



Результаты лечения новых случаев туберкулеза легких в зависимости от основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия)

Н. Е. ЕВДОКИМОВА¹, М. К. ВИНУКUROVA^{1,2}, С. Н. ЖДАНОВА³, О. Б. ОГАРКОВ^{3,4}, А. Ф. КРАВЧЕНКО¹, Е. Д. САВИЛОВ^{3,4}

¹ТБУ РС (Я) «Научно-практический центр "Фтизиатрия"», г. Якутск, РФ

²ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», г. Якутск, РФ

³ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, РФ

⁴Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Иркутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипов *M. tuberculosis* в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. Изучены клиническое течение и исходы 312 бактериологически подтвержденных впервые выявленных случаев туберкулеза легких у пациентов, госпитализированных в 2010-2014 гг. Молекулярно-генетические исследования включали делеционный анализ RD105 и RD207 регионам ДНК возбудителя с последующим MIRU-VNTR-генотипированием по 24 локусам.

Результаты. В Республике Саха (Якутия) эпидемическое значение имеют генотипы Beijing и S, которые доминируют по распространенности лекарственной устойчивости возбудителя заболевания. Туберкулез, вызванный генотипом Beijing, имел в 30,6% случаев множественную (МЛУ) и широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ), его субтип CC2/W148 – 85,3%. Генотип S сопровождался МЛУ/ШЛУ в 69,7% случаев, субтип S256 – в 78,9%. При лечении пациентов достигнута высокая эффективность по критериям прекращения бактериовыделения (92%) и закрытия полостей распада (89,4%). Наиболее низкие показатели определены при туберкулезе, вызванном генотипами Beijing и S, за счет их субтипов CC2/W148 и S256. Клиническое излечение впервые выявленного туберкулеза легких, вызванного генотипом Beijing, достигнуто в 73,4% случаев, субтипом CC2/W148 – в 41,2% при значимо более высокой доле пациентов с неэффективным исходом и умерших от туберкулеза, чем при других представителях этого генотипа. При генотипе S клинического излечения удалось достигнуть у 72,7% пациентов, без значимого отличия частоты неблагоприятных исходов у пациентов с субтипом S256.

Ключевые слова: туберкулез легких, генотипы *Mycobacterium tuberculosis*, субтип CC2/W148, субтип S256, впервые выявленные больные, исходы туберкулеза

Для цитирования: Евдокимова Н. Е., Винокурова М. К., Жданова С. Н., Огарков О. Б., Кравченко А. Ф., Савилов Е. Д. Результаты лечения новых случаев туберкулеза легких в зависимости от основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 41-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-41-47>

Treatment outcomes in new pulmonary tuberculosis cases depending on the main genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia)

N. E. EVDOKIMOVA¹, M. K. VINOKUROVA^{1,2}, S. N. ZHDANOVA³, O. B. OGARKOV^{3,4}, A. F. KRAVCHENKO¹, E. D. SAVILOV^{3,4}

¹Scientific Practical Phthisiology Center, Yakutsk, Russia

²M. K. Ammosov Medical Institute of North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

³Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

⁴Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study treatment efficacy in new pulmonary tuberculosis patients depending on the genotypes of *M. tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia).

Subjects and methods. The authors studied the clinical course and outcomes of 312 bacteriologically confirmed new pulmonary tuberculosis cases among patients admitted to hospital in 2010-2014. Molecular genetic tests included deletion analysis of RD105 and RD207 regions of DNA of the pathogen followed by MIRU-VNTR genotyping at 24 loci.

Results. In the Republic of Sakha (Yakutia), the Beijing and S genotypes are of epidemic importance, these genotypes prevail among drug resistance mycobacteria. Tuberculosis caused by the Beijing genotype had multiple (MDR) and extensive drug resistance (XDR) in 30.6% of cases, its subtype CC2/W148 – in 85.3%. The S genotype was accompanied by MDR/XDR in 69.7% of cases, subtype S256 – in 78.9%. The treatment of patients was highly efficient according to the criteria of sputum conversion (92%) and cavities healing (89.4%). The lowest rates were observed in case of tuberculosis caused by the Beijing and S genotypes due to their subtypes CC2/W148 and S256. Clinical cure of new pulmonary tuberculosis caused by the Beijing genotype was achieved in 73.4% of cases, by subtype CC2/W148 - in 41.2% with a significantly higher proportion of treatment failures and lethal outcomes of tuberculosis than in other subtypes of this genotype. With the S genotype, the clinical cure was achieved in 72.7% of patients, with no significant difference in the incidence of unfavorable outcomes in patients with subtype S256.

Key words: pulmonary tuberculosis, genotypes of *Mycobacterium tuberculosis*, subtype CC2/W148, subtype S256, new patients, tuberculosis outcomes

For citations: Evdokimova N.E., Vinokurova M.K., Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Kravchenko A.F., Savilov E.D. Treatment outcomes in new pulmonary tuberculosis cases depending on the main genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 1, P. 41-47. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-41-47>

Для корреспонденции:

Евдокимова Надежда Евстафьевна
E-mail: Nadya_evdok@mail.ru

Correspondence:

Nadezhda E. Evdokimova
Email: Nadya_evdok@mail.ru

Молекулярно-эпидемиологические исследования *M. tuberculosis* свидетельствуют, что в генетически неоднородной российской популяции возбудителя туберкулеза (МБТ) доминирует генотип Beijing, с эпидемически распространенными вариантами которого тесно ассоциировано развитие множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) [4, 7, 9, 10, 12]. Изучение мировой филогеографии Beijing показало значимые различия в генетической структуре российских, центрально-азиатских и южно-азиатских штаммов этого генотипа [11, 12, 14]. В России доминирование генотипа Beijing обеспечивается преимущественно за счет двух субтипов – центрально-азиатского (CC1 или A0 клады) и восточно-европейского (CC2/W148 или B0/W148) [6, 11, 12], распространение которых значительно отличается на территории Республики Саха (Якутия) [3, 12, 15]. Первые исследования, проведенные на территории Якутии, показали частоту Beijing от 42 до 46%, тогда как на сопредельных территориях (Иркутская область, Республика Бурятия) величина этого показателя достигает 70% [1, 2]. В последующих исследованиях в Якутии выявлен эпидемический кластер штаммов, принадлежащих семейству S [3]. Особый интерес представляет ассоциированный с лекарственной устойчивостью подтип S256, выявляемый крайне редко в других регионах России, но встречающийся достаточно часто у аборигенов Северной Америки [3, 13]. Выявление маркеров генотипа S *M. tuberculosis* при исследовании древних останков XVII-XVIII вв. на территории современной Якутии дает предпосылки о признании его эндемичного существования [8]. Полученные результаты молекулярно-эпидемиологических исследований о разнообразии локальной популяции *M. tuberculosis* дают основание для подробного изучения взаимосвязи генетической характеристики возбудителя с клиническими особенностями течения туберкулеза в экстремальных условиях Крайнего Севера.

Цель исследования: изучить эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от основных генотипов *M. tuberculosis* в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы

Изучено 312 бактериологически подтвержденных случаев туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов, госпитализированных в ГБУ РС(Я) «НПЦ "Фтизиатрия"» в 2010-2014 гг. Изоляты *M. tuberculosis* получены из биологических материалов (мокрота, индуцированная мокрота, аспират из бронхов) путем культивирования на плотной среде Левенштейна – Йенсена и жидкой среде системы

Bactec-960 с последующим определением лекарственной чувствительности стандартным методом разведения.

Молекулярно-генетические исследования проводили на базе НЦ ПЗСРЧ (Иркутск): делеционный анализ RD105 и RD207 регионам ДНК возбудителя для дифференцировки Beijing и non-Beijing с последующим MIRU-VNTR-генотипированием по 24 локусам. Для идентификации генетических семейств использовали открытые базы данных программ MIRU-VNTRplus и SITVIT (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/index.jsp).

В выборке больных туберкулезом преобладали мужчины – 67,6%, наибольшую группу составляли пациенты 20-40 лет – 70,8%, жители г. Якутска – 68,9%, по этническому составу преобладали якуты – 59,0%. Для оценки клинического течения заболевания и его исходов использовали данные медицинской документации – медицинских карт амбулаторных и стационарных больных, рентгенологических архивов, данные мониторинга бактериологических исследований, персонифицированных компьютерных программ «Контроль эффективности лечения», «Впервые выявленные», «Контингент ПТД». Лейкоцитарный индекс интоксикации рассчитан по методике Я. Я. Кальф-Калифа [5].

Для создания базы данных и их статистической обработки использовали программу IBM SPSS Statistics 22.0. Полученные результаты выражали в виде процента случаев от искомой группы. Статистическое сравнение данных между группами больных проводили с использованием непараметрического критерия χ^2 для качественных признаков.

Результаты исследования

Генотипу Beijing принадлежит 48,0% (150/312) изолятов *M. tuberculosis*. Остальные генетические семейства представлены евро-американской группой: S – 10,6% (33/312), T – 13,5% (42/312), а также Ural – 7,1% (22/312), Haarlem – 25 (8,0%), LAM – 22 (7,1%), в незначительном количестве выявлены генотипы Uganda – 9 (2,9%) и X – 6 (1,9%). Не идентифицированы используемыми методами 3 (1,0%) штамма. Распределение генотипов у больных мужского и женского пола не имело статистически значимых различий ($\chi^2 = 15,50$; $p > 0,05$; $df = 8$), как и у жителей Якутска по отношению к больным из других районов республики ($\chi^2 = 4,71$; $p > 0,05$; $df = 8$). Стратификация по этнической принадлежности больных (якуты, славяне, малые народности Севера) не отразилась на общности генотипической структуры *M. tuberculosis* ($\chi^2 = 6,47$; $p > 0,05$; $df = 8$).

В клинической структуре анализируемых случаев туберкулеза легких преобладали инфильтративная (68,6% – 214/312) и диссеминированная (17,3% – 54/312) формы, в половине случаев – распространенный процесс (51,0% – 159/312) с деструктивными изменениями (60,3% – 188/312). Полости распада выявлялись одинаково часто у больных с разными генотипами ($\chi^2 = 7,14; p > 0,05; df = 8$).

При изучении клинических проявлений туберкулеза легких, вызванного разными генотипами, установлено, что тяжелое состояние (8% – 25/312) чаще встречалось у пациентов с МБТ семейства Beijing, T и S (с частотами 21,2-39,3% случаев) по сравнению с совокупностью других генотипов ($\chi^2 = 8,65; p = 0,03; df = 3$). Необходимо отметить, что более часто наблюдались острое начало болезни и тяжелое состояние у пациентов с субтипами CC2/W148 и острым началом – у больных с S256, чем у больных с другими представителями возбудителя (соответственно для CC2/W148 с тяжелым течением: $\chi^2 = 7,21; p = 0,007; df = 1$ с поправкой Йетса; острым началом $\chi^2 = 38,54; p < 0,001; df = 1$; для S256: $\chi^2 = 0,17; p = 0,68; df = 1$ с поправкой Йетса – тяжелое течение и $\chi^2 = 19,10; p < 0,001; df = 1$ – острое начало). В целом острое начало заболевания отмечено в 15,1% (47/312). Проявления интоксикации, сопровождаемые воспалительными изменениями в периферической крови, зафиксированы у 29,2% (91/312 пациентов), более часто при Beijing, T и S по сравнению с совокупностью других генотипов ($\chi^2 = 12,38; p = 0,007$ при 3 степенях свободы). Наличие бронхолегочного синдрома, присутствовавшего у 51,6% (161/312) больных, также значимо чаще обнаружено в группе с Beijing, T и S ($\chi^2 = 8,41; p = 0,04; df = 3$) (табл. 1).

Изучение данных лекарственной чувствительности МБТ выявило, что в большинстве случаев (66,0% – 206/312) чувствительность была сохранена, монорезистентность встречалась в 2,2% (7/312), полирезистентность – 7,7% (24/312), МЛУ – 22,1% (69/312) и ШЛУ – 1,9% (6/312) случаев (табл. 2). Наибольший интерес представляло изучение эпидемически значимых вариантов возбудителя. Субтип CC2/W148 определен в 34 случаях, что составляло 22,6% от генотипа Beijing и 10,8% от всей выборки. При этом установлено значительное преобладание частоты МЛУ (27; 79,4%) и ШЛУ (2; 5,9%) по сравнению с остальными представителями Beijing ($\chi^2 = 58,43; p < 0,001$ с поправкой Йетса; $df = 1$). Исследование эндемичного для региона субтипа S256, установленного в 57,6% (19/33) случаев генотипа S, показало значительное преобладание МЛУ и ШЛУ, так же как и у субтипа CC2/W148. МЛУ субтипа S256 определена в 68,4% (13/19 пациентов), ШЛУ – в 10,5% (2/19) (табл. 2).

Спектр противотуберкулезных препаратов (ПТП), к которым выявлена лекарственная устойчивость у штаммов субтипа CC2/W148, состоит из основных ПТП в 58,8% (20/34) случаев, их сочетания со фторхинолонами или аминогликозидами – в 20,6% (7/34), сочетания одновременно со фторхинолонами и аминогликозидами – в 5,9% (2/34). При изучении субтипа S256 лекарственная устойчивость к ПТП основного ряда определена в 52,6% (10/19), устойчивость в сочетании к фторхинолонам или аминогликозидам – в 15,8% (3/19), устойчивость в сочетании к фторхинолонам с аминогликозидами – в 10,6% (2/19). Таким образом, МЛУ и ШЛУ при субтипе CC2/W148 определялась в 85,3% (29/34), что значительно выше, чем

Таблица 1. Клиническая характеристика туберкулеза легких у пациентов с разными генотипами *M. tuberculosis*
Table 1. Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in patients with different genotypes of *M. tuberculosis*

Генотип	Общее состояние при поступлении				Начало болезни				ЛИИ > 1,5		Бронхолегочный синдром	
	средней степени тяжести		тяжелое		малосимптомное		острое					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Beijing (n = 150)	59	39,3	14	9,3	70	46,7	28	18,7	52	34,7	86	57,3
В том числе CC2/W148 (n = 32)	10	29,4	7	20,6	17	50,0	17	50,0	11	32,4	18	52,9
S (n = 33)	7	21,2	2	6,0	20	60,6	4	12,1	8	24,2	15	45,4
В том числе S256 (n = 19)	6	27,3	2	9,1	12	54,5	10	45,5	6	27,3	12	54,5
T (n = 42)	13	30,9	7	16,6	17	40,5	8	19,0	17	40,5	14	33,3
Haarlem (n = 25)	7	28,0	0	0	17	68,0	2	8,0	2	8,0	16	64,0
LAM (n = 22)	5	22,7	0	0	13	59,1	4	18,2	5	22,7	11	50,0
Ural (n = 22)	3	13,6	0	0	15	68,2	1	4,5	4	18,2	9	40,9
Uganda (n = 9)	1	11,1	1	11,1	5	55,5	0	0	3	33,3	5	55,5
X (n = 6)	1	16,6	0	0	3	50,0	0	0	0	0	4	66,6
Orphan (n = 3)	1	33,3	1	33,3	1	33,3	0	0	0	0	1	33,3
Всего (n = 312)	97	31,1	25	8,0	161	51,6	47	15,0	91	29,2	161	51,6

Примечание: ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

Таблица 2. Характеристика лекарственной чувствительности возбудителя по основным генотипам *M. tuberculosis*
Table 2. Characteristics of drug susceptibility of mycobacteria by the main genotypes of *M. tuberculosis*

Генотип	Чувствительность сохранена		Монорезистентность		Полирезистентность		МЛУ		ШЛУ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Beijing (n = 150)	96	64,0	3	2,0	5	3,3	43	28,6	3	2,0
В том числе CC2/W148 (n = 3)	0	0	1	2,9	4	11,8	27	79,4	2	5,9
S (n = 33)	3	9,1	0	0	7	21,2	20	60,6	3	9,1
В том числе S256 (n = 19)	0	0	0	0	4	21,0	13	68,4	2	10,5
T (n = 42)	38	90,4	3	7,1	0	0	1	2,4	0	0
Haarlem (n = 25)	25	100,0	0	0	0	0	0	0	0	0
LAM (n = 22)	17	77,3	1	4,5	2	9,1	2	9,1	0	0
Ural (n = 22)	13	59,1	0	0	8	36,4	1	4,5	0	0
Uganda (n = 9)	7	77,8	0	0	0	0	2	22,2	0	0
X (n = 6)	5	83,3	0	0	1	16,6	0	0	0	0
Orphan (n = 3)	3	100,0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего (n = 312)	207	66,4	7	2,2	23	7,4	69	22,1	6	1,9

у всех других субтипов Beijing – 14,6% (17/116) ($\chi^2 = 61,71; p < 0,001; df = 1$). При субтипе S256 (19 штаммов) не выявлены аналогичные закономерности: МЛУ/ШЛУ присутствовала в 78,9% случаев (15/19) ($\chi^2 = 1,82; p = 0,18; df = 1$), а в других субтипах S – в 57,1% (8/14) (табл. 3).

Пациентам были назначены стандартные режимы химиотерапии согласно чувствительности МБТ к ПТП, в большинстве (66,3%) – I режим химиотерапии, II режим назначался при моно- и полирезистентном туберкулезе, чаще при выявлении МБТ семейств S (7/33) и Ural (8/22). Учитывая наличие туберкулеза с МЛУ/ШЛУ, вызванного субтипами CC2/W148 и S256, пациентам в 85,3% (29/34) и 78,9% (15/19) случаев соответственно назначался IV режим химиотерапии.

Отмечена (табл. 4) достаточно высокая эффективность лечения за 12-месячный период по критериям прекращения бактериовыделения (92% – 287/312) и закрытия полостей распада (89,4% – 168/312). При этом более низкие показатели эффективности лечения в случаях туберкулеза, вызванного штаммами Beijing и S, обусловлены обнаружением именно эпидемически значимых субтипов. Среди пациентов с туберкулезом, вызванным CC2/W148, только в 73,5% (25/32) случаев было прекращение бактериовыделения и в 57,2% (12/34) – закрытие полостей

распада, в трети случаев (4/12) достигнутым после хирургического лечения. Больные туберкулезом с генотипом S256 имели в 84,2% (16/19) случаев прекращение бактериовыделения при 100% (5/5) закрытия полостей распада, в 20% (1/5) сопровождаемых хирургическим лечением. Прекращение бактериовыделения достигнуто в 100% случаев при туберкулезе, вызванном минорными вариантами МБТ – Haarlem, LAM, Ural и X, составлявшими только 25,0% (78/312) анализируемых случаев.

У всех впервые выявленных пациентов прослежены исходы туберкулеза легких по данным диспансерного наблюдения по итогам 48 мес. (табл. 5). При генотипе Beijing клиническое излечение достигнуто у 73,4% (110/150) человек, при субтипе CC2/W148 определена наиболее низкая частота излечения – 41,2% (14/34). Во II группу диспансерного учета переведены 12,6% (19/150) пациентов, в том числе 9 (47,4%) из них с субтипом CC2/W148, умерли от туберкулеза 6,7% (10/150) пациентов, из них у 8 (80,0%) был субтип CC2/W148.

При генотипе S клиническое излечение достигнуто в 72,7% (24/33), при субтипе S256 – в 78,9% (15/19). Во II группу переведены 12,1% (4/33) пациентов, 50% из них с субтипом S256. При генотипах LAM и X клиническое излечение достигнуто в 100% случаев наблюдения.

Таблица 3. Частота МЛУ- и ШЛУ-штаммов при субтипах Beijing CC2/W148 и S256
Table 3. Frequency of MDR and XDR strains in subtypes CC2/W148 and S256 of the Beijing genotype

Генотип	Всего	МЛУ/ШЛУ		Без МЛУ/ШЛУ		χ^2
		n	%	n	%	
CC2/W148	34	29	85,3	5	14,7	$\chi^2 = 61,706, df = 1$ $p < 0,001$
Другие Beijing	116	17	14,7	99	85,3	
S256	19	15	78,9	4	21,1	$\chi^2 = 1,815, df = 1$ $p = 0,178$
Другие S	14	8	57,1	6	42,9	

Таблица 4. Эффективность химиотерапии за 24 мес. у впервые выявленных больных туберкулезом легких по основным генотипам *M. tuberculosis*

Table 4. The chemotherapy efficacy in 24 months in new pulmonary tuberculosis patients by main genotypes of *M. tuberculosis*

Генотип	Прекращение бактериовыделения		Закрытие полости распада		
			всего		в том числе при хирургическом лечении
	абс.	%	абс.	%	абс.
Beijing (n = 150)	136	90,7	77	84,6	31
В том числе CC2/W148 (n = 32)	25	73,5	12	57,2	4
S (n = 33)	26	78,8	19	100,0	6
В том числе S256 (n = 19)	16	84,2	5	100,0	1
T (n = 42)	39	92,8	24	85,7	9
Haarlem (n = 25)	25	100,0	14	100,0	3
LAM (n = 22)	22	100,0	13	100,0	2
Ural (n = 22)	22	100,0	10	100,0	2
Uganda (n = 9)	8	88,9	7	87,5	4
X (n = 6)	6	100,0	4	100,0	0
Orphan (n = 3)	3	100,0	0	0	0
Всего (n = 312)	287	92,0	168	89,4	57

Таблица 5. Результаты исходов туберкулеза у впервые выявленных больных по основным генотипам *M. tuberculosis*

Table 5. Tuberculosis outcomes in new patients by main genotypes of *M. tuberculosis*

Генотипы	Клиническое излечение		Перевод во II группу		Выбыли		Умерли от ТБ		Умерли от других причин	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing (n = 150)	110	73,4	19	12,6	5	3,3	10	6,7	6	4,0
В том числе CC2/W148 (n = 32)	14	41,2	9	26,5	1	2,9	8	23,5	2	5,9
S (n = 33)	24	72,7	4	12,1	1	3,0	3	9,1	1	3,0
В том числе S256 (n = 19)	15	78,9	2	10,5	-	-	1	5,3	1	5,3
T (n = 42)	33	78,7	3	7,1	-	-	3	7,1	3	7,1
Haarlem (n = 25)	21	84,0	-	-	1	4,3	-	-	3	13,1
LAM (n = 22)	22	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Ural (n = 22)	20	90,9	-	-	-	-	-	-	2	9,1
Uganda (n = 9)	6	66,7	-	-	-	-	-	-	3	33,3
X (n = 6)	6	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Orphan (n = 3)	3	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего (n = 312)	245	78,6	26	8,3	7	2,2	16	5,1	18	5,8

Таким образом, анализ неблагоприятных исходов при эпидемически значимых субтипах Beijing CC2/W148 и S256 показал высокую частоту хронизации туберкулезного процесса и высокую долю умерших от туберкулеза при субтипе CC2/W148 со статистической значимостью ($\chi^2 = 7,573$; $p = 0,006$ и $\chi^2 = 20,092$; $p < 0,001$) (табл. 6).

Закключение

У впервые выявленных 312 пациентов, постоянно проживающих в Республике Саха (Якутия), из штаммов МБТ определены 8 семейств генотипов *M. tuberculosis*: Beijing, S, T, Haarlem, LAM, Ural, Uganda и X. При всех генотипах *M. tuberculosis* пре-

Таблица 6. Частота неблагоприятных исходов при субтипах Beijing CC2/W148 и S 256

Table 6. The frequency of unfavorable outcomes in subtypes CC2/W148 and S 256 of the Beijing genotype

Генотип	Всего n	Переведены во II группу		χ^2	Умерли от туберкулеза		χ^2
		абс.	%		абс.	%	
CC2/W148	34	9	26,5	$\chi^2 = 7,573$, df = 1 $p = 0,006$	8	23,5	$\chi^2 = 20,092$, df = 1 $p < 0,001$
Другие Beijing	116	10	8,6		2	1,7	
S 256	19	2	10,5	$\chi^2 = 0,107$, df = 1 $p = 0,744$	1	5,3	$\chi^2 = 0,794$, df = 1 $p = 0,373$
Другие S	14	2	14,3		2	14,3	

обладала инфильтративная форма туберкулеза легких с деструктивными изменениями. Острое начало заболевания и тяжелое состояние чаще встречались у пациентов с МБТ с субтипом CC2/W148 Beijing, при генотипах T и S, более выраженных при его субтипе S256.

Среди основных генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих в республике, эпидемическое значение имеют генотипы Beijing и S, которые доминируют по распространенности МЛУ и ШЛУ возбудителя: при генотипе Beijing – в 30,6% случаев, при субтипе CC2/W148 – в 85,3%; при генотипе S – в 69,7%, в том числе при эндемичном для региона субтипе S256 – в 78,9%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Г. И., Астафьев В. А., Винокуров И. И. и др. Туберкулез: эпидемиология и организация борьбы в современных условиях Крайнего Севера (на примере Республики Саха (Якутия)). – Новосибирск: Наука, 2015. – 196 с.
2. Бадлеева М. В., Жданова С. Н., Баасансүрэн Э., Огарков О. Б., Эрдэнэ-гэрэл Н., Орлова Е. А., Оюунтуяа Т., Савилов Е. Д., Буянхшиг Б., Пунцаг Б., Нямхуу Д. Молекулярно-генетические особенности туберкулеза в Монголии и граничащих с ней регионах России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 5 (96). – С. 53-57.
3. Жданова С. Н. Молекулярно-эпидемиологическое исследование распространения основных генотипов возбудителя туберкулеза в Северной Азии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2018. – 48 с.
4. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Винокурова М. К., Алексеева Г. И., Кравченко А. Ф., Савилов Е. Д. Моделирование эпидемического распространения генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 7. – С. 40-48.
5. Кальф-Калиф Я. Я. Лейкоцитарный индекс интоксикации // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31-33.
6. Casali N., Nikolayevskyy V., Balabanova Y., Harris S. R., Ignatyeva O., Kontsevaya I., Corander J., Bryant J., Parkhill J., Nejentsev S., Horstmann R. D., Brown T., Drobniowski F. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population // Nat Genet. – 2014. – 46. – P. 279-286. doi: 10.1038/ng.2878.
7. Couvin D., Rastogi N. Tuberculosis – a global emergency: tools and methods to monitor, understand, and control the epidemic with specific example of the Beijing lineage // Tuberculosis (Edinb.). – 2015. – Vol. 95, Suppl. 1. – P. S177-189. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.023.
8. Dabernat H., Thèves C., Bouakaze C. et al. Tuberculosis epidemiology and selection in an autochthonous Siberian population from the 16th-19th century // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e89877. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089877.
9. de Steenwinkel J. E., ten Kate M. T., de Knecht G. J. et al. Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and association with MDR TB // Emerg Infect Dis. – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 660-663. DOI: 10.3201/eid1804.110912.
10. Ford C. B., Shah R. R., Maeda M. K. et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutation rate estimates from different lineages predict substantial differences in the emergence of drug-resistant tuberculosis // Nat Genet. – 2013. – Vol. 45, № 7. – P. 784-790. doi: 10.1038/ng.2656.
11. Merker M., Blin C., Mona S. et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage // Nat. Genet. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 242-249. doi: 10.1038/ng.3195.
12. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: insights from Beijing and Ural families // Tuberculosis (Edinb.). – 2015. – Vol. 95, Suppl. 1. – P. S167- S 176. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.031.

REFERENCES

1. Alekseeva G.I., Astafiev V.A., Vinokurov I.I. et al. *Tuberkulez: epidemiologiya i organizatsiya borby v sovremennykh usloviyakh Kraynego Severa (na primere Respubliki Sakha (Yakutiya))*. [Tuberculosis: epidemiology and organization of control in the modern conditions of the High North (on the example of the Republic of Sakha (Yakutia))]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2015, 196 p.
2. Badleeva M.V., Zhdanova S.N., Baasansuren H., Ogarkov O.B., Erdehneghehl N., Orlova E.A., Oyuuntuyaa T., Savilov E.D., Buyankhishig B., Puntsag B., Nyamkhuu D. Molecular genetic characteristics of tuberculosis in Mongolia and neighboring regions of Russia. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2017, vol. 16, no. 5 (96), pp. 53-57. (In Russ.)
3. Zhdanova S.N. *Molekulyarno-epidemiologicheskoe issledovanie rasprostraneniya osnovnykh genotipov vozбудitelya tuberkuleza v Severnoy Azii*. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. [The molecular epidemiological study of transmission of main genotypes of *M. tuberculosis* in the Northern Asia. Synopsis of Doct. Diss.]. Irkutsk, 2018, 48 p.
4. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Vinokurova M.K., Alekseeva G.I., Kravchenko A.F., Savilov E.D. Simulation of epidemic transmission of *Mycobacterium tuberculosis* of the Beijing genotype in the Sakha Republic (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 7, pp. 40-48. (In Russ.)
5. Kalf-Kalif Ya.Ya. Leukocyte index of intoxication. *Vrachebnoye Delo*, 1941, no. 1, pp. 31-33. (In Russ.)
6. Casali N., Nikolayevskyy V., Balabanova Y., Harris S.R., Ignatyeva O., Kontsevaya I., Corander J., Bryant J., Parkhill J., Nejentsev S., Horstmann R.D., Brown T., Drobniowski F. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet.*, 2014, 46, pp. 279-286. doi: 10.1038/ng.2878.
7. Couvin D., Rastogi N. Tuberculosis – a global emergency: tools and methods to monitor, understand, and control the epidemic with specific example of the Beijing lineage. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, suppl. 1, pp. S177-189. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.023.
8. Dabernat H., Thèves C., Bouakaze C. et al. Tuberculosis epidemiology and selection in an autochthonous Siberian population from the 16th-19th century. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. e89877. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089877.
9. de Steenwinkel J.E., ten Kate M.T., de Knecht G.J. et al. Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and association with MDR TB. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012, vol. 18, no. 4, pp. 660-663. doi: 10.3201/eid1804.110912.
10. Ford C.B., Shah R.R., Maeda M.K. et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutation rate estimates from different lineages predict substantial differences in the emergence of drug-resistant tuberculosis. *Nat. Genet.*, 2013, vol. 45, no. 7, pp. 784-790. doi: 10.1038/ng.2656.
11. Merker M., Blin C., Mona S. et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat. Genet.*, 2015, vol. 47, no. 3, pp. 242-249. doi: 10.1038/ng.3195.
12. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, suppl. 1, pp. S167- S176. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.031.

13. Pepperell C. S., Grank J. M., Alexander D. C. et al. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* via the Canadian fur trade // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108, № 16. – P. 6526-6531. doi: 10.1073/pnas.1016708108.
14. Shitikov E., Kolchenko S., Mokrousov I. et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis* // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 9227. doi:10.1038/s41598-017-10018-5.
15. Zhdanova S., Heysell S. K., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houpt E. R., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1649-1652. doi: 10.3201/eid1910.121108.
13. Pepperell C.S., Grank J.M., Alexander D.C. et al. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* via the Canadian fur trade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 16, pp. 6526-6531. doi: 10.1073/pnas.1016708108.
14. Shitikov E., Kolchenko S., Mokrousov I. et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 9227. doi:10.1038/s41598-017-10018-5.
15. Zhdanova S., Heysell S.K., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houpt E.R., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 10, pp. 1649-1652. doi: 10.3201/eid1910.121108.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр "Фтизиатрия"»,
677015, г. Якутск, ул. П. Алексеева, д. 93.

Евдокимова Надежда Евстафьевна

врач-ординатор отделения терапии туберкулеза легких.

Тел.: +7 (4112) 44-80-33.

E-mail: Nadya_evdok@mail.ru

Винокурова Мария Константиновна

доктор медицинских наук,

заместитель директора по науке.

Тел.: +7 (4112) 39-03-30.

E-mail: mkvin61@mail.ru

Кравченко Александр Федорович

доктор медицинских наук, директор.

Тел.: +7 (4112) 47-51-59.

E-mail: kravchenkoaf@tub.ykt.ru

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека»,
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.

Жданова Светлана Николаевна

доктор медицинских наук,

старший научный сотрудник лаборатории

эпидемиологически и социально значимых инфекций.

Тел.: +7 (3952) 20-73-67.

E-mail: svetnii@mail.ru

Огарков Олег Борисович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник,
заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии.

Тел.: +7 (3952) 20-73-67.

E-mail: obogarkov@mail.ru

Савилов Евгений Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально
значимых инфекций.

Тел.: +7 (3952) 33-34-23.

E-mail: savilov47@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific Practical Phthisiology Center,
93, P. Alekseev St., Yakutsk, 677015.

Nadezhda E. Evdokimova

Resident Physician of Pulmonary Tuberculosis Treatment
Department.

Phone: +7 (4112) 44-80-33.

Email: Nadya_evdok@mail.ru

Maria K. Vinokurova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research.

Phone: +7 (4112) 39-03-30.

Email: mkvin61@mail.ru

Aleksandr F. Kravchenko

Doctor of Medical Sciences, Director.

Phone: +7 (4112) 47-51-59.

Email: kravchenkoaf@tub.ykt.ru

Research Center of Family Health and Reproduction Problems,
16, Timiryazeva St.,
Irkutsk, 664003.

Svetlana N. Zhdanova

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher
of the Laboratory of Epidemiologically
and Socially Important Diseases.

Phone: +7 (3952) 20-73-67.

Email: svetnii@mail.ru

Oleg B. Ogarkov

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher,
Head of Epidemiology and Microbiology Department.

Phone: +7 (3952) 20-73-67.

Email: obogarkov@mail.ru

Evgeniy D. Savilov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher of the Laboratory of Epidemiologically
and Socially Important Diseases.

Phone: +7 (3952) 33-34-23.

Email: savilov47@gmail.com