы жалпы иммунология кафедрасы, Алматы, Қазақстан. arailym2686@gmail.com, 87022148965. ORCID 0000-0001-5081-5492

Шактай Нұрай Құрманғалықызы – кіші ғылыми қызметкер, Б. Атчабаров атындағы ІҚМ ҒЗИ, Алматы, Қазақстан. nuray.shaktay@mail.ru, 87762892787. ORCID 0009-0003-6027-9998

Тарабаева Анель Саидовна – м.ғ.к., профессор, А.А. Шортанбаев атындағы жалпы иммунология кафедрасы, Алматы, Қазақстан. tarabaeva60@mail.ru, 87012042095. ORCID 0000-0002-2851-2396

Қуат Ақниет – 3-курс студенті, Жалпы медицина мектебі-1, А.А. Шортанбаев атындағы жалпы иммунология кафедрасы, Алматы, Қазақстан. kuatakniyet05@mail.ru, 87773287750. ORCID 0009-0002-7638-7726

Нұрым Құралай – 3-курс студенті, Жалпы медицина мектебі-1, А.А. Шортанбаев атындағы жалпы иммунология кафедрасы, Алматы, Қазақстан. Kuralai.nur02@gmail.com, 87472002887. ORCID 0009-0008-9863-8833

Сагидулла Акерке – 3-курс студенті, Жалпы медицина мектебі-1, А.А. Шортанбаев атындағы жалпы иммунология кафедрасы, Алматы, Қазақстан. sagakerke@gmail.com, 87082057613. ORCID 0009-0002-1160-1082

Сведения об авторах:

Абильбаева Арайлым Асылхановна – PhD, ассоциированный профессор, кафедра общей иммунологии им. А.А. Шортанбаева, Алматы, Казахстан. arailym2686@gmail.com, 87022148965. ORCID 0000-0001-5081-5492

Шактай Нұрай Құрманғалықызы – младший научный сотрудник, НИИ ФПМ имени Б. Атчабарова, Алматы, Казахстан. nuray.shaktay@mail.ru, 87762892787. ORCID 0009-0003-6027-9998

Тарабаева Анель Саидовна – к.м.н., профессор, кафедра общей иммунологии им. А.А. Шортанбаева, Алматы, Казахстан. tarabaeva60@mail.ru, 87012042095. ORCID 0000-0002-2851-2396

Қуат Ақниет – студент 3 курса, Школа общей медицины-1, кафедра общей иммунологии им. А.А. Шортанбаева, Алматы, Казахстан. kuatakniyet05@mail.ru, 87773287750. ORCID 0009-0002-7638-7726

Нұрым Құралай – студент 3 курса, Школа общей медицины-1, кафедра общей иммунологии им. А.А. Шортанбаева, Алматы, Казахстан. Kuralai.nur02@gmail.com, 87472002887. ORCID 0009-0008-9863-8833

Сагидулла Акерке – студент 3 курса, Школа общей медицины-1, кафедра общей иммунологии им. А.А. Шортанбаева, Алматы, Казахстан. sagakerke@gmail.com, 87082057613. ORCID 0009-0002-1160-1082

Алынды: 2026 жылғы 13 сәуір
Қабылданды: 2026 жылғы 16 мамыр
Онлайн жарияланды: 2026 жылғы 30 маусым
ӨОЖ: 618.2:616.25-002.5
DOI: [10.26212/2227-1937.2026.29.95.008](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2026.29.95.008)

ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ ТУБЕРКУЛЕЗДІ ПЛЕВРИТ ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ ҚИЫНДЫҒЫ (клиникалық жағдай)

Бищекова Б.Н.¹, Кожабекова Т.А.¹, Али Г.А.¹, Шүкирбаева А.С.¹,
Бектас А.Ж.¹, Сайлау Ж.Ж.¹, Уксикбай К.Ж.¹

¹С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,
Алматы қ, Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Жүктілік кезіндегі туберкулез (ТБ) фтизиатрлар мен акушер-гинекологтар үшін күрделі мәселе болып табылады. Бұл кезеңде ұрықты сақтауға бағытталған иммундық бейімделу (Т-лимфоциттердің белсенділігінің төмендеуі) туберкулез процесінің жандануына немесе атипиялық ағымына алып келуі мүмкін. Плевралық туберкулез өкпеден тыс туберкулездің жиі кездесетін түрі болғанымен, жүкті әйелдерде оның клиникалық көрінісі көбіне бейспецификалық болып келеді. Бұл мақаланың жаңалығы мен практикалық құндылығы - спецификалық белгілері жоқ жүкті әйелде заманауи иммунологиялық (QuantiFERON) және молекулалық-генетикалық (GeneXpert) әдістерді қолдану арқылы плевриттің туберкулездік этиологиясын ерте анықтау жолдарын көрсетуінде.

Клиникалық жағдайдың сипаттамасы. Пациент Д., 33 жаста, бірінші жүктілік, 37 апта мерзімінде перзентханаға мұрын бітелуі, құрғақ жөтел, енгігу және жалпы әлсіздік шағымдарымен түсті. Алғашқы клиникалық бағалауда науқасқа «ЖРВИ, трахеобронхит» диагнозы қойылды. Анамнезін тереңдете тексеру барысында науқастың туберкулезбен ауыратын әпкесімен тығыз байланыста болғаны анықталды. Физикалды тексеруде дене температурасы 37,5 °С, сатурация 96% болды.

Диагностикалық бағалау. Диагнозды нақтылау мақсатында кешенді зерттеу жүргізілді. Сәулелік диагностика: Кеуде қуысының рентгенографиясы мен УДЗ нәтижесінде сол жақты гидроторакс анықталды. Компьютерлік томография (КТ) сол жақты қапшықталған плеврит пен созылмалы бронхит көрінісін көрсетті. Микробиологиялық зерттеу: Қақырықты бактериоскопиялық және молекулалық-генетикалық (GeneXpert) зерттеу нәтижелері теріс болды. Иммунологиялық диагностика: Туберкулез процесіне негізгі күдік QuantiFERON тестінің оң нәтижесінен кейін туындады. Инвазивті диагностика: Плевралық пункция жасалып, 975 мл серозды сұйықтық алынды. Сұйықтықты GeneXpert MTB/RIF әдісімен зерттеу барысында *Mycobacterium tuberculosis* ДНҚ-сы анықталып, диагноз түпкілікті дәлелденді.

Емдеу тактикасы және босандыру. Консилиум шешімімен пациентке кешенді (антибактериалды, гормоналды және қақырық түсіретін) терапия тағайындалды. Акушерлік тактика ретінде ұрықтың жетілуін ескере отырып, 38 аптада босануды индукциялау (окситоцин) және күшену кезеңін қысқарту үшін вакуум-экстракция әдісін қолдану таңдалды.

Нәтижелер және бақылау. Салмағы 3822 г, Апгар шкаласы бойынша 7-8 баллдық тірі ер бала дүниеге келді. Босанғаннан кейінгі үшінші тәулікте анасының жағдайы тұрақталған соң, ол спецификалық ем алу үшін Ұлттық ғылыми фтизиопульмонология орталығына (ҰҒФПО) ауыстырылды.

Талқылау. Бұл жағдай туберкулездік плевриттің жүктілік кезіндегі «маскаланған» ағымын көрсетеді. Негізгі диагностикалық қиындық — қақырықта микобактериялардың болмауы және клиникалық белгілердің қарапайым бронхитке ұқсастығы. КТ және УДЗ плеврада сұйықтықты анықтағанымен, этиологиясын нақтылауда QuantiFERON сынамасы мен плевра сұйықтығының GeneXpert талдауы шешуші рөл атқарды. Бұл мультидисциплинарлық тәсілдің маңыздылығын дәлелдейді.

Қорытынды. Жүктілік кезінде дамыған плеврит фтизиопульмонологтар мен акушерлерден жоғары клиникалық сақтықты талап етеді. Микробиологиялық зерттеулердің сезімталдығы төмен болған жағдайда, плевра сұйықтығын молекулалық-генетикалық әдіспен тексеру диагнозды уақтылы қоюға және ана мен бала үшін қолайлы перинаталдық нәтижеге қол жеткізуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: туберкулез, плеврит, жүктілік, QuantiFERON, GeneXpert, босану.

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА У БЕРЕМЕННЫХ (клинический случай)

Бищекова Б.Н.¹, Кожабекова Т.А.¹, Али Г.А.¹, Шүкирбаева А.С.¹, Бектас А.Ж.¹, Сайлау Ж.Ж.¹, Уксикбай К.Ж.¹

¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Республика Казахстан

Введение. Туберкулез (ТБ) во время беременности является серьезной проблемой для фтизиатров и акушеров и гинекологов. На этом этапе иммунная адаптация (снижение активности Т-лимфоцитов), направленная на сохранение плода, может привести к активизации или атипичному течению туберкулезного процесса. Хотя плевральный туберкулез является наиболее распространенной формой внелегочного туберкулеза, у беременных его клиническая картина часто неспецифична. Новизна и практическая ценность этой статьи заключается в том, что она показывает способы раннего выявления туберкулезной этиологии плеврита с помощью современных иммунологических (QuantiFERON) и молекулярно-генетических (GeneXpert) методов у беременной женщины без специфических симптомов.

Описание клинического случая. Пациентка Д., 33 года, первая беременность, в срок 37 недель поступила в роддом с жалобами на заложенность носа, сухой кашель, одышку и общую слабость. При первичной клинической оценке пациентке был поставлен диагноз «ОРВИ, трахеобронхит». В ходе углубленного обследования анамнеза установлено, что пациент находилась в тесном контакте с сестрой, больной туберкулезом. При физикальном обследовании температура тела составляла 37,5 °С, сатурация-96%.

Диагностическая оценка. С целью уточнения диагноза было проведено комплексное исследование. Лучевая диагностика: рентгенография грудной клетки и УЗИ выявили левосторонний гидроторакс. Компьютерная томография (КТ) показала картину левостороннего мешковатого плеврита и хронического бронхита. Микробиологическое исследование: результаты бактериоскопического и молекулярно-генетического (GeneXpert) исследования мокроты были отрицательными. Иммунологическая диагностика: основное подозрение на туберкулезный процесс возникло после положительного результата теста на QuantiFERON. Инвазивная диагностика: сделана плевральная пункция и получено 975 мл серозной жидкости. Исследование жидкости методом GeneXpert MTB/RIF выявило ДНК *Mycobacterium tuberculosis*, и диагноз был окончательно доказан.

Тактика лечения и родоразрешения. Решением консилиума пациентке назначена комплексная (антибактериальная, гормональная и отхаркивающая) терапия. В качестве акушерской тактики было выбрано использование метода вакуумной экстракции для индукции родов (окситоцин) на 38 неделе.

Исходы и наблюдение. Родился живой мальчик весом 3822 г, 7-8 баллов по шкале Апгар. После стабилизации состояния матери на третьи сутки после родов ее перевели в Национальный научный центр фтизиопульмонологии (ННЦФ) для получения специфического лечения.

Обсуждение. Это состояние указывает на «замаскированное» течение туберкулезного плеврита во время беременности. Основной диагностической проблемой является отсутствие микобактерий в мокроте и сходство клинических признаков с простым бронхитом. Хотя КТ и УЗИ выявили жидкость в плевре, тест QuantiFERON и анализ плевральной жидкости GeneXpert сыграли решающую роль в уточнении этиологии. Это доказывает важность междисциплинарного подхода.

Заключение. Плеврит, развившийся во время беременности, требует высокой клинической осторожности со стороны фтизиопульмологов и акушеров. При низкой чувствительности микробиологических исследований молекулярно-генетическое исследование плевральной жидкости позволяет своевременно поставить диагноз и добиться благоприятного для матери и ребенка перинатального результата.

Ключевые слова: туберкулез, плеврит, беременность, QuantiFERON, GeneXpert, роды.

DIAGNOSTIC CHALLENGES OF TUBERCULOUS PLEURISY DURING PREGNANCY (a clinical case)

Bishchekova B.N.¹, Kozhabekova T.A.¹, Ali G.A.¹, Shukirbayeva A.S.¹, Bektas A.Zh.¹, Sailau Zh.Zh.¹, Uksikbay K.Zh.¹

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Introduction. Tuberculosis (TB) during pregnancy is a serious problem for phthysiologists, obstetricians, and gynecologists. At this stage, immune adaptation (a decrease in the activity of T-lymphocytes), aimed at preserving the fetus, can lead to an activation or atypical course of the tuberculosis process. Although pleural tuberculosis is the most common form of extrapulmonary tuberculosis, in pregnant women, its clinical picture is often nonspecific. The novelty

and practical value of this article lie in its showing ways to detect the etiology of pleurisy in pregnant women without specific symptoms early using modern immunological (QuantiFERON) and molecular genetic (GeneXpert) methods.

Description of the clinical case. Patient D., 33 years old, first pregnancy, was admitted to the hospital at 37 weeks with complaints of nasal congestion, dry cough, shortness of breath, and general weakness. During the initial clinical evaluation, the patient was diagnosed with acute respiratory viral infections and tracheobronchitis. During an in-depth medical history examination, it was established that the patient was in close contact with a sister with tuberculosis. During the physical examination, body temperature was 37.5 °C oxygen and saturation was 96%.

Diagnostic assessment. To clarify the diagnosis, a comprehensive study was conducted. Radiation diagnosis: chest X-ray and ultrasound revealed a left-sided hydrothorax. Computed tomography (CT) showed a picture of left-sided baggy pleurisy and chronic bronchitis. Microbiological examination: the results of bacterioscopic and molecular genetic (GeneXpert) sputum examination were negative. Immunological diagnosis: the main suspicion of the tuberculosis process arose after a positive test result for QuantiFERON. Invasive diagnosis: a pleural puncture was performed, and 975 ml of serous fluid was obtained. A GeneXpert MTB/RIF examination of the fluid revealed Mycobacterium tuberculosis DNA, and the diagnosis was definitively proven.

Tactics of treatment and delivery. By the decision of the consultation, the patient was prescribed complex (antibacterial, hormonal, and expectorant) therapy. The use of vacuum extraction for labor induction (oxytocin) at 38 weeks was chosen as an obstetric tactic.

Outcomes and observation. A live boy weighing 3822 g, 7-8 points on the Apgar scale, was born. After the stabilization of the mother's condition on the third day after giving birth, she was transferred to the National Scientific Center of Phthisiopulmonology to receive specific treatment.

Discussion. This condition indicates a "disguised" course of tuberculous pleurisy during pregnancy. The main diagnostic problem is the absence of mycobacteria in sputum and the similarity of the clinical signs to those of simple bronchitis. Although CT and ultrasound revealed pleural fluid, the QuantiFERON test and GeneXpert pleural fluid analysis were crucial in clarifying the etiology. This proves the importance of an interdisciplinary approach.

Conclusion. Pleurisy that develops during pregnancy requires high clinical caution on the part of phthisiopulmonologists and midwives. With the low sensitivity of microbiological studies, molecular genetic examination of pleural fluid enables a timely diagnosis and a favorable perinatal outcome for mother and child.

Key words: tuberculosis, pleurisy, pregnancy, QuantiFERON, GeneXpert, childbirth.

Кіріспе. Жүкті әйелдердегі туберкулез (ТБ) қазіргі заманғы фтизиопульмонологиядағы өзекті мәселелердің бірі болып қала береді. Бұл мәселе туберкулездің әлі де өзекті инфекциялық ауру болып қалуымен, өкпеден тыс түрлерінің жиілеуімен және ерте диагностикадағы қиындықтармен байланысты. Жүктілік кезеңінде ұрықты сақтау мақсатында қалыптасатын иммундық бейімделу туберкулезге қарсы иммундық жауаптың тиімділігін төмендетуі мүмкін, соның салдарынан инфекцияның атипиялық немесе жасырын ағымы және аурудың кеш анықталуы байқалады [1,2]. Жүкті әйелдердегі туберкулездің клиникалық көріністері көбіне бейспецификалық сипатта болып, жүктіліктің физиологиялық ағымының немесе жүктілікпен байланысты емес басқа аурулардың белгілері ретінде бағалануы мүмкін, бұл диагностикалық қателіктер мен емдеудің кеш басталу қаупін арттырады [3]. Плевралық туберкулез өкпеден тыс туберкулездің бір түрі болып табылады және көбінесе экссудативті плеврит түрінде көрініс береді. Туберкулездік плевралық экссудат, әдетте, плевра сұйықтығында микобактериялар санының аздығымен

сипатталады, бұл плевра сұйықтығын бактериоскопиялық, культуральды және молекулалық-генетикалық әдістермен зерттеудің диагностикалық құндылығын айтарлықтай төмендетеді [4,6]. Жүкті науқастарда диагностикалық үдеріс сәулелік зерттеу әдістерін қолданудағы шектеулермен және ұрыққа ықтимал қауіптерді ескере отырып, инвазиялық диагностикалық шараларға көрсеткіштерді қатаң бағалау қажеттілігімен күрделене түседі [1,5]. Қазіргі деректер стандартты инвазиясыз диагностикалық әдістердің теріс нәтижелері плевралық экссудаттың туберкулездік этиологиясын толық жоққа шығармайтынын көрсетеді [4,7]. Осыған байланысты фтизиопульмонолог дәрігердің клиникалық тәжірибесінде клиникалық және рентгенологиялық бағалауды, плевра сұйықтығының биохимиялық көрсеткіштерін талдауды және туберкулезге күдік сақталған жағдайда плевра биопсиясын немесе видеоторакоскопияны қамтитын кешенді диагностикалық тәсіл ерекше маңызға ие. Аталған әдістер диагнозды морфологиялық тұрғыдан растаудың ең ақпараттық жолдары ретінде қарастырылады [5,8].

Этикалық аспект. Пациенттен оның клиникалық жағдайын, зертханалық және инструменталды зерттеу нәтижелерін медициналық мақсатта ғылыми басылымда жариялауға жазбаша ақпараттандырылған келісім алынды. Мақалада пациенттің жеке басын анықтайтын деректер (аты-жөні, нақты мекенжайы) көрсетілмеген, барлық ақпарат құпиялылық принциптеріне сәйкес кодталған. Бұл жұмыс клиникалық бақылау болып табылады және стандартты диагностика мен емдеу хаттамалары шеңберінде жүргізілгендіктен, жергілікті этикалық комитеттің арнайы мақұлдауы талап етілмеді.

Клиникалық жағдайдың сипаттамасы.

Наукас Д., 33 жаста, перзентхананың қабылдау бөліміне жүктіліктің 37-аптасында №5 қалалық перзентхананың қабылдау бөліміне жедел жәрдем көлігімен жеткізілді. Түскен кездегі негізгі шағымдары: тыныс алудың қиындауы (ентігу), құрғақ жөтел, мұрынның бітелуі және айқын әлсіздік. Ауру тарихынан белгілі болғандай, бұл белгілер пациентті төрт күн бойы мазалаған, алайда ол өз бетінше ем қабылдамаған. Өмір анамнезінде туберкулезбен ауыратын эпкесімен бір үйде тұратыны анықталды. Объективті қарау кезінде пациенттің жалпы жағдайы интоксикация белгілеріне байланысты орташа ауырлық дәрежесінде деп бағаланды. Дене температурасы 37,5°С-қа дейін көтерілген. Өкпені аускультациялау кезінде тынысының қатқылдығы байқалды, бірақ сырылдар естілмеді, сатурация 96% деңгейінде

болды. Бастапқы кезеңдегі клиникалық көрініс жүкті әйелдерде жиі кездесетін «трахеобронхитпен асқынған ЖРВИ» диагнозын қоюға негіз болды.

Акушерлік статус: Іш шеңбері 105 см. Жатыр түбінің биіктігі 35 см. Ұрықтың болжамды салмағы 3500 ± 200 г. Жатыр пішіні бойлық, овоидты, жүктілік мерзіміне сәйкес. Ұрықтың орналасуы бойлық. Ұрықтың келуі басымен, басы кіші жамбас кіреберісінің үстінде орналасқан. Ұрықтың жүрек соғысы анық, ырғақты, минутына 140–145 рет, кіндік деңгейінен төмен тыңдалады.

Қынаптық зерттеу: Қынап босанбаған әйелге тән. Жатыр мойны артқа қарай ығысқан, ұзындығы 2,5 см, шеткі бөліктері жұмсарған. Сыртқы ернеу 1 саусақ ұшын өткізеді, ішкі ернеу жабық. Ұрық қабығы бүтін. Ұрықтың келуі басымен, басы кіші жамбас кіреберісіне тіреліп тұр. Жамбас мүйісіне қол жетпейді. Кіші жамбас қуысында экзостоздар анықталмайды.

Диагностикалық ізденіс және шешім қабылдау логикасы

Сәулелік диагностика және күдіктің туындауы. Стандартты тексеру барысында жүргізілген кеуде қуысының рентгенографиясы күтпеген нәтиже берді: сол жақ өкпеде гидроторакс анықталды. Бұл жағдай ультрадыбыстық зерттеу (УДЗ) және компьютерлік томография (КТ) арқылы нақтыланды. КТ қорытындысы бойынша сол жақта «қапшықталған плеврит» көрінісі сипатталды.

17.10.2023ж.

Госпитализация, шағымдарды талдау.

ЖРВИ күдігімен ем бастау.

18.10.2023ж.

Рентген, УДЗ, КТ және фтизиатр кеңесі.

Гидроторакс анықталды, ОАРИТ-ке ауыстыру.

19.10.2023ж.

Қақырықты GeneXpert-ке талсыру.

Нәтиже — теріс. Бактериалды терапияны түзету.

20.10.2023ж.

Республикалық деңгейдегі телемедицина.

Пункция жасау және иммунологиялық тест шешімі.

21.10.2023ж.

Шешуші күн: Пункция және QuantiFERON.

Диагноз расталды: Плеврада МБТ ДНҚ-сы табылды.

Диаграмма 1 - Клиникалық жағдайдың даму динамикасы

Оқиғалардың хронологиялық тізбегі

26.10.2023ж. 12 сағ 00 мин жүкті әйелдің белсенді толғақсыз, суы кетті. Жүктіліктің 38 апта 2 күні. Мерзімінен бұрын қағанақ суының жарылуы мен экссудативті плевритті ескере отырып, ҚР ДСМ 26.05.2023ж. №181 «Мерзімінен бұрын қағанақ суының жарылуы» клиникалық хаттамасы бойынша, қолайлы перинаталдық нәтижеге қол жеткізу мақсатында босануды белсенді тактикамен жүргізуге ауыстырылды. «ҚР ДСМ-нің 13.01.2023ж. №177 «Босануды индукциялау» клиникалық хаттамасына және 13.01.2023ж. №177 «Босануды жүргізу» клиникалық хаттамасына сәйкес» 26.10.2023ж. сағат 12:00-ден бастап жүкті әйелдің ақпараттандырылған келісімімен босануды ынталандыру басталды: 5 ХБ окситоцин + 500,0 мл физиологиялық ерітінді көктамыр ішіне, минутына 4 тамшы жылдамдықпен енгізілді.

Босанудың 1 кезеңінде ауырсынуды азайту мақсатында эпидуральды анестезия жасалынды.

26.10.2023ж. 21 сағ 15 мин күшену кезеңін болдырмау үшін вакуум экстракция әдісімен босану жүргізілді. 21 сағ 20 минутта вакуум экстрактордың көмегімен жедел инструменталды босану болды. Жетілген тірі, ер жынысты ұрық, салмағы - 3822гр, бойы – 56 см, Апгар бойынша 7-8 баллмен дүниеге келді. Босанудан кейінгі кезеңде нәрестенің жағдайы қанағаттанарлық деп бағаланды, анасымен бірге бақылауда болды.

29.10.2023ж. пациент спецификалық ем үшін Ұлттық ғылыми фтизиопульмонологиялық орталыққа (ҰҒФО -ға) ауыстырылды.

Лабораторлы-инструменталды зерттеу нәтижелері:

Клинико-зертханалық көрсеткіштердің салыстырмалы кестесі

Кесте 1 - Жалпы қан талдауы (ЖҚТ)

Көрсеткіш	17.10	19.10	20.10	21.10	22.10	23.10	24.10	25.10	26.10	29.10
Гемоглобин (г/л)	96	89	91	93	93	97	98	96	105	90
Лейкоцит ($10^9/л$)	9.4	9.1	9.0	9.2	8.9	7.8	8.4	8.6	8.1	8.9
Эритроцит ($10^{12}/л$)	3.68	3.75	3.54	3.91	3.61	4.12	3.80	4.12	4.02	3.80
Тромбоцит ($10^9/л$)	466	488	426	398	404	409	403	-	346	403
Гематокрит (%)	29.2	29.6	28.3	30.7	28.8	32.3	30.1	32.6	31.9	30.1

1-кестеге сәйкес, науқаста айқын лейкоцитоз байқалмады, лейкоциттер деңгейі қалыпты шекте сақталды ($7,8-9,4 \times 10^9/л$). Сонымен қатар тромбоциттер санының $488 \times 10^9/л$ дейін жоғарылауы

реактивті тромбоцитоз ретінде бағаланып, қабыну процесінің белсенділігімен байланысты болуы мүмкін. Гемоглобин деңгейі $89-105$ г/л аралығында, бұл жүктілік кезіндегі анемияға сәйкес келеді.

Кесте 2 - Биохимиялық қан талдауы (БХТ)

Көрсеткіш	17.10	19.10	20.10	21.10	22.10	23.10	24.10	26.10
СРБ нг/мл	-	56	54	46	46	38	32	24
Жалпы белок (г/л)	61	56	50	58	59	62	65	69
АЛТ (Ед/л)	18	19.2	20.8	28.8	26.4	24.2	25.0	26.6
АСТ (Ед/л)	17.3	22.0	29.5	38.0	34.6	29.6	32.4	39.5
Креатинин ммоль/л	89	78	82	79	75	75	80	81

№2 Кесте бойынша қабыну белгісі С-реактивті белок жоғарылауы (56 нг/мл) және жалпы белок бастапқыда төмендеуімен (50г/л) байқалады. Жалпы зәр талдауы мен коагулограмма динамикада ауытқусыз болды.

Басқа инструменталды зерттеулер мен дәрігер консультациялары

Ұрық тамырларының УДЗГ 18.10.2023ж.: Қорытынды: Ұрық-плацентарлық қан ағымының 1Б дәрежелі бұзылысы. Жатыр-плацентарлық қан ағымы — бұзылыссыз.

Эхокардиография 18.10.2023ж.: Қорытынды: Қолқа кеңеймеген. Жүрек қуыстары кеңеймеген. Миокардтың жиырылу қабілеті қанағаттанарлық. Қақпақшалар зақымдалмаған (интактты). Жергілікті жиырылу бұзылыстары анықталған жоқ. Экссудативті перикардитке тән деректер анықталған жоқ. Экссудативті плевриттің эхобелгілері анықталды.

Фтизиатр кеңесі 18.10.2023ж.: Диагноз: Сол жақ экссудативті плеврит белгісіз этиологиямен. Зерттеу жоспары: қақырықты талдау – МТВ Хpert МТВ/Rif, Сол жақ плевра қуысының УДЗ.

Кардиолог кеңесі 18.10.2023ж.: Диагноз: Синусты тахикардия. Ұсыныстар: Психоэмоциялық жүктемелерден, ұйқының жетіспеуінен, қозу, стресс және эмоционалды кернеуден аулақ болу. Ұйқы мен күн тәртібін сақтау. Плевра қуыстарын УДЗ арқылы бақылау.

Терапевт кеңесі 18.10.2023ж.: Диагноз: Жедел бронхит – өршу сатысында. ТЖ – 0–1 дәрежелі. Жеңіл дәрежелі темір тапшылығы анемиясы. Ұсынылған ем: ампициллин 1000 мг мөлшерінде тәулігіне 4 рет 3 күн бойы және амброксол 15 мг мөлшерінде тәулігіне 3 рет 5 күн бойы тағайындалды.

Фтизиатр кеңесі 19.10.2023ж.: Диагноз: Сол жақ экссудативті плеврит белгісіз этиологиямен. ТЖ 0 (дем алуы қалыпты). Өкпеде активті туберкулез белгілері анықталған жоқ. Ұсыныстар: Келесі 2 апта ішінде диагностикалық талдау/қадағалау жүргізу. Қайталап рентген жасау. Бронхоскопиялық тексеру. Ұсынылған ем: дексаметазон 8 мг, цефтриаксон және клексан 0,4 мг теріасты енгізу қосылды.

Терапевт кеңесі 19.10.2023ж.: Диагноз: Жедел бронхит. Экссудативті плеврит белгісіз этиологиямен. Жеңіл дәрежелі темір тапшылығы анемиясы.

Плевра және плевра қуысының УДЗ 20.10.2023ж.: Қорытынды: Сол жақты гидроторакс.

Ұрық тамырларының УДЗГ 20.10.2023ж.: Қорытынды: Ұрық-плацентарлық қан ағымының 1Б дәрежелі бұзылысы анықталған. Жатыр-плацентарлық қан ағымы сақталған.

Онколог кеңесі 20.10.2023ж.: Диагноз: Сол жақ экссудативті плеврит белгісіз этиологиямен. Туберкулезді плеврит? Мезотелиома? Ұсыныстар: Плевра сұйықтығының онкоцитологиялық зерттеуі. Торакальды онкохирургпен кеңес.

20.10.2023ж. Консилиум қорытындысы: Жүктілікті әрі қарай жүргізу тактикасын, босандыру әдісі мен мерзімін анықтау мақсатында телемедицинаны ұйымдастыру. ТМЦ (телемедициналық консультация) өткізуге өтінім жасау. Критикалық карта дайындау.

21.10.2023ж. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Жедел медициналық көмекті үйлестіру ұлттық орталығы мамандарының онлайн-конференциясы өткізілді. Емдеу тактикасы бойынша келісімге келінді. Қосымша тексерулер жүргізу ұсынылды: Плевра сұйықтығын зерттеу (микроскопия, екіншілік микрофлора, онкоцитология); Тағайындалған зерттеулер: Қалқанша безінің ультрадыбыстық зерттеуі; Қалқанша безі гормондарына талдау; Жүйелік аурулардың маркерлерін зерттеу; Перинаталдық инфекцияларға ПЦР-зерттеу; Онкоторакалды хирургтың консультациясы. Жан сақтау бөлімінде эмпирикалық антибактериальды терапияны жалғастыру, меропенем 1 г. x 3 рет тәулігіне в/і, тамшылатып 3 сағаттық инфузия түрінде. Азитромицин 500 мг мөлшерінде тәулігіне 2 рет тағайындалды. Азитромицин қолданғаннан кейін зертханалық көрсеткіштерде оң динамика байқалып, пациенттің жалпы жағдайында ішінара жақсарулар тіркелді. Дегенмен, азитромицин толық клиникалық сауығуды қамтамасыз етпеді, бірақ зертханалық

параметрлердің тұрақтануына және жалпы жағдайдың жақсаруына ықпал етті.

Эхокардиография 21.10.2023ж.: Қорытынды: Қолқа қабырғалары мен қақпақшалар өзгерген жоқ. Жүрек қуыстары кеңеймеген. Гипокинез аймақтары анықталған жоқ. Сол жақ қарыншаның жиырылу функциясы қалыпты (Симпсон бойынша ФВ – 67%). Оң жақ қарынша қалыпты (TAPSE – 2,7 см). Өкпе гипертензиясына тән белгілер анықталған жоқ, СДЛА – 17 мм сынап бағанасы. Перикард қалыпты, ерекшеліктер жоқ. Доплер: Митрал қақпақшасынан регургитация 0–1 дәрежелі.

Фтизиохирургтың қарауы 21.10.2023ж.: Сол жақ плевра қуысына пункция жасалды. Нәтижесінде 975 мл серозды сұйықтық алынды. Алынған сұйықтық онкоцитологиялық, цитологиялық зерттеуге, ЛДГ анықтауға және екіншілік микрофлораға талдауға жіберілді. Алынған нәтиже: плевра сұйықтығының нақты құрамы: түсі сабан-сары, мөлдірлігі лайлы, меншікті салмағы 1022, Ривальта сынамасы оң (+), ақуыз мөлшері 52 г/л, глюкоза 2,8 ммоль/л, лимфоциттер 88%, мезотелий жасушалары 1%, эритроциттер 2-3 көру аймағында, аденозиндезаминаза (АДА) 58 Б/л. Қорытынды: алынған мәліметтер плевра қуысында қатерлі ісік белгілері жоқ және туберкулез инфекциясының лабораториялық анықталуы болды.

Дифференциалды диагностика және клиникалық негіздеме

Жүктілік кезіндегі плевра қуысына сұйықтық жиналу этиологиясын анықтау мультидисциплинарлық ізденісті талап етті. Бастапқы кезеңде қарастырылған нұсқалар: дәлелдер мен қарсы дәлелдер.

ЖРВИ және бактериалды пневмония: аурудың жедел басталуы, дене температурасының фебрильді деңгейге дейін көтерілуі, құрғақ жөтел және мұрын бітелуі жоғары және төменгі тыныс жолдарының инфекциясын болжауымызға себеп болды. Ал, кеуде қуысының рентгенографиясында өкпе тінінде инфильтраттың болмауы және кең спектрлі антибактериалды терапияға (ампициллин, меропенем) клиникалық-рентгенологиялық жауаптың жоқтығы, нейтрофильді

лейкоцитоздың айқын болмауы бұл нұсқаны негізгі диагноз ретінде жоққа шығарды.

Жүктілік асқынулары (Преэклампсия) және жүрек жеткіліксіздігі: еңтігу және үшінші триместрдегі гидроторакс көбіне гестоз немесе жүрекке түсетін жүктеменің артуынан туындайтын транссудат ретінде қарастырылады. Ал, артериялық қысымның тұрақтылығы (110/70 мм с.б.), зәрде ақуыздың жоқтығы және ЭхоКГ кезінде жүрек функциясының сақталуы (ФВ 67%) бұл патологияларды тізімнен шығарды.

Онкологиялық процесс (Плевра мезотелиомасы): КТ зерттеуіндегі плевраның қалыңдауы және плевра қуысына экссудативті сұйықтық жиналуы. Қарсы дәлелдер: Плевра сұйықтығының цитологиялық талдауында атипті жасушалардың табылмауы.

Диагностикалық ізденісті туберкулез бағытына бұруға келесі нәтижелер себеп болды:

1 эпидемиологиялық анамнез: туберкулездің белсенді түрімен ауыратын отбасы мүшесі - әпкесімен ұзақ уақыт тығыз байланыста болуы.

2 иммунологиялық тест: QuantiFERON сынамасының оң нәтижесі (интерферон-гамма деңгейінің жоғары болуы) организмде ТБ инфекциясының бар екенін спецификалық деңгейде растады.

3 экссудаттың сипаты: плевра сұйықтығындағы ақуыздың жоғары деңгейі және лимфоцитарлы цитоз ТБ плевритіне тән классикалық көрініс берді.

Верификация плевра сұйықтығына негізделді. Өкпе тінінде инфильтрацияның болмауына байланысты қақырық анализі (GeneXpert және микроскопия) теріс нәтиже берді. Бұл туберкулезді плевритке тән құбылыс. Жүктіліктің 37-аптасында диагностикалық торакоскопия немесе плевра биопсиясын жасау ана мен ұрық үшін жоғары тәуекел туғызды. Сондықтан плевра сұйықтығының ПЦР-диагностикасы ең қауіпсіз және ең ақпаратты әдіс ретінде таңдалды.

Осылайша, дифференциалды диагностика кезең-кезеңімен ЖРВИ-ден онкологияға, содан кейін спецификалық туберкулездік процеске ауысты. Плевра сұйықтығының

молекулалық-генетикалық талдауы — жүктілік жағдайында диагнозды инвазивті верификациялаудың жалғыз сенімді әдісі болды.

Талқылау. Ұсынылған клиникалық жағдайда плеврит жүктіліктің үшінші триместрінде дамыған және бастапқыда жедел респираторлы вирусты инфекциямен, бронхитпен дифференциалды диагностика жүргізуді талап етті. Өйткені клиникалық көріністер (ентігу, кеуде ауыруы, субфебрилитет) жүктіліктің физиологиялық өзгерістері ретінде жасырылуы мүмкін [9]. Клиникалық бақылауларда симптомдардың бейспецификалық болуына және онкологиялық қырағылықтың төмендігіне байланысты диагноз қоюдың жиі кешіктірілетіні атап өтіледі [10].

Ұқсас асқынулар туберкулездің өкпеден тыс түрлерінде де сипатталады, мысалы, перитонеальді туберкулез, мұнда симптомдар ұзақ уақыт бойы жүктіліктің көрінісі ретінде түсіндіріледі, бұл кеш диагнозға әкеледі. Бұл жағдайда диагнозды тексерудің негізгі әдісі морфологиялық зерттеу (биопсия) болып қала береді.

Туберкулезді плеврит диагностикасындағы негізгі қиындықтардың бірі — микобактериялардың плевра сұйықтығында сирек анықталуы. Әдеби деректерге сәйкес, туберкулезді плеврит кезінде плевра экссудатынан *Mycobacterium tuberculosis*-ті бактериоскопиялық немесе

бактериологиялық әдіспен анықтау жиілігі төмен. Біздің клиникалық жағдайда да қақырықтың GeneXpert MTB/RIF зерттеуі теріс нәтиже көрсетті. Алайда науқастың анамнезінде туберкулезбен ауырған науқаспен тығыз қарым-қатынастың болуы және QuantiFERON сынамасының оң нәтижесі туберкулезді этиологияға күдікті күшейтті. QuantiFERON тесті иммунологиялық жауапты анықтауда маңызды әдіс болып табылады.

Клиникалық жағдайдың тағы бір ерекшелігі — жүктіліктің мерзіміне байланысты акушерлік тактиканы дұрыс таңдау қажеттілігі. Ана жағдайының салыстырмалы тұрақтануы және ұрықтың жетілуі босануды белсенді тактикамен жүргізуге мүмкіндік берді. Вакуум-экстракция әдісін қолдану күшену кезеңін қысқартып, ана ағзасына түсетін қосымша жүктемені азайтты.

Қорытынды. Жүктілік кезіндегі плевралық туберкулез клиникалық және диагностикалық тұрғыдан күрделі ауру түрі болып табылады және диагнозды дер кезінде қою мен спецификалық емді уақтылы бастау үшін фтизиопульмонолог дәрігерден жоғары клиникалық сақтықты, акушер-гинекологтармен және басқа да бейінді мамандармен тығыз бірлескен жұмысты, сондай-ақ науқастарды тексерудің жекелендірілген тәсілін талап етеді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- Hui SYA, Lao TT. Жүктілік кезіндегі туберкулез. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2022;83:47–58. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.07.006. (ағылшын тілінде)
- Starshinova AA, Pavlova MV, Dovgalyuk IF, et al. COVID-19-дан кейінгі жүкті әйелдердегі туберкулез: алдын алу, диагностикалау және емдеу ерекшеліктері. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(16):5681. DOI: 10.3390/jcm14165681. (ағылшын тілінде)
- Simpson C, Hilderbrand K, Madikizela M, et al. Таралу деңгейі жоғары жағдайларда жүктілік кезіндегі және босанғаннан кейінгі кезеңдегі туберкулездің клиникалық көріністері мен анықталуы. *PLoS Global Public Health*. 2023;3:e0002222. DOI: 10.1371/journal.pgph.0002222. (ағылшын тілінде)
- Lo Cascio CM, Ciancio N, Falcone M, et al. Туберкулезді плеврит диагностикасы: шолу. *Respiratory Medicine*. 2021;187:106607. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106607. (ағылшын тілінде)
- Rakanovic D, Jovanovic M, Vukovic B, et al. Туберкулезбен ауыратын жүкті пациентте видео-көмекші торақоскопиялық хирургия (VATS): клиникалық жағдай. *Cureus*. 2024;16(9):e67933. DOI: 10.7759/cureus.67933. (ағылшын тілінде)
- Aggarwal AN, Agarwal R, Gupta D, et al. Туберкулезді плеврит диагностикалау үшін Xpert MTB/RIF Ultra-ның Xpert MTB/RIF-ке қарсы тиімділігі: жүйелі шолу және мета-талдау. *PLoS One*. 2022;17(6):e0268483. DOI: 10.1371/journal.pone.0268483. (ағылшын тілінде)
- Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, et al. Туберкулезді плеврит диагностикалауға арналған плевра сұйықтығының интерлейкиндері: жүйелі шолу және мета-талдау. *Cytokine*. 2022;158:156019. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156019. (ағылшын тілінде)

- 8 Yang C, Zhang L, Li S, et al. Туберкулезді плеврит кезіндегі плевра сұйықтығындағы аденозиндезаминаза белсенділігінің диагностикалық тиімділігі. BMC Pulmonary Medicine. 2025;25:112. DOI: 10.1186/s12890-025-03947-9. (ағылшын тілінде)
- 9 Tahaineh S, Mughli RA, Seetan K, Alriyalat S, Agahi D. Ен туберкулезіне байланысты орхиэктомиядан кейінгі туберкулезді перитонит: жағдай туралы есеп және әдебиеттерге шолу. Radiol Case Rep. 2023;18(3):1084-1087. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.12.011. (ағылшын тілінде)
- 10 Lahbabi M, Brini J, Massaoudi K. Жүктілік кезіндегі туберкулезді перитонит: клиникалық жағдай. J Med Case Rep. 2014;8:3. DOI: 10.1186/1752-1947-8-3. (ағылшын тілінде)

REFERENCES

- 1 Hui S.Y.A., Lao T.T. Tuberculosis in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2022;83:47–58. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.07.006.
- 2 Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgalyuk I.F., et al. Tuberculosis in pregnant women after COVID-19: features of prevention, diagnosis, and treatment. Journal of Clinical Medicine. 2025;14(16):5681. DOI: 10.3390/jcm14165681.
- 3 Simpson C., Hilderbrand K., Madikizela M., et al. Clinical presentation and detection of tuberculosis during pregnancy and postpartum in a high-burden setting. PLoS Global Public Health. 2023;3:e0002222. DOI: 10.1371/journal.pgph.0002222.
- 4 Lo Cascio C.M., Ciancio N., Falcone M., et al. Diagnosis of tuberculous pleural effusions: a review. Respiratory Medicine. 2021;187:106607. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106607.
- 5 Rakanovic D., Jovanovic M., Vukovic B., et al. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in pregnant patient with tuberculosis: a case report. Cureus. 2024;16(9):e67933. DOI: 10.7759/cureus.67933.
- 6 Aggarwal A.N., Agarwal R., Gupta D., et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous pleural effusion: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022;17(6):e0268483. DOI: 10.1371/journal.pone.0268483.
- 7 Aggarwal A.N., Agarwal R., Sehgal I.S., et al. Pleural fluid interleukins for diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. Cytokine. 2022;158:156019. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156019.
- 8 Yang C., Zhang L., Li S., et al. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid in tuberculous pleural effusion. BMC Pulmonary Medicine. 2025;25:112. DOI: 10.1186/s12890-025-03947-9.
- 9 Tahaineh S, Mughli RA, Seetan K, Alriyalat S, Agahi D. Tuberculous peritonitis post orchietomy for testicular tuberculosis; a case report and literature review. Radiol Case Rep. 2023 Jan 6;18(3):1084-1087. doi: 10.1016/j.radcr.2022.12.011. PMID: 36684640; PMCID: PMC9849869.
- 10 Lahbabi M, Brini J, Massaoudi K. Tuberculous peritonitis in pregnancy: a case report. J Med Case Rep. 2014;8:3. doi:10.1186/1752-1947-8-3.

Авторлардың қосқан үлесі:

Тұжырымдаманы әзірлеу – Бищекова Б.Н.
 Орындау – Бищекова Б.Н., Кожобекова Т.А.
 Нәтижелерді өңдеу – Али Г.А., Шүкірбаева А.С.
 Нәтижелерді ғылыми тапдау – Бектас А.Ж., Сайлау Ж.Ж., Уксикбай К.Ж.
 Мақаланы жазу – Бищекова Б.Н., Бектас А.Ж., Сайлау Ж.Ж., Уксикбай К.Ж.

Мүдделер қактығысы – жарияланбаған.

Бұл материал бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарда жариялау үшін қарауда емес. Бұл жұмысты жүргізу кезінде ұйымдар мен медициналық өкілдіктер қаржыландырылмады.

Қаржыландыру – жүргізілмеді.

Вклад авторов:

Разработка концепции – Бищекова Б.Н.
 Исполнение – Бищекова Б.Н., Кожобекова Т.А.
 Обработка результатов – Али Г.А., Шүкірбаева А.С.
 Научная интерпретация результатов – Бектас А.Ж., Сайлау Ж.Ж., Уксикбай К.Ж.
 Написание статьи – Бищекова Б.Н., Бектас А.Ж., Сайлау Ж.Ж., Уксикбай К.Ж.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Author Contributions:

Conceptualization – Bishkekova B.N.
 Methodology and implementation – Bishkekova B.N., Kozhabekova T.A.
 Data analysis – Ali G.A., Shukirbaeva A.S.
 Scientific interpretation of results – Bektas A.Zh., Sailau Zh. Zh., Uksibay K.Zh.
 Manuscript writing – Bishkekova B.N., Bektas A.Zh., Sailau Zh. Zh., Uksibay K.Zh.

Conflict of Interest – The authors declare no conflict of interest.

This manuscript has not been previously published, is not under consideration by any other journals, and has not been submitted for publication elsewhere. No funding from external organizations or medical companies was received during the conduct of this study.

Funding – None

Авторлар туралы мәлімет:

Бищекова Балзира Нагашыбаевна – акушерия және гинекология кафедрасының профессоры, медицина ғылымдарының кандидаты, КеАҰ «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Тел.: +7 777 237 33 21

E-mail: b_balzira@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2655-598X>

Кожабекова Тамара Аудановна - акушерия және гинекология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, медицина ғылымдарының кандидаты, КеАҰ «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Тел.: +7 777 160 5948

E-mail: t_kozhabekova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9479-3678>

Али Гүлім Алиевна - акушерия және гинекология кафедрасының ассистенті, КеАҰ «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Тел.: +7 700 391 7724

E-mail: gulima2018@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-2170>

Шүкірбаева Айгерім Сапаровна - акушерия және гинекология кафедрасының ассистенті, КеАҰ «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Тел.: +7 747 848 19 38

E-mail: aikerim.almuratova19@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4413-6753>

Бектас Арайлым Жарқынбайқызы – акушерия-гинекология мамандығы бойынша 2 жыл резиденті, «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Тел.: +7 747 713 34 22

E-mail: arailym.bektas@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6214-3832>

Сайлау Жұлдызай Жүсіпбекқызы – акушерия-гинекология мамандығы бойынша 2 жыл резиденті, «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Тел.: +7 705 847 32 99

E-mail: sailaujulduzai@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9042-4812>

Уксикбай Құндызай Жүнісбекқызы – акушерия-гинекология мамандығы бойынша 2 жыл резиденті, «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Тел.: +7 702 853 56 77

E-mail: kundiz.001@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3538-2294>

Информация об авторах:

Бищекова Балзира Нагашыбаевна — профессор кафедры акушерства и гинекологии, кандидат медицинских наук, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Тел.: +7 777 237 33 21

E-mail: b_balzira@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2655-598X>

Кожабекова Тамара Аудановна — ассоциированный профессор кафедры акушерства и гинекологии, кандидат медицинских наук, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Тел.: +7 777 160 5948

E-mail: t_kozhabekova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9479-3678>

Али Гүлім Алиевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Тел.: +7 700 391 7724

E-mail: gulima2018@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-2170>

Шүкирбаева Айгерим Сапаровна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7 747 848 19 38

E-mail: aikerim.almuratova19@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4413-6753>

Бектас Арайлым Жаркынбайқызы — резидент 2-го года обучения по специальности «акушерство и гинекология», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Тел.: +7 747 713 34 22

E-mail: arailym.bektas@mail.ru

ORSID: <https://orcid.org/0009-0003-6214-3832>

Сайлау Жұлдызай Жусипбекқызы — резидент 2-го года обучения по специальности «акушерство и гинекология», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Тел.: +7 705 847 32 99

E-mail: sailaujulduzai@gmail.com

ORSID: <https://orcid.org/0009-0005-9042-4812>

Уксикбай Кундызай Жунисбекқызы — резидент 2-го года обучения по специальности «акушерство и гинекология», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Тел.: +7 702 853 56 77

E-mail: kundiz.001@mail.ru

ORSID: <https://orcid.org/0009-0001-3538-2294>

Author's information:

Bishchekova Balzira Nagashybayevna — Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Candidate of Medical Sciences, JSC “Asfendiyarov Kazakh National Medical University,” Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 777 237 33 21

E-mail: b_balzira@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2655-598X>

Kozhabekova Tamara Audanovna — Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Candidate of Medical Sciences, JSC “Asfendiyarov Kazakh National Medical University,” Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 777 160 59 48

E-mail: t_kozhabekova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9479-3678>

Ali Gulim Alievna — Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, JSC “Asfendiyarov Kazakh National Medical University,” Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 700 391 77 24

E-mail: gulima2018@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-2170>

Shukirbayeva Aigerim Saparovna — Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, JSC “Asfendiyarov Kazakh National Medical University,” Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 747 848 19 38

E-mail: aikerim.almuratova19@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4413-6753>

Bektas Arailym Zharkynbaikyzy – 2nd year resident of the specialization of Obstetrics and Gynecology, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty c., the Republic of Kazakhstan

Tel.: +7 747 713 34 22

E-mail: arailym.bektas@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6214-3832>

Sailau Zhuldyzay Zhusipbekkyzy - 2nd year resident of the specialization of Obstetrics and Gynecology, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty c., the Republic of Kazakhstan

Tel.: +7 705 847 32 99

E-mail: sailaujulduzai@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9042-4812>

Uxikbay Kundyzyay Zhunisbekkyzy - 2nd year resident of the specialization of Obstetrics and Gynecology, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty c., the Republic of Kazakhstan

Tel.: +7 702 853 56 77

E-mail: kundiz.001@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3538-2294>

ӨКПЕНІҢ ИНТЕРСТИЦИАЛДЫ АУРУЛАРЫНЫҢ ҚОЛАЙСЫЗ АҒЫМЫНЫҢ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ МЕН ПРЕДИКТОРЛАРЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Жәділ А.Д.^{1,2}, Касенова С.Л.¹, Винников Д.В.³, Авдеев С.Н.⁴,
Тулеутаев Р.М.¹, Кайбуллаева Д.А.¹, Калыкова М.Б.¹

¹ «Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан

² С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

³ Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

⁴ И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университеті
(Сеченов университеті),

Мәскеу, Ресей Федерациясы

Кіріспе. Өкпенің интерстициальды аурулары (ӨИА) өкпе паренхимасының қабынуымен және/немесе фиброзымен сипатталатын гетерогенді аурулар тобы болып табылады және жиі үдемелі тыныс жеткіліксіздігіне әкеледі. Пациенттердің едәуір бөлігінде қолайсыз болжаммен байланысты үдемелі фиброздаушы фенотип қалыптасады.

Мақсаты. Өкпенің интерстициальды ауруларының прогрессиясына әсер ететін қауіп факторлары мен қолайсыз ағымының предикторлары туралы заманауи деректерді талдау.

Материалдар мен әдістер. Жұмыс нарративті әдеби шолу ретінде орындалды. Жарияланымдарды іздеу PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library және Google Scholar дерекқорларында негізінен 2015-2025 жылдар аралығында жүргізілді. Іздеу барысында өкпенің интерстициальды аурулары, үдемелі өкпе фиброзы, қауіп факторлары, функционалдық, радиологиялық және зертханалық предикторлар бойынша орыс және ағылшын тілдеріндегі түйінді сөздер қолданылды. Шолуға 50 дереккөз енгізілді: жүйелі шолулар, мета-талдаулар, когорттық зерттеулер, регистрлік деректер, клиникалық ұсынымдар және сараптамалық консенсустар.

Нәтижелері. ӨИА прогрессиясының ең маңызды және қайта жаңғыртылатын предикторларына өкпенің мәжбүрлі тіршілік сыйымдылығының (ФЖЕЛ) төмендеуі, өкпенің көміртеқ монооксиді бойынша диффузиялық қабілетінің (DLCO) төмендеуі, жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томография (ЖАКТ) деректері бойынша фиброздық өзгерістердің үдеуі, тракциялық бронхоэктаздардың, «ұялы өкпенің» және әдеттегі интерстициальды пневмония паттернінің болуы жатады. Қосымша болжамдық мәнге клиникалық нашарлау, еңтігудің күшеюі, физикалық жүктеме кезіндегі десатурация, алты минуттық жүру тесті қашықтығының қысқаруы, егде жас, темекі шегу, сондай-ақ кәсіби, тұрмыстық және экологиялық ингаляциялық әсерлер ие. Зертханалық және молекулалық маркерлер қауіп-қатерді бағалауды толықтыра алады, алайда олардың көпшілігі күнделікті клиникалық тәжірибеде дербес қолдану үшін жеткілікті стандартталмаған.

Талқылау. ӨИА-ның қолайсыз ағымы бір ғана оқшауланған фактормен емес, функционалдық, радиологиялық, клиникалық, экспозициялық және зертханалық параметрлердің жиынтық әсерімен анықталады. Идиопатиялық өкпе фиброзында өкпе функциясының төмендеуі және әдеттегі интерстициальды пневмония паттернінің болуы көбіне қайтымсыз фиброздануды көрсетеді және нашар болжаммен байланысты. Дәнекер тіннің жүйелі ауруларымен байланысты ӨИА кезінде осы көрсеткіштердің түсіндірмесі өзгермелі болуы мүмкін, себебі ауру ағымы жүйелі қабыну процесінің белсенділігіне және емге жауапқа тәуелді.

Қорытынды. ӨИА прогрессиясын ерте кезеңде анықтау үшін көпфакторлы қауіп стратификациясы қажет. Пациенттерді практикалық бақылауға ФЖЕЛ, DLCO, клиникалық симптомдар, физикалық жүктемеге төзімділік, жүктеме кезіндегі десатурация және ЖАКТ бойынша фиброз белгілерін динамикалық бағалау енгізілуі тиіс. Кәсіби, тұрмыстық және экологиялық анамнезді толық жинау маңызды. Функционалдық, радиологиялық, клиникалық, экспозициялық және зертханалық параметрлерді біріктіретін болжамдық модельдерді әзірлеу және валидациялау перспективалы бағыт болып табылады.

Түйінді сөздер: өкпенің интерстициальды аурулары; үдемелі өкпе фиброзы; қауіп факторлары; өкпенің мәжбүрлі тіршілік сыйымдылығы; жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томография.

RISK FACTORS AND PREDICTORS OF ADVERSE COURSE OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES: A LITERATURE REVIEW

Zhadil A.D. ^{1,2}, Kassenova S.L. ¹, Vinnikov D.V. ³, Avdeev S.N. ⁴,
Tuleutayev R.M. ¹, Kaibullaeva D.A. ¹, Kalykova M.B. ¹

¹ Research Institute of Cardiology and Internal Diseases JSC, Almaty, Kazakhstan

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

³ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Introduction. Interstitial lung diseases (ILDs) are a heterogeneous group of disorders characterized by inflammation and/or fibrosis of the lung parenchyma and frequently leading to progressive respiratory failure. A substantial proportion of patients develop a progressive fibrosing phenotype associated with an unfavorable prognosis.

Objective. To analyze current evidence on risk factors for progression and predictors of adverse outcomes in interstitial lung diseases.

Materials and methods. This study was conducted as a narrative literature review. The literature search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Google Scholar, predominantly covering 2015-2025, using Russian- and English-language keywords related to interstitial lung diseases, progressive pulmonary fibrosis, risk factors, and functional, radiological, and laboratory predictors. A total of 50 sources were included, comprising systematic reviews, meta-analyses, cohort studies, registry data, clinical guidelines, and expert consensus statements.

Results. The most clinically significant and reproducible predictors of ILD progression are a decline in forced vital capacity (FVC), a decrease in diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO), progression of fibrotic changes on high-resolution computed tomography (HRCT), and the presence of traction bronchiectasis, honeycombing, and a usual interstitial pneumonia pattern. Additional prognostic value is associated with clinical deterioration, increasing dyspnea, exercise-induced desaturation, reduced six-minute walk distance, older age, smoking, and occupational, domestic, and environmental inhalational exposures. Laboratory and molecular markers may complement risk assessment; however, most of them are not yet sufficiently standardized for independent use in routine clinical practice.

Discussion. The adverse course of ILDs is determined not by a single isolated factor but by the combined influence of functional, radiological, clinical, exposure-related, and laboratory parameters. In idiopathic pulmonary fibrosis, decline in lung function and the presence of a usual interstitial pneumonia pattern more often reflect irreversible fibrosis and are associated with a poorer prognosis. In connective tissue disease-associated ILDs, the same parameters may have a more variable interpretation because the disease course depends on the activity of systemic inflammation and response to therapy.

Conclusion. ILD progression requires early risk stratification based on a multifactorial approach. Routine follow-up should include dynamic assessment of FVC, DLCO, clinical symptoms, exercise tolerance, exercise-induced desaturation, and HRCT signs of fibrosis. Detailed assessment of occupational, domestic, and environmental exposure history is also important. Development and validation of prognostic models integrating functional, radiological, clinical, exposure-related, and laboratory parameters represent a promising direction for individualized risk assessment in ILDs.

Keywords: interstitial lung diseases; progressive pulmonary fibrosis; risk factors; forced vital capacity; high-resolution computed tomography.

Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу хронических диффузных заболеваний легочной ткани, характеризующихся воспалительными и фиброзными изменениями альвеолярного интерстиция легких. Эти процессы приводят к нарушению газообмена, снижению легочной функции и прогрессирующей дыхательной недостаточности [1–4]. ИЗЛ отличаются сложностью диагностики и склонностью к быстрому прогрессированию, что в совокупности формирует неблагоприятный

прогноз для пациентов. В последние годы ИЗЛ рассматриваются как одна из значимых причин хронической дыхательной недостаточности, которая отличается быстро прогрессирующим течением, а также инвалидизации и преждевременной смертности, особенно в пожилых возрастных группах [1,4].

Согласно данным опубликованных обзоров, распространенность и заболеваемость ИЗЛ существенно варьируют между регионами мира, что обусловлено как различиями в воздействии факторов риска, так и неоднородностью диагностических подходов [3,4]. В последние годы особое

внимание уделяется фенотипу прогрессирующего течения ИЗЛ, характеризующемуся нарастанием фиброзных изменений, ухудшением клинических и функциональных показателей и неблагоприятным прогнозом независимо от исходной нозологической формы [1,5,6].

Однако, несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза ИЗЛ, остаются недостаточно изученными факторы, определяющие индивидуальный риск прогрессирования заболевания. Продолжается поиск предикторов неблагоприятного течения фибротического процесса. Полиэтиологический характер ИЗЛ затрудняет оценку вклада отдельных факторов в формирование прогрессирующего фенотипа.

Современные данные указывают, что скорость снижения легочной функции по данным спирометрии, включая форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), является одним из маркеров прогрессирования и прогноза при различных фенотипах ИЗЛ [1,7]. Определены признаки неблагоприятного течения, включая снижение ФЖЕЛ и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), прогрессирование фиброзных изменений по данным высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ), наличие паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), пожилой возраст, курение и профессиональные ингаляционные воздействия. Вместе с тем опубликованные данные остаются неоднородными: используются различные критерии прогрессирования, различается продолжительность наблюдения, а предикторы нередко анализируются отдельно в рамках конкретных нозологических форм. Остается недостаточно ясным, какие факторы риска имеют прогностическое значение для разных вариантов ИЗЛ, а какие являются нозология-специфичными и зависят от патогенеза заболевания, радиологического

паттерна и активности воспалительного процесса.

Большинство опубликованных работ рассматривают отдельные нозологические формы ИЗЛ, отдельные группы факторов риска или терапевтические подходы, тогда как сравнительная значимость функциональных, радиологических, клинических, экспозиционных и лабораторных предикторов в единой системе стратификации риска представлена ограниченно. Особую сложность представляет сопоставление идиопатического легочного фиброза и ИЗЛ, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани [8–12], поскольку при этих состояниях одни и те же показатели могут иметь различную прогностическую интерпретацию.

Дополнительная актуальность настоящего обзора связана с ограниченностью данных по Казахстану и Центральной Азии, где влияние профессиональных, экологических и ингаляционных воздействий на формирование прогрессирующего фенотипа ИЗЛ остается недостаточно изученным. Для региона с высокой долей промышленных, горнодобывающих и экологически неблагоприятных территорий оценка экспозиционных факторов может иметь особое значение при ранней идентификации пациентов высокого риска [13–19].

Научная новизна настоящего обзора заключается в интегративном подходе к оценке предикторов неблагоприятного течения ИЗЛ. В отличие от ранее опубликованных обзоров, настоящая работа направлена на сопоставление идиопатического легочного фиброза и системно-ассоциированных ИЗЛ, выделение специфичных факторов риска. Такой подход может служить основой для разработки многофакторной прогностической модели ранней стратификации риска прогрессирования ИЗЛ, так же комплексная оценка этих параметров рассматривается как перспективное направление оптимизации терапевтических стратегий.

Целью нашего обзора является анализ современных данных о факторах риска прогрессирования и предикторах

неблагоприятного течения интерстициальных заболеваний легких.

Материалы и методы

Настоящая работа выполнена как нарративный обзор научной литературы, направленный на анализ современных данных о факторах риска прогрессирования и предикторах неблагоприятного течения интерстициальных заболеваний легких.

Поиск публикаций проводился в международных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library и Google Scholar. Временной интервал поиска охватывал преимущественно публикации за 2015–2025 гг.; отдельные более ранние основополагающие документы и классификационные материалы [20] были использованы при описании терминологии, диагностических подходов и эволюции современных представлений об ИЗЛ.

Поиск осуществлялся на русском и английском языках с использованием следующих ключевых слов и их комбинаций: «интерстициальные заболевания легких», «прогрессирующий легочный фиброз», «прогрессирующий фиброзирующий фенотип», «факторы риска», «предикторы прогрессирования», «форсированная жизненная емкость легких», «объем форсированного выдоха за первую секунду», «высокорастворимая компьютерная томография», «курение», «ингаляционные воздействия», «лабораторные маркеры».

В обзор включались систематические обзоры, метаанализы, когортные исследования, данные национальных и международных регистров, клинические рекомендации и экспертные консенсусы [21–23], посвященные эпидемиологии ИЗЛ, функциональным, радиологическим, клиническим, экспозиционным и лабораторным предикторам прогрессирования заболевания.

Не включались публикации, не относящиеся к интерстициальным заболеваниям легких, исследования исключительно педиатрических популяций, единичные клинические случаи, тезисы конференций

без полнотекстовой версии, публикации без доступного полного текста, а также работы, в которых не рассматривались факторы риска, прогрессирование заболевания или неблагоприятные исходы.

Отбор источников проводился поэтапно: первоначально оценивались название и аннотация публикации, далее анализировался полный текст статей, соответствующих тематике обзора. При наличии дублирующих данных предпочтение отдавалось более крупным исследованиям, систематическим обзорам, метаанализам, регистровым данным и актуальным клиническим рекомендациям. Из каждой публикации извлекались сведения о типе исследования, характеристиках изучаемой популяции, варианте ИЗЛ, оцениваемых факторах риска или предикторах, функциональных и радиологических исходах, а также основных выводах авторов.

Результаты

Эпидемиологические аспекты и распространенность
Анализ эпидемиологических данных выявил выраженную вариабельность показателей распространенности интерстициальных заболеваний легких в различных регионах мира. В Европе и Северной Америке распространенность ИЗЛ составляет 50–80 случаев на 100 000 населения, тогда как в странах Азии и регионах с ограниченным доступом к компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ) данный показатель варьирует в пределах 20–40 случаев на 100 000 населения [3,4].

Доля пациентов с прогрессирующим фибротическим фенотипом течения заболевания составляет 18–32 % в течение первых 2–3 лет наблюдения независимо от исходной нозологической формы ИЗЛ [1,5]. Данные национальных и региональных регистров демонстрируют сопоставимые результаты, при этом доля пациентов с прогрессирующим снижением легочной функции превышает 25 % [24].

Таблица 1 - Эпидемиологические характеристики ИЗЛ и прогрессирующего фиброзирующего фенотипа

Регион / источник данных	Тип источника и дизайн	Критерии / подход к диагностике	Распространенность ИЗЛ на 100 000 населения	Доля прогрессирующего фиброзирующего фенотипа
Европа	Систематические обзоры, национальные и региональные регистры [3,4]	Диагноз ИЗЛ по клинико-рентгенологическим данным, ВРКТ, специализированным регистрам	60–80	20–32% по данным исследований прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ [6,24]
Северная Америка	Регистровые данные, наблюдательные когорты, специализированные базы [3,24,25]	Диагноз ИЗЛ устанавливался в специализированных центрах; в ряде работ учитывались фиброзирующие формы ИЗЛ	50–75	22–35% по данным регистров и обобщенных оценок [24,25]
Азия	Систематические обзоры, отдельные национальные и региональные исследования [3,4]	Критерии диагностики неоднородны; в части регионов возможна недостаточная доступность ВРКТ и специализированной помощи	20–40	10–20% по данным отдельных исследований и экспертных оценок [3,4]

Примечание. Приведенные диапазоны следует интерпретировать как ориентировочные, поскольку они получены из источников с различным дизайном: систематических обзоров, регистров, когортных исследований и экспертных оценок. Основными причинами варибельности являются различия в диагностических критериях, доступности ВРКТ, полноте регистрации случаев, составе изучаемых популяций, включении или исключении идиопатического легочного фиброза, системно-ассоциированных ИЗЛ и других фиброзирующих фенотипов. В связи с этим эпидемиологические показатели ИЗЛ требуют стандартизированных популяционных исследований, особенно в странах Центральной Азии, где данные о распространенности ИЗЛ и прогрессирующего фиброзирующего фенотипа остаются ограниченными.

Функциональные маркеры

Функциональные показатели внешнего дыхания играют ключевую роль в оценке активности и прогрессирования ИЗЛ. Наиболее воспроизводимым функциональным маркером прогрессирования является снижение показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Снижение ФЖЕЛ ≥ 10 % от должного в течение 12 месяцев ассоциировано с существенным увеличением риска смертности от ИЗЛ [26]. Более умеренное снижение ФЖЕЛ (5–9 %) в сочетании с прогрессированием фиброзных изменений по данным компьютерной томографии также достоверно связано с неблагоприятным исходом заболевания [7,27].

При идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) снижение ФЖЕЛ, как правило, носит более линейный и необратимый характер и напрямую коррелирует с выживаемостью [1,7]. В отличие от этого, при ИЗЛ, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани, динамика ФЖЕЛ может быть более варибельной и зависеть от активности основного аутоиммунного процесса и ответа на иммуносупрессивную терапию [28–30]. Важным дополнительным функциональным показателем является диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO), отражающая нарушение альвеолярно-капиллярного газообмена. Снижение DLCO ассоциировано с большей распространенностью интерстициального

поражения, нарушением газообмена, риском десатурации при нагрузке и неблагоприятным прогнозом. В отличие от ФЖЕЛ, которая преимущественно отражает рестриктивные изменения и потерю легочного объема, DLCO может снижаться уже на более ранних этапах заболевания и дополнительно указывать на сосудистый компонент поражения, развитие легочной гипертензии или выраженность фиброзного ремоделирования [1,28–30]. Поэтому оценка ФЖЕЛ без DLCO может быть недостаточной для полноценной стратификации риска у пациентов с ИЗЛ.

Клинико-функциональные тесты также имеют важное прогностическое значение. Снижение дистанции 6-минутного шагового теста, десатурация кислорода при физической нагрузке и нарастание одышки отражают не только нарушение функции легких, но и интегральное влияние заболевания на физическую выносливость, газообмен и качество жизни пациента. Десатурация во время нагрузки может быть особенно значимой у пациентов с сохранными или умеренно сниженными спирометрическими показателями, поскольку она позволяет выявить функционально значимое нарушение газообмена. Динамика симптомов, включая усиление одышки, снижение переносимости бытовой нагрузки и учащение госпитализаций, должна рассматриваться совместно с показателями ФЖЕЛ, DLCO и данными ВРКТ.

В последние годы все большее значение придается динамике объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) как дополнительному прогностическому маркеру [1,2]. Годовое снижение ОФВ₁ коррелирует с нарастанием фиброзных изменений, формированием тракционных бронхоэктазов и увеличением ретикулярных изменений по данным ВРКТ [31,32]. Кроме того, динамика ОФВ₁ ассоциирована с риском госпитализаций, частотой острых обострений и общей выживаемостью [33].

Таким образом, функциональная оценка прогрессирования ИЗЛ должна включать не только динамику ФЖЕЛ, но и DLCO, 6-

минутный шаговый тест, десатурацию при нагрузке, выраженность одышки, динамику симптомов и комплексные индексы прогноза. Наиболее сильную доказательность имеют снижение ФЖЕЛ, снижение DLCO и прогрессирование клинико-функционального ухудшения в сочетании с радиологическими признаками фиброза. ОФВ₁ имеет преимущественно дополнительную прогностическую ценность и должен оцениваться в контексте фенотипа заболевания, сопутствующей бронхиальной обструкции и ингаляционных воздействий.

Курение и ингаляционные воздействия как факторы риска

Курение является одним из ключевых модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования интерстициальных заболеваний легких [33–36]. Воздействие табачного дыма ассоциировано с воспалением бронхиол и альвеол, приводящее к альвеолярно – эпителиальным повреждениям, нарушению газообмена и развитию фибротического процесса [33].

Профессиональные ингаляционные воздействия, включая органическую и неорганическую пыль, металлы и промышленные аэрозоли, достоверно связаны с повышенным риском развития ИЗЛ и формированием прогрессирующего течения заболевания [4,26]. Отечественные данные подтверждают, что длительный профессиональный контакт с пылевыми и химическими агентами ассоциирован с более быстрым прогрессированием фиброзных изменений и ухудшением функциональных показателей легких [37].

При идиопатическом легочном фиброзе курение рассматривается как один из ведущих факторов риска заболевания и более быстрого снижения функции легких, ингаляционные воздействия чаще выступают как возможные триггерные факторы дебюта и ускоренного прогрессирования фиброза [26]. В то же время при ИЗЛ, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани, влияние курения и ингаляционные воздействия могут усиливать выраженность фиброзных

изменений, однако темпы прогрессирования во многом определяются активностью основного аутоиммунного процесса и ответом на иммуносупрессивную терапию [28,29].

Курение и ингаляционные воздействия занимают ведущую позицию среди модифицируемых факторов риска прогрессирования ИЗЛ [4,26,34].

Курение и ингаляционные воздействия как факторы риска интерстициальных заболеваний лёгких

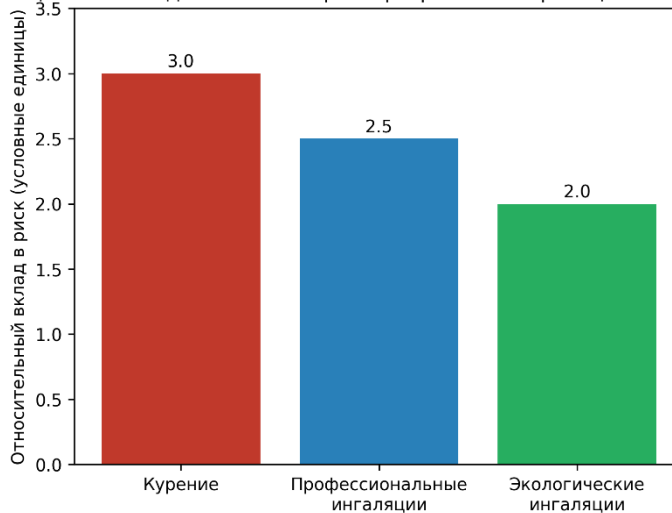


Рисунок 1 - Курение и ингаляционные воздействия как факторы риска ИЗЛ (составлено по данным [4,26,32])

Примечание. Рисунок составлен авторами на основании данных литературы [4,26,32]. Представленные значения отражают условную сравнительную значимость экспозиционных факторов и используются для визуализации обобщенных данных литературного обзора

Радиологические предикторы

Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки занимает центральное место в оценке течения и прогноза интерстициальных заболеваний легких. Наличие фиброзных изменений, таких как сотовое легкое, тракционные бронхоэктазы и уменьшение объема легких, ассоциируется с более быстрым снижением легочной функции и прогрессирующим течением легочного фиброза [31,38,39]. Распространенность фиброзных изменений и их проксимальное распространение являются устойчивыми радиологическими предикторами прогрессирования [7,40]. Радиологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) ассоциирован с наиболее неблагоприятным прогнозом как при идиопатическом легочном фиброзе, так и при ИЗЛ иной этиологии [2,32,41]. При ИЛФ наличие типичного ОИП-паттерна по данным ВРКТ имеет высокую диагностическую значимость, однако

диагноз ИЛФ не может устанавливаться только на основании радиологического паттерна. Он требует мультидисциплинарной оценки с учетом клинической картины, возраста пациента, анамнеза, исключения известных причин фиброзирующего ИЗЛ, включая заболевания соединительной ткани, лекарственные и профессиональные воздействия, при необходимости, морфологического исследования [2,42]. При ИЛФ наличие ОИП-паттерна отражает ожидаемое прогрессирующее течение заболевания [2,42], тогда как при системно-ассоциированных ИЗЛ ОИП-паттерн также ухудшает прогноз, но течение может быть более вариабельным; при этом ОИП-паттерн при системных заболеваниях встречается реже по сравнению с идиопатическим легочным фиброзом, где он является ведущим морфо-радиологическим вариантом [28,43]. В обновленной международной мультидисциплинарной классификации интерстициальных

пневмоний ERS/ATS (2025 г.) уточнены критерии ОИП-паттерна, при этом подчеркивается его ключевая прогностическая значимость независимо от нозологической принадлежности заболевания. Особое внимание уделяется разграничению определенного, вероятного и неопределенного ОИП, клиническое значение которых должно интерпретироваться с учетом клинических, функциональных и динамических радиологических данных [2].

В той же классификации выделен паттерн бронхиолоцентричной интерстициальной пневмонии (БИП), характеризующийся преобладанием фиброзных изменений с централобулярным и перибронхиолярным распределением [2]. БИП-паттерн рассматривается как самостоятельный радиоморфологический вариант, часто ассоциированный с ингаляционными воздействиями, гиперчувствительным пневмонитом и отдельными лекарственно-индуцированными ИЗЛ. Прогностическое значение БИП-паттерна является гетерогенным и в значительной степени определяется выраженностью фиброза, наличием тракционных бронхоэктазов и динамикой структурных изменений по данным ВРКТ [7,38].

Паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), напротив, характеризуется варибельным течением и может ассоциироваться как с относительно благоприятным прогнозом, так и с прогрессирующим фиброзом. При системно-ассоциированных ИЗЛ НСИП выявляется значительно чаще и нередко отражает воспалительно-опосредованный процесс с потенциальной чувствительностью к иммуносупрессивной терапии, тогда как при идиопатическом легочном фиброзе данный паттерн встречается редко и не является типичным радиоморфологическим вариантом заболевания [2,28,42,43]. Клиническое и прогностическое значение НСИП в значительной степени определяется наличием фиброзного компонента и динамикой фиброзных изменений при наблюдении. При фиброзном варианте

НСИП риск прогрессирования заболевания и снижения функции легких сопоставим с другими фиброзирующими фенотипами ИЗЛ [6,7].

В целом обновленные классификационные подходы подчеркивают необходимость разграничения морфологического паттерна и фенотипа течения заболевания, включая выделение прогрессирующего фиброзирующего течения, которое может формироваться при различных радиологических вариантах, в том числе при ОИП-, НСИП- и БИП-паттернах [2,5]. Такой подход отражает современную концепцию риск-стратификации пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и позволяет более точно прогнозировать течение заболевания и оптимизировать тактику ведения.

Демографические и клинико-биологические факторы

Возраст является одним из наиболее устойчивых факторов риска развития и прогрессирования ИЗЛ. Согласно данным обзоров, частота ИЗЛ и выраженность фиброзных изменений существенно возрастают после 60 лет, что связывают с процессами иммунного старения, снижением репаративного потенциала альвеолярного эпителия и кумулятивным воздействием экзогенных факторов [1,3,4].

Мужской пол ассоциирован с более высокой распространенностью фиброзирующих форм ИЗЛ и менее благоприятным прогнозом, что частично объясняется большей частотой курения и профессиональных воздействий среди мужчин [4,24,32]. Генетическая предрасположенность также вносит вклад в риск прогрессирования, однако ее клиническая реализация во многом зависит от внешних триггеров, включая ингаляционные экспозиции [38,44].

Помимо этого, сопутствующие заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет, ассоциированы с ускоренным снижением ФЖЕЛ и повышенной смертностью у пациентов с ИЗЛ, что подтверждено данными регистровых наблюдений [24,25].

Лабораторные предикторы интерстициальных заболеваний легких и их прогрессирования

Лабораторные показатели рассматриваются как вспомогательные предикторы прогрессирования интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), дополняя клинико-рентгенологическую и функциональную оценку [1,5,7].

Повышенные уровни системных маркеров, прежде всего С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, ассоциированы с активностью воспаления в паренхиме легких и распространенностью интерстициальных изменений. При ИЗЛ, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани, повышение данных показателей нередко отражает активность основного аутоиммунного процесса, тогда как при идиопатическом легочном фиброзе их повышение менее выражено и не всегда коррелирует с темпами фиброобразования [1,28–30]. Биохимические маркеры тканевого повреждения, такие как повышение уровня лактатдегидрогеназы, рассматриваются как неспецифические индикаторы активности интерстициального процесса и связаны с неблагоприятным течением заболевания [1,45].

В последние годы особое внимание уделяется циркулирующим цитокинам и медиаторам фиброгенеза. Повышенные уровни интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и интерлейкина-1 β ассоциированы с усилением воспалительного ответа и большей активностью ремоделирования легочной ткани [44,46]. При системно-ассоциированных ИЗЛ данные цитокины отражают иммуновоспалительный механизм поражения и могут коррелировать с активностью заболевания, тогда как при ИЛФ их роль чаще рассматривается в контексте вторичного воспалительного ответа [38,44]. Интерлейкин-17 рассматривается как потенциальный маркер активации Th17-опосредованных механизмов, участвующих в прогрессировании фиброза [44]. Профибротические медиаторы, включая трансформирующий фактор роста β (TGF-

β), фактор некроза опухоли α (TNF- α) и хемокины семейства CXCL, демонстрируют связь с выраженностью фиброзных изменений и снижением ФЖЕЛ в динамике [38,46]. При ИЛФ именно профибротические сигнальные пути имеют ведущую патогенетическую значимость [1]. Важное значение имеют иммунологические маркеры, такие как ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор и другие специфические аутоантитела. Их наличие ассоциировано с вероятностью и скоростью прогрессирования интерстициального фиброза при ИЗЛ, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани [28–30]. При ИЛФ данные аутоиммунные маркеры обычно отсутствуют или не играют определяющей роли в прогнозировании [1]. Перспективными биомаркерами фиброобразования также рассматриваются сывороточный маркер KL-6 и сурфактантный белок D (SP-D), концентрация которых коррелирует с распространенностью фиброзных изменений и риском прогрессирования [44,46]. Дополнительный интерес представляют матриксные металлопротеиназы (в частности MMP-7), ассоциированные с ремоделированием внеклеточного матрикса и ухудшением прогноза [44].

В целом лабораторные маркеры обладают ограниченной специфичностью и не применяются изолированно, однако их интеграция в многофакторные прогностические модели, включая анализ продольных данных и молекулярных профилей, рассматривается как перспективное направление персонализированной стратификации риска [43,47,48].

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящий обзор показал, что неблагоприятное течение интерстициальных заболеваний легких определяется не одним изолированным показателем, а совокупностью функциональных, радиологических, клинических, экспозиционных и лабораторных факторов. Наиболее клинически значимыми и воспроизводимыми предикторами

прогрессирования являются снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), нарастание фиброзных изменений по данным высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ), наличие тракционных бронхоэктазов, сотового легкого и паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), а также клиническое ухудшение в виде нарастания одышки, десатурации при нагрузке и снижения толерантности к физической нагрузке.

Полученные данные согласуются с современными обзорами и клиническими рекомендациями, в которых снижение ФЖЕЛ рассматривается как один из наиболее устойчивых функциональных маркеров прогрессирования фиброзирующих ИЗЛ [1,5,7]. Однако только оценка ФЖЕЛ не отражает всей сложности течения заболевания. Снижение DLCO, десатурация при 6-минутном шаговом тесте, динамика одышки и данные ВРКТ позволяют точнее оценить нарушение газообмена, распространенность фиброза и клиническую значимость функционального ухудшения. Поэтому современная стратификация риска должна основываться не на одном показателе, а на интеграции функциональных, клинических и радиологических данных.

Радиологические признаки фиброза по данным высокоразрешающей компьютерной томографии, включая выраженность и распространенность фиброзных изменений и наличие паттерна ОИП, устойчиво ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и быстрым снижением легочной функции. При ИЛФ ОИП-паттерн является ведущим и отражает ожидаемое прогрессирующее течение, тогда как при системно-ассоциированных ИЗЛ он встречается реже и может сопровождаться более вариабельной клинической динамикой. Кроме того, интерстициальные легочные изменения, выявляемые у бессимптомных пациентов, могут рассматриваться как ранний маркер последующего клинического ИЗЛ [49,50].

Среди клинических факторов наибольшее значение имеют пожилой возраст, курение и профессиональные ингаляционные воздействия, подчеркивающие ведущую роль модифицируемых факторов риска. Их вклад особенно выражен при идиопатическом легочном фиброзе, тогда как при системно-ассоциированных формах ИЗЛ существенное значение имеет активность основного аутоиммунного процесса. Лабораторные показатели системного воспаления и иммунной дисрегуляции дополняют клинкорентгенологическую оценку и особенно значимы при ИЗЛ, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани, однако обладают ограниченной специфичностью и не применяются изолированно.

В целом, представленные данные указывают на необходимость комплексной оценки пациентов с ИЗЛ с учетом динамики функциональных показателей, радиологического паттерна, экспозиционных факторов и лабораторных маркеров для раннего выявления прогрессирующего течения и оптимизации тактики ведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких характеризуются гетерогенным течением, однако у значительной части пациентов формируется прогрессирующий фиброзирующий фенотип, ассоциированный с ухудшением функции легких, снижением качества жизни, повышением риска госпитализаций и неблагоприятным прогнозом. Наиболее клинически значимыми предикторами прогрессирования являются снижение форсированной жизненной емкости легких, снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода, прогрессирование фиброзных изменений по данным высокоразрешающей компьютерной томографии, наличие тракционных бронхоэктазов, сотового легкого и ОИП-паттерна, а также клиническое ухудшение в виде нарастания одышки, десатурации при нагрузке и снижения толерантности к физической

нагрузке. Важное значение также имеют курение, профессиональные, бытовые и экологические ингаляционные воздействия как потенциально модифицируемые факторы риска.

Для практического ведения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких необходим комплексный подход к стратификации риска. Он должен включать регулярную оценку ФЖЕЛ и DLCO в динамике, анализ клинических симптомов, проведение 6-минутного шагового теста с оценкой десатурации, контроль ВРКТ при подозрении на прогрессирование, а также детальный сбор профессионального, бытового и экологического анамнеза. Оценка ОФВ₁ может использоваться как дополнительный показатель, особенно у пациентов с курением, бронхиальной обструкцией, поражением мелких

дыхательных путей или ингаляционными воздействиями.

Перспективным направлением является разработка и валидация многофакторных прогностических моделей, объединяющих функциональные, радиологические, клинические, экспозиционные и лабораторные параметры. Особое значение имеют проспективные исследования, направленные на сопоставление идиопатического легочного фиброза и системно-ассоциированных ИЗЛ, уточнение роли профессиональных и экологических факторов в Казахстане и Центральной Азии, а также оценку клинической применимости биомаркеров и цифровых моделей прогнозирования. Такой подход позволит повысить точность ранней стратификации риска и персонализировать тактику наблюдения и лечения пациентов с ИЗЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Maher TM. Interstitial lung disease: a review. *JAMA*. 2024;331(19):1655-1665. doi:10.1001/jama.2024.3669.
- 2 Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciucchi S, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025;66(6):2500158. doi:10.1183/13993003.00158-2025.
- 3 Gupta RS, Koteci A, Morgan A, George PM, Quint JK. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001291. doi:10.1136/bmjresp-2022-001291.
- 4 Spagnolo P, et al. Global epidemiology and burden of interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2025;13(8):739-755. doi:10.1016/S2213-2600(25)00129-8.
- 5 Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res*. 2020;21:32. doi:10.1186/s12931-020-1296-3.
- 6 Nasser M, Larriou S, Si-Mohamed S, Ahmad K, Boussel L, Brevet M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J*. 2021;57(2):2002718. doi:10.1183/13993003.02718-2020.
- 7 Oldham JM, Lee CT, Wu Z, Bowman WS, Pugashetti JV, Dao N, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2022;59:2101396. doi:10.1183/13993003.01396-2021.
- 8 Wang HF, Wang YY, Li ZY, He PJ, Liu S, Li QS. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2024;56(1):2332406. doi:10.1080/07853890.2024.2332406.
- 9 Kim Y, Yang HI, Kim KS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14509. doi:10.3390/ijms241914509.
- 10 Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32:220210. doi:10.1183/16000617.0210-2022.
- 11 Garrote-Corral S, Silva-Fernández L, Seane-Mato D, Guerra-Rodríguez M, Aburto M, Castañeda S, et al. Screening of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Reumatol Clin*. 2022;18:587-596.
- 12 Denton CP, Goh NS, Humphries SM, Maher TM, Spiera R, Devaraj A, et al. Extent of fibrosis and lung function decline in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(5):1870-1876. doi:10.1093/rheumatology/keac535.
- 13 Blanc PD, Annesi-Masano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases: an official ATS/ERS statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1312-1334.
- 14 Strizhakov LA, Vinnikov DV, Rybina TM, Babanov, Mukatova Yu. Sarcoidosis and occupational hazards: a systematic review of research in the countries of the former Soviet Union. *Profil Meditsina*. 2022;25:91-99.
- 15 Vinnikov D, Krasotski V. Healthy worker survival effect at a high-altitude mine: prospective cohort observation. *Sci Rep*. 2022;12:13903.
- 16 Syurin S, Vinnikov D. Occupational disease claims and non-occupational morbidity in a prospective cohort observation of nickel electrolysis workers. *Sci Rep*. 2022;12:7092.

- 17 Syurin S, Vinnikov D. Occupational disease predictors in the nickel pyrometallurgical production: a prospective cohort observation. *J Occup Med Toxicol.* 2022;17:21.
- 18 Vinnikov D, Abenova A, Raushanova A, Rapisarda V. Occupational exposure to fine particulate matter in the reinforced concrete production and its association with respiratory symptoms and lung function. *BMC Public Health.* 2023;23:1813.
- 19 Kim EA, Kang SK. Historical review of the list of occupational diseases recommended by the International Labour Organization (ILO). *Ann Occup Environ Med.* 2013;25(1):14. doi:10.1186/2052-4374-25-14.
- 20 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official ATS/ERS statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733-748. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST.
- 21 Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):473-495. doi:10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
- 22 Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(6):806-833. doi:10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833.
- 23 Авдеев СН, Айсанов ЗР, Визель АА, и др. Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2025;35(1):16-41. doi:10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41.
- 24 Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M, et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv Ther.* 2021;38:854-867. doi:10.1007/s12325-020-01578-6.
- 25 Fisher JH, Kolb M, Algamdi M, Morisset J, Johannson KA, Shapera S, et al. Baseline characteristics and comorbidities in the CANadian REgistry for Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2019;19:223. doi:10.1186/s12890-019-0986-4.
- 26 Lee CT, et al. Inhalational exposures associated with risk of interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2025;80(12):918-926.
- 27 Hoffmann-Vold AM, et al. Predicting the risk of subsequent progression in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with progression: a multicentre observational cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2025;7(7):e463-e471. doi:10.1016/S2665-9913(25)00026-8.
- 28 Guiot J, Miedema J, Cordeiro A, et al. Practical guidance for the early recognition and follow-up of patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Autoimmun Rev.* 2024;23(6):103582. doi:10.1016/j.autrev.2024.103582.
- 29 Jeganathan N, Sathananthan M. Connective tissue disease-related interstitial lung disease: prevalence, patterns, predictors, prognosis, and treatment. *Lung.* 2020;198(5):735-759. doi:10.1007/s00408-020-00383-w.
- 30 Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902026. doi:10.1183/13993003.02026-2019.
- 31 Zhai L, Wang Z, Yu W, et al. Association between acute exacerbation and progressive pulmonary fibrosis in interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Ther Adv Respir Dis.* 2024;18:17534666241276800. doi:10.1177/17534666241276800.
- 32 Kim JS, Pugashetti JV, Ma SF, Huang Y, Podolanczuk AJ, Lynch DA, et al. Associations of interstitial lung disease subtype and CT pattern with lung function and survival. *Thorax.* 2025;80(12):927-934.
- 33 Serrano Gotarredona MP, Navarro Herrero S, Gómez Izquierdo L, Rodríguez Portal JA. Smoking-related interstitial lung disease. *Radiologia (Engl Ed).* 2022;64(Suppl 3):277-289. doi:10.1016/j.rxeng.2022.10.008.
- 34 Lee SH, Kim DS, Kim YW, et al. Association between occupational dust exposure and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a Korean national survey. *Chest.* 2015;147(2):465-474. doi:10.1378/chest.14-0994.
- 35 Koo JW, Myong JP, Yoon HK, et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre case-control study in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(1):107-112. doi:10.5588/ijtld.16.0167.
- 36 Lee CT, Adegunsayo A, Chung JH, et al. Characteristics and prevalence of domestic and occupational inhalational exposures across interstitial lung diseases. *Chest.* 2021;160(1):209-218. doi:10.1016/j.chest.2021.02.026.
- 37 Васильева ОС, Белевский АС, Кравченко НЮ, Французевич ЛЯ. Влияние профессиональных факторов на прогрессирующее течение интерстициальных легочных заболеваний. *Пульмонология.* 2025;35(5):657-666. doi:10.18093/0869-0189-2025-35-5-657-666.
- 38 Cho HR, Chung MJ, Choi H, et al. Prognostic impact of radiologic and pathologic features on the development of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung disease other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Korean J Radiol.* 2026;27(1):63-75. doi:10.3348/kjr.2025.0977.
- 39 Wang Y, Sun D, Wang J, Yu S, Wu N, Ye Q. Cluster features in fibrosing interstitial lung disease and associations with prognosis. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):420. doi:10.1186/s12890-023-02735-7.
- 40 Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airò P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:219-227.

- 41 Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease: an international working group perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1249-1254. doi:10.1164/rccm.201702-0400PP.
- 42 Walsh SLF, Lederer DJ, Ryerson CJ, et al. Diagnostic likelihood thresholds that define a working diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(9):1146-1153. doi:10.1164/rccm.201903-0493OC.
- 43 Bi Y, Rekić D, Paterniti MO, Chen J, Marathe A, Chowdhury BA, et al. A disease progression model of longitudinal lung function decline in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2021;48:55-67.
- 44 Valenzi E, Tabib T, Papazoglou A, Sembrat J, Trejo Bittar HE, Rojas M, et al. Disparate interferon signaling and shared aberrant basaloid cells in single-cell profiling of idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Front Immunol.* 2021;12:595811. doi:10.3389/fimmu.2021.595811.
- 45 Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: ревматоидный артрит. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2024.
- 46 Xu J, Zhang W, Bai W, Gai N, Li J, Bao Y. A multi-biomarker machine learning approach for early prediction of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *BMC Pulm Med.* 2025;25:394. doi:10.1186/s12890-025-03855-y.
- 47 Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):26-32. doi:10.1183/09059180.00006812.
- 48 Mei X, Liu Z, Singh A, Lange M, Boddu P, Gong JQX, et al. Interstitial lung disease diagnosis and prognosis using an AI system integrating longitudinal data. *Nat Commun.* 2023;14:2272. doi:10.1038/s41467-023-37720-5.
- 49 Grant-Orser A, Min B, Elmraged S, Podolanczuk AJ, Johannson KA. Prevalence, risk factors, and outcomes of adult interstitial lung abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(6):695-708. doi:10.1164/rccm.202302-0271OC.
- 50 Buendía-Roldán I, Fernandez R, Mejía M, et al. Risk factors associated with the development of interstitial lung abnormalities. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2003005. doi:10.1183/13993003.03005-2020.

REFERENCES

- 1 Maher TM. Interstitial lung disease: a review. *JAMA.* 2024;331(19):1655-1665. doi:10.1001/jama.2024.3669.
- 2 Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciocchi S, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J.* 2025;66(6):2500158. doi:10.1183/13993003.00158-2025.
- 3 Gupta RS, Koteci A, Morgan A, George PM, Quint JK. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001291. doi:10.1136/bmjresp-2022-001291.
- 4 Spagnolo P, et al. Global epidemiology and burden of interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2025;13(8):739-755. doi:10.1016/S2213-2600(25)00129-8.
- 5 Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res.* 2020;21:32. doi:10.1186/s12931-020-1296-3.
- 6 Nasser M, Larriue S, Si-Mohamed S, Ahmad K, Bousset L, Brevet M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J.* 2021;57(2):2002718. doi:10.1183/13993003.02718-2020.
- 7 Oldham JM, Lee CT, Wu Z, Bowman WS, Pugashetti JV, Dao N, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2022;59:2101396. doi:10.1183/13993003.01396-2021.
- 8 Wang HF, Wang YY, Li ZY, He PJ, Liu S, Li QS. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2024;56(1):2332406. doi:10.1080/07853890.2024.2332406.
- 9 Kim Y, Yang HI, Kim KS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14509. doi:10.3390/ijms241914509.
- 10 Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023;32:220210. doi:10.1183/16000617.0210-2022.
- 11 Garrote-Corral S, Silva-Fernández L, Seane-Mato D, Guerra-Rodríguez M, Aburto M, Castañeda S, et al. Screening of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Reumatol Clin.* 2022;18:587-596.
- 12 Denton CP, Goh NS, Humphries SM, Maher TM, Spiera R, Devaraj A, et al. Extent of fibrosis and lung function decline in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(5):1870-1876. doi:10.1093/rheumatology/keac535.
- 13 Blanc PD, Annesi-Masano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases: an official ATS/ERS statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1312-1334.
- 14 Strizhakov LA, Vinnikov DV, Rybina TM, Babanov, Mukatova Yu. Sarcoidosis and occupational hazards: a systematic review of research in the countries of the former Soviet Union. *Profil Meditsina.* 2022;25:91-99.
- 15 Vinnikov D, Krasotski V. Healthy worker survival effect at a high-altitude mine: prospective cohort observation. *Sci Rep.* 2022;12:13903.
- 16 Syurin S, Vinnikov D. Occupational disease claims and non-occupational morbidity in a prospective cohort observation of nickel electrolysis workers. *Sci Rep.* 2022;12:7092.
- 17 Syurin S, Vinnikov D. Occupational disease predictors in the nickel pyrometallurgical production: a prospective cohort observation. *J Occup Med Toxicol.* 2022;17:21.

- 44 Valenzi E, Tabib T, Papazoglou A, Sembrat J, Trejo Bittar HE, Rojas M, et al. Disparate interferon signaling and shared aberrant basaloid cells in single-cell profiling of idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Front Immunol.* 2021;12:595811. doi:10.3389/fimmu.2021.595811.
- 45 Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: rheumatoid arthritis. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2024.
- 46 Xu J, Zhang W, Bai W, Gai N, Li J, Bao Y. A multi-biomarker machine learning approach for early prediction of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *BMC Pulm Med.* 2025;25:394. doi:10.1186/s12890-025-03855-y.
- 47 Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):26-32. doi:10.1183/09059180.00006812.
- 48 Mei X, Liu Z, Singh A, Lange M, Boddu P, Gong JQX, et al. Interstitial lung disease diagnosis and prognosis using an AI system integrating longitudinal data. *Nat Commun.* 2023;14:2272. doi:10.1038/s41467-023-37720-5.
- 49 Grant-Orser A, Min B, Elmrayed S, Podolanczuk AJ, Johannson KA. Prevalence, risk factors, and outcomes of adult interstitial lung abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(6):695-708. doi:10.1164/rccm.202302-0271OC.
- 50 Buendía-Roldán I, Fernandez R, Mejía M, et al. Risk factors associated with the development of interstitial lung abnormalities. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2003005. doi:10.1183/13993003.03005-2020.

Конфликт интересов:

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Разработка концепции - А.Д. Жәділ, С.Л. Касенова, Р.М.Тулелтаев, Д.А.Кайбуллаева

Исполнение - А.Д. Жәділ, С.Л. Касенова, Д.В.Винников, С.Н.Авдеев.

Обработка данных - А.Д. Жәділ, С.Л. Касенова

Научная интерпретация результатов - А.Д. Жәділ, С.Л. Касенова,

Написание статьи - А.Д. Жәділ, С.Л. Касенова, Д.В.Винников, С.Н.Авдеев.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Настоящее инициативное исследование финансировалось в рамках внутриинститутского гранта АО «НИИКВБ» Рег. № 0124РКИ0479

«Разработка технологии оценки риска прогрессирования интерстициальных заболеваний легких в проспективном когортном наблюдении»

Мүдделер қақтығысы:

Біз мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейміз.

Авторлардың үлесі

Тұжырымдаманы әзірлеу - А.Д. Жәділ, С.Л. Касенова, Р.М. Тулелтаев, Д.А. Кайбуллаева.

Орындау - А.Д. Жәділ, С.Л. Касенова, Д.В. Винников, С.Н. Авдеев.

Деректерді өңдеу - А.Д. Жәділ, С.Л. Касенова.

Нәтижелерді ғылыми интерпретациялау - А.Д. Жәділ, С.Л. Касенова.

Мақаланы жазу - А.Д. Жәділ, С.Л. Касенова, Д.В. Винников, С.Н. Авдеев.

Бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспалардың қарауында жоқ екенін мәлімдейміз.

Қаржыландыру

Осы бастамашылық зерттеу «Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ ішкі институционалдық гранты аясында қаржыландырылды. Тіркеу № 0124РКИ0479:

«Прспективті когорталық бақылау барысында интерстициальды өкпе ауруларының үдеу қаупін бағалау технологиясын әзірлеу».

Conflict of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

Author Contributions

Conceptualization - A.D. Zhadil, S.L. Kassenova, R.M.Tuleutayev, D.A. Kaibullaeva

Investigation - A.D. Zhadil, S.L. Kassenova, D.V.Vinnikov, S.N.Avdeev.

Data curation - A.D. Zhadil, S.L. Kassenova

Formal analysis and interpretation - A.D. Zhadil, S.L. Kassenova,

Writing - original draft - A.D. Zhadil, S.L. Kassenova, D.V.Vinnikov, S.N.Avdeev.

The authors affirm that this material has not been previously published and is not under consideration for publication elsewhere.

Funding. This initiative study was funded as part of an in-house grant from JSC "Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases", Registration №0124РКИ0479, "Development of a technology for assessing the risk of progression of interstitial lung diseases in a prospective cohort study."

Сведения об авторах:

Жәділ Аида Дүйсенқызы - врач-пульмонолог, PhD-докторант 1 курса, АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», Алматы, Казахстан; Казахский национальный медицинский университет

имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. Корреспондирующий автор. Тел.: +7 775 271 0106. E-mail: aida_zhadilova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6225-4051>.

Касенова Сауле Лаиковна - доктор медицинских наук, врач-пульмонолог, профессор кафедры резидентуры, АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», Алматы, Казахстан. E-mail: s.kassenova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-4218>.

Винников Денис Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией здоровья и окружающей среды, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан. E-mail: denisvinnikov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0991-6237>.

Авдеев Сергей Николаевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация. E-mail: serg_avdeev@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>.

Түлеутаев Рустем Мухтарович - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, председатель правления АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», Алматы, Казахстан. E-mail: rustemtuleutayev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6011-7073>.

Кайбуллаева Джамиля Ахтановна - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заместитель председателя правления АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», Алматы, Казахстан. E-mail: kaibullaev@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>.

Калыкова Майса Байузаковна - врач-ревматолог АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», магистр общественного здравоохранения, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: maisa_17@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3331-153X>.

Авторлар туралы мәліметтер:

Жәділ Аида Дүйсенқызы - пульмонолог-дәрігер, 1-курс PhD докторанты, «Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан; С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. Хат-хабар үшін автор. Тел.: +7 775 271 0106. E-mail: aida_zhadilova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6225-4051>.

Касенова Сауле Лаиковна - медицина ғылымдарының докторы, пульмонолог-дәрігер, резидентура кафедрасының профессоры, «Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан. E-mail: s.kassenova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-4218>.

Винников Денис Владимирович - медицина ғылымдарының докторы, профессор, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің денсаулық және қоршаған орта ғылыми-зерттеу зертханасының жетекшісі, Алматы, Қазақстан. E-mail: denisvinnikov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0991-6237>.

Авдеев Сергей Николаевич - РФА академигі, медицина ғылымдарының докторы, профессор, И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университетінің (Сеченов университеті) Н.В. Склифосовский атындағы клиникалық медицина институты пульмонология кафедрасының меңгерушісі, Мәскеу, Ресей Федерациясы; Ресей Федерациясы Федералдық медициналық-биологиялық агенттігінің Пульмонология ғылыми-зерттеу институтының жетекші ғылыми қызметкері. E-mail: serg_avdeev@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>.

Түлеутаев Рустем Мухтарович - медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, «Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ басқарма төрағасы, Алматы, Қазақстан. E-mail: rustemtuleutayev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6011-7073>.

Кайбуллаева Джамиля Ахтановна - медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, «Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ басқарма төрағасының орынбасары, Алматы, Қазақстан. E-mail: kaibullaev@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>.

Калыкова Майса Байузаковна - «Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ ревматолог-дәрігері, қоғамдық денсаулық сақтау магистрі, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. E-mail: maisa_17@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3331-153X>.

Authors' information:

Aida D. Zhadil - pulmonologist, first-year PhD doctoral student, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases JSC, Almaty, Kazakhstan; Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. Corresponding author. Tel.: +7 775 271 0106. E-mail: aida_zhadilova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6225-4051>.

Saule L. Kassenova - Doctor of Medical Sciences, pulmonologist, Professor of the Residency Department, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases JSC, Almaty, Kazakhstan. E-mail: s.kassenova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-4218>.

Denis V. Vinnikov - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Laboratory for Health and the Environment, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. E-mail: denisvinnikov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0991-6237>.

Sergey N. Avdeev - Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Leading Researcher, Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation. E-mail: serg_avdeev@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>.

Rustem M. Tuleutayev - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chairman of the Board, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases JSC, Almaty, Kazakhstan. E-mail: rustemtuleutayev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6011-7073>.

Jamila A. Kaibullaeva - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Chairman of the Board, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases JSC, Almaty, Kazakhstan. E-mail: kaibullaev@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>.

Maysa B. Kalykova - rheumatologist, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases JSC; Master of Public Health, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. E-mail: maisa_17@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3331-153X>.

Алынды: 2026 жылғы 8 маусым

Қабылданды: 2026 жылғы 26 маусым

Онлайн жарияланды: 2026 жылғы 30 маусым

ЭОЖ: 616-002.5

DOI: [10.26212/2227-1937.2026.44.74.010](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2026.44.74.010)

ТУБЕРКУЛЕЗ ЖӘНЕ ЭПИЛЕПСИЯСЫ БАР ЖҮКТІ ӘЙЕЛДІ ЖҮРГІЗУДІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ ЖӘНЕ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРЛЫҚ ТАКТИКА

Ташимова С.А.^{1,3}, Нуранова Н.Т.¹, Дүйсенов А.Ж.¹, Тажиханов Р.Н.², Капанова К.А.²,
Ибрагимова А.Г.³, Сейдалиева С.К.³

¹ Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің Шымкент кампусы, Шымкент, Қазақстан.

² Түркістан облысының «Облыстық фтизиопульмонология орталығы» шаруашылық жүргізу құқығындағы коммуналдық мемлекеттік кәсіпорны, Шымкент, Қазақстан.

³ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, фармакология, фармакотерапия және клиникалық фармакология кафедрасы, Шымкент, Қазақстан.

Хат-хабар үшін жауапты автор: Ташимова Сауле Адасбековна, saule-aiva@mail.ru

Кіріспе: Жүктілік кезінде эпилепсиясы бар пациентте туберкулездің анықталуы сирек кездесетін және клиникалық шешім қабылдауды едәуір қиындататын жағдайға жатады. Бұл топта неврологиялық көріністер, инфекциялық интоксикация белгілері және жүктілікке тән физиологиялық өзгерістер бір-бірімен қабаттасып, диагнозды нақтылауды кешіктіруі мүмкін. Сондықтан ана мен ұрық қауіпсіздігін бір мезгілде бағалайтын, дәлелді әрі келісілген мультидисциплинарлық тәсіл қажет.

Зерттеу мақсаты: Эпилепсиясы бар жүкті әйелде анықталған шашыранды туберкулездің клиникалық ағымын, диагностикалық ізденісін, дәрілік емді таңдаудағы шектеулерді және ана мен ұрыққа бағытталған емдеу тактикасын клиникалық жағдай негізінде сипаттау.

Материалдар мен әдістер: 28 жастағы жүкті пациенттің стационарлық медициналық құжаттарына ретроспективті талдау жасалды. Анамнез, түскен кездегі клиникалық статус, зертханалық және аспаптық зерттеулер, фтизиатр, невролог, акушер-гинеколог, психиатр және реаниматолог қорытындылары, сондай-ақ емге жауап динамикасы жүйелі түрде бағаланды.

Нәтижелер: Пациент жүктіліктің 24 аптасында бірнеше эпилептикалық ұстамадан кейін сопор жағдайында стационарға түсті. Кеуде қуысының компьютерлік томографиясы және бронхоальвеолярлық шайындыға жүргізілген GeneXpert зерттеуі екі өкпенің шашыранды туберкулезін, ыдырау фазасын анықтауға негіз болды; ликвор бойынша GeneXpert теріс болып, туберкулезді менингит расталмады. Екінші қатардағы туберкулезге қарсы ем, құрысуға қарсы, дегидратациялық, симптоматикалық және қолдаушы терапия консилиум шешімімен жүргізілді. Динамикада сана деңгейі жақсарып, ұстамалар сиреді, өкпедегі ошақтардың ішінара сорылуы байқалды. 33 аптада ұрықтың қауіпті жағдайына, құрсақшілік дамудың тежелуіне, қағанақ суының аздығына және доплерографиялық бұзылыстарға байланысты кесар тілігі орындалды; шала туған нәрестенің жағдайы кейін тұрақтанды.

Талқылау: Бұл бақылау бұрын туберкулезбен ауырған және эпилепсиясы бар жүкті әйелдерде фтизиатриялық қырағылықтың төмендемеуі керектігін көрсетеді. Неврологиялық симптомдардың эпилепсиялық статустан, менингизмнен, интоксикациядан немесе туберкулезді менингиттен болуы мүмкін екені диагностикалық алгоритмді кеңейтуді талап етті. GeneXpert нәтижелерін микроскопиямен бірге түсіндіру, екінші қатардағы препараттардың қауіп-пайда арақатынасын бағалау және ұрық жағдайын жиі бақылау осы жағдайдағы негізгі шешім нүктелері болды.

Қорытынды: Эпилепсия, жүктілік және шашыранды туберкулездің бір пациентте қатар кездесуі ана мен ұрық үшін жоғары тәуекелмен байланысты. Диагностиканы ерте бастау, туберкулезді менингитті уақытында жоққа шығару, дәрілердің ықтимал өзара әсерін ескеру және мамандардың келісілген әрекеті қолайлы ана-перинаталдық нәтижеге жетудің негізгі шарты болып табылады.

Түйінді сөздер: эпилепсия, шашыранды туберкулез, жүктілік, дәріге тұрақты туберкулез, GeneXpert MTB/RIF, мультидисциплинарлық тактика, перинаталдық қауіп, кесар тілігі, клиникалық жағдай.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ЭПИЛЕПСИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ТАКТИКА

Ташимова С.А.^{1,3}, Нуранова Н.Т.¹, Дүйсенов А.Ж.¹, Тажиханов Р.Н.²,
Капанова К.А.², Ибрагимова А.Г.³, Сейдалиева С.К.³

¹ Шымкентский кампус Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясауи, Шымкент, Казахстан

² КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» Туркестанской области, Шымкент, Казахстан

³ АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии, Шымкент, Казахстан

Введение: Туберкулез, выявленный во время беременности у пациентки с эпилепсией, представляет собой редкую, но клинически значимую коморбидную ситуацию. При таком сочетании неврологические проявления, признаки инфекционной интоксикации и физиологические изменения беременности могут маскировать друг друга, что повышает риск диагностической задержки и осложняет выбор терапии. Ведение пациентки требует одновременной оценки инфекционного процесса, контроля судорожного синдрома и акушерско-перинатальных рисков.

Цель исследования: На основании клинического случая описать течение, диагностический поиск и лечебную тактику при диссеминированном туберкулезе, выявленном во время беременности у пациентки с эпилепсией.

Материалы и методы: Выполнен ретроспективный анализ стационарной медицинской карты 28-летней беременной пациентки. Были изучены анамнестические данные, клинический статус при поступлении, результаты лабораторных и инструментальных исследований, заключения фтизиатра, невролога, акушера-гинеколога, психиатра, реаниматолога, а также динамика состояния на фоне проводимой терапии.

Результаты: Пациентка поступила на сроке беременности 24 недели в тяжелом состоянии после серии эпилептических приступов, с нарушением сознания по типу сопора. Компьютерная томография органов грудной клетки и молекулярное исследование бронхоальвеолярного смыва позволили диагностировать диссеминированный туберкулез обоих легких в фазе распада. В связи с менингеальными симптомами рассматривался туберкулезный менингит, однако исследование спинномозговой жидкости его не подтвердило. Лечение включало препараты второго ряда, противосудорожную, дегидратационную, симптоматическую и поддерживающую терапию. На фоне лечения отмечались восстановление уровня сознания, уменьшение частоты приступов и частичная рентгенологическая регрессия легочных изменений. На сроке 33 недели из-за угрожающего состояния плода, задержки внутриутробного развития, маловодия и нарушения маточно-плацентарного кровотока выполнено экстренное кесарево сечение; состояние недоношенного новорожденного затем стабилизировалось.

Обсуждение: Представленный случай показывает, что у беременной пациентки с эпилепсией ухудшение неврологического статуса не должно рассматриваться только как проявление основного неврологического заболевания. Наличие туберкулеза в анамнезе потребовало быстрого исключения туберкулезного менингита и оценки активности легочного процесса. Особую практическую значимость имели интерпретация положительного GeneXpert при отрицательной микроскопии, выбор схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и постоянное сопоставление пользы терапии для матери с потенциальными рисками для плода.

Заключение: Сочетание эпилепсии, беременности и диссеминированного туберкулеза относится к редким высокорисковым клиническим ситуациям. Раннее распознавание рецидива/активации туберкулеза, дифференциальная диагностика с туберкулезным менингитом, учет лекарственных взаимодействий и согласованная работа специалистов являются ключевыми условиями улучшения материнских и перинатальных исходов.

Ключевые слова: эпилепсия, диссеминированный туберкулез, беременность, лекарственно-устойчивый туберкулез, GeneXpert MTB/RIF, мультидисциплинарная тактика, перинатальный риск, кесарево сечение, клинический случай.

MANAGEMENT FEATURES OF A PREGNANT WOMAN WITH TUBERCULOSIS AND EPILEPSY: A CASE REPORT AND MULTIDISCIPLINARY APPROACH

Tashimova S.A.^{1,3}, Nuranova N.T.¹, Duysenov A.Zh.¹, Tazhikhanov R.N.², Kapanova K.A.², Ibragimova A.G.³, Seidaliyeva S.K.³

¹ Shymkent Campus of Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, Kazakhstan.

² State Communal Enterprise on the Right of Economic Management "Regional Phthisiopulmonology Center" of Turkestan Region, Shymkent, Kazakhstan.

³ JSC "South Kazakhstan Medical Academy", Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacology, Shymkent, Kazakhstan.

Introduction: Tuberculosis diagnosed during pregnancy in a woman with epilepsy is an uncommon but clinically important comorbid condition. Neurological deterioration, infectious intoxication, and pregnancy-related physiological changes may overlap, delay diagnosis, and complicate treatment selection. Management therefore requires simultaneous control of tuberculosis activity, seizure prevention, and continuous assessment of obstetric and fetal risks.

Aim: To describe the clinical course, diagnostic work-up, and treatment strategy for disseminated tuberculosis detected during pregnancy in a patient with epilepsy, based on a single clinical case.

Materials and methods: A retrospective review of the inpatient medical record of a 28-year-old pregnant patient was performed. The analysis included medical history, clinical status at admission, laboratory and instrumental findings, specialist consultations, treatment decisions, and maternal-fetal outcomes during follow-up.

Results: The patient was admitted at 24 weeks of gestation after repeated epileptic seizures with impaired consciousness and sopor. Chest computed tomography and GeneXpert testing of bronchoalveolar lavage supported the diagnosis of bilateral disseminated pulmonary tuberculosis in the phase of destruction. Tuberculous meningitis was considered because of meningeal signs, but cerebrospinal fluid testing did not confirm it. Treatment included second-line anti-tuberculosis drugs, anticonvulsant, dehydration, symptomatic, and supportive therapy. Clinical improvement was reflected by recovery of consciousness, fewer seizures, and partial radiological regression of pulmonary lesions. At 33 weeks of gestation, emergency cesarean section was performed due to fetal distress, intrauterine growth restriction, oligohydramnios, and impaired uteroplacental blood flow. The premature newborn's condition subsequently stabilized.

Discussion: The case emphasizes that neurological worsening in a pregnant woman with epilepsy should not automatically be attributed to epilepsy alone. Previous tuberculosis required prompt exclusion of tuberculous meningitis and reassessment of pulmonary disease activity. Interpretation of GeneXpert positivity despite negative microscopy, use of second-line anti-tuberculosis treatment during pregnancy, and close fetal surveillance were the main clinical decision points.

Conclusion: Epilepsy, pregnancy, and disseminated tuberculosis in the same patient represent a rare high-risk clinical scenario. Early recognition of tuberculosis activity, careful differential diagnosis of meningeal manifestations, attention to drug interactions, and coordinated multidisciplinary care are essential for improving maternal and perinatal outcomes.

Keywords: epilepsy, disseminated tuberculosis, pregnancy, drug-resistant tuberculosis, GeneXpert MTB/RIF, coordinated multidisciplinary management, perinatal risk, cesarean section, clinical case.

Кіріспе

Эпилепсиясы бар пациентте жүктілік кезінде туберкулездің анықталуы сирек кездесетін, бірақ ана мен ұрық үшін елеулі қауіп төндіретін жағдай. Мұндай пациенттерде жүктілікке тән физиологиялық және иммунологиялық өзгерістер, құрысуға қарсы емнің ерекшеліктері және туберкулезге қарсы препараттарды таңдау қажеттілігі бір клиникалық шешім шеңберінде тоғысады. Сондықтан емдеу тактикасы тек инфекциялық процесті басуға емес, сонымен қатар ұстамалардың алдын алуға, акушерлік қауіптерді төмендетуге және дәрілік қауіпсіздікті бақылауға бағытталуы тиіс.

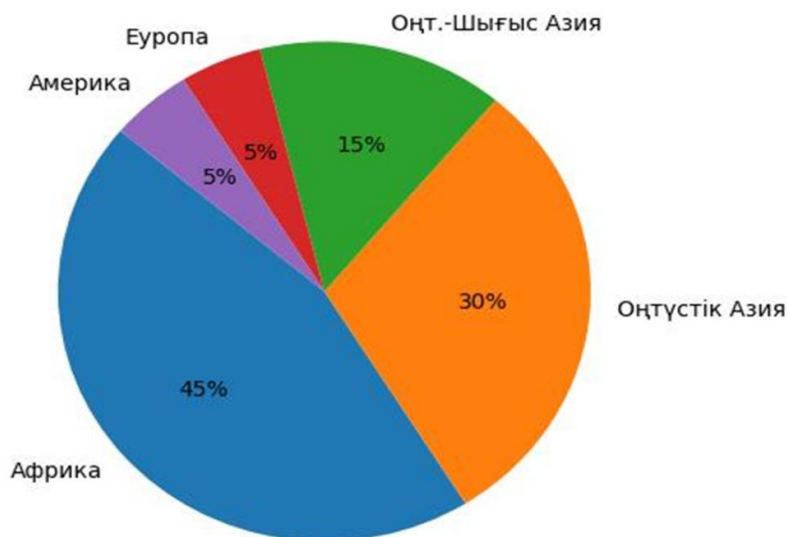
Шашыранды туберкулез қазіргі таңда өзекті мәселе болып табылады және тек фтизиатрлардың ғана емес, сонымен қатар әртүрлі мамандықтағы дәрігерлердің назарын қажет етеді [1, 2]. Қазақстанда диспансерлік науқастардың Бірыңғай тіркелімінің деректері бойынша эпилепсиямен 94 мыңға жуық пациент ауырады, соның ішінде жыл сайын 35 науқас туберкулезге шалдығады [3]. Бұл деректер эпилепсия мен туберкулездің бір пациентте қатар кездесу ықтималдығы төмен болғанымен, мұндай жағдайдың клиникалық дайындықты талап ететінін көрсетеді.

Дүниежүзілік статистикалық көрсеткіштерге сәйкес, ананың эпилепсиясы, жүктілік кезінде құрысуға

қарсы дәрілерді қолдану және ана мен перинаталдық ауыр аурулар мен өлім-жітім қаупі арасындағы байланыс зерттелген [4, 5]. Ірі когорталық талдауларда эпилепсиясы бар әйелдерде жүктілік пен босану кезеңінде қосымша бақылау қажет екені көрсетілген

[6]. Осы деректер ұсынылған клиникалық жағдайды тек сирек бақылау ретінде емес, жоғары қауіп тобындағы жүкті пациентті жүргізудің практикалық үлгісі ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Туберкулез және эпилепсиясы бар жүкті әйелдер әлем бойынша таралуы



Сурет 1 - Туберкулездің өңірлік ауыртпалығын және жүктілік кезіндегі туберкулез мәселесінің жаһандық контекстін сипаттайтын авторлық визуализация.

Дереккөзі: ДДСҰ (WHO Global Tuberculosis Report, 2024) негізінде авторлар құрастырған [11].

Диаграмма туберкулездің өңірлік ауыртпалығы жоғары аймақтар ретінде Африка (45%) және Оңтүстік Азияны (30%) көрсетеді; Америка, Еуропа және Оңтүстік-Шығыс Азия аймақтары 5–15% аралығында берілген. Бұл көрсеткіштер эпилепсиясы бар жүкті әйелдердегі нақты коморбидтік жиілікті емес, туберкулездің жаһандық контекстін және жүкті әйелдер арасында фтизиатриялық қырағылықтың маңызын түсіндіретін авторлық визуализация ретінде ұсынылған.

Жаһандық бастамалар мен жобалар аясында Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) 2013 жылы балалар арасындағы туберкулезбен күресу бойынша жол картасын жариялады [7]. 2018 жылы бұл құжат балалар мен жасөспірімдер арасындағы туберкулезді жоюға бағытталған жаңартылған жол картасы ретінде толықтырылды [8]. Кейінгі құжаттарда жүкті және босанғаннан кейінгі кезеңдегі әйелдердегі туберкулез мәселесі

ана мен бала денсаулығының өзара байланысты бағыты ретінде қарастырылды [9].

ДДСҰ SMART4TB консорциумымен бірлесіп, жүкті және босанғаннан кейінгі кезеңдегі әйелдерді туберкулезге қарсы препараттар мен вакциналарды зерттеулерге ертерек әрі этикалық тұрғыдан негізделген түрде қосу мәселесін көтеріп келеді [10]. Бұл бағыттың маңызы жоғары, себебі жүкті әйелдердің клиникалық зерттеулерден жиі шеттетілуі қауіпсіздік пен тиімділік жөніндегі нақты деректердің шектеулі болуына әкеледі.

Осы клиникалық жағдайдың ғылыми және практикалық маңызы диссеминарленген туберкулез, эпилептикалық статус, жүктіліктің екінші триместрі, туберкулезді менингитке күдік және екінші қатардағы туберкулезге қарсы емді қолдану қажеттілігі бір пациентте қатар анықталуымен байланысты. Мұндай комбинация диагностикада да, емдеуде де стандартты

алгоритмдерді бейімдеуді, дәрілік өзара әсерлерді есепке алуды және ана мен ұрық жағдайын бір уақытта бағалауды талап етеді.

Зерттеу мақсаты

Талданған клиникалық жағдай негізінде эпилепсиямен ауыратын науқаста жүктілік кезінде анықталған шашыранды туберкулездің клиникалық ағымын, диагностикалық ерекшеліктерін, емдеу тактикасын және ана мен нәресте нәтижесін көрсету.

Материалдар және зерттеу әдістері

Зерттеу клиникалық жағдайды сипаттауға негізделген ретроспективті талдау түрінде жүргізілді. Материал ретінде эпилепсиясы бар 28 жастағы жүкті пациенттің стационарлық медициналық картасы, ауру тарихы, зертханалық және аспаптық зерттеу нәтижелері, консультациялық қорытындылар және консилиум шешімдері пайдаланылды. Талдау барысында пациенттің жеке басын сәйкестендіретін мәліметтер жарияланым мәтініне енгізілмеді.

Клиникалық деректерді жүйелеу кезінде туберкулез және эпилепсия бойынша анамнез, жүктілік мерзімі, түскен кездегі соматикалық және неврологиялық статус, тыныс алу жүйесінің жағдайы, зертханалық көрсеткіштер, кеуде қуысының компьютерлік томографиясы, рентгенологиялық бақылау, GeneXpert және микроскопия нәтижелері, жұлын-ми сұйықтығының зерттеуі, УДЗ, КТГ және доплерография мәліметтері ескерілді.

Емдеу тактикасы фтизиатр, невропатолог, акушер-гинеколог, психиатр, реаниматолог және басқа мамандар қатысқан мультидисциплинарлық консилиум шешімдері негізінде талданды. Бақылау анадағы инфекциялық және неврологиялық динамиканы, жүктіліктің ағымын, ұрық жағдайын, босандыру тактикасын және нәрестенің ерте неонаталдық кезеңдегі нәтижесін қамтыды.

Клиникалық жағдай

Пациент туралы мәліметтер

Науқас әйел, 28 жаста, 2025 жылдың қарашасында ауруханаға түскен. Түскен сәтте жағдайының ауырлығына байланысты шағымдарын өз бетінше жеткізе алмаған,

байланысқа түспеген, санасы сопор деңгейінде болған. Бастапқы клиникалық ақпарат анасының айтуы бойынша және медициналық құжаттама негізінде нақтыланды.

Ауру тарихынан: өкпе туберкулезімен алғаш рет 2020 жылы «Сол өкпенің инфильтративті туберкулезі, ыдырау сатысы, ТМБ (+), типі “Жаңа жағдай”, 1-санат» диагнозымен ауырған. Қосалқы диагноз ретінде симптоматикалық фокальды эпилепсия, парциалды ұстамалар және екінші реттік генерализация көрсетілген. 2021–2022 жылдары 2 Д топта диспансерлік бақылауда болып, кейін есептен шығарылған, одан әрі туберкулез бойынша қауіп тобы ретінде жыл сайын рентгенологиялық тексеруден өтіп тұрған.

Анасының айтуынша, жағдайының нашарлауы 2025 жылдың қарашасында басталған. Үш күн ішінде бірнеше эпилептикалық ұстама қайталанып, есін жоғалтқаннан кейін жедел жәрдем шақырылған. Науқас неврология бөлімі арқылы жансақтау бөліміне жатқызылып, осы кезеңде жүргізілген кеуде қуысының КТ зерттеуінде өкпенің жоғарғы және төменгі бөліктерінде көп қуысты ошақтар анықталып, туберкулезге күдік күшейген.

Өмір тарихы бойынша науқастың өсіп-дамуы жасына сәйкес болған. Әлеуметтік-тұрмыстық жағдайы қанағаттанарлық, отбасында төртінші бала. Тұқым қуалайтын аурулар анамнезінде жоққа шығарылған. 10 жасынан бастап «Симптоматикалық фокальды эпилепсия, парциалды ұстамалар және екінші реттік генерализация» диагнозымен диспансерлік бақылауда тұрған; денсаулық жағдайына байланысты мектепте үйде оқуға ауыстырылып, мүгедектік рәсімделген.

Науқас екі жыл бұрын Қызылорда қаласының тұрғынына тұрмысқа шыққан, алайда өзінің невропатолог дәрігерінде бақылауда қалған. 2025 жылдың мамыр айында Алматы қаласында эпилептолог кеңесін алған, құрысуға қарсы терапия Эпикс 500 мг таблеткасына ауыстырылған. Созылмалы вирусты гепатит В 2022 жылы ПЦР арқылы вирустың ДНҚ анықталуына және HBsAg оң болуына байланысты тіркелген.

Жүктілік бірінші, 9 апта мерзімінде ТОО «DOCTOR MEDICAL» клиникасында акушер-гинеколог есебіне алынған. Гинекологиялық анамнезінде Б-I, P-0. Етеккір 14 жастан, 28–30 күн сайын, 3–4 күнге созылатын, тұрақты және ауырсынусыз болған. Соңғы етеккір уақытын пациент нақты есіне түсіре алмаған. Дәрі-дәрмек пен тағамға аллергия анықталмаған.

Эпидемиологиялық анамнезі бойынша анасы тері-венерологиялық және басқа инфекциялық ауруларды жоққа шығарған. Кене шақпаған, кене шаққан науқастармен байланыста болмаған. Соңғы 6 айда қан құю болмаған.

Клиникалық белгілер

Түскен кездегі жалпы жағдайының ауырлығы ми симптоматикасы және ми ісінуі күдігімен байланысты бағаланған. Ес деңгейі – сопор, Глазго кома шкаласы бойынша 9–10 балл. Неврологиялық

статусында шүйде бұлшықеттерінің ригидтілігі 1 көлденең саусаққа дейін анықталған, Керниг және Брудзинский симптомдары теріс болған. Осы белгілерге байланысты бастапқы кезеңде туберкулезді менингит диагнозын жоққа шығару қажет болды.

Физикалық қарауда тері жабындылары бозғылт және құрғақ болған. Қарашықтары D=S, жарыққа реакциясы сақталған. Жұтынуы бұзылғандықтан назогастральды зонд орнатылған. Дене бітімі қалыпты: бойы 168 см, салмағы 58 кг, дене салмағы индексі 20,5 кг/м². Өкпеде тыныс әлсіреген, оң жақ жоғарғы бөлігінде құрғақ сырылдар естілген. ТАЖ – 22/мин, SpO₂ – 97%, АҚҚ – 125/80 мм сын.бағ., пульс – 98/мин. Іші жүктілік мерзіміне сәйкес ұлғайған, жатыр тонусы болмаған; диурез катетер арқылы бақыланған, перифериялық ісіну анықталмаған.

Кесте 1 - Клиникалық жағдайдың хронологиясы

Кезең/мерзім	Негізгі оқиға	Диагностикалық және емдік маңызы
2020 ж.	Сол өкпенің инфильтративті туберкулезі, ыдырау сатысы, ТМБ (+), типі «Жаңа жағдай», 1-санат; қатар жүретін симптоматикалық фокальды эпилепсия.	Алдыңғы туберкулез анамнезі және эпилепсияның ұзақ ағымы кейінгі жүктілік кезінде клиникалық тәуекелді арттыратын бастапқы факторлар ретінде қарастырылды.
2021–2022 жж.	2 Д топта диспансерлік бақылау, кейін есептен шығару.	Туберкулезден кейінгі бақылау кезеңі аяқталғанымен, қауіп тобы ретінде динамикалық бақылау сақталған.
2025 ж. сәуір	Рентгенологиялық тексеру: өкпеде қалдықты өзгерістер.	Рецидив/қайта белсену белгілерін ерте анықтау үшін фондық дерек.
2025 ж. мамыр	Алматы қаласында эпилептолог кеңесі, құрысуға қарсы терапия Эпикс 500 мг таблеткасына ауыстырылған.	Жүктілік кезіндегі құрысуға қарсы емді бағалау және ұстамалардың алдын алу тактикасын нақтылау үшін маңызды дерек.
Жүктілік 9 апта	Акушер-гинеколог есебіне тіркелген.	Жүктіліктің бастапқы бақылауы басталған.
2025 ж. қараша, 24 апта	Үш күн ішінде бірнеше эпилептикалық ұстама, есін жоғалту, жансақтау бөліміне жатқызу.	Эпилептикалық статус және неврологиялық асқынуларға байланысты шұғыл көмек қажет болды.
24 апта	КТ: өкпенің жоғарғы және төменгі бөліктерінде көп қуысты ошақтар, туберкулезге күдік.	Шашыранды туберкулезді диагностикалауға негіз болған аспаптық белгі.
24 апта	БАС бойынша GeneXpert оң, микроскопия теріс; жұлын-ми сұйықтығы GeneXpert теріс.	ОЖЖ зақымдануын жоққа шығару және белсенді өкпелік процесті дәлелдеу үшін негізгі кезең.
Емнің бастапқы кезеңі	Левофлоксацин, деламанид, бедаквилин, клофазимин, линезолид; дегидратациялық, тырысуға қарсы, симптоматикалық ем.	Дәріге тұрақты туберкулез және неврологиялық жағдай бойынша кешенді ем басталды.
Емнің 2 аптасы	Сана деңгейінің жақсаруы, зонд пен катетерді алу, өзін күте бастауы.	Клиникалық оң динамика.
1–1,5 ай	Рентгенологиялық динамика: диссеминация ошақтарының ішінара сорылуы; жағдайының тұрақталуы.	Туберкулезге қарсы емнің тиімділігін көрсететін деректер.
Жүктілік 32–33 апта	Ұрықтың құрсақшілік дамуының тежелуі, маловодие, доплерографиялық бұзылыс.	Ұрыққа қауіп жоғарылап, шұғыл босандыру қажеттілігі туындады.
2026 ж. қаңтар, 33 апта	Кесар тілігі арқылы шұғыл босандыру; ер бала, 1700 г, 40 см, Апгар 4–5 балл.	Акушерлік көрсеткіштер бойынша мерзімінен бұрын оперативтік босандыру.
Босанғаннан кейін 5-күн	Науқас фтизиатрия ауруханасына ауыстырылған.	Туберкулезге қарсы емді жалғастыру және босанғаннан кейінгі бақылау.
Кейінгі бақылау	Нәресте салмағы 2000 г болғанда фтизиопедиатр кеңесінен кейін БЦЖ вакцинациясы жасалған; кейін салмағы 2800 г, жағдайы қанағаттанарлық.	Нәрестенің тұрақтануы және перинаталдық исходтың қанағаттанарлық болуы.

Диагностикалық бағалау

Пациенттің өте ауыр жағдайын ескере отырып, санитарлық авиация желісі бойынша невропатолог және фтизиатр кеңеске шақырылған. Туберкулезді менингитке күдік туғандықтан жұлын-ми пункциясы және фибробронхоскопия

жүргізіліп, биоматериалдар, оның ішінде бронхоальвеолярлық шайынды мен жұлын-ми сұйықтығы, бактериологиялық және молекулярлық зертханаға жолданған. Бактериологиялық және молекулярлық зерттеулерде бронхоальвеолярлық шайынды бойынша GeneXpert оң,

микроскопия теріс, ал жұлын-ми сұйықтығы бойынша GeneXpert ТБ теріс болған. Осы нәтижелер туберкулезді менингитті растамады, бірақ өкпелік материалдағы молекулярлық оң нәтиже белсенді туберкулез процесін қолдады. Сондықтан «ТМБ теріс» тұжырымы бактериоскопиялық теріс нәтижені сипаттайды және GeneXpert арқылы алынған өкпелік оң нәтижеге қайшы келмейді.

ОФО ОДКК консилиумы шешімі бойынша негізгі диагноз: «Екі өкпенің шашыранды туберкулезі, ыдырау сатысы. ТМБ теріс. Дәріге тұрақты туберкулез. Тип: “Басқалар”». Қосалқы диагноздар:

симптоматикалық фокальды эпилепсия, генерализацияланған тонико-клоникалық ұстамалармен эпистатус (11.11.2025 ж.), ұстамадан кейінгі жағдай; F06.6 – эпилепсиямен байланысты органикалық астениялық бұзылыс, галлюцинаторлық көріністермен; созылмалы вирусты гепатит В, белсенділігі төмен дәрежеде; І жүктілік – 24 апта 1 күн; плацентаның төмен орналасуы; қағанақ суының аздығы; созылмалы тубулоинтерстициальды нефрит, қайталамалы ағым, өршу сатысы, орташа ауырлық дәрежесі; созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі; орташа дәрежелі анемия.

Кесте 2 - Диагностикалық зерттеулердің негізгі нәтижелері

Зерттеу/көрсеткіш	Нәтиже	Клиникалық түсіндірме
Кеуде қуысының КТ	Өкпенің жоғарғы және төменгі бөліктерінде көп қуысты ошақтар, туберкулезге күдік.	Шашыранды туберкулездің белсенді өкпелік процесін күшейтетін белгі.
БАС GeneXpert	Оң нәтиже.	Өкпелік материалда <i>Mycobacterium tuberculosis</i> кешенін молекулярлық деңгейде анықтау; микроскопия теріс болған жағдайда да клиникалық маңызы сақталады.
БАС микроскопиясы	Теріс нәтиже.	Бактериоскопиялық теріс нәтиже; ол молекулярлық оң нәтижені жоққа шығармайды және биоматериал түріне қарай бөлек түсіндіріледі.
Жұлын-ми сұйықтығы GeneXpert	ТБ теріс.	Орталық жүйке жүйесі зақымдануын растамады, сондықтан туберкулезді менингит диагнозы клиникалық тұрғыдан қайта қаралды.
Неврологиялық статус	Сопор, ШКГ 9–10 балл, шүйде бұлшықеттерінің ригидтілігі, Керниг және Брудзинский симптомдары теріс.	Туберкулезді менингит, менингизм, ұстамадан кейінгі жағдай және ми ісінуі арасында дифференциалды диагностика жүргізілді.
Зертханалық көрсеткіштер	ЭТЖ – 46 мм/сағ, С-реактивті ақуыз – 17 мг/л, жалпы амилаза – 199, анемия.	Белсенді қабыну процесі, жалпы интоксикация және қатар жүретін соматикалық жүктеме белгілері.
Рентгенологиялық динамика	1 айдан кейін диссеминация ошақтарының ішінара сорылуы; 3 айда ошақтар азайған, бірақ сол жақ өкпеде өзгерістер сақталған.	Туберкулезге қарсы емге оң динамика, бірақ толық регрессияға жетпеу.
ЭКГ динамикасы	Жүрек соғу жиілігінің 109-дан 70-ке төмендеуі.	Интоксикацияның азаюы және жалпы жағдайдың тұрақталуы ретінде бағаланды.
Бауыр, бүйрек және жүрек УДЗ	Гепатомегалия белгілері, өт жолдарындағы іркіліс, микронефролитиаз және тостағанша-астауша жүйесінің деформациясы.	Гепатобилиарлық және нефрологиялық қауіп факторларын ем кезінде бақылау қажеттілігін көрсетті.

Зерттеу/көрсеткіш	Нәтиже	Клиникалық түсіндірме
Ұрық УДЗ/доплер/КТГ	32 аптада ұрық дамуы шамамен 28 аптаға сәйкес, қағанақ суы индексінің төмендеуі, III дәрежелі қан ағымының бұзылысы.	Ұрықтың созылмалы гипоксиясы және өміріне қауіп төндіретін жағдай; шұғыл босандыру көрсеткіші.

Емдік араласу

Консилиум шешімімен пациентке дәріге тұрақты туберкулезді емдеуге арналған екінші қатардағы препараттардан тұратын ИРЛ схемасы тағайындалды. Ем назогастральды зонд арқылы жүргізілді: левофлоксацин 1000 мг, деламамид 200 мг, бедаквилин 400/200 мг, клофазимин 100 мг және линезолид 600 мг. Бір мезгілде дегидратациялық, ми ісінуіне қарсы, құрысуға қарсы, басішілік қысымды төмендетуге бағытталған, антикоагулянттық, протонды помпа ингибиторы және ферменттік терапия қолданылды.

Дәрігерлердің қайта кеңесінен кейін пациент реанимобильмен ОФО-ның жансақтау бөліміне ауыстырылды. Ем барысында сана деңгейі біртіндеп жақсарып, ШКГ 13–14 баллға жеткенімен, бастапқы кезеңде байланысқа толық түсу

мүмкіндігі шектеулі болды. Екі күннен кейін психомоторлық қозу, көру және есту галлюцинациялары байқалып, невропатолог пен психиатр кеңесінен кейін терапияға рисперидон және аминазин енгізілді.

Ем акушер-гинеколог, фтизиатр, невропатолог және психиатр мамандарының бірлескен бақылауымен жүргізілді. Екі аптадан кейін назогастральды зонд пен катетер алынып, пациент өзін-өзі күте бастады. Құрысу ұстамалары сиреп, 10–12 күнде бір рет жеңіл түрде, есін жоғалтпай өткен. Туберкулезге қарсы және қосымша симптоматикалық емге айқын жағымсыз әсерлер тіркелмеген. Шамамен 1,5 айдан кейін жағдайының тұрақты жақсаруына байланысты терапия бөлімшесіне ауыстырылған; жүктілік 33 аптаға дейін салыстырмалы тұрақты бақылауда болды.

Кесте 3 - Емдеу схемасы және мониторингтің негізгі бағыттары

Препарат/ем бағыты	Доза/қолданылуы	Мақсаты және бақылау қажеттілігі
Левифлоксацин	1000 мг тәулігіне	Дәріге тұрақты туберкулезге қарсы схема құрамында қолданылды; тиімділік, асқазан-ішек төзімділігі және жалпы жағымсыз әсерлер бақыланды.
Деламамид	200 мг тәулігіне	Екінші қатардағы туберкулезге қарсы препарат; QT аралығы мен жүрек ырғағын бақылау қажеттілігі ескерілді.
Бедаквилин	400/200 мг	Дәріге тұрақты туберкулезді емдеу компоненті; QT аралығы, бауыр функциясы және жалпы төзімділік динамикада бағалануы тиіс.
Клофазимин	100 мг тәулігіне	Екінші қатардағы схема құрамында; тері, асқазан-ішек және жүрекке қатысты ықтимал жағымсыз әсерлер ескерілді.
Линезолид	600 мг тәулігіне	Миелосупрессия, анемия және нейропатия қауіпін ескере отырып, қан көрсеткіштерін жүйелі бақылау қажет.
Құрысуға қарсы терапия	Эпилептолог/невропатолог бақылауымен	Эпилептикалық ұстамалардың жиілігін азайту және эпистатустың қайталануын алдын алу.
Дегидратациялық және ми ісінуіне қарсы терапия	Клиникалық көрсеткіштер бойынша	Сопор, ми симптоматикасы және басішілік қысым белгілерін түзету.
Психиатриялық коррекция	Рисперидон, Аминазин	Психомоторлық қозу және галлюцинаторлық көріністерді азайту.

Препарат/ем бағыты	Доза/қолданылуы	Мақсаты және бақылау қажеттілігі
Акушерлік бақылау	УЗИ, КТГ, доплерометрия	Ұрықтың жағдайын бағалау және босандыру уақытын анықтау.

Ана мен ұрық жағдайының динамикасы
Талдаулардың динамикасын жинақтау пациенттің бастапқы екі айда ауыр соматикалық жағдайда болғанын көрсетеді. Бұл кезеңде жүйелі қабыну белсенділігі жоғары болды: ЭТЖ – 46 мм/сағ, С-реактивті ақуыз – 17 мг/л, жалпы амилаза – 199, сонымен қатар анемия анықталды. Кейінгі бақылауда гемоглобин, ЭТЖ және альбумин көрсеткіштері біртіндеп жақсара бастады. 2026 жылдың ақпан айындағы талдауда АСаТ 61,7-ге қайта жоғарылауы бауыр жасушаларындағы қабыну/метаболикалық жүктеменің сақталуы мүмкін екенін көрсетті, бұл созылмалы вирусты гепатит В анамнезі бар пациентте ерекше мониторингті қажет етті. Рентгенологиялық бақылауда бастапқы зерттеулер өкпенің барлық алаңдарында кең таралған диссеминацияны, инфильтрацияны және деструкция ошақтарын көрсетіп, шашыранды туберкулездің белсенді фазасын растады. Бір айдан кейінгі бақылау рентгенограммасында диссеминация

ошақтарының ішінара сорылуы және азаюы байқалды, бұл емге оң жауап ретінде бағаланды. Үшінші айдағы зерттеуде өзгерістер одан әрі регрессияға ұшырағанымен, сол жақ өкпеде ошақтар және түбірге жақын аймақта ұсақ деструкция элементтері сақталды. Жүктіліктің 24-аптасынан 33-аптасына дейін ана мен ұрық жағдайы қатар бақыланды. 32 аптада жүргізілген УДЗ ұрықтың құрсақішілік дамуының тежелуін көрсетті: биометриялық көрсеткіштер шамамен 28 аптаға сәйкес келіп, гестациялық мерзімнен төрт аптаға артта қалды. Қағанақ суының индексі динамикада 90 мм-ден 76 мм-ге дейін төмендеді. Доплерографияда қан ағымының ІІІ дәрежелі бұзылысы және кіндік артериясында қан ағымының бұзылысы тіркелді. Бұл белгілер ұрықтың созылмалы гипоксиясы мен плацентарлық жеткіліксіздік қаупін көрсетіп, босандыру тактикасын шұғыл қайта қарауға негіз болды.

Кесте 4 - Ана мен ұрық жағдайының негізгі динамикалық көрсеткіштері

Бағыт	Бастапқы кезең	Динамика/соңғы нәтиже
Сана деңгейі	Сопор, ШКГ 9–10 балл.	ШКГ 13–14 баллға дейін жақсарды, кейін сана айқындалып, байланыс мүмкіндігі қалпына келді.
Эпилептикалық ұстамалар	Үш күн ішінде бірнеше ұстама, эпистатус көрінісі.	Ұстамалар сиреді, 10–12 күнде бір рет жеңіл түрде өтті.
Қабыну көрсеткіштері	ЭТЖ 46 мм/сағ, С-реактивті ақуыз 17 мг/л.	Гемоглобин, ЭТЖ, альбумин көрсеткіштері жақсарды.
Бауыр функциясы	Созылмалы вирусты гепатит В анамнезі.	АСаТ 61,7-ге жоғарылаған, бұл бауыр функциясын динамикалық бақылау қажеттілігін көрсетті.
Өкпе өзгерістері	Кең таралған диссеминация, инфильтрация және деструкция.	Диссеминация ошақтарының ішінара сорылуы, бірақ қалдық өзгерістер сақталды.
Ұрық жағдайы	Бақылау кезеңінің басында жүктілік 24 апта.	32–33 аптада ЗВУР, маловодие, ІІІ дәрежелі қан ағымы бұзылысы анықталды.
Босану исходы	Шұғыл босандыру қажеттілігі.	33 аптада кесар тілігі жасалды; шала туған нәрестенің жағдайы кейін тұрақтанды.

Бағыт	Бастапқы кезең	Динамика/соңғы нәтиже
Нәресте жағдайы	Шала туған нәресте, бастапқы салмағы 1700 г.	Салмағы 2000 г болғанда БЦЖ жасалып шығарылған, кейін салмағы 2800 г, жағдайы қанағаттанарлық.

Босандыру және кейінгі бақылау

2026 жылдың қаңтарында ұрықтың қауіпті жағдайын, құрсақшілік дамудың тежелуін, қағанақ суының аздығын және анадағы шашыранды туберкулез бен эпилепсияны ескере отырып, босануды шұғыл оперативтік жолмен жүргізу туралы шешім қабылданды. Кесар тілігі арқылы ер бала дүниеге келді: салмағы – 1700 г, бойы – 40 см. Апгар шкаласы бойынша бағасы – 4–5 балл. Операция кезіндегі жалпы қан жоғалту 250 мл құрады, ерте операциядан кейінгі кезең ерекшеліксіз өтті.

Босанғаннан кейінгі 5-күні пациент фтизиатриялық ауруханаға «Босанғаннан кейінгі кезең 5 күн. Операциядан кейінгі кезең – 5 күн. 15.01.2026 ж. Уақытынан бұрын босану – жүктіліктің 33 аптасында кесар тілігі арқылы. Ұрықтың қауіпті жағдайы. Ұрық дамуының тежелуі. Қағанақ суының аздығы, ИАЖ – 90 мм» диагнозымен ауыстырылған. Ары қарай фтизиатриялық ем мен босанғаннан кейінгі бақылау жалғастырылды.

Шала туған нәресте перзентханада жасанды қоректендірумен күтімге алынған. Салмағы 2000 г-ға жеткеннен кейін фтизиопедиатр кеңесі жүргізіліп, БЦЖ вакцинациясы жасалған және нәресте перзентханадан шығарылған. Кейінгі бақылауда баланың жағдайы қанағаттанарлық, өсуі қалыпты деп бағаланған, салмағы 2800 г болған.

Талқылау

Ұсынылған клиникалық жағдай эпилепсия, жүктілік және шашыранды туберкулез бір пациентте қатар жүргенде диагностикалық және емдік шешімдер бірнеше қауіптің қиылысында қабылданатынын көрсетеді. 24 аптада бірнеше эпилептикалық ұстамадан кейін сопор, менингеальды белгілер және ми ісінуіне күдік анықталуы бастапқыда туберкулезді менингитті жоққа шығаруды талап етті. Бұл шешім дұрыс болды, себебі диссеминирленген туберкулезде орталық жүйке жүйесінің зақымдануын ерте анықтау ана өмірі үшін шешуші болуы мүмкін.

Диагностикалық тұрғыдан ең маңызды тұстардың бірі - микроскопиялық және

молекулярлық зерттеулерді бір-біріне қарсы қоймай, клиникалық контекстпен бірге түсіндіру. Бронхоальвеолярлық шайынды микроскопиясының теріс болуы туберкулезді жоққа шығармайды, ал GeneXpert оң нәтижесі өкпелік материалда микобактериялық инфекция бар екенін көрсетті. Жұлын-ми сұйықтығындағы GeneXpert теріс нәтижесі мен ликвор деректері туберкулезді менингитті растамағандықтан, неврологиялық көріністер эпилептикалық статус, менингизм, интоксикация және ми ісінуі аясында қарастырылды.

Емдеу тактикасының күрделілігі жүктілікпен ғана емес, эпилепсия, созылмалы вирусты гепатит В, анемия және бүйрек патологиясының қатар болуымен де анықталды. Екінші қатардағы туберкулезге қарсы препараттарды қолдану кезінде инфекциялық процесті бақылау қажеттілігі мен ұрыққа ықтимал қауіп арасындағы тепе-теңдік бағаланды. Бедаквилин, деламаид және клофазимин қолданылғандықтан QT аралығын, бауыр функциясын, қан көрсеткіштерін және жалпы төзімділікті бақылау клиникалық тұрғыдан негізделді.

Эпилепсияға қарсы терапия мен туберкулезге қарсы емнің ықтимал өзара әсері де шешім қабылдауда маңызды болды. Ұстамалардың жиілеуі анада жарақат, гипоксия, тыныс жеткіліксіздігі және аспирация қаупін арттырады, ал ұрық үшін гипоксиялық әсерлердің күшеюіне әкелуі мүмкін. Осыған байланысты невропатологтың тұрақты қатысуы, құрысуға қарсы емді түзету және психомоторлық қозу кезінде психиатриялық коррекция жүргізу пациент қауіпсіздігінің бөлігі болды.

Акушерлік тұрғыдан негізгі асқынулар ұрықтың құрсақшілік дамуының тежелуі, қағанақ суының аздығы және жатыр-плацентарлық қан ағымының III дәрежелі бұзылысы болды. Бұл өзгерістер анадағы созылмалы инфекциялық процесс, ұзақ интоксикация, гипоксиялық ықпалдар және коморбидті жағдайлармен байланысты

болуы ықтимал. Ұрыққа қауіп белгілері үдеген кезде жүктілікті ұзарту мен шұғыл босандыру арасындағы таңдау консилиумда бағаланып, кесар тілігін орындау негізделген акушерлік шешім ретінде қабылданды.

Бұл жағдайдың практикалық құндылығы эпилепсиясы бар жүкті әйелде неврологиялық симптоматика күшейгенде диагностикалық ізденісті тек неврологиялық себептермен шектеуге болмайтынын көрсетуінде. Туберкулез анамнезі, өкпедегі қалдықты өзгерістер, жаңа КТ белгілері және бронхоальвеолярлық материалдағы GeneXpert нәтижесі шешім қабылдаудың негізгі деректері болды. Уақтылы консилиум, инфекциялық және акушерлік қауіптерді қатар бағалау, ана мен ұрық динамикасын жүйелі бақылау оң клиникалық нәтижеге ықпал етті.

Шектеулері. Бұл мақала бір клиникалық жағдайға негізделген ретроспективті сипаттама болып табылады; сондықтан алынған нәтижелерді барлық жүкті әйелдерге немесе эпилепсиясы бар барлық пациенттерге жалпылау мүмкін емес. Кейбір зертханалық және аспаптық көрсеткіштердің нақты даталары толық берілмеген, ал нәрестенің ұзақ мерзімді неврологиялық және инфекциялық follow-up деректері шектеулі. Дегенмен бақылау сирек коморбидтік жағдайдағы нақты клиникалық шешімдерді жүйелеуімен құнды.

Қорытынды

Эпилепсия, жүктілік және шашыранды туберкулездің қатар кездесуі ана мен ұрық үшін жоғары қауіп төндіретін сирек клиникалық жағдай болып табылады. Бұл бақылауда ерте диагностикалық ізденіс, туберкулезді менингитпен дифференциалды диагностика, GeneXpert нәтижелерін дұрыс түсіндіру, екінші қатардағы туберкулезге қарсы емді қауіп-пайда арақатынасы негізінде қолдану, дәрілік өзара әсерлерді есепке алу және акушерлік мониторинг шешуші рөл атқарды. Келісілген мультидисциплинарлық тактика ана жағдайының тұрақтануына және шала туған

нәрестенің кейінгі тұрақтануына мүмкіндік берді.

Практикалық ұсыныстар

1. Эпилепсиясы бар пациенттерде туберкулез анықталған жағдайда эпилептолог, акушер-гинеколог, фтизиатр, реаниматолог және қажет болғанда психиатр қатысатын консилиумды ерте ұйымдастыру қажет.
2. Эпилепсиясы бар әйелдер жүктілікті жоспарлау кезеңінен бастап невролог және акушер-гинеколог бақылауында болуы тиіс; құрысуға қарсы терапияның қауіпсіздігі, дозасы және ықтимал туберкулезге қарсы еммен үйлесімділігі алдын ала қарастырылғаны жөн.
3. Туберкулез бойынша қауіп-қатер тобына жататын жүкті әйелдерде респираторлық шағымдар айқын болмаса да, алдыңғы туберкулез анамнезі мен рентгенологиялық қалдықты өзгерістер ескеріле отырып, фтизиатриялық қырағылық сақталуы керек.
4. GeneXpert және микроскопия нәтижелерін түсіндіру кезінде бактериоскопиялық теріс нәтиже молекулярлық оң нәтижені жоққа шығармайтыны, ал әр биоматериалдың диагностикалық маңызы бөлек бағаланатыны ескерілуі тиіс.
5. Екінші қатардағы туберкулезге қарсы препараттар қолданылғанда QT аралығы, бауыр функциясы, қан көрсеткіштері, бүйрек функциясы, препараттарға төзімділік және ұрық жағдайы жүйелі бақылануы қажет.
6. Ұрық дамуының тежелуі, қағанақ суының аздығы және доплерографиялық бұзылыстар анықталған жағдайда босандыру мерзімі мен әдісі мультидисциплинарлық консилиумда ана мен ұрық қауіптері қатар бағаланып айқындалуы тиіс.
7. Пациентке және отбасына ем жоспары, препараттарды үзбей қабылдау, бақылауға уақытылы келу, босанғаннан кейінгі фтизиатриялық және педиатриялық қадағалау туралы түсінікті әрі толық ақпарат берілуі керек.
8. Пациенттің жағдайы, консилиум шешімдері, препараттық түзетулер, жағымсыз әсерлерді бақылау, босандыру көрсеткіштері және ана мен нәрестенің

динамикасы медициналық құжаттамада толық көрсетілуі қажет.

Этикалық мәлімдемелер

Этикалық комитеттің мақұлдауы: Бұл жұмыс бір пациенттің медициналық құжаттарын талдауға негізделген ретроспективті клиникалық жағдай сипаттамасы болып табылады. Жергілікті институционалдық талаптарға сәйкес этикалық комитеттің жеке мақұлдауы талап етілмеді. Пациенттің құпиялылығы сақталды: сәйкестендіретін деректер жарияланым мәтінінен алынып тасталды, клиникалық ақпарат анонимдендірілген түрде ұсынылды.

Ақпараттандырылған келісім: Пациенттен клиникалық жағдайды жариялауға және медициналық деректерді анонимдендірілген түрде пайдалануға жазбаша ақпараттандырылған келісім алынды.

Деректердің қолжетімділігі: Осы клиникалық жағдайға негіз болған деректер пациенттің құпиялылығын және қолданыстағы этикалық талаптарды сақтай отырып, негізделген сұрау бойынша жауапты автордан қолжетімді.

Алғыс: Авторлар пациентті жүргізуге қатысқан мультидисциплинарлық топ мамандарына алғыс білдіреді.

ӘДЕБИЕТТЕР

- Li Y, Meador KJ. Epilepsy and pregnancy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022;28(1):34-54. doi:10.1212/CON.0000000000001067.
- Савельева ГМ, Шалина РИ, Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Курцер МА. *Акушерство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
- Многопрофильная городская детская больница №3. Әлеуметтік мәні бар аурулардың жаңартылған тізімі [Internet]. Astana; 2025 Nov 11 [cited 2026 May 3]. Available from: <https://www.mgdb-3.kz/index.php/kk/novosti-kz/552-leumettik-m-ni-bar-aurulardy-zha-artyl-an-tizimi>
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей: клинические рекомендации*. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.
- Razaz N, Iglan J, Bjørk MH, Joseph KS, Dreier JW, Gilhus NE, et al. Risk of perinatal and maternal morbidity and mortality among pregnant women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2024;81(9):985-995. doi:10.1001/jamaneurol.2024.2375.
- World Health Organization. *Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths*. Geneva: World Health Organization; 2013.
- World Health Organization. *Roadmap towards ending TB in children and adolescents*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2018.
- World Health Organization. *Roadmap towards ending TB in children and adolescents*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2023.
- SMART4TB Consortium. *SMART4TB: Supporting, Mobilizing and Accelerating Research for Tuberculosis Elimination* [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; [cited 2026 May 3]. Available from: <https://tbcenter.jhu.edu/smart4tb/>
- World Health Organization. *Global tuberculosis report 2024* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2026 May 3]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>

Авторлардың үлесі

Концептуализация: Тажиханов Р.Н., Ибрагимова А.Г.; формальды талдау: Ташимова С.А., Капанова К.А.; деректерді жинақтау және өңдеу: Тажиханов Р.Н., Ибрагимова А.Г., Сейдалиева С.К.; бастапқы нұсқаны дайындау: Ибрагимова А.Г., Дүйсенов А.Ж.; ғылыми редакциялау және сыни қайта қарау: Ташимова С.А. Барлық авторлар мақаланың соңғы нұсқасын оқып, мақұлдады.

Мүдделер қақтығысы: мәлімделген жоқ. Бұл материал бұрын басқа басылымдарда жарияланбаған және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктер тарапынан қаржыландыру жасалған жоқ.

Қаржыландыру: жүргізілмеді.

Вклад авторов:

Концептуализация: Тажиханов Р.Н., Ибрагимова А.Г.; формальный анализ: Ташимова С.А., Капанова К.А.; сбор и обработка данных: Тажиханов Р.Н., Ибрагимова А.Г., Сейдалиева С.К.; подготовка первоначального текста: Ибрагимова А.Г., Дүйсенов А.Ж.; научное редактирование и критический пересмотр: Ташимова С.А. Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию статьи.

Конфликт интересов: не заявлен. Данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах. При проведении данной работы финансирование сторонними организациями и медицинскими представителями не осуществлялось.

Финансирование: отсутствует.

Authors' Contributions:

Conceptualization: Tazhikhanov R.N., Ibragimova A.G.; formal analysis: Tashimova S.A., Kapanova K.A.; data collection and curation: Tazhikhanov R.N., Ibragimova A.G., Seidaliyeva S.K.; original draft preparation: Ibragimova A.G., Duysenov A.Zh.; scientific editing and critical revision: Tashimova S.A. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Conflicts of interest: none declared. This material has not been previously published and is not under consideration by other publishers. No third-party organizations or medical representatives funded this work.

Funding: none.

Авторлар туралы мәліметтер:

Ташимова Сауле Адаббековна – доцент, фармакология, фармакотерапия және клиникалық фармакология кафедрасы, АҚ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы», Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Тел.: +7 702 512 23 97; e-mail: saule-aiva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5224-8262>

Нуранова Нурбике Турабековна – оқытушы, Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент кампусы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Тел.: +7 701 609 05 43; e-mail: n.nuranova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6401-282X>

Дүйсенов Арман Жастаевич – оқытушы, Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент кампусы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Тел.: +7 775 654 05 77; e-mail: duysenov-8080@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2623-4920>

Тажиханов Руслан Надирхажаевич – Түркістан облыстық фтизиопульмонология орталығының 3-терапия бөлімшесінің жоғары санатты фтизиатр дәрігері, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Тел.: +7 702 583 88 86; e-mail: rs7779@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4042-2395>

Капанова Карлыгаш Аширметовна – Түркістан облыстық фтизиопульмонология орталығының медициналық бөлім бойынша басшысының орынбасары, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Тел.: +7 775 069 43 25; e-mail: karla_180374@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0903-9765>

Ибрагимова Айгүл Гаффаровна – PhD, фармакология, фармакотерапия және клиникалық фармакология кафедрасы, АҚ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы», Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Тел.: +7 707 896 22 49; e-mail: gup1.pharmacy@gmail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3355-5593>

Сейдалиева Сабина Каржаубайқызы – фармакология, фармакотерапия және клиникалық фармакология кафедрасының аға оқытушысы, АҚ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы», Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Тел.: +7 708 231 60 90; e-mail: sabina.kseidaliyeva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4634-8654>

Сведения об авторах:

Ташимова Сауле Адаббековна – доцент, кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан.

Тел.: +7 702 512 23 97; e-mail: saule-aiva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5224-8262>

Нуранова Нурбике Турабековна – преподаватель, Шымкентский кампус Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясауи, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Тел.: +7 701 609 05 43; e-mail: n.nuranova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6401-282X>

Дүйсенов Арман Жастаевич – преподаватель, Шымкентский кампус Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясауи, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Тел.: +7 775 654 05 77; e-mail: duysenov-8080@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2623-4920>

Тажиханов Руслан Надирхажаевич – врач-фтизиатр высшей категории 3-го терапевтического отделения, Туркестанский областной фтизиопульмонологический центр, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Тел.: +7 702 583 88 86; e-mail: rs7779@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4042-2395>

Капанова Карлыгаш Аширметовна – заместитель руководителя по медицинской части, Туркестанский областной фтизиопульмонологический центр, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Тел.: +7 775 069 43 25; e-mail: karla_180374@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0903-9765>

Ибрагимова Айгүл Гаффаровна – PhD, кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан.

Тел.: +7 707 896 22 49; e-mail: gup1.pharmacy@gmail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3355-5593>

Сейдалиева Сабина Каржаубайқызы – старший преподаватель кафедры фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан.

Тел.: +7 708 231 60 90; e-mail: sabina.kseidalieva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4634-8654>

Authors' information:

Tashimova Saule Adasbekovna – docent, Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacology, JSC “South Kazakhstan Medical Academy”, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 702 512 23 97; e-mail: saule-aiva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5224-8262>

Nuranova Nurbike Turabekovna – teacher, Shymkent Campus of Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 701 609 05 43; e-mail: n.nuranova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6401-282X>

Duysenov Arman Zhastaevich – teacher, Shymkent Campus of Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 775 654 05 77; e-mail: duysenov-8080@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2623-4920>

Tazhikhanov Ruslan Nadirkhazhayevich – phthisiatrician of the highest category, 3rd Therapeutic Department, Turkestan Regional Phthisiopulmonology Center, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 702 583 88 86; e-mail: rs7779@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4042-2395>

Kapanova Karlygash Ashirmetovna – Deputy Head for Medical Affairs, Turkestan Regional Phthisiopulmonology Center, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 775 069 43 25; e-mail: karla_180374@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0903-9765>

Ibragimova Aigul Gaffarovna – PhD, Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacology, JSC “South Kazakhstan Medical Academy”, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 707 896 22 49; e-mail: gup1.pharmacy@gmail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3355-5593>

Seidalieva Sabina Karzhaubaykyzy – Senior Lecturer, Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacology, JSC “South Kazakhstan Medical Academy”, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Tel.: +7 708 231 60 90; e-mail: sabina.kseidalieva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4634-8654>

Поступила в редакцию: 19 мая 2026 г.

Принята к публикации: 25 июня 2026 г.

Опубликована online: 30 июня 2026 г.

УДК: 616.24-002.5:612.215.4:616.9-07-085

DOI: [10.26212/2227-1937.2026.64.33.011](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2026.64.33.011)

СМЕШАННАЯ ИНФЕКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТКИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Шаймерденова А.К.¹, Мутайхан Ж.², Нуртазина Ж.Б.²,
Скак К.², Матишева Г.И.¹, Акишева А.В.¹

¹ КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии», Караганда, Казахстан

² НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан

Введение. У пациентов с туберкулезом легких вторичные бактериальные инфекции и персистирующая грибковая колонизация дыхательных путей могут осложнять клиническое течение заболевания, снижать эффективность эмпирической терапии и затруднять интерпретацию клинико-рентгенологических данных. На фоне длительной антибактериальной нагрузки сочетание *Pseudomonas aeruginosa* extensively drug-resistant (XDR) phenotype и *Candida albicans* требует динамического микробиологического мониторинга и осторожной клинической оценки.

Цель. Продемонстрировать особенности диагностики, лечения и клинико-рентгенологического исхода у пациентки с инфильтративным туберкулезом легких, осложненным вторичной инфекцией *Pseudomonas aeruginosa* extensively drug-resistant (XDR) phenotype и персистирующей колонизацией дыхательных путей *Candida albicans*.

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение пациентки 47 лет, проходившей стационарное лечение с 27.02.2025 по 29.05.2025. Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации, клинического течения, лучевых исследований, результатов GeneXpert MTB/RIF, Bioneer, повторных бактериологических посевов мокроты, количественной оценки роста микроорганизмов и данных антимикробной чувствительности. Пациенткой подписано добровольное информированное согласие на публикацию обезличенного клинического случая.

Результаты. Заболевание дебютировало как тяжелая двусторонняя полисегментарная пневмония без эффекта от эмпирической антибактериальной терапии. GeneXpert MTB/RIF подтвердил наличие *Mycobacterium tuberculosis* без резистентности к рифампицину, а Bioneer — сохраненную чувствительность к изониазиду и рифампицину. Повторные посевы мокроты выявили персистирующий рост *Candida albicans* в титрах 10^6 и 10^5 КОЕ/мл и *Pseudomonas aeruginosa* 10^7 КОЕ/мл с XDR-фенотипом. Коррекция терапии с учетом микробиологического мониторинга сопровождалась положительной клинико-рентгенологической динамикой и завершением курса противотуберкулезного лечения.

Обсуждение. Клинический случай демонстрирует, что однократный отрицательный результат посева мокроты не исключает последующего выявления клинически значимой вторичной флоры. Персистирующее выделение *Candida albicans* требует осторожной интерпретации и не должно автоматически трактоваться как инвазивная инфекция без клинико-лабораторного подтверждения. Научная ценность наблюдения заключается в документированном сочетании лекарственно-чувствительного туберкулеза легких, *Pseudomonas aeruginosa* XDR-фенотипа и повторной колонизации дыхательных путей *Candida albicans* с последовательным микробиологическим и лучевым мониторингом.

Заключение. Повторное микробиологическое исследование мокроты у пациентов с туберкулезом легких и недостаточной клинической динамикой имеет важное диагностическое и терапевтическое значение. Представленное наблюдение поддерживает персонализированный подход к ведению пациентов с туберкулезом и вторичной микрофлорой, однако как единичный клинический случай не позволяет делать причинно-следственные выводы или статистические обобщения.

Ключевые слова: туберкулез легких; *Pseudomonas aeruginosa*; *Candida albicans*; колонизация дыхательных путей; XDR-фенотип; антибиотикорезистентность; клинический случай; фтизиатрия.

MIXED RESPIRATORY TRACT INFECTION IN A FEMALE PATIENT WITH PULMONARY TUBERCULOSIS: DIAGNOSIS, TREATMENT, AND OUTCOMES: A CASE REPORT

Shaimerdenova A.K.¹, Mutaikhan Zh.², Nurtazina Zh.B.²,
Skak K.², Matisheva G.I.¹, Akisheva A.V.¹

¹ Regional Center of Phthisiopulmonology, Karaganda, Kazakhstan

² Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Introduction. In patients with pulmonary tuberculosis, secondary bacterial infections and persistent fungal airway colonization may complicate the clinical course, reduce the effectiveness of empirical therapy, and make clinical and radiological interpretation more difficult. In the context of prolonged antibacterial exposure, the combination of *Pseudomonas aeruginosa* extensively drug-resistant (XDR) phenotype and *Candida albicans* requires dynamic microbiological monitoring and cautious clinical interpretation.

Objective. To demonstrate the diagnostic approach, treatment strategy, and clinical and radiological outcome in a female patient with infiltrative pulmonary tuberculosis complicated by secondary *Pseudomonas aeruginosa* extensively drug-resistant (XDR) phenotype infection and persistent *Candida albicans* airway colonization.

Materials and Methods. A clinical case of a 47-year-old female patient hospitalized from 27 February 2025 to 29 May 2025 is presented. A retrospective analysis of medical records, clinical course, radiological findings, GeneXpert MTB/RIF and Bioneer results, repeated sputum cultures, quantitative microbial growth, and antimicrobial susceptibility data was performed. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this anonymized case report.

Results. The disease initially presented as severe bilateral polysegmental pneumonia without response to empirical antibacterial therapy. GeneXpert MTB/RIF confirmed *Mycobacterium tuberculosis* without rifampicin resistance, and Bioneer confirmed preserved susceptibility to isoniazid and rifampicin. Repeated sputum cultures revealed persistent growth of *Candida albicans* at 10⁶ and 10⁵ CFU/mL and *Pseudomonas aeruginosa* at 10⁷ CFU/mL with an XDR phenotype. Treatment adjustment based on microbiological monitoring was followed by positive clinical and radiological dynamics and completion of antituberculosis therapy.

Discussion. This case shows that a single negative sputum culture does not exclude subsequent detection of clinically relevant secondary flora. Persistent isolation of *Candida albicans* requires cautious interpretation and should not automatically be considered evidence of invasive infection without clinical and laboratory confirmation. The scientific value of this observation lies in the documented combination of drug-susceptible pulmonary tuberculosis, *Pseudomonas aeruginosa* XDR phenotype, and repeated *Candida albicans* airway colonization with sequential microbiological and radiological monitoring.

Conclusion. Repeated microbiological sputum testing in patients with pulmonary tuberculosis and insufficient clinical improvement has important diagnostic and therapeutic value. This case supports a personalized approach to the management of tuberculosis complicated by secondary airway flora; however, as a single case report, it does not allow causal conclusions or statistical generalization.

Keywords: pulmonary tuberculosis; *Pseudomonas aeruginosa*; *Candida albicans*; airway colonization; XDR phenotype; antimicrobial resistance; case report; phthisiology.

ӨКПЕ ТУБЕРКУЛЕЗІ БАР ПАЦИЕНТТЕ ТЫНЫС АЛУ ЖОЛДАРЫНЫҢ АРАЛАС
ИНФЕКЦИЯСЫ: ДИАГНОСТИКАСЫ, ЕМІ ЖӘНЕ НӘТИЖЕЛЕРІ
(КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ)

Шаймерденова А.К.¹, Мұтайхан Ж.², Нұртазина Ж.Б.²,
Сқақ Қ.², Матишева Г.И.¹, Акишева А.В.¹

¹ ШЖҚ МКК «Облыстық фтизиопульмонология орталығы», Қарағанды, Қазақстан

² «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан

Кіріспе. Өкпе туберкулезі бар пациенттерде екіншілік бактериялық инфекциялар мен тыныс алу жолдарының тұрақты саңырауқұлақтық колонизациясы аурудың клиникалық ағымын қиындатып, эмпирикалық терапияның тиімділігін төмендетуі және клиникалық-рентгенологиялық деректерді түсіндіруді күрделендіруі мүмкін. Ұзақ антибактериялық ем аясында *Pseudomonas aeruginosa* extensively drug-resistant (XDR) phenotype пен *Candida albicans* қатар анықталуы динамикалық микробиологиялық бақылауды және нәтижелерді сақтықпен клиникалық бағалауды талап етеді.

Зерттеу мақсаты. *Pseudomonas aeruginosa* extensively drug-resistant (XDR) phenotype екіншілік инфекциясымен және тыныс алу жолдарының *Candida albicans* тұрақты колонизациясымен асқынған инфильтративті өкпе туберкулезі бар пациентті диагностикалау, емдеу және клиникалық-рентгенологиялық нәтижелерін көрсету.

Материалдар мен әдістер. 2025 жылғы 27 ақпаннан 29 мамырға дейін стационарлық ем қабылдаған 47 жастағы пациенттің клиникалық жағдайы ұсынылды. Медициналық құжаттамаға, клиникалық ағымға, сәуелілік

диагностика деректеріне, GeneXpert MTB/RIF және Bioneer нәтижелеріне, қақырықтың қайталама бактериологиялық себінділеріне, микроорганизмдердің сандық өсуіне және антимикробтық сезімталдық көрсеткіштеріне ретроспективті талдау жүргізілді. Клиникалық жағдайды дербес деректерді көрсетпей жариялауға пациенттің жазбаша ақпараттандырылған келісімі алынды.

Нәтижелер. Ауру эмпирикалық антибактериальдық терапияға жауап бермеген ауыр екіжақты полисегментарлы пневмония түрінде басталды. GeneXpert MTB/RIF *Mycobacterium tuberculosis* бар екенін және рифампицинге резистенттіліктің жоқтығын растады, ал Bioneer изониазид пен рифампицинге сезімталдықтың сақталғанын көрсетті. Қақырықтың қайталама себінділерінде *Candida albicans* 10^6 және 10^5 КОЕ/мл титрлерінде тұрақты бөлініп, *Pseudomonas aeruginosa* 10^7 КОЕ/мл мөлшерінде XDR-фенотипімен анықталды. Микробиологиялық мониторинг негізінде емді түзету оң клиникалық-рентгенологиялық динамикаға және туберкулезге қарсы емнің аяқталуына мүмкіндік берді.

Талқылау. Бұл клиникалық жағдай қақырықтың бір реттік теріс себіндісі кейіннен клиникалық маңызы бар екіншілік флораның анықталуын жоққа шығармайтынын көрсетеді. *Candida albicans*-тың тұрақты бөлінуі сақтықпен түсіндірілуі тиіс және клиникалық-зертханалық дәлелдерсіз инвазиялық инфекцияның дәлелі ретінде автоматты түрде қарастырылмауы керек. Бақылаудың ғылыми құндылығы дәріге сезімтал өкпе туберкулезі, *Pseudomonas aeruginosa* XDR-фенотипі және *Candida albicans* тыныс алу жолдарының қайталама колонизациясының дәйекті микробиологиялық және сәулелік мониторингпен бірге сипатталуында.

Қорытынды. Өкпе туберкулезі бар және клиникалық динамикасы жеткіліксіз пациенттерде қақырықты қайталама микробиологиялық зерттеу маңызды диагностикалық және терапиялық мәнге ие. Ұсынылған жағдай туберкулез және екіншілік тыныс жолдары микрофлорасы бар пациенттерді жүргізуде дербестендірілген тәсілді қолдайды; алайда бұл бір ғана клиникалық бақылау болғандықтан, себеп-салдарлық қорытынды жасауға немесе статистикалық жалпылауға мүмкіндік бермейді.

Түйінді сөздер: өкпе туберкулезі; *Pseudomonas aeruginosa*; *Candida albicans*; тыныс алу жолдарының колонизациясы; XDR-фенотипі; антибиотикке төзімділік; клиникалық жағдай; фтизиатрия.

1. ВВЕДЕНИЕ

В Республике Казахстан, несмотря на устойчивое снижение заболеваемости, туберкулез сохраняет статус одной из приоритетных проблем общественного здравоохранения [1–5].

Тяжесть течения туберкулезного процесса во многом определяется наличием коморбидной патологии. Сопутствующие заболевания ухудшают прогноз, снижают эффективность терапии, усложняют клиническую картину и способствуют перекрытию симптоматики, что требует индивидуализированного подхода к ведению пациентов [2,3,6]. Особое место среди осложняющих факторов занимают вторичные оппортунистические инфекции, развивающиеся на фоне иммуносупрессии, повреждения бронхолегочной ткани и длительной антибактериальной нагрузки. Пациенты с туберкулезом легких нередко получают продолжительные курсы антибактериальной терапии, что может способствовать селекции устойчивой вторичной микрофлоры, включая условно-патогенные микроорганизмы [7,8].

Среди условно-патогенных микроорганизмов особое клиническое значение имеют *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. *P. aeruginosa* характеризуется высокой адаптивностью,

способностью к быстрой селекции антибиотикорезистентности и формированию хронического инфекционного процесса в легочной ткани [9]. *C. albicans* является одним из ведущих возбудителей оппортунистических микозов у иммунокомпрометированных пациентов [10]. Кроме того, взаимодействие бактериальной и грибковой флоры может иметь клиническое значение: *P. aeruginosa* и *C. albicans* способны участвовать в полимикробном био пленкообразовании, что потенциально повышает устойчивость микроорганизмов к антимикробной терапии [11].

Клинические случаи, описывающие сочетание *Pseudomonas aeruginosa* extensively drug-resistant (XDR) phenotype и персистирующей колонизации *Candida albicans* на фоне активного туберкулеза легких, в доступной литературе представлены ограниченно. Это обуславливает актуальность настоящего клинического наблюдения и подчеркивает необходимость динамического микробиологического контроля у пациентов с туберкулезом легких при отсутствии ответа на эмпирическую антибактериальную терапию.

Цель исследования — продемонстрировать особенности клинического течения и

диагностики вторичной бактериальной инфекции, ассоциированной с *Pseudomonas aeruginosa* extensively drug-resistant (XDR) phenotype, и персистирующей колонизации дыхательных путей *Candida albicans* у пациентки с туберкулезом легких, а также оценить роль динамических микробиологических методов в верификации диагноза и мониторинге лечения.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлено одно клиническое наблюдение — пациентка 47 лет, проходившая стационарное лечение в КПП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» г. Караганда в период с 27.02.2025 по 29.05.2025. Рукопись подготовлена как клинический случай в соответствии с логикой CARE reporting guideline [18]. Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации без вмешательства в диагностическую или лечебную тактику. Информированное согласие на публикацию без указания персональных данных получено. Отдельное этическое одобрение для обезличенного единичного клинического наблюдения, основанного на ретроспективном анализе медицинской документации и не предусматривающего вмешательства в лечение, не требовалось; при необходимости данный пункт может быть подтвержден локальным этическим комитетом учреждения.

Применялись следующие методы: (1) клинические — сбор анамнеза, физикальный осмотр, пульсоксиметрия; (2) лучевые — обзорная рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки; (3) молекулярно-генетические — GeneXpert MTB/RIF и Bioneer для верификации туберкулеза и оценки лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis*; (4) микробиологические — повторные бактериологические исследования мокроты на вторичную бактериальную флору и *Candida spp.* с количественной оценкой роста и определением чувствительности

выделенных микроорганизмов к антимикробным препаратам. Интерпретация антимикробной чувствительности проводилась согласно актуальным критериям EUCAST [12]; клиническая значимость выделенных микроорганизмов оценивалась комплексно с учетом количественного роста, повторяемости выделения, клинической картины и рентгенологической динамики.

3. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ / CASE REPORT

3.1. Сведения о пациентке (Patient information)

Пациентка Н., 47 лет. Считает себя больной с **13.02.2025**: острое начало с выраженной слабостью, снижением аппетита и миалгиями, первоначально расцененное как ОРВИ. На 4-е сутки в связи с нарастанием интоксикации и появлением одышки обратилась к терапевту. На рентгенограмме ОГК выявлена полисегментарная инфильтрация верхней доли правого легкого. Назначены: ибупрофен 400 мг 2–3 раза/сут, ацетилцистеин 600 мг/сут, цефтриаксон 1,0 г 2 раза/сут в/м в течение 7 дней.

Клинический профиль пациентки: по данным представленной медицинской документации, сведения о ранее перенесенном туберкулезе, ВИЧ-инфекции, сахарном диабете, курении, предшествующих госпитализациях и длительном приеме антибиотиков до дебюта настоящего заболевания не указаны. После первичного обращения пациентка получила эмпирическую антибактериальную терапию цефтриаксоном, что рассматривалось как один из факторов селективного антибактериального давления и последующего роста условно-патогенной микрофлоры. Данный пункт отражает доступные сведения и при наличии дополнительных данных может быть уточнен авторами по первичной медицинской документации.

3.2. Клинические данные (Clinical findings)

В связи с отсутствием динамики **18.02.2025** выполнена КТ ОГК: двусторонняя полисегментарная пневмония с поражением паренхимы до 50%. Состояние ухудшилось — госпитализирована в экстренном порядке в терапевтическое отделение районной больницы. SatO₂ при поступлении — 91–92%. Антибактериальная терапия продолжена до 14 дней. По рекомендации фтизиатра (19.02.2025) выполнено исследование мокроты методом GeneXpert MTB/RIF.

3.3. Диагностическая оценка (Diagnostic assessment)

По результатам GeneXpert MTB/RIF (26.02.2025, № 1445) — **МБТ+**, чувствительность к рифампицину сохранена. Bioneer (27.02.2025, № 1159): чувствительность к изониазиду и рифампицину сохранена. Микроскопия мокроты: КУБ (+). По решению ЦВКК (27.02.2025) пациентка переведена в ОЦФ (с 27.02.2025). В динамике: нарастание лихорадки до 38,2 °С, снижение SatO₂ с 92–94% до 88–90%, в связи с чем переведена в

отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Консилиум (03.03.2025) установил клинический диагноз: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения с дыхательной недостаточностью (ДН) I–II степени; Инфильтративный туберкулез легких, МБТ+, 1А подгруппа, чувствительная форма, тип «новый случай». Рекомендованы: IgE, ИФА на кандидоз и аспергиллез, повторное бактериологическое исследование мокроты. Результаты серологического обследования: IgE — 25,51 МЕ/мл (норма); IgG к Aspergillus — КП 0,56 (отрицательный); ANA — 0,20 (отрицательный); CYFRA 21-1 — 5,65 нг/мл (повышен, расценен в контексте воспаления; злокачественный процесс исключен цитологически); IgG к *Mycoplasma hominis* — положительный, без признаков острого процесса. Консилиум от 02.04.2025 г. рекомендовал продолжить неспецифическую антибактериальную терапию с учетом чувствительности возбудителя (азитромицин, ванкомицин по соответствующей схеме), а также продолжить противогрибковую терапию с ее последующей коррекцией.

3.4. Хронология заболевания и ключевые события (Timeline)

Дата	Событие	Клиническое значение
13.02.2025	Дебют заболевания: слабость, снижение аппетита, миалгии; состояние первоначально расценено как ОРВИ.	Начало клинического эпизода.
17–18.02.2025	Первичное обращение, рентгенография/КТ ОГК: двусторонняя полисегментарная пневмония с поражением паренхимы до 50%.	Отсутствие эффекта от стартовой эмпирической терапии и необходимость дальнейшей диагностики.
26.02.2025	GeneXpert MTB/RIF: МБТ+, чувствительность к рифампицину сохранена.	Молекулярно-генетическая верификация туберкулеза.
27.02.2025	Bioneer: чувствительность к изониазиду и рифампицину сохранена; перевод в Областной центр фтизиопульмонологии.	Подтверждение лекарственно-чувствительной формы туберкулеза.

07.03.2025	Посев мокроты: <i>Candida albicans</i> 10 ⁶ КОЕ/мл.	Первое значимое выявление грибковой колонизации дыхательных путей.
14.03.2025	Повторный посев: <i>Candida albicans</i> 10 ⁵ КОЕ/мл и <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁷ КОЕ/мл с XDR-фенотипом.	Подтверждение персистенции <i>Candida albicans</i> и выявление клинически значимой вторичной бактериальной флоры.
Март–апрель 2025	Коррекция антибактериальной и противогрибковой терапии с учетом микробиологического мониторинга и экспертных решений.	Переход от эмпирического к персонализированному ведению.
29.05.2025	Завершение стационарного этапа наблюдения.	Положительная клиническая динамика.
21–27.11.2025	Итоговая КТ: фаза рассасывания и уплотнения; ЦВКК: исход «Лечение завершено».	Благоприятный исход с малыми остаточными изменениями и переводом во 2 ГДУ.

Источник: данные медицинской документации пациентки; структура представления адаптирована под требования CARE для клинических случаев.

Ключевую роль в уточнении структуры инфекционного поражения сыграли повторные бактериологические исследования мокроты (Таблица 1).

3.5. Терапевтическое вмешательство и микробиологический мониторинг (Therapeutic intervention)

Таблица 1 Результаты бактериологических исследований мокроты в динамике

Дата	Материал	Микроорганизм	КОЕ/мл	Чувствительность / Примечание
04.03.2025	Мокрота	<i>Candida spp.</i>	Роста нет	—
07.03.2025	Мокрота	<i>S. salivarius</i>	10 ³	Незначимый титр
07.03.2025	Мокрота	<i>Candida albicans</i>	10 ⁶	Клотримазол, флуконазол (Ч); итраконазол (У/П); нистатин, амфотерицин В (Р)
14.03.2025	Мокрота	<i>Candida albicans</i>	10 ⁵	Персистенция; профиль чувствительности сохранен
14.03.2025	Мокрота	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁷	Пиперациллин/тазобактам, полимиксин (Ч); амикацин, меропенем, имипенем, цiproфлоксацин, гентамицин, левофлоксацин, цефтазидим и др. (Р) — XDR-фенотип
27.03.2025	Мокрота	Гр(-) палочка	10 ⁵	Азитромицин, гентамицин (Ч); цефтриаксон,

Дата	Материал	Микроорганизм	КОЕ/мл	Чувствительность / Примечание
				цефуроксим, цефазолин, доксциклин (P)

Примечание: Ч — чувствителен; У/П — промежуточная устойчивость; P — резистентен.
Источник: данные медицинской документации пациентки.

Методическое уточнение к таблице 1. Микробиологическое исследование мокроты выполнялось культуральным методом с количественной оценкой роста микроорганизмов (КОЕ/мл), идентификацией выделенных культур и определением антимикробной чувствительности. Интерпретация чувствительности проводилась по актуальным критериям EUCAST [12]. Для *Pseudomonas aeruginosa* тестировались основные группы антибактериальных препаратов, включая пиперациллин/тазобактам, полимиксин, амикацин, меропенем, имипенем, ципрофлоксацин, гентамицин, левофлоксацин, цефтазидим и другие препараты, указанные в лабораторном профиле. Классификация XDR-фенотипа выполнена на основании резистентности к большинству протестированных классов антимикробных препаратов согласно международным критериям Magiorakos et al. [13]. Значения MIC или диаметров зон задержки роста в представленной медицинской документации не указаны.

4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА

Наиболее клинически значимой находкой явилось выделение *Pseudomonas aeruginosa* (10^7 КОЕ/мл) с резистентностью к 11 антибиотикам, что соответствует extensively drug-resistant (XDR) phenotype по критериям Magiorakos et al. [13]. Чувствительность была сохранена только к пиперациллину/тазобактаму и полимиксину. Повторное выделение *Candida albicans* в двух последовательных посевах мокроты в титрах 10^6 и 10^5 КОЕ/мл свидетельствовало в пользу персистирующей колонизации дыхательных путей, а не случайной лабораторной контаминации. При этом

данный результат не рассматривался изолированно как доказательство инвазивной грибковой инфекции и интерпретировался с учетом клинической картины, динамики заболевания и данных микробиологического мониторинга [14].

Противотуберкулезная терапия продолжена в полном объеме. Скорректировано лечение вторичной инфекции: отменен метронидазол; продолжена противогрибковая терапия флуконазолом (торговое наименование — Микосан, 200 мг 2 раза/сут). Несмотря на выявленную in vitro резистентность *Pseudomonas aeruginosa* к меропенему, по решению консилиума его применение было временно продолжено в режиме продленной инфузии как вынужденная промежуточная мера до получения экспертного заключения ЦВКК ННЦФ. Данная тактика не рассматривается как стандартная рекомендация и была обусловлена конкретной клинической ситуацией, тяжестью состояния, доступностью препаратов резерва и необходимостью экспертного решения. Дальнейшая тактика ведения пациентки определялась с учетом профиля антибиотикорезистентности, коморбидного течения заболевания и доступности антибактериальных препаратов резерва. Пациентка направлена на консультацию ЦВКК ННЦФ.

Динамика рентгенологических изменений за весь период наблюдения отражена в серии изображений (Рисунок 1–4) и сводной таблице (Таблица 2).

Примечание к иллюстрациям. Рентгенологические изображения обезличены и представлены из медицинской документации пациентки. При журнальной верстке рекомендуется дополнительно обозначить стрелками или метками зоны ключевых изменений: полисегментарную инфильтрацию, подозрение на полость

распада, участки рассасывания инфильтрации и остаточные изменения.

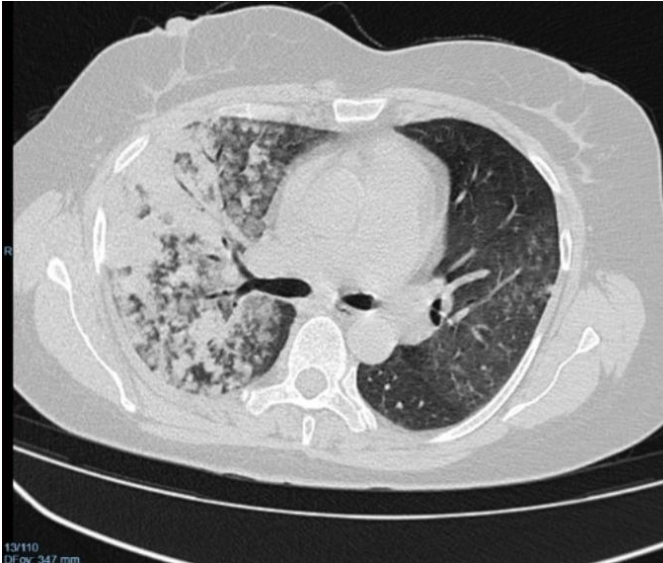


Рисунок 1. КТ ОГК от 18.02.2025: двусторонняя полисегментарная пневмония с поражением паренхимы до 50%
Источник: архив медицинской документации пациентки.



Рисунок 2. Рентгенограмма ОГК от 28.02.2025: множественные очаговые/сливные тени во всех полях правого легкого и в верхней доле левого с подозрением на полость распада
Источник: архив медицинской документации пациентки.



Рисунок 3. Рентгенограмма ОГК от 11.04.2025: частичное рассасывание инфильтрации в среднем поле справа
Источник: архив медицинской документации пациентки.

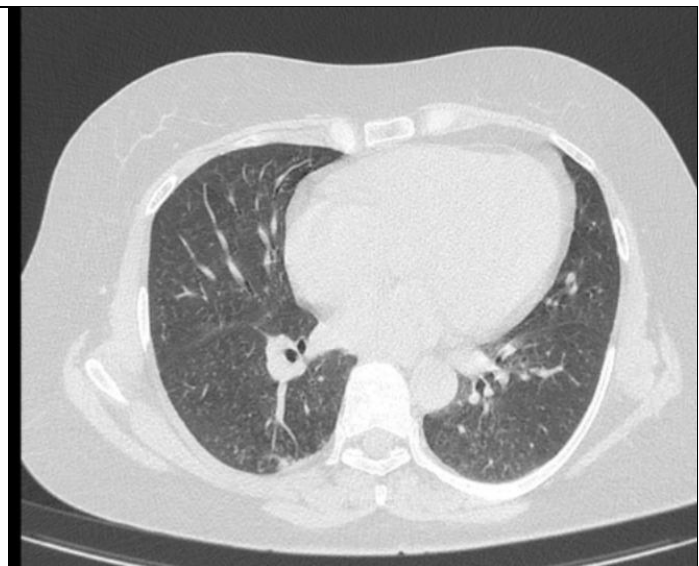


Рисунок 4. КТ ОГК от 21.11.2025: инфильтративный туберкулез в фазе рассасывания и уплотнения с малыми остаточными изменениями
Источник: архив медицинской документации пациентки.

Таблица 2. Рентгенологическая динамика (18.02.2025 – 21.11.2025)

Дата	Метод	Основные находки / Динамика
18.02.2025	КТ ОГК	Двусторонняя полисегментарная пневмония, поражение паренхимы до 50%
28.02.2025	Рентген	Множественные очаговые/сливные тени во всех полях правого легкого и в верхней доле левого. Подозрение на полость распада (≤ 17 мм). Отрицательная динамика vs. 17.02
03.03.2025	Рентген	Интерстициальные изменения (матовое стекло). Частичное разрешение интерстициальных изменений. Альвеолярные изменения справа без положительной динамики
11.04.2025	Рентген	Частичное рассасывание инфильтрации в среднем поле справа; нарастание полиморфных теней по остальным полям
23.05.2025	КТ ОГК	Полиморфные очаговые уплотнения в S1–10 справа и S1/2,3,6,9,10 слева. Диффузные ретикулоинтерстициальные изменения. Расширение ствола ЛА. Вялоположительная динамика vs. 31.03
28.10.2025	Рентген	Без свежих очаговых/инфильтративных теней. Двусторонняя пневмония в стадии полного разрешения
21.11.2025	КТ ОГК	КТ-картина инфильтративного туберкулеза в фазе рассасывания и уплотнения. Диффузные ретикулоинтерстициальные изменения. Легочная гипертензия. Хронический бронхит. Бронхиолит. Центрилобулярная эмфизема

Источник: данные медицинской документации пациентки.

Итоговая КТ (21.11.2025) верифицировала инфильтративный туберкулез в фазе рассасывания и уплотнения. Дополнительно выявлены диффузные ретикулоинтерстициальные изменения,

легочная гипертензия, хронический бронхит, бронхиолит и центрилобулярная эмфизема — как следствие длительного воспалительного поражения легочной ткани.

Таблица 3. Схема противотуберкулезного лечения и катамнез

Фаза / Этап	Сроки	Примечания
Интенсивная фаза противотуберкулезной терапии (ПТП)	28.02.2025– 28.06.2025 (4 мес.)	Полный объем противотуберкулезных препаратов (ПТП). Переносимость удовлетворительная
Поддерживающая фаза ПТП	29.06.2025 – 27.11.2025 (5 мес.)	Амбулаторный режим, наблюдение участкового фтизиатра

Фаза / Этап	Сроки	Примечания
ЦВКК — исход лечения	27.11.2025	Исход: «Лечение завершено». Малые остаточные изменения. Перевод во 2 ГДУ до 27.11.2026

Источник: данные медицинской документации пациентки.

На момент выписки: жалобы отсутствуют; SatO₂ 93%; аускультативно дыхание бронхиальное без хрипов. МБТ при контрольном исследовании не выявлены. Решением ЦВКК от 27.11.2025 зафиксирован исход «Лечение завершено». Пациентка переведена во 2 ГДУ с наблюдением до 27.11.2026.

3.6. Наблюдение и исходы (Follow-up and outcomes)

В катмнезе по данным ЦВКК от 27.11.2025 зафиксирован исход «Лечение завершено»; пациентка переведена во 2 ГДУ с наблюдением до 27.11.2026. Итоговая КТ от 21.11.2025 описывает инфильтративный туберкулез в фазе рассасывания и уплотнения с малыми остаточными изменениями.

3.7. Позиция пациентки (Patient perspective)

Письменная позиция пациентки в медицинской документации не представлена. Пациентка была информирована о характере заболевания, необходимости продолжения противотуберкулезной терапии, динамического наблюдения и публикации обезличенного клинического случая.

3.8. Информированное согласие (Informed consent)

Пациентка подписала добровольное информированное согласие на публикацию данного клинического случая без указания персональных данных. Все изображения и клинические сведения представлены в обезличенном виде.

5. ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай иллюстрирует диагностическую сложность туберкулеза легких, протекающего под маской тяжелой двусторонней полисегментарной пневмонии. Между первичным обращением пациентки за медицинской помощью и верификацией МБТ прошло около двух недель. За этот период пациентка получала

эмпирическую антибактериальную терапию, что могло способствовать усилению селективного антибиотического давления и формированию условий для роста устойчивой вторичной микрофлоры. Патогенетически вторичная инфекция объясняется взаимодействием трех факторов: (1) деструкция бронхиального эпителия туберкулезным процессом создает «входные ворота» для *P. aeruginosa*; (2) длительная терапия цефалоспоридами III поколения подавляет нормальную флору и является доказанным фактором риска колонизации *Candida* [14]; (3) иммуносупрессия при активном туберкулезе снижает клеточный иммунный ответ [15].

P. aeruginosa и *C. albicans* способны к совместному биопленкообразованию. В присутствии *C. albicans* усиливается адгезия *P. aeruginosa*, а биопленка кратно снижает доступность антимикробных препаратов [11, 16]. Именно этим механизмом объясняются персистенция обоих возбудителей, несмотря на проводимую терапию, и общая тяжесть клинической картины.

Выявленный профиль резистентности (устойчивость к 11 антибиотикам, включая карбапенемы, фторхинолоны и аминогликозиды) соответствует критериям XDR-фенотипа [13]. Среди вероятных механизмов — гиперэкспрессия эффлюксных помп, продукция металло-β-лактамаз и потеря порина OprD [17]. Чувствительность к пиперациллину/тазобактаму и полимиксину определяла терапевтические опции. Применение меропенема в режиме продленной инфузии рассматривалось как временная промежуточная мера до получения экспертного решения.

Принципиально важной особенностью данного наблюдения является динамика микробиологического контроля. Первичный

посев мокроты на *Candida spp.* от 04.03.2025 был отрицательным, тогда как повторное исследование от 07.03.2025 выявило рост *C. albicans* 10^6 КОЕ/мл, а последующий посев от 14.03.2025 подтвердил ее персистенцию в титре 10^5 КОЕ/мл. Эти данные показывают, что однократный отрицательный результат не исключает последующего выявления грибковой колонизации, особенно у пациентов с длительной антибактериальной нагрузкой и тяжелым воспалительным поражением легких. Вместе с тем выделение *Candida* из мокроты требует осторожной интерпретации и не должно рассматриваться изолированно как доказательство инвазивной грибковой инфекции. В представленном случае результат оценивался с учетом повторяемости выделения, количественного роста, клинической картины и данных динамического микробиологического мониторинга [14].

Сравнение с опубликованными данными показывает, что вторичные бактериальные инфекции у пациентов с легочным туберкулезом описаны в литературе, однако чаще анализируются как групповые микробиологические наблюдения, а не как детально прослеженные клинические случаи с последовательной рентгенологической и микробиологической динамикой [7,19]. В исследовании Bir et al. *Pseudomonas aeruginosa* также рассматривалась как один из значимых возбудителей бактериальной ко-инфекции при легочном туберкулезе [19]. На этом фоне научная новизна настоящего наблюдения заключается не в самом факте выделения условно-патогенной флоры, а в сочетании лекарственно-чувствительного туберкулеза, *Pseudomonas aeruginosa* XDR-фенотипа и повторного выделения *Candida albicans*, что потребовало дифференцированной интерпретации между колонизацией, вторичной инфекцией и возможным влиянием полимикробного биопленкообразования [16,20].

Ограничением данного сообщения является формат единичного клинического случая. Он не позволяет устанавливать причинно-следственные связи между туберкулезом, антибактериальной нагрузкой,

колонизацией *Candida albicans* и инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*, а также не допускает статистических обобщений. Кроме того, в доступной документации отсутствовали МИС или диаметры зон задержки роста для всех протестированных препаратов, что ограничивает глубину анализа антибиотикорезистентности. Тем не менее наблюдение имеет практическую ценность, поскольку демонстрирует необходимость повторного микробиологического контроля при отсутствии ожидаемой клинической динамики.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 47-летней пациентки с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, МБТ+, лекарственно-чувствительной формой, течение заболевания осложнилось вторичной бактериальной инфекцией, ассоциированной с *Pseudomonas aeruginosa* XDR-фенотипа, и персистирующей колонизацией дыхательных путей *Candida albicans*. Данный клинический случай демонстрирует, что отсутствие эффекта от эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с туберкулезом легких должно рассматриваться как основание для расширенного и повторного микробиологического обследования.

Повторные количественные посевы мокроты с определением чувствительности возбудителей позволили уточнить этиологическую структуру вторичного инфекционного процесса, выявить выраженный профиль антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и обосновать коррекцию терапии. На фоне комплексного лечения была достигнута положительная клинорентгенологическая динамика, а по завершении 9-месячного курса противотуберкулезной терапии зарегистрирован исход «лечение завершено» с формированием малых остаточных туберкулезных изменений. Несмотря на невозможность статистических обобщений и причинно-следственных выводов на основании единичного наблюдения, представленный случай подчеркивает практическую значимость

персонализированного динамического мониторинга и осторожной интерпретации результатов посевов мокроты, особенно при

выявлении бактериальной флоры и условно-патогенной грибковой колонизации дыхательных путей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

Вариант 1. Vancouver style с сохранением языка оригинала источников

- 1 Айтамбаева НН, Арингазина АМ, Назарова ЛЗ, Аденов ММ, Исмаилов ШШ. Уровень информированности лиц, принимающих решения, по вопросам туберкулеза: результаты качественного исследования. Фтизиопульмонология. 2024;(46):160. doi:10.26212/2227-1937.2025.20.15.021
- 2 Касенова СЛ, Жәділ АД, Пашимов МО, Култанова ЭБ. Факторы риска течения хронических респираторных заболеваний. Фтизиопульмонология. 2025;(47):121. doi:10.26212/2227-1937.2025.92.46.014
- 3 Шужеев БС, Кесебаев ТК, Ракишева АС, Караев ОС, Макулбаева УТ. Трудности дифференциальной диагностики абсцедирующей пневмонии и туберкулеза: клинический случай. Фтизиопульмонология. 2025;(48):171. doi:10.26212/2227-1937.2025.36.74.018
- 4 Дильмагамбетов ДС, Танжарыкова ГН, Алмагамбетова АС, Еремекбаева КЖ, Жалимова ОА, Ильясов ЕН. Клинические проявления и течение рецидивов туберкулеза органов дыхания у пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя. Фтизиопульмонология. 2026;(51):84. doi:10.26212/2227-1937.2026.31.75.008
- 5 Дубровская ИИ, Багишева НВ, Мордык АВ, и др. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2020;30(3):305-311.
- 6 Nowinski A, Wesolowski S, Korzeniewska-Kosela M. The impact of comorbidities on tuberculosis treatment outcomes in Poland: a national cohort study. Front Public Health. 2023;11:1253615. doi:10.3389/fpubh.2023.1253615
- 7 Нуртазина ЖБ, Табриз НС. Микрофлора мокроты у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. Научное образование. 2020;3(8):125-128.
- 8 Нуртазина ЖБ. Антибиотикорезистентность возбудителей вторичной бактериальной инфекции у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом: диссертация. 2025. С. 61.
- 9 Furuno JP, McGregor JC, Harris AD, et al. Identifying groups at high risk for carriage of antibiotic-resistant bacteria. Arch Intern Med. 2006;166(5):580-585. doi:10.1001/archinte.166.5.580
- 10 Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. Virulence. 2022;13(1):89-121. doi:10.1080/21505594.2021.2019950
- 11 Ponde NO, Lortal L, Ramage G, Naglik JR, Richardson JP. *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. Crit Rev Microbiol. 2021;47(1):91-111. doi:10.1080/1040841X.2020.1843400
- 12 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0 [Internet]. Växjö: EUCAST; 2024 [cited 2026 Jul 1]. Available from: <https://www.eucast.org>
- 13 Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268-281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- 14 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by IDSA. Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-e50. doi:10.1093/cid/civ933
- 15 Hadadi-Fishani M, Shakerimoghaddam A, Khaledi A. *Candida* coinfection among patients with pulmonary tuberculosis in Asia and Africa: a systematic review and meta-analysis. Microb Pathog. 2020;139:103898. doi:10.1016/j.micpath.2019.103898
- 16 Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E. Medically important bacterial-fungal interactions. Nat Rev Microbiol. 2010;8(5):340-349. doi:10.1038/nrmicro2313
- 17 Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev. 2009;22(4):582-610. doi:10.1128/CMR.00040-09
- 18 Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. J Clin Epidemiol. 2014;67(1):46-51. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.08.003
- 19 Bir R, Ranjan R, Gunasekaran J, Chatterjee K, Karteeka D, Rai A, et al. Prevalence of co-infection of culture-proven bacterial pathogens in microbiologically confirmed pulmonary tuberculosis patients from a tertiary care center. Cureus. 2024;16(8):e66482. doi:10.7759/cureus.66482
- 20 Grainha T, Jorge P, Alves D, Lopes SP, Pereira MO. Unraveling *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* communication in coinfection scenarios: insights through network analysis. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:550505. doi:10.3389/fcimb.2020.550505

Вариант 2. Vancouver style: список литературы на английском языке

- 1 Aitambayeva NN, Aringazina AM, Nazarova LZ, Adenov MM, Ismailov ShSh. Awareness level of decision-makers on tuberculosis issues: results of a qualitative study. *Phthisiopulmonology*. 2024;(46):160. doi:10.26212/2227-1937.2025.20.15.021
- 2 Kasenova SL, Zhadil AD, Pashimov MO, Kultanova EB. Risk factors for the course of chronic respiratory diseases. *Phthisiopulmonology*. 2025;(47):121. doi:10.26212/2227-1937.2025.92.46.014
- 3 Shuzheyev BS, Kesebayev TK, Rakisheva AS, Karayev OS, Makulbayeva UT. Difficulties in the differential diagnosis of abscessing pneumonia and tuberculosis: a case report. *Phthisiopulmonology*. 2025;(48):171. doi:10.26212/2227-1937.2025.36.74.018
- 4 Dilmagambetov DS, Tanzharykova GN, Almagambetova AS, Yermekbayeva KZh, Zhalimova OA, Ilyasov EN. Clinical manifestations and course of recurrent respiratory tuberculosis in patients with drug-resistant pathogens. *Phthisiopulmonology*. 2026;(51):84. doi:10.26212/2227-1937.2026.31.75.008
- 5 Dubrovskaya II, Bagisheva NV, Mordyk AV, et al. Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of a pulmonology department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2020;30(3):305-311.
- 6 Nowinski A, Wesolowski S, Korzeniewska-Kosela M. The impact of comorbidities on tuberculosis treatment outcomes in Poland: a national cohort study. *Front Public Health*. 2023;11:1253615. doi:10.3389/fpubh.2023.1253615
- 7 Nurtazina ZhB, Tabriz NS. Sputum microflora in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Scientific Education*. 2020;3(8):125-128.
- 8 Nurtazina ZhB. Antibiotic resistance of pathogens causing secondary bacterial infection in hospitalized patients with drug-resistant tuberculosis: dissertation. 2025. p. 61.
- 9 Furuno JP, McGregor JC, Harris AD, et al. Identifying groups at high risk for carriage of antibiotic-resistant bacteria. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):580-585. doi:10.1001/archinte.166.5.580
- 10 Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence*. 2022;13(1):89-121. doi:10.1080/21505594.2021.2019950
- 11 Ponde NO, Lortal L, Ramage G, Naglik JR, Richardson JP. *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. *Crit Rev Microbiol*. 2021;47(1):91-111. doi:10.1080/1040841X.2020.1843400
- 12 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0 [Internet]. Växjö: EUCAST; 2024 [cited 2026 Jul 1]. Available from: <https://www.eucast.org>
- 13 Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- 14 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by IDSA. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-e50. doi:10.1093/cid/civ933
- 15 Hadadi-Fishani M, Shakerimoghaddam A, Khaledi A. *Candida* coinfection among patients with pulmonary tuberculosis in Asia and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020;139:103898. doi:10.1016/j.micpath.2019.103898
- 16 Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E. Medically important bacterial-fungal interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(5):340-349. doi:10.1038/nrmicro2313
- 17 Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):582-610. doi:10.1128/CMR.00040-09
- 18 Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(1):46-51. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.08.003
- 19 Bir R, Ranjan R, Gunasekaran J, Chatterjee K, Karteeka D, Rai A, et al. Prevalence of co-infection of culture-proven bacterial pathogens in microbiologically confirmed pulmonary tuberculosis patients from a tertiary care center. *Cureus*. 2024;16(8):e66482. doi:10.7759/cureus.66482
- 20 Grainha T, Jorge P, Alves D, Lopes SP, Pereira MO. Unraveling *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* communication in coinfection scenarios: insights through network analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:550505. doi:10.3389/fcimb.2020.550505

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Рукопись ранее не публиковалась и не находится на рассмотрении в других изданиях.

Вклад авторов

Conceptualization — А.К. Шаймерденова, Г.И. Матишева, Ж. Мутайхан.

Investigation — Ж. Мутайхан, Г.И. Матишева, А.В. Акишева.

Data curation — Г.И. Матишева, А.В. Акишева, Ж. Мутайхан.

Methodology — Ж.Б. Нуртазина, К. Скак, Ж. Мутайхан.

Writing – original draft — Г.И. Матишева, А.В. Акишева.

Writing – review and editing — А.К. Шаймерденова, Ж. Мұтайхан, Ж.Б. Нуртазина, К. Скак, Г.И. Матишева, А.В. Акишева.

Supervision — А.К. Шаймерденова, Ж.Б. Нуртазина, К. Скак.

Project administration — А.К. Шаймерденова, Г.И. Матишева.

Все авторы одобрили окончательную версию рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Финансирование: Исследование выполнено без внешнего финансирования.

Мүдделер қақтығысы

Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді. Қолжазба бұрын жарияланбаған және басқа басылымдардың қарауында жоқ.

Авторлардың үлесі:

Conceptualization — А.К. Шаймерденова, Г.И. Матишева, Ж. Мұтайхан.

Investigation — Ж. Мұтайхан, Г.И. Матишева, А.В. Акишева.

Data curation — Г.И. Матишева, А.В. Акишева, Ж. Мұтайхан.

Methodology — Ж.Б. Нуртазина, К. Скак, Ж. Мұтайхан.

Writing – original draft — Г.И. Матишева, А.В. Акишева.

Writing – review and editing — А.К. Шаймерденова, Ж. Мұтайхан, Ж.Б. Нуртазина, К. Скак, Г.И. Матишева, А.В. Акишева.

Supervision — А.К. Шаймерденова, Ж.Б. Нуртазина, К. Скак.

Project administration — А.К. Шаймерденова, Г.И. Матишева.

Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасын мақұлдады және жұмыстың барлық аспектілері үшін жауапкершілікті өз мойнына алады.

Қаржыландыру: Зерттеу сыртқы қаржыландырусыз орындалды.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest. This manuscript has not been previously published and is not under consideration by any other publication.

Author Contributions:

Conceptualization — А.К. Shaimerdenova, G.I. Matisheva, Zh. Mutaikhan.

Investigation — Zh. Mutaikhan, G.I. Matisheva, A.V. Akisheva.

Data curation — G.I. Matisheva, A.V. Akisheva, Zh. Mutaikhan.

Methodology — Zh.B. Nurtazina, K. Skak, Zh. Mutaikhan.

Writing – original draft — G.I. Matisheva, A.V. Akisheva.

Writing – review and editing — А.К. Shaimerdenova, Zh. Mutaikhan, Zh.B. Nurtazina, K. Skak, G.I. Matisheva, A.V. Akisheva.

Supervision — А.К. Shaimerdenova, Zh.B. Nurtazina, K. Skak.

Project administration — А.К. Shaimerdenova, G.I. Matisheva.

All authors approved the final version of the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Funding: The study was conducted without external funding.

Сведения об авторах

Шаймерденова А.К. — магистр здравоохранения, заместитель директора по медицинской части КГП на ПХВ «Карагандинский областной фтизиопульмонологический центр», Караганда, Казахстан. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7604-9488>

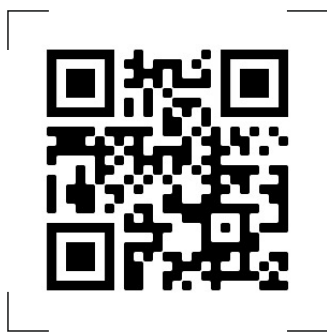
Мұтайхан Ж. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан. E-mail: mutayhan@qmu.kz. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1725-9248>

Нуртазина Ж.Б. — PhD, асс. профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан. Корреспондирующий автор. Тел.: +7 700 322 83 62. E-mail: nurtazina@qmu.kz. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-9033>

Скак К. — PhD, ассоциированный профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан. E-mail: skak@qmu.kz. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4131-9491>

Матишева Г.И. — магистр здравоохранения, заместитель директора по контролю и качеству услуг КГП на ПХВ «Карагандинский областной фтизиопульмонологический центр», Караганда, Казахстан. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2178-4744>

Акишева А.В. — координатор по выявлению, диагностике и лечению туберкулеза Карагандинской области, группа мониторинга и оценки, Караганда, Казахстан. E-mail: alan_anzhelika@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3305-2805>



ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ