

Евдокимова Надежда Евстафьевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ  
ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ  
С НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫМИ ГЕНОТИПАМИ *M. TUBERCULOSIS*  
В РЕГИОНЕ КРАЙНЕГО СЕВЕРА**

3.1.26. Фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук **Винокурова Мария Константиновна**

**Официальные оппоненты:**

**Морозова Татьяна Ивановна** – доктор медицинский наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий

**Марьяндышев Андрей Олегович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» ноября 2025г. в 14 : 45 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2; [www.critub.ru](http://www.critub.ru)).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета, д.м.н. **Юхименко Наталья Валентиновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** По данным Глобального отчета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2023 году туберкулез был выявлен у 8,2 млн чел. В Российской Федерации с 2015 по 2023 год продолжается дальнейшее снижение заболеваемости туберкулезом. Однако по отчету ВОЗ Россия остается в списке стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) и занимает второе место в мире по данному показателю.

В Республике Саха (Якутия) в 2023 году заболеваемость туберкулезом составила 30,3 на 100 тыс. населения, несмотря на незначительную положительную динамику, отмечается рост числа впервые выявленных пациентов с МЛУ ТБ (Зорина С. П., 2024).

В настоящее время при изучении причин, влияющих на неблагоприятное течение заболевания, помимо социальных и клинических факторов, лабораторных и рентгенологических данных, сопутствующих заболеваний, главным предиктором определено наличие МЛУ ТБ (Филинчук О.В., 2014; Шейфер Ю. А., 2022). Одной из основных причин является несвоевременное определение лекарственной чувствительности молекулярно-генетическими методами, что приводит к недостаточной эффективности химиотерапии в связи с поздней диагностикой множественной и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ – ТБ). По данным ВОЗ за 2022 год показатели эффективности лечения составили 88 % для людей, лечившихся от лекарственно-чувствительного туберкулеза, и 68 % для людей с МЛУ ТБ и рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ ТБ) (Global tuberculosis report 2022).

С развитием молекулярной генетики стало возможным проведение генетического типирования МБТ, позволяющее идентифицировать штаммы возбудителя. По мнению многих авторов, увеличение количества распространенных форм туберкулеза, МЛУ ТБ и низкая эффективность лечения связаны с генотипом МБТ, в частности с генотипом W – Beijing (Беспятовых Ю. А., 2019; Маничева О. А., 2013; Kong Y., 2007). Результаты исследований выявили неоднородную распространенность генотипа Beijing в территориях северо-востока России, если на территории Республики Саха (Якутия) он колеблется от 42 до 46 %, то в Иркутской области и Республике Бурятия величина этого показателя достигает до 70 %, а в Монголии равна 64 % (Жданова С. Н., 2021; Савилов Е. Д., 2016).

Однако, до сих пор не определены особенности клинического течения, проявлений и выраженности симптомов туберкулезного процесса, эффективности лечения у впервые выявленных больных при различных генетических семействах возбудителя. Изучение и определение эффективности химиотерапии, развития и прогнозирования неблагоприятных исходов у впервые выявленных больных туберкулезом, выделяющих МБТ различных генотипических кластеров, представляется весьма актуальным.

**Степень разработанности темы диссертации.** Изучение распространенности молекулярно-генетического разнообразия микобактерий туберкулеза достаточно широко представлено в трудах зарубежных и отечественных авторов (Жданова С. Н., 2021; Вязовая А. А., 2022; Brudey K., 2006; Soolingen van D., 1995; Cowley D., 2008).

В ряде регионов Российской Федерации проведены исследования по изучению разнообразия и распространенности генотипов *M. tuberculosis* (Рыжкова О. А., 2019; Концевая И. С., 2014; Вязовая А. А., 2017; Пасечник О. А., 2020; Салина Т. Ю., 2018; Татьков С. И., 2008; Хасанова Р. Р., 2011). Следует отметить, что некоторые авторы связывают рост числа больных с МЛУ-ТБ и низкой эффективностью химиотерапии с распространением генотипа Beijing (Зоркальцева Е. Ю. , 2021; Исаева Т. Х., 2012).

Однако во многих регионах и территориях Крайнего Севера и Дальнего Востока подобные исследования не проводились. Также остаются неизученными особенности клинического течения туберкулезного процесса у пациентов при различных генотипах возбудителя заболевания, не определена эффективность лечения у больных туберкулезом легких, выделяющих различные генотипы *M. tuberculosis*.

**Цель исследования.** Разработать прогностическую модель определения эффективности лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе изучения особенностей клинического течения и исходов химиотерапии при наиболее значимых генотипах *M. tuberculosis*.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить разнообразие и распространенность генотипов *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Республике Саха (Якутия).
2. Изучить медико-социальную характеристику у впервые выявленных больных туберкулезом легких, выделяющих различные генотипы *M. tuberculosis*.
3. Определить особенности клинического течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных при различных генотипах *M. tuberculosis*.
4. Изучить лекарственную устойчивость возбудителя у впервые выявленных больных при различных генотипах *M. tuberculosis*.
5. Оценить эффективность лечения впервые выявленных больных в зависимости от генотипа и спектра лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*.
6. Разработать методику прогнозирования исходов у впервые выявленных больных туберкулезом легких с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis*.

**Научная новизна.** Впервые в условиях Крайнего Севера в Республике Саха (Якутия) определены частота и распространенность генотипов *M. tuberculosis* у впервые выявленных

больных с преобладанием семейств Beijing и выявлением эндемичного для данного региона генотипа S.

Впервые проведена оценка взаимосвязи генотипов *M. tuberculosis* с характеристикой туберкулезного процесса у впервые выявленных больных в условиях региона Крайнего Севера: с клиническими симптомами заболевания; с распространенностью процесса; характером деструктивных изменений в легких, массивностью бактериовыделения, частотой и спектром лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*.

Впервые установлено, что в Республике Саха (Якутия) эпидемиологическое значение среди генотипов *M. tuberculosis* имеют основные семейства Beijing и S, определяющие высокую распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в условиях Крайнего Севера.

Получены новые данные об эндемичном для данного региона субтипе S256, который, наряду с известным субтипом Beijing CC2/W148, имеет большое значение в формировании резервуара инфекции с множественной лекарственной устойчивостью.

Полученные впервые результаты эффективности химиотерапии больных в зависимости от генотипов *M. tuberculosis* показали, что при вирулентном субтипе CC2/W148 в половине случаев отмечается хронизация процесса и летальные исходы, а частота клинического излечения в 2 раза ниже, чем при эндемичном субтипе S256.

Впервые разработана методика прогнозирования исходов у впервые выявленных больных туберкулезом легких на фоне стандартного противотуберкулезного лечения с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis* для определения индивидуализированной тактики лечения с целью повышения ее эффективности и предупреждения рецидива заболевания, его хронического течения или смерти больного.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате проведенного исследования установлено, что туберкулез легких чаще встречается у городских безработных жителей мужского пола трудоспособного возраста с патологическими зависимостями (курение, алкоголизм). У всех наблюдаемых пациентов выявлены *M. tuberculosis* с определением основных семейств, циркулирующих в Республике Саха (Якутия): Beijing, S, T, Ural, Haarlem, LAM, Uganda, X, Orphan и H. Почти в половине случаев возбудителями туберкулеза легких являлись *M. tuberculosis* генотипов Beijing и S. Показано, что у впервые выявленных больных, выделяющих *M. tuberculosis* генотипов Beijing и S, имеются выраженные клинико-лабораторные проявления воспаления с бронхолегочными и интоксикационными синдромами, сопровождающиеся деструктивными изменениями и бактериовыделением с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, особенно при субтипе Beijing CC2/W148 и субтипе S256. Эффективность

лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких показала высокую частоту (выше 90 %) по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада и перевода в диспансерную группу с клиническим излечением. При наличии субтипа CC2/W148 генотипа Beijing эффективность лечения и диспансерного наблюдения ниже по сравнению с другими генотипами МБТ. Разработанные методики прогнозирования исходов у впервые выявленных больных туберкулезом легких с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis* и предикторов неблагоприятных исходов лечения позволяют выбрать оптимальную индивидуализированную тактику ведения пациента.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Проведено ретроспективное обсервационное когортное исследование на базе ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева». Объектом исследования являются 312 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, состоявших на диспансерном учете и проходивших лечение в ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева». Представленная работа содержит данные из медицинских карт пациентов, включающих физикальные, клиничко-рентгенологические, лабораторные, бактериологические и молекулярно-генетические методы исследований. Определена генотипическая принадлежность микобактерий туберкулеза, выделенных от больных туберкулезом. Эффективность химиотерапии оценена по результатам динамического наблюдения в течение 48 месяцев с определением исходов.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22 для Windows (США). Результаты считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для анализа количественных данных вычисляли средние значения со стандартным отклонением и 95 % доверительными интервалами. Для анализа взаимосвязей качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. При определении зависимости исходов лечения от различных факторов риска вычисляли отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). С целью оценки вклада изученных факторов в риски развития неблагоприятных исходов проведен логистический регрессионный анализ (бинарная регрессия) с использованием метода пошагового включения и исключения предикторов. Качество модели оценивали по доле правильно переклассифицированных наблюдений (процент конкордации) и площади под ROC-кривой.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В Республике Саха (Якутия) в современных условиях среди впервые выявленных больных с бактериовыделением определены генотипы: Beijing, S, T, Ural, Haarlem, LAM, Uganda, X, Orphan и H. В половине случаев распространены генотипы

семейства Beijing. Среди остальных кластеров отличается семейство генотипа S, который в три раза чаще определяется у лиц якутской популяции.

2. Доказана взаимосвязь между генотипами возбудителя и особенностями клинического течения туберкулеза у впервые выявленных больных в условиях региона Крайнего Севера. Острое начало болезни с интоксикационным синдромом, выраженные клинические проявления, тяжесть течения заболевания, массивность бактериовыделения и распространенные деструктивные изменения чаще встречались при туберкулезе легких, вызванном генотипами *M. tuberculosis* Beijing, S и T.

3. Среди основных генотипов *M. tuberculosis* эпидемиологическое значение имеют семейства Beijing и S, определяющие высокую распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в регионе Крайнего Севера. В формировании резервуара инфекции с множественной и широкой лекарственной устойчивостью особое значение имеет распространенность субтипов: Beijing CC2/W148 (доля МЛУ – 81,3 %) и субтип S256 (доля МЛУ – 78,9 %).

4. Доказано, что эффективность химиотерапии впервые выявленных больных взаимосвязана с молекулярно-генетической характеристикой возбудителя в зависимости от генотипа и спектра лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*: длительное бактериовыделение всеми методами, сохраняющиеся полости распада и длительный курс стационарного лечения определены при генотипах семейств Beijing, S и T с установленной высокой долей МЛУ и ШЛУ.

5. Определены основные предикторы неблагоприятных исходов химиотерапии у больных туберкулезом легких: наличие эпидемиологически значимых субтипов Beijing CC2/W148 и S256; национальность, не относящаяся к якутам и малочисленным народам Севера, пребывание пациента в пенитенциарной системе, отсутствие приверженности к лечению; острое начало с выраженными интоксикационным и бронхолегочным синдромами, с воспалительными изменениями общего анализа крови, с наличием полости распада; МЛУ/ШЛУ возбудителя заболевания с их быстрым ростом на питательных средах.

6. Разработанные методика прогнозирования вероятности обнаружения клинически значимых генотипов Beijing и S, методика прогнозирования исходов у впервые выявленных больных туберкулезом легких с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis*, – являются простым инструментом в практике врача фтизиатра и могут быть использованы при выборе режима химиотерапии, определения его продолжительности, организационной формы лечения (амбулаторно/стационарно) и влиять на принятие своевременного решения о необходимости применения дополнительных методов лечения.

**Степень достоверности.** Достоверность результатов, полученных при проведении исследования, определяется большим объемом материала (312 наблюдений), адекватным планированием дизайна исследования, четким формулированием критериев включения и исключения из исследования, применением принципов доказательной медицины и регламентированных современными клиническими рекомендациями методов обследования и лечения пациентов, использованием метода MIRU-VNTR-типирование по 24 локусам, который является международным стандартом генотипирования *M. tuberculosis* во всем мире, а также соответствием статистических методов обработки данных поставленным задачам.

**Апробация результатов работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе с международным участием: 45<sup>th</sup> World Conference The Union (November, Barcelona, 2014); 6-й ежегодной научной конференции с международным участием, посвященной Дню Российской науки (Новосибирск, 2018); Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2018); 17<sup>th</sup> International Congress on Circumpolar Health (August, Copenhagen, 2018); Российской научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы выявления и диагностики туберкулеза в современных условиях» (Якутск, 2020); 12-м Национальном конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (Якутск, 2021); Республиканской конференции «Персонализированная и социальная профилактика. Путь к интеграции» (Якутск, 2022); 13-м Национальном конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (Якутск, 2022).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, а именно пункту 2 – «Биобезопасность. Биологическое разнообразие свойств микроорганизмов, вызывающих микобактериоз, туберкулез и социально значимые инфекционные заболевания»; пункту 4 – «Средства и методы диагностики социально значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения» и пункту 15 – «Изучение распространенности и особенностей течения социально значимых заболеваний, совершенствование технологий их профилактики и лечения у коренного и пришлого населения в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностям».

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследований и разработанное на их основе пособие для врачей «Особенности течения туберкулезного процесса в зависимости от генотипов микобактерий туберкулеза в условиях региона Крайнего Севера и тактика

лечения» внедрены в ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева». Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе повышения квалификации врачей фтизиатров на факультете последипломного обучения Медицинского института ФГБОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» и Образовательного центра ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева».

**Личное участие автора в получении научных результатов.** Личный вклад автора заключается в определении и реализации цели, задач, объекта и методов исследования до обсуждения и выводов. Автором проведен анализ источников специальной литературы, медицинской документации, планирование и проведение исследований по теме диссертации, собран клинический, инструментальный и лабораторный материал, выполнена статистическая обработка полученных результатов. Диссертация написана автором лично.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 3 статьи в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

**Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации.** Диссертационная работа проводилась в соответствии с планом ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева» по Государственному заданию Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) (2010–2022 гг.) и в рамках комплексных научных исследований Академии наук Республики Саха (Якутия): Государственный контракт № 1127 от 17 июня 2011 г.; Государственный контракт № 93 от 09 декабря 2014 г.; Государственный контракт № 6834 от 06 июня 2023 г.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 192 источниками, из которых 66 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 52 таблиц и 35 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование с участием 312 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, состоявших на диспансерном учете в республиканском специализированном учреждении ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева».

Для изучения и анализа данных исследуемых, результатов обследования и лечения использовали медицинскую документацию и медицинские компьютерные программы.

Исследование включало четыре этапа. На первом этапе среди 1 755 впервые выявленных больных с туберкулезом легких у 791 (80,8 %) пациента исследования мокроты бактериологическими методами проведены в бактериологической лаборатории ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева». Далее для получения достоверных результатов определены критерии включения и исключения в настоящее исследование. Критерии включения: взрослые пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких, у которых бактериовыделение культуральным методом выявлено до регистрации на курс химиотерапии туберкулеза; определен генотип *M. tuberculosis* по 24 локусам; получено информированное согласие пациентов о возможности использования их данных в рамках выполнения НИР. Критерии исключения: пациенты, не проживающие постоянно на территории Республики Саха (Якутия); начавшие курс химиотерапии до проведения посева мокроты на МБТ; пациенты, у которых определено 2 и более кластеров генотипов МБТ в биоматериале; пациенты с любой тяжелой сопутствующей патологией.

Из 791 пациента на исследование отобрано 312 (39,4 %) впервые выявленных больных с бактериовыделением. Не соответствовали критериям включения 479 (60,6 %) больных: 15 не являлись постоянными жителями региона, 167 начали курс химиотерапии до сдачи анализа мокроты на МБТ методом посева, у 286 больных имелись различные сопутствующие заболевания, в 11 случаях определены 2 и более генотипов *M. tuberculosis*.

На втором этапе исследования методом MIRU-VNTR генотипирования по 24 локусам оценена популяционная структура *M. tuberculosis*, выделенных от 312 пациентов. Для идентификации генетических семейств использовали открытую базу данных и пакет программ MIRU-VNTRplus и SITVIT ([http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/index.jsp](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/index.jsp)). Для достижения цели исследования и решения поставленных задач пациенты разделены на группы, согласно генотипическим семействам, всего 10 семейств, из которых 2 семейства, Beijing и S, имеют эпидемиологически значимые субтипы – Beijing CC2/W148 и S256. По генотипической принадлежности к семействам отнесены: Beijing – 150, S – 33, T – 42, Ural – 22, Haarlem – 23,

LAM – 22, Uganda – 9, в незначительном количестве выявлены следующие семейства: X – 6, Orphan – 3 и H – 2. Анализированы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследований при поступлении и в динамике.

На третьем этапе исследования оценивалась эффективность лечения каждые два месяца интенсивной фазы и фазы продолжения, с продолжением диспансерного наблюдения в течение 24 месяцев 278 больных и 48 месяцев 262 больных. Из 312 больных туберкулезом легких на данном этапе исключены 34 пациента с летальным исходом и 16 пациентов, которые были переведены во II группу диспансерного наблюдения (ГДН).

В четвертый этап были включены 312 случаев туберкулеза легких впервые выявленных больных с различными генотипами *M. tuberculosis*. Пациенты разделены на две группы, обозначенные как «благоприятный исход» и «неблагоприятный исход»: «благоприятный исход» включил 256 (82,1 %) случаев, критерием отбора признан перевод в III ГДН с эффективным исходом лечения; «неблагоприятный исход» включил 56 (17,9 %) случаев со следующими исходами заболевания: рецидив туберкулеза легких, перевод пациента во II ГДН с хроническим течением туберкулеза и летальный исход.

### Результаты исследования

У 312 впервые выявленных больных туберкулезом при распределении по генетическим группам *M. tuberculosis*, семейству *Beijing* принадлежит 150 (48,0 %) изолятов, остальные идентифицированы как non-*Beijing* – 162 (52,0 %). По генотипической принадлежности к семействам отнесены: *Beijing* – 150 (48,0 %), *T* – 42 (13,5 %), *S* – 33 (10,6 %), *Haarlem* – 23 (7,4 %), *LAM* – 22 (7,1 %), *Ural* – 22 (7,1 %), *Uganda* – 9 (2,9 %), в незначительном количестве выявлены семейства, которые объединены в группу «единичные случаи»: *X* – 6 (1,9 %), *Orphan* – 3 (1,0 %), *H* – 2 (0,6 %) (Рисунок 1).

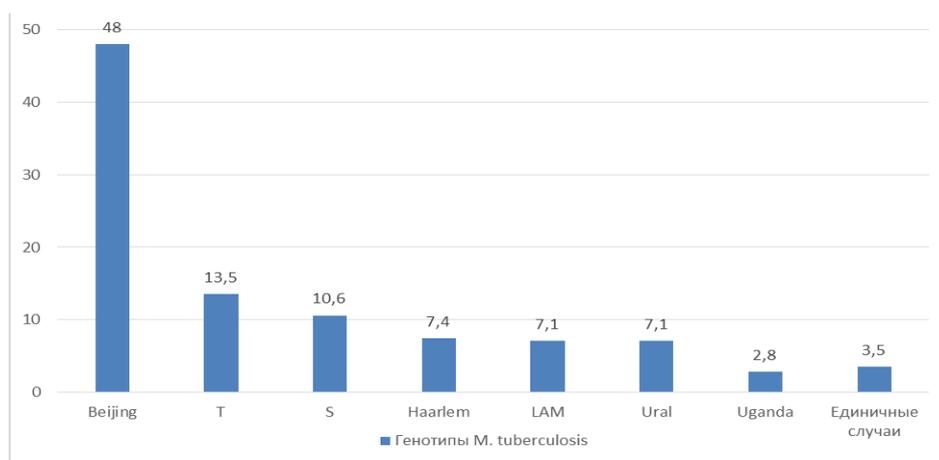


Рисунок 1 – Структура генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих в регионе Крайнего Севера (% обследованных пациентов)

По гендерной принадлежности среди впервые выявленных больных туберкулезом легких пациентов мужского пола в 2 раза больше, чем женщин. У большинства мужчин (72,9 %) и женщин (70,3 %) выявлены генотипы 3 семейств: Beijing, T и S. Возраст больных туберкулезом легких варьировал от 18 до 73 лет, большинство составили лица молодого и среднего возраста от 20 до 49 лет – 221 (70,9 %). По этническому составу во всех группах преобладают представители коренного населения региона Якутии. К коренным жителям Крайнего Севера отнесены якуты и представители коренных малочисленных народов Севера, которые встречались в единичных случаях во всех группах генотипов, кроме семейства S, X и H. При изучении места жительства пациентов, подавляющее большинство (72,4%) были городскими жителями.

При изучении социального состава большинство являлись не работающими лицами трудоспособного возраста – 130 (41,7 %) чел., работающих – 95 (30,4 %), студентов – 45 (14,5 %), лиц со 2 и 3 группой инвалидности – 14 (4,5 %), пенсионеры по возрасту – 28 (8,9 %) чел. Среди пациентов чаще встречалось табакокурение – 195 (62,5 %), синдром алкогольной зависимости у 98 (31,4 %). у 7 (2,2 %) пациентов – зависимость от психоактивных веществ, 36 (11,5 %) пациентов ранее находились в учреждениях пенитенциарной системы, из них 10 (27,8 %) имели контакт с больными туберкулезом.

Туберкулез органов дыхания выявлялся по результатам ФЛГ - исследования – у 167 (53,5 %), по обращаемости – 136 (43,6 %) и по обследованию контактов – 9 (2,9 %) чел.

Из 312 пациентов при поступлении предъявляли жалобы 151 (48,4 %) чел. Чаще всего на повышение температуры тела, похудание и слабость жаловались больные с генотипом Beijing. Потливость отмечалась чаще у пациентов с генотипом T. У 189 (60,6 %) пациентов общее состояние оценивалось как «удовлетворительное», у 98 (31,4 %) «средней степени тяжести» и у 25 (8,0 %) «тяжелое состояние». При этом «тяжелое состояние» чаще наблюдали у пациентов с генотипами T (16,7 %), Beijing (9,3 %), S (6,1 %) и Uganda (11,1 %),  $p = 0,032$ . Симптомы интоксикации наиболее часто наблюдали при генотипах Beijing – 48,7 % и T – 42,8 %. При этом выраженные симптомы интоксикации, такие как длительная гипертермия, выраженная слабость, быстрая утомляемость, снижение массы тела встречали только при генотипе Beijing. Бронхолегочный синдром имелся у 168 (53,8 %) пациентов: при генотипах Beijing (57,3 %), T (66,7 %), LAM (50,0 %) и Ural – 50,0 (50,0 %).

По лабораторным данным в общем анализе крови увеличение СОЭ установлено при всех основных генотипических семействах: Haarlem – 73,9 %, Beijing – 72,0 %, S – 69,7 %, Ural – 68,2, T – 64,3 %, LAM – 63,6. Лейкоцитоз при поступлении установлен у 22,1 % пациентов, чаще встречался при генотипе Beijing (35,3 %). При изучении нейтрофилов палочкоядерный сдвиг наблюдался только в трех генотипах: Beijing – 23 (15,3 %), S – 4

(12,1 %) и Haarlem – 1 (4,3 %). По данным расчета ЛИИ, наиболее часто тяжелую бактериальную интоксикацию выявляли при генотипах Beijing (34,7 %), T (40,5 %) и Uganda (33,4 %). Сопутствующие заболевания установлены у 127 (40,7 %) чел. на основании жалоб, анамнеза, дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследований. Чаще всего встречались заболевания: желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 108 (34,6 %), центральной нервной системы – 87 (27,9 %), сердечно-сосудистой системы – 33 (10,5 %), органов дыхания – 21 (6,7 %), мочевыводящей системы – 6 (1,9 %).

Из 312 проб в 156 (50 %) случаях КУМ найдены методом люминесцентной микроскопии, из них чаще всего бактериовыделение отмечено при семействе T (61,9 %), несколько меньше случаев в семействе S (57,6 %). У 201 (64,4 %) больного штаммы МБТ получены при исследовании мокроты на жидкой питательной среде автоматизированным методом ВАСТЕС 960 MGIT, у остальных 111 (35,6 %) – при исследовании на плотных питательных средах. На плотных питательных средах обильный рост установлен при генотипе S и LAM (9,1 % и 9,0 % соответственно) и при генотипе Uganda – в 22,2 %. При изучении скорости роста колоний МБТ на плотных питательных средах наиболее быстрый и умеренный рост наблюдался при генотипах S и Beijing. При посеве на жидкие питательные среды в каждом генотипе превалирует быстрый и умеренный рост МБТ.

В клинической структуре по всем группам выше 60 % установлена инфильтративная форма, ниже наблюдалось при генотипе T – 52,4 %. Диссеминированная форма туберкулеза чаще встречалась при генотипах T – 13 (31,0 %) и LAM – 6 (27,3 %). Очаговый туберкулез был установлен во всех основных группах генотипов МБТ, чаще всего в Haarlem – 17,4 % и S – 15,1 %. Казеозная пневмония (КП) диагностировалась при трех семействах генотипов: Beijing, S и T (Таблица 1).

Таблица 1 – Форма туберкулеза легких у впервые выявленных больных в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	ОТЛ		ИТЛ		ДТЛ		КП	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	16	10,7	105	70,0	27	18,0	2	1,3
S	5	15,1	22	66,7	3	9,1	3	9,1
T	4	9,5	22	52,4	13	31,0	3	7,1
Haarlem	4	17,4	18	78,3	1	4,3	0	—
LAM	1	4,5	15	68,1	6	27,3	0	—
Ural	2	9,1	16	72,7	2	9,1	0	—
Uganda	0	—	7	77,8	2	22,2	0	—
Единичные случаи	1	9,1	7	63,6	3	27,3	0	—
Всего	33	10,5	214	68,6	57	18,3	8	2,6

Туберкулез легких в фазе распада установлен у 133 (42,6 %) пациентов, наиболее часто при генотипах S (54,5 %), LAM (45,5 %), Beijing (42,7 %) и Uganda (88,9 %). Деструктивные формы туберкулезного процесса встречались во всех группах, кроме H, наименьшее число установлено при Ural (36,4 %). При генотипе Beijing деструкцию легочной ткани наблюдали в 62 % случаев, при этом преобладали единичные (62,4 %) полости распада размерами от 2–4 см (51,7 %). В семействе S наблюдали наибольшее число случаев с деструктивными изменениями - 72,7 %, подавляющее большинство с единичными полостями распада (75,0 %), у половины больных не превышали 1 см. В семействе T, Haarlem, LAM, Ural и Uganda также преобладали процессы с единичными полостями распада, не превышающие 1 см.

По результатам тестов на лекарственную чувствительность МБТ установлено, что чувствительность к ПТП сохранена в 66,0 % случаев, МЛУ/ШЛУ определена в 24,0 %, полирезистентность – 7,7 % и монорезистентность – 2,3 % случаев. При генотипе Haarlem чувствительность МБТ сохранена в 100%. Меньше всего чувствительность к препаратам сохранена при генотипе S – 9,1 %. Монорезистентность встречалась при генотипах Beijing, T и LAM, из которых чаще всего при генотипе T (7,1 %). Полирезистентность установлена в 5 кластерах: Beijing – 3,3 %, S – 21,2 %, LAM – 9,1 %, Ural – 36,4 % и в группе с единичными случаями 9,1%. Высокая частота МЛУ определена при эндемичном для региона Якутии генотипе S – 60,6 %, более чем в 1/4 случаев – при генотипе Beijing (28,6 %) и от 2,4 % до 22,2 % – в группах с генотипами T, LAM, Ural и Uganda. ШЛУ определена всего у 6 (1,9 %) впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких, по 3 случая в семействах Beijing (2,0 %) и S (9,1 %).

Изучение генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Республики Саха (Якутия), показало доминирование генотипа Beijing – 150 (48,1 %) случаев. При распределении данного генотипа по субтипам определены 9 видов изолятов, из них наиболее распространенными явились 3 субтипа – Beijing 16 – 64 (42,6 %), Beijing – 36 (24,0 %) и CC2/W148 – 34 (22,7 %). Генотип S составил 33 (10,6 %) случая, при этом субтип S256 определен у 19 (57,6 %) пациентов.

Особый интерес представляло изучение клинического течения и эффективности лечения туберкулеза легких у впервые выявленных больных при субтипах Beijing CC2/W148 и S256, как наиболее значимых субтипов с высокой частотой лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Среди больных с МБТ субтипом Beijing CC2/W148 – мужчин 25 (73,5 %), женщин 9 (26,5 %). При субтипе S256 половой состав был приблизительно одинаковый: мужчин 10 (52,7 %), женщин 9 (47,3 %). По национальному составу больные с МБТ субтипа S256 чаще были коренными жителями со статистической значимостью ( $p = 0,019$ ). При субтипе CC2/W148 значимых различий не наблюдалось. По данным двух

изучаемых субтипов больные чаще были безработными, городскими жителями. Большинство больных молодого и среднего возраста до 50 лет: из 34 при субтипе CC2/W148 – 28 (82,3 %), из 19 при субтипе S256 – 18 (94,7 %). Из анамнеза жизни в местах лишения свободы всего были 8 пациентов, из них 5 (14,7 %) с группы субтипа CC2/W148 и 3 (15,7 %) с группы S256.

Жалобы на кашель, боли в грудной клетке, повышение температуры тела наблюдались более чем в четверти случаев (26,5 %) у больных туберкулезом, вызванным МБТ субтипа CC2/W148. При субтипе S256 данные жалобы встречались реже (15,8 %). Общее состояние больных туберкулезом легких, вызванным МБТ субтипа CC2/W148, при поступлении чаще определялось как «средняя степень тяжести» (29,4%) и «тяжелая степень тяжести» (20,6%), чем у больных с МБТ генотипа S256 (21,0% и 10,5% соответственно). У впервые выявленных больных туберкулезом с МБТ субтипа Beijing CC2/W148 симптомы интоксикации имелись более чем в половине случаев (55,9 %).

Увеличение СОЭ наблюдали с одинаковой частотой у больных в исследуемых группах субтипов, но лейкоцитоз значительно чаще был у пациентов с генотипом Beijing (34,5 %) и при его субтипе CC2/W148 (38,2 %). В общем анализе крови палочкоядерный нейтрофилез встречался при субтипе CC2/W148 – 17,7 %, при субтипе S256 – 5,3 %, ЛИИ выше 1,5 при CC2/W148 – у 11 (32,3 %), при субтипе S256 – у 5 (26,3 %) пациентов.

Результат бактериологических исследований показал, что у пациентов, страдающих туберкулезом легких, вызванным МБТ субтипа CC2/W148, КУМ в мокроте обнаружены у 18 (52,9 %), при субтипе S256 – 11 (57,8 %). Обильное количество КУМ с градацией «3+» обнаружено при микроскопии мокроты у 7 (38,9 %) больных с субтипом CC2/W148, тогда как среди больных с субтипом S256 выявлено у 3 (27,2 %). Посевы мокроты между изучаемыми субтипами особую разницу в обильности и скорости роста не показали.

При субтипе CC2/W148 определены лекарственно устойчивые штаммы, из них МЛУ – 27 (79,4 %), ШЛУ – в 2 (5,9 %), полирезистентность – в 4 (11,8 %), в одном случае – монорезистентность. МЛУ и ШЛУ при субтипе CC2/W148 определялись в 85,3 % (34 штамма), что значительно выше, чем 14,6 % (116 штаммов) у всех других субтипов кластера Beijing со статистической достоверностью ( $p < 0,001$ ). При субтипе S256 так же у всех штаммов определена лекарственная устойчивость, из них МЛУ – 13 (68,4 %), ШЛУ в 2 (10,5 %) случаях и полирезистентность – 4 (21,1%).

В клинической структуре изучаемых субтипов преобладал инфильтративный туберкулез легких, диссеминированная форма чаще встречалась у 6 (17,7 %) больных с МБТ субтипа Beijing CC2/W148 (при субтипе S256 – 5,3%). Казеозная пневмония диагностирована

по 2 случая в группе каждого субтипа. Фаза распада чаще выявлялась у больных с субтипом S256 (63,1 %), чем у Beijing CC2/W148 (44,1%).

Эффективность и исходы лечения оценивались по стандартным критериям, такими как прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада, сроки переводов в различные группы диспансерного наблюдения.

По негативации мокроты из 156 больных с положительной микроскопией мокроты на начало химиотерапии в связи со смертью 30 (19,3 %) пациентов, наблюдение и лечение продолжили 126 (80,7 %) пациентов. Негативация мокроты установлена у 102 (81,0 %). Бактериовыделение продолжалось у 24 (19,0 %) больных, которые по истечению 24 мес. переведены в группу диспансерного наблюдения с хроническим течением туберкулеза, при этом у данных пациентов определены три группы основных генотипов МБТ: Beijing, S и T. Из 75 пациентов с МБТ генотипа Beijing умерли 14 (18,7%), 61 продолжили лечение, из них у 43 (70,5 %) зарегистрирована негативация мокроты методом микроскопии, у 18 (29,5 %) продолжалось бактериовыделение и больные переведены во 2-ю группу учета. При этом в группе больных с субтипом CC2/148 прекратили бактериовыделение 16 (66,6 %), у 1/3 пациентов продолжалось бактериовыделение.

У больных, выделяющих генотип T, из 26 умерли 6 (23,1 %), из числа 20 пациентов, закончивших лечение, прекращение бактериовыделения установили в 17 (85,0 %) случаях, у троих (15,0 %) эффективность методом микроскопии не достигнута.

С генотипом S из 19 бактериовыделителей умерли 4 (21,0 %). Негативация мокроты зарегистрирована у 12 (80,0 %) пациентов, КУМ+ более 24 мес. сохранилось у 3 (20,0 %). При этом в группе пациентов с субтипом S256 прекратили бактериовыделение 11 (78,6 %), 3 (21,4 %) продолжали выделять КУМ методом микроскопии.

У больных с МБТ генотипами Haarlem, LAM, Ural, Uganda и в группе единичных случаев отмечено 100 % прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты.

При оценке прекращения бактериовыделения культуральным методом включены 278 (89,1 %) из 312 больных (исключены умершие больные – 34 (10,9 %)). При этом эффективность составила – 255 (91,7 %). К концу периода наблюдения бактериовыделение продолжается у 23 (8,3 %) пациентов.

В группе больных с МБТ генотипом Beijing прекращение бактериовыделения достигнуто у 118 (88,1 %), а при субтипе CC2/W148 – у 15 (62,5 %) из 24 пациентов, закончивших лечение. Таким образом, при субтипе CC2/W148 генотипа Beijing шансы на сохранение бактериовыделения были выше в 6,5 раза, чем при других генотипах ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ , ОШ = 6,65; 95 % ДИ [2,62; 16,86]).

У пациентов с генотипом Т эффективность по критерию прекращения бактериовыделения методом посева отмечается в 91,7 % (33 из 36 больных) случаев. У больных, выделяющих МБТ с генотипом S, бактериовыделение прекращено у 25 (86,2 %). При его субтипе S256 эффективность по данному показателю составила 82,3 % (14 из 17 больных). При остальных генотипах МБТ определяется 100 % прекращение бактериовыделения методом посева к четвертому месяцу лечения.

Из числа всех 190 пациентов с деструктивными изменениями в дальнейшем наблюдение вошли 164 (86,3 %) пациента. Полости распада закрылись из всей выборки у 131 (79,9 %) больного, в том числе с хирургическими методами лечения у 57 (43,5 %) больных. У 9 (37,5 %) больных с МБТ генотипа Т сохранились полости распада.

К концу наблюдения наибольшее число пациентов с полостями распада зарегистрировано среди больных туберкулезом легких с субтипом Beijing CC2/W148 – 9 (42,8 %). У больных с этим субтипом МБТ полости распада закрылись у 12 (57,2 %), причем в трети случаев – хирургическим путем. У больных с генотипом S полости распада закрылись у 15 (75 %), в том числе у 10 (71,4 %) пациентов с субтипом S256. В 100 % случаев закрытие полостей распада отмечено в группах больных с генотипом LAM, Haarlem и Ural, в том числе в 1/3 случаев с хирургическими методами лечения. Шансы на незакрытие полостей распада были выше в 3 раза у пациентов с субтипом Beijing CC2/W148 по сравнению с другими генотипами МБТ ( $p = 0,02$ ,  $\chi^2$ , ОШ = 2,98; 95 % ДИ [1,16; 7,66]).

По окончании курса лечения изучены исходы наблюдения за пациентами и оценена эффективность всего курса лечения и диспансерного наблюдения в течение 24 месяцев.

Таблица 2 – Исход лечения по эффективности у впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в %)

Генотипы	Эффективный		Перевод во II ГДН		Умершие от всех причин	
	n	%	n	%	n	%
Beijing	122	81,3	12	8,0	16	10,7
в т. ч. CC2/W148	20	58,8	4	11,8	10	29,4
T	36	85,7	0	—	6	14,3
S	25	75,8	4	12,1	4	12,1
в т. ч. S256	15	79,0	2	10,5	2	10,5
Haarlem	20	87,0	0	—	3	13,0
LAM	22	100,0	0	—	0	—
Ural	20	90,9	0	—	2	9,1
Uganda	6	66,7	0	—	3	33,3
Единичные случаи	11	100,0	0	—	0	—
Всего	262	84,0	16	5,1	34	10,9

Курс лечения признан неэффективным у 50 (16,0 %) пациентов, часть пациентов – 16 (5,1 %) переведены во II группу диспансерного наблюдения, у 34 (10,9 %) летальные исходы (Таблица 2). Из числа всех пациентов эффективность достигнута у 262 (84,0 %). Среди лиц с неэффективным исходом курса лечения преобладают больные с генотипом Beijing – 28 (18,7 %), в том числе с субтипом CC2/W148 – 14 (41,2 %) и генотипом S – 8 (24,2 %) и его субтипом S256 – 4 (21,05 %). Высокую частоту эффективных исходов установлена при генотипе LAM, в группе единичных случаев – 100,0 % и Ural – 90,9 %.

Среди 34 умерших 22 (64,7 %) умерли от туберкулеза, 12 (35,3 %) от других причин, смерть от туберкулеза зарегистрирована в 22 (7,1 %) случаях на сроках от одного до 16 месяцев лечения: до 3 месяцев умерли 5 (22,7 %), от 3 до 12 месяцев умерли 6 (27,3 %), более 12 месяцев – 11 (50,0 %) пациентов.

Наибольшее число умерших от туберкулеза наблюдается при генотипе Beijing – 10 (6,7 %), в том числе при его субтипе CC2/W148 – 8 (23,5 %) пациентов. При генотипе S умерли 3 (9,1 %), из них с субтипом S256 – 1 пациент. При генотипе T умерли от туберкулеза 3 (7,1 %) пациентов.

У всех впервые выявленных пациентов прослежены исходы туберкулеза легких по данным диспансерного наблюдения по итогам 48 месяцев. К основным критериям эффективности лечения с благоприятным исходом отнесены абациллирование и клиническое излечение с переводом в соответствующие группы диспансерного учета и наблюдения. В III группу наблюдения всего переведено 262 (83,9 %) из 312 больных. До 12 месяцев переведены 124 (47,3 %) пациента, из которых большинство с генотипом МБТ Uganda (66,6 %), Ural (55,0 %) и группа единичных случаев (54,5 %). До 24 месяцев переведены 127 (48,4 %) пациентов, более половины случаев с генотипами T – 58,3 %, LAM – 54,5 % и Haarlem – 50,5 %. На 36 месяце в данную ГДН переведены всего 9 больных с генотипами Haarlem (5,0 %), Beijing (4,9 %), S (4,0 %) и T (2,8 %). Через 48 месяцев наблюдения в диспансерную группу с абациллированием переведены 2 (0,7 %) пациента, с генотипом S и с группы единичных случаев. Наибольшее число больных, у которых отмечались длительные сроки (более 36 месяцев) абациллирования, наблюдались среди больных с МБТ с генотипом Beijing (15,0 %). Через 48 месяцев наблюдения клиническое излечение наступило у 262 пациентов (83,9 %). В среднем перед переводом в III ГДН пациенты наблюдались в I группе 24 месяца. При генотипе Beijing клиническое излечение достигнуто у 81,3 % больных. При субтипе CC2/W148 излечения достигли 20 из 34 пациентов – 58,8 %, шансы на излечение были в 4,7 раза ниже, чем при других генотипах (242 от 278 пациентов – 87,05 %) (ОШ = 4,71 [95 % ДИ 2,18; 10,14]). При генотипе S отмечены наиболее длительные сроки наблюдения в I ГДН, в том числе при его субтипе S256 – клиническое излечение более чем через

48 месяцев наступило у 20,0 % больных. С учетом высокой частоты МЛУ и ШЛУ при генотипах Beijing и S более детально изучены случаи переводов во II ГДН пациентов, выделявших МБТ с данными генотипами и их субтипами Beijing CC2/W148 и S256. Через 48 месяцев наблюдения в группу с хроническим течением туберкулеза органов дыхания из всех наблюдаемых было переведено 16 (6,1 %) пациентов: при генотипе Beijing – 12 (8 %) человек, в том числе при его вирулентном субтипе CC2/W148 – 4 (11,8 %) пациента; при генотипе S – 4 (12,1 %) пациента, из них 2 (10,5 %) с эндемичным субтипом S256.

Таким образом, сравнительный анализ неблагоприятных исходов при значимых субтипах Beijing CC2/W148 и S256 показал высокую частоту больных, переведенных во II группу диспансерного наблюдения, и существенно высокую долю умерших от туберкулеза при субтипе CC2/W148 по сравнению с другими субтипами Beijing ( $p < 0,001$ , ОШ = 7,64 [95 % ДИ 2,53; 23,05]).

Для разработки методики прогнозирования исходов у впервые выявленных больных туберкулезом легких с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis* проведен поиск вероятных предикторов наступления исходов туберкулеза легких. В группу исследования «неблагоприятный исход» вошли 56 (17,9 %) больных. Критериями включения были следующие показатели к концу наблюдения: случаи рецидива, перевод пациента во II ГДН и летальный исход. Контрольную группу, обозначенную как «благоприятный исход», составили 256 (82,1 %) пациентов. Критерием включения в контрольную группу был перевод в III ГДН с эффективным исходом лечения без рецидива заболевания в период наблюдения.

По результатам статистического анализа методом бинарной логистической регрессии были построены 11 независимых математических моделей (уравнений регрессии), отражающих связи благоприятных и неблагоприятных исходов туберкулеза легких с исследованными демографическими, социальными и клиническими факторами: национальной принадлежности и места жительства больных туберкулезом легких; пребывания пациентов в пенитенциарной системе и наличия контакта с больным туберкулезом в ней среди больных туберкулезом легких; неприверженности пациентов к лечению среди больных туберкулезом легких; наличия интоксикационного синдрома; наличия бронхолегочного синдрома; изменения общего анализа крови при поступлении; повышения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) при поступлении в стационар; наличия значимых генотипов МБТ у больных туберкулезом легких; скорости роста МБТ на плотных питательных средах; МЛУ и ШЛУ МБТ у больных туберкулезом легких; наличия полости распада при поступлении в стационар больных туберкулезом легких.

Методом бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель для определения вероятности наличия клинически значимых генотипов МБТ (генотипы

*M. tuberculosis* Beijing и S, в том числе их субтипы – Beijing CC2/W148 и S256) в зависимости от возраста, пола пациентов, лейкоцитоза по ОАК при поступлении, наличия МЛУ или ШЛУ МБТ и описали уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%$$

$$z = -1,941 + 1,604X_{\text{до 40 лет}} + 0,684X_{\text{мужской}} + 1,720X_{\text{Наличие лейкоцитоза}} + 2,716X_{\text{Наличие МЛУ или ШЛУ}}$$

где P – оценка вероятности наличия генотипа Beijing или S;

z – значение логистической функции;

$X_{\text{до 40 лет}}$  – возрастная группа (40 лет и старше, 1 – от 18 до 40 лет);

$X_{\text{мужской}}$  – пол (0 – женский, 1 – мужской);

$X_{\text{Наличие лейкоцитоза}}$  – лейкоцитоз при поступлении (ОАК) (0 – Отсутствие лейкоцитоза, 1 – Наличие лейкоцитоза);

$X_{\text{Наличие МЛУ/ШЛУ}}$  – МЛУ/ШЛУ (0 – Отсутствие МЛУ/ШЛУ, 1 – Наличие МЛУ/ШЛУ).

С использованием данного уравнения логистической регрессии был создан электронный калькулятор прогнозирования наличия у пациента клинически значимых генотипов Beijing или S (в виде Таблицы Excel). По результатам расчета можно определить вероятность наличия генотипа Beijing или S у пациента: если полученное значение  $\geq 81,1$  – это высокая вероятность наличия генотипа Beijing или S,  $\geq 56,4$  – умеренно-высокая вероятность и  $\geq 44,7$  – умеренно низкая вероятность,  $< 44,7$  – отсутствие вероятности.

Далее методом бинарной логистической регрессии разработана вторая модель определения вероятности благоприятного исхода больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от следующих предикторов: наличие «значимых генотипов (больные туберкулезом легких с генотипами МБТ Beijing, в том числе субтип Beijing CC2/W148; S, в том числе субтип S256, наличие полости распада перед началом курса химиотерапии, установленный диагноз «синдром алкогольной зависимости» (САЗ) и наличие множественной и широкой лекарственной устойчивости. Общее число наблюдений составило 312 случаев. Наблюдаемую зависимость описали уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%$$

$$z = 5,997 - 1,558X_{\text{Наличие «значимого генотипа»}} - 1,635X_{\text{Наличие полости распада}} - 1,513X_{\text{Наличие САЗ}} - 1,500X_{\text{Наличие МЛУ/ШЛУ}},$$

где P – оценка вероятности благоприятного исхода туберкулеза легких;

$z$  – значение логистической функции;

$X_{\text{Наличие «значимого генотипа»}}$  – «Значимые генотипы» (0 – отсутствие «Значимого генотипа», 1 – наличие «Значимого генотипа»);

$X_{\text{Наличие полости распада}}$  – Наличие полости распада (0 – отсутствие полости распада, 1 – наличие полости распада);

$X_{\text{Наличие САЗ}}$  – Синдром алкогольной зависимости (0 – отсутствие САЗ, 1 – наличие САЗ);

$X_{\text{Наличие МЛУ/ШЛУ}}$  – Наличие МЛУ/ШЛУ (0 – отсутствие МЛУ/ШЛУ, 1 – наличие МЛУ/ШЛУ).

С использованием данного уравнения логистической регрессии был создан электронный калькулятор в среде Microsoft Office Excel (xlsx) – Таблица для удобства использования лечащим врачом при прогнозировании исходов туберкулеза на фоне химиотерапии. По результатам расчета возможно определить следующие вероятности благоприятного исхода туберкулеза легких: если полученное значение  $\geq 94,3$  – это высокая вероятность благоприятного исхода,  $\geq 90$  – умеренно-высокая вероятность (относительно благоприятный прогноз),  $\geq 85$  – умеренно низкая вероятность (сомнительный прогноз),  $< 85$  – отсутствие вероятности (неблагоприятный прогноз).

## ВЫВОДЫ

1. В Республике Саха (Якутия) у впервые выявленных пациентов с бактериовыделением из 312 штаммов определены 10 семейств генотипов *M. tuberculosis*: Beijing – 150 (48,0 %), T – 42 (13,5 %), S – 33 (10,6 %), Ural – 22 (7,1 %), Haarlem – 23 (7,4 %), LAM – 22 (7,1 %), Uganda – 9 (2,9 %), X – 6 (1,9 %), Orphan – 3 (1,0 %), H – 2 (0,6 %). Большинство пациентов – это мужчины молодого и среднего возраста (82,1 %), коренные жители (63,8 %), проживающие в городской среде (72,4 %), без постоянной работы (41,7 %), с наличием патологических зависимостей – курение (72,7 %) и алкоголизм (31,4 %).

2. Тяжелое состояние чаще встречали у впервые выявленных пациентов с МБТ семейства T (16,7 %), Beijing (9,3 %) и S (6,1 %) с острым началом заболевания, выраженной интоксикацией, наличием бронхолегочного синдрома и воспалительными изменениями в анализах крови. В клинической структуре по всем группам генотипов МБТ преобладала инфильтративная форма туберкулеза (68,6 %) с деструктивными изменениями (60,9 %), чаще при генотипах: S – 24 (72,7 %), Beijing – 91 (62,0 %), T – 28 (61,9 %) и LAM – 13 (59,1 %).

3. Изучение данных лекарственной чувствительности МБТ при различных генотипах *M. tuberculosis* в регионе Крайнего Севера показало, что чувствительность в 100 % сохранена при генотипе Haarlem, от 77,3 % – 90,4 % в группе единичных случаев, Uganda,

LAM и T, в 64,0 % случаях при Beijing, в 59,1 % – Ural, и лишь 9,1 % при генотипе S. Множественная и широкая лекарственная устойчивость определена у 6 различных генотипов МБТ: при S – 69,7 %, Beijing – 30,6 %, Uganda – 22,2 %, LAM – 9,1 %, Ural – 4,5 %, T – 2,4 %.

4. Среди основных генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих в регионе Якутии, наиболее распространены кластеры семейств Beijing и S с высокой долей лекарственной устойчивости, при которых установлены эпидемиологически значимые субтипы: множественная и широкая лекарственная устойчивость определена при Beijing CC2/W148 в 85,3 % ( $p < 0,001$ ) случаев, при субтипе S256 – в 78,9 % ( $p = 0,078$ ).

3. Эффективность химиотерапии при всех генотипах *M. tuberculosis* по критерию прекращения бактериовыделения методом посева достигнута в 91,7 %. При этом низкая эффективность установлена при субтипе CC2/148 – в 62,5 %. По критерию закрытия полостей распада эффективность лечения составила в целом 79,9 %, при эпидемиологически значимых субтипах Beijing CC2/W148 – в 57,2 % случаев, при S256 – 71,4 %. Высокую эффективность в 100,0 % по данному критерию показали больные туберкулезом легких с МБТ генотипов LAM, Haarlem и Ural, наименьшее число больных с закрытием полостей распада (62,5 %) установлено при генотипе T.

6. При изучении исходов туберкулеза легких, вызванного генотипом Beijing, достижение клинического излечения отмечается у 122 (81,3 %) пациентов, перевод во II группу диспансерного наблюдения у 12 (8,0 %), умерли от туберкулеза – 12 (8,0 %). При субтипе CC2/W148 клиническое излечение достигнуто лишь у 20 (58,8 %), отмечается высокая частота хронизации – 4 случая (11,8 %,  $p = 0,006$ ) и летальных исходов – 8 случаев (23,5 %,  $p < 0,001$ ). При генотипе S клиническое излечение достигнуто у 25 (75,7 %), 4 пациента переведены во II группу, умерли от туберкулеза – 3, при субтипе S256 клиническое излечение достигнуто в 15 (78,9 %) случаях. Среди других генотипов наиболее эффективным определен курс лечения при *M. tuberculosis* Ural и LAM по 100,0 % и Haarlem – 86,9 %.

7. Значимыми предикторами в отношении развития неблагоприятного исхода туберкулеза с различными генотипами *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных являются: выявление эпидемически значимых генотипов Beijing (в том числе субтип CC2/W148) и S (в том числе субтип S256), национальность, не относящаяся к якутам и малым народам Севера, пребывание пациента в пенитенциарной системе и отсутствие приверженности к лечению. Из клиничко-лабораторных данных включены наличие интоксикационного и бронхолегочного синдромов, наличие полости распада в легких до начала курса химиотерапии, увеличенное СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево,

увеличение ЛИИ выше 1,5 усл. ед., быстрый рост МБТ на питательных средах и наличие МЛУ/ШЛУ ТБ.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам фтизиатрам при работе рекомендуется учитывать основные факторы, приводящие к возможному неблагоприятному исходу туберкулеза легких, с учетом социального статуса и выявления у больного МБТ субтипа CC2/W148 генотипа Beijing. Социальная дезадаптация у пациента определяется при наличии 2 и более критериев: отсутствие постоянного места работы и жительства, алкоголизм, отсутствие приверженности к лечению и пребывание в пенитенциарной системе в прошлом.

2. При невозможности получения лабораторных данных о наличии у пациентов с туберкулезом органов дыхания клинически значимого генотипа Beijing или *S. M. tuberculosis* лечащему врачу фтизиатру рекомендуется использовать разработанный электронный калькулятор – Таблицу Excel для определения индивидуальной вероятности таких генотипов.

3. При выявлении или вычисленной высокой вероятности наличия у пациента клинически значимого генотипа Beijing или *S. M. tuberculosis* рекомендуется использовать разработанный электронный калькулятор прогнозирования исходов впервые выявленного туберкулеза легких на фоне стандартного противотуберкулезного лечения с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis* для определения индивидуализированной тактики лечения с целью повышения ее эффективности и предупреждения рецидива заболевания, его хронического течения или смерти больного.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Результаты лечения новых случаев туберкулеза легких в зависимости от основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) / **Н. Е. Евдокимова**, М. К. Винокурова, С. Н. Жданова [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 41–47. – DOI 10.21292/2075-1230-2021-99-1-41-47. – EDN FFYBEV.

2. Эффективность химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* с различными генотипами в Республике Саха (Якутия) / **Н. Е. Евдокимова**, С. П. Зорина, М. С. Корнилов [и др.] // **Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза**. – 2025. – Т. 9, № 1(30). – С. 65–75. – DOI 10.57014/2587-6678-2025-9-1-65-75. – EDN VUSYXA.

3. Изменения в молекулярно-генетической структуры *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутии) за 2009–2024 годы: распространение субтипа Beijing B0/W148 / С. Н. Жданова, М. К. Винокурова, И. Г. Кондратов [и др., в том числе **Н. Е. Евдокимова**] // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2025. – Т. 10, № 2. – С. 239–248. – DOI 10.29413/ABS.2025-10.2.24. – EDN TRWKAX.

4. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2016621627** Российская Федерация. Клинико-эпидемиологические характеристики генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Республике Саха (Якутия) : № 2016621107 : заявл. 09.08.2016 : опубл. 29.11.2016 / Кравченко А. Ф., Винокурова М. К., Алексеева Г. И., Павлов Н. Г., **Евдокимова Н. Е.** ; заявитель Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия». – EDN DNXCXA.

5. **Патент № 2832725 С1** Российская Федерация, МПК С12Q 1/689. Способ детекции S-генотипа *Mycobacterium tuberculosis* : заявл. 30.05.2024 : опубл. 28.12.2024 / Мокроусов И. В., Жданова С. Н., Вълчева В., Алексеева Г. И., Винокурова М. К., **Евдокимова Н. Е.**, Найзабаева Д. А., Скиба Ю. А., Журавлев В. Ю., Огарков О. Б. ; заявитель ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, ФГБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». – EDN BSQFEA.

6. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025666951** Российская Федерация. Программа для ЭВМ «Электронный калькулятор для прогнозирования исходов лечения туберкулеза легких с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis* : заявл. 05.06.2025 : опубл. 01.07.2025 / **Евдокимова Н. Е.**, Винокурова М. К., Климова Т. М. [и др.] ; заявитель ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева». – EDN LQRANJ.

7. Основные генотипы *M. tuberculosis*, циркулирующие в Республике Саха (Якутия) / М. К. Винокурова, **Н. Е. Евдокимова**, Г. И. Алексеева [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2015. – № 6. – С. 38–39. – EDN UBIKLT.

8. Клинико-бактериологическая характеристика туберкулеза легких с генотипом S *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) / **Н. Е. Евдокимова**, М. К. Винокурова, Г. И. Алексеева [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 54–55. – DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-6-54-55. – EDN YMUYYY.

9. Клинико-бактериологическая характеристика туберкулеза легких с эпидемическим генотипом Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) /

**Н. Е. Евдокимова**, М. К. Винокурова, Г. И. Алексеева, А. Ф. Кравченко // **Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза**. – 2019. – № S1. – С. 18–20. – DOI 10.7868/S2587667819050054. – EDN FQNXTS.

10. **Евдокимова, Н. Е.** Анализ эффективности и исходов химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) / **Н. Е. Евдокимова** // **Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза**. – 2022. – № S1. – С. 89–91. – DOI 10.57014/2587-6678-2022-5-89-91. – EDN NAYSPN.

11. Detection of the *Mycobacterium tuberculosis* S-Genotype and Clarification of the Position of Controversial Spoligotypes of the Euro-American Lineage / I. V. Mokrousov, S. N. Zhdanova, V. Valcheva [etc., including **N. E. Evdokimova**] // *Microbiology*. – 2023. – Vol. 92, No. S1. – P. S25–S28. – DOI 10.1134/s0026261723603457. – EDN SHBPTO.

12. Эпидемическая история генотипа S возбудителя туберкулеза на территории Саха (Якутии) по результатам полногеномного секвенирования / О. Б. Огарков, С. Н. Жданова, В. В. Синьков [и др., в том числе **Н. Е. Евдокимова**] // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского, 27–29 марта 2023 г. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2023. – С. 165–166. – EDN NXNGHD.*

13. Key genotypes of *M.tuberculosis* responsible for the spread of multi- and extensively drug-resistant disease in the Sakha Republic / M. K. Vinokurova, G. I. A. F. Alekseeva, Kravchenko [etc., including **N. E. Evdokimova**]. – Текст: электронный // *Yakutia 46th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) : abstract book, 2–6 December 2015. – Cape Town, South Africa, 2015. – (The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease ; Vol. 19, No. 12, Suppl. 2). – P. S342. – Abstract no. PC-978-05. – URL: [https://www.theunion.org/what-we-do/journals/ijtld/body/UNION\\_Abstract\\_Book\\_2016-Web.pdf](https://www.theunion.org/what-we-do/journals/ijtld/body/UNION_Abstract_Book_2016-Web.pdf). – 17.08.2020.*

14. Major genotypes of *M. tuberculosis* in new cases of tuberculosis in the High North of Russia / M. K. Vinokurova, G. I. Alekseeva, O. B. Ogarkov [etc., including **N. E. Evdokimova**]. – Текст : электронный // *Abstracts from the 16th International Congress on Circumpolar Health, [Oulu, Finland, June 8–12, 2015]. – 2016. – (International Journal of Circumpolar Health ; Vol. 75, Iss. 1 ; 33200). – <http://dx.doi.org/10.3402/ijch.v75.33200>. – [P. 81]. – Режим доступа: [www. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5098432/pdf/IJCH-75-33200.pdf>. – 17.08.2020.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5098432/pdf/IJCH-75-33200.pdf) – См. также: 16th International Congress on Circumpolar Health: Focus on Future*

Health and Wellbeing : conference abstracts, Oulu, Finland, 8-12 June 2015. Edited by M. Tourula, [et al.]. ISBN 978-952-62-0946-3 (electronic). – P. 266.

15. Pulmonary tuberculosis with epidemic Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in northern part of Russia / M. K. Vinokurova, N. G. Pavlov, G. I. Alekseeva [etc., including **N. E. Evdokimova**]. – Текст : электронный // 50th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) : abstract book, 30 October – 02 November 2019. – Hyderabad, India, 2019. – (The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : Vol. 22, No. 11, Suppl. 2). – P. S206 – Abstract no. PS-06-557-31. – На обложке: Vol. 23, No 10, Suppl. 1. – Режим доступа: [www.theunion.org/what-we-do/journals/ijtld/body/20191101\\_UNION2019\\_Abstracts\\_Final.pdf](http://www.theunion.org/what-we-do/journals/ijtld/body/20191101_UNION2019_Abstracts_Final.pdf). – 17.08.2020.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГДН	группа диспансерного наблюдения
ДИ	доверительный интервал
ДТЛ	диссеминированный туберкулез легких
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИТЛ	инфильтративный туберкулез легких
КП	казеозная пневмония
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
ОАК	общий анализ крови
ОТЛ	очаговый туберкулез легких
ОШ	отношение шансов
ПТП	противотуберкулезные препараты
САЗ	синдром алкогольной зависимости
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТБ	туберкулез
ФЛГ	флюорография
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость