

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «ФТИЗИАТРИЯ» ИМ. Е. Н. АНДРЕЕВА»

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Винокурова Мария Константиновна

Якутск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	17
1.1 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире, в Российской Федерации и в регионах Крайнего Севера.	17
1.2 Разнообразие и распространенность генетических семейств <i>M. tuberculosis</i> в мире и в Российской Федерации.	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	38
2.1 Дизайн исследования.	38
2.2 Методы исследования.	42
2.3 Методы статистической обработки.	45
ГЛАВА 3 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СЕМЕЙСТВ <i>M. TUBERCULOSIS</i> У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В РЕГИОНЕ КРАЙНЕГО СЕВЕРА.	48
3.1 Общая характеристика популяций <i>M. tuberculosis</i> , циркулирующих на территории Республики Саха (Якутия).	48
3.2 Особенности клинического течения туберкулеза легких при различных генотипах <i>M. tuberculosis</i>	56
3.3 Значение генотипов и субтипов Beijing и S в эпидемиологии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в регионе Крайнего Севера.	71
ГЛАВА 4 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПАХ <i>M. TUBERCULOSIS</i>	83
ГЛАВА 5 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА <i>M. TUBERCULOSIS</i>	105
5.1 Предикторы неблагоприятного исхода у впервые выявленных больных туберкулезом легких в регионе Крайнего Севера.	105
5.2 Построение прогностической модели исходов у впервые выявленных	

больных туберкулезом легких в зависимости от <i>M. tuberculosis</i>	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	129
ВЫВОДЫ.	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Глобального отчета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2023 году туберкулез был выявлен у 8,2 млн. чел. и снова стал основной причиной смерти в мире от одного определенного возбудителя инфекции, опережая ВИЧ-инфекцию. В Российской Федерации с 2015 по 2023 годы продолжается дальнейшее снижение заболеваемости туберкулезом. В 2023 году заболеваемость туберкулезом составила 29,6 на 100 тыс. населения и достигла своего исторического минимума. В 2021 году ВОЗ исключила Россию из списка стран с высоким бременем туберкулеза по таким показателям, как заболеваемость и смертность от туберкулеза. Однако Россия остается в списке стран с высоким бременем по эпидемиологическим показателям туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) и занимает второе место в мире по данному показателю [191].

В Республике Саха (Якутия) в 2023 году заболеваемость туберкулезом составила 30,3 на 100 тыс. населения (в 2022 году – 31,5 на 100 тыс. населения). Несмотря на незначительную положительную динамику, отмечается рост числа впервые выявленных пациентов с бактериовыделением и с деструктивными формами туберкулеза. Доля числа больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) имеет незначительную тенденцию к снижению [65].

Известно, что лечение больных МЛУ ТБ представляет определенные трудности и в большинстве случаев является малоэффективным и затратным. При этом рост смертности от туберкулеза во всем мире связывают с увеличением частоты устойчивости *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

В настоящее время не до конца изучены причины низкой эффективности химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом. При изучении причин, влияющих на неблагоприятное течение заболевания, помимо социальных и клинических факторов, лабораторных и рентгенологических данных,

сопутствующих заболеваний, главным предиктором определено наличие МЛУ МБТ [103]. Также одной из основных причин высокого уровня МЛУ ТБ является несвоевременное определение лекарственной чувствительности молекулярно-генетическими методами, что приводит к недостаточной эффективности химиотерапии в связи с поздней диагностикой множественной и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ – ТБ). Для решения этих проблем внедряются схемы с новыми ПТП и краткосрочные курсы химиотерапии с достаточной эффективностью и безопасностью [25, 54, 57, 76, 122]. 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) [189].

С развитием молекулярной генетики стало возможным проведение генетического типирования МБТ, позволяющее идентифицировать штаммы возбудителя, выделенные от больных туберкулезом. 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 [12, 36, 131, 132, 145].

Результаты исследований последних лет выявили неоднородную распространенность генотипа в сопредельных территориях северо-востока России, если на территории Республики Саха (Якутия) он колеблется от 42 до 46 %, то на других территориях (Иркутская область, Республика Бурятия) величина этого показателя достигает до 70 %, а в Монголии равна 64 % [18, 44, 49, 91, 115].

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 особенностей заболевания, распространённости процесса в легочной ткани, массивности бактериовыделения, спектра лекарственной устойчивости микобактерий, определение причин 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 [49, 53, 171, 175, 179].

В ряде регионов Российской Федерации проведены исследования по изучению разнообразия и распространенности генотипов *M. tuberculosis* [17, 20, 38, 48, 51, 52, 67, 83, 89, 91, 93, 106, 107, 110, 116]. Следует отметить, что некоторые авторы связывают рост числа больных с МЛУ-ТБ и низкой эффективностью химиотерапии с распространением генотипа кластера Beijing [12, 32, 33, 125].

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 распространённостью 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 туберкулезом легких, выделяющих *M. tuberculosis* генотипов Beijing и S, имеются выраженные клиничко-лабораторные проявления воспаления, в том числе синдромы интоксикации и бронхолегочный, сопровождающиеся деструктивным легочным процессом и бактериовыделением с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, особенно при субтипе CC2/W148 и субтипе S256. Эффективность лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких показала высокую частоту (выше 90 %) прекращения бактериовыделения и закрытия полостей

распада. При наличии субтипа CC2/W148 генотипа Beijing по сравнению с другими генотипами МБТ шансы на излечение были в 4,7 раза ниже (ОШ = 4,71 95 % ДИ [2,18; 10,14]), шансы на сохранение бактериовыделения выше в 6,5 раза (ОШ = 6,65; 95 % ДИ [2,62; 16,86]), шансы на незакрытие полостей распада выше в 3 раза (ОШ = 2,98; 95 % ДИ [1,16; 7,66]), шансы на летальный исход были в 5,8 раза выше (ОШ = 5,79 95 % ДИ [2,18; 15,4]) по сравнению с другими генотипами МБТ и в 7,64 раза больше по сравнению с другими субтипами Beijing (ОШ = 7,64 95 % ДИ [2,53; 23,05]) Среди пациентов с МБТ генотипа Beijing, его субтипа CC2/W148 и генотипа S отмечена высокая частота хронизации туберкулеза с переводом пациентов во II ГДН – 12 (9,8 %), 4 (20,0 %), 4 (12,1 %) случаев соответственно. Разработанная методика прогнозирования исходов у впервые выявленных больных туберкулезом легких с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis* позволяет выбрать оптимальную индивидуализированную тактику ведения пациента – режим химиотерапии, его продолжительность, организационную форму лечения (амбулаторно/стационарно) и принять своевременное решение о необходимости применения дополнительных (хирургических и иных) методов лечения.

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, клинкорентгенологические, 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.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет, с впервые выявленным туберкулезом легких, подтвержденным бактериологическими культуральными методами с дальнейшим определением генотипа *M. tuberculosis* в ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» (г. Иркутск) методом MIRU-VNTR генотипирования по 24 локусам. 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) [181].

Критерии исключения: пациенты младше 18 лет, не проживающие постоянно на территории Республики Саха (Якутия), определение у пациента 2 и более кластеров генотипов МБТ, имеющие ВИЧ-статус и тяжелые сопутствующие заболевания.

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач пациенты разделены на группы согласно генотипическим семействам *M. tuberculosis* (всего – 10 семейств, отдельно выделены субтипы, имеющие эпидемиологическое значение для Республики Саха (Якутия) – Beijing CC2/W148 и S256). Проведен анализ результатов анамнестических, клинических, рентгенологических, лабораторных методов исследования при поступлении, динамическом наблюдении во время и в конце лечения, с продолжением наблюдения за пациентом в амбулаторных условиях до достижения 48 мес. с момента взятия на учет. Эффективность лечения оценивали через каждые два месяца интенсивной фазы и фазы продолжения.

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 χ^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.

Проведенное исследование одобрено этическим комитетом ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева».

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, применением 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: 45th 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); 17th 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» (утверждено Научно-техническим советом Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) от 30.09.2016) внедрены в научную и практическую деятельность отделений для терапии больных туберкулезом, в бактериологической и иммунологической лабораторных отделениях ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», в учебный процесс 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».

Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2016621627: «Клинико-эпидемиологические характеристики генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Республике Саха (Якутия)» (зарегистр. 29 ноября 2016 г.); получен Патент 2832725 РФ: «Способ детекции S-генотипа *Mycobacterium tuberculosis*» (опубл. 28 декабря 2024 г.); получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025666951 «Программа для ЭВМ «Электронный калькулятор для прогнозирования исходов лечения туберкулеза легких с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis*» (зарегистрирован 01 июля 2025 г.); издано информационное письмо: «Молекулярно-генетическая характеристика генотипов возбудителя туберкулеза в условиях региона Якутии», утверждено Ученым советом ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева» протокол № 4.2 от 18.11.2015; издано пособие для врачей: «Особенности течения туберкулезного процесса в зависимости от генотипов микобактерий туберкулеза в условиях региона Крайнего Севера и тактика лечения», утверждено решением Ученого совета протокол № 4.1 от 21.09.2016.

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. НИР «Разработка комплексных научно-организационных и медико-реабилитационных форм и методов профилактики и снижения туберкулеза среди трудоспособного населения сельских и промышленных районов Якутии» (2011–2013 гг.); Государственный контракт № 93 от 09 декабря 2014 г. НИР «Клинико-эпидемиологическая оценка вариантов генотипов микобактерий туберкулеза, циркулирующих в Республике Саха (Якутия) и совершенствование мероприятий эпидемиологического надзора» (2014–2016 гг.); Государственный контракт № 6834 от 06 июня 2023 г. НИР «Разработка научно-обоснованных медико-биологических технологий по предупреждению распространения туберкулезной инфекции, как биологической угрозы и социально-значимого заболевания с целью сохранения, и укрепления здоровья населения Республики Саха (Якутия)» (2022–2023 гг.).

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.

Личный вклад автора

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире, в Российской Федерации и в регионах Крайнего Севера

В 2023 году туберкулез снова стал ведущей причиной смерти от одного определенного возбудителя инфекционного заболевания, тогда как с 2020 г. по 2022 г. COVID-19 опережал туберкулез по количеству случаев смерти. К 2023 г. ежегодно более 10 миллионов продолжают заболевать туберкулезом. Глобальные цели по доступности лечения туберкулеза, профилактики и финансирования, установленные на совещании ООН по туберкулезу, не были достигнуты, а глобальные цели по снижению бремени заболевания туберкулезом остаются невыполненными [189, 190, 191].

Согласно статистическим данным ВОЗ, в 2023 г. от туберкулеза умерло 1,2 млн человек, включая 161 тыс. ВИЧ – положительных больных. Рост пришелся на страны с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом. Ранняя диагностика туберкулеза, назначение курса химиотерапии с патогенетическим лечением и своевременное назначение хирургических методов лечения должно привести к снижению инфицирования и заболеваемости во всем мире. Основную роль для снижения заболеваемости играет работа с группами риска среди пациентов с сопутствующими заболеваниями и имеющими пагубные привычки, улучшение социально-бытовых условий проживания населения и достаточное финансирование здравоохранения, направленное на борьбу с туберкулезом. В настоящее время отмечается недостаточный темп снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза среди стран с тяжелым бременем туберкулеза. Предполагаемое количество пациентов туберкулезом с устойчивостью к рифампицину (РУ-ТБ) к 2023 году составило 400 000 человек во всем мире [2, 13, 62, 95, 108, 111, 112, 123, 136, 180, 191].

Российская Федерация в 2020 году достигла индикаторных показателей ВОЗ по ликвидации туберкулеза «END TB» и в 2021 году была исключена из

списка стран с высоким бременем туберкулеза. По данным за 2023 год в стране было зарегистрировано 29,6 случая на 100 тыс. населения, тогда как в 2022 году данный показатель составил 31,1 случая на 100 тыс. населения. Вместе с тем отмечается рост числа впервые выявленных пациентов с распространенными формами туберкулеза с деструктивными изменениями в легких, массивным бактериовыделением и отмечается рост ВИЧ-инфекции. По данным авторов, в Российской Федерации число больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью с 2018 года продолжало снижаться [7, 9, 23, 27, 59, 98, 184, 185]. Несмотря на это, лечение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью является малоэффективной и затратной, при этом имеются данные о внедрении новых противотуберкулезных препаратов, схем с их использованием и краткосрочных курсов химиотерапии с достаточной эффективностью и безопасностью [57, 58, 63, 64, 109, 120]. На современном этапе за период с 2005 по 2021 годы высокий уровень заболеваемости туберкулезом зарегистрирован в Сибирском (55,2 случая на 100 тыс. населения), Дальневосточном (50,9 случаев на 100 тыс. населения) и Уральском (42,1 случаев на 100 тыс. населения) федеральных округах. При этом установлено, что ШЛУ ТБ у ранее леченных больных протекает тяжелее, несмотря на возможность составления схем химиотерапии [24, 37, 82].

Наилучшую ситуацию в эпидемиологии туберкулеза в Российской Федерации показывают Центральный и Северо-Западный федеральные округа, которые имеют высокую вероятность достичь первыми по России целевых показателей стратегии ВОЗ «End TB». Снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза среди взрослого и детского населения в Северо-Западном федеральном округе, по мнению ряда авторов, имеет высокий темп, чем по общероссийским данным: смертность снизилась на 12,5 % в год (по РФ – на 9,9 %), а заболеваемость – на 9,2 % (по РФ – на 7,7 %) [69, 99].

Постепенное достоверное снижение заболеваемости туберкулезом отмечается в Южном (на 61,9 %), Северо-Западном (на 69,9 %), Северо-Кавказском (на 68,4 %), Центральном (на 68,2 %), Дальневосточном (на

61,4 %) (наиболее напряженная обстановка по заболеваемости отмечается в Приморском крае и Амурской области), Приволжском (на 60,3 %), Сибирском (на 58,7 %) и Уральском (на 59,2 %) федеральных округах [55, 118]. Несмотря на официальные данные, в мире и в Российской Федерации заболеваемость туберкулезом соответствует синдрому айсберга, когда данные статистики превышают реальное количество регистрируемых больных туберкулезом [113]. Причиной тому может быть следующее: усредненные данные показателей, имеющие неточности, погрешности в статистических данных, различия в понимании определений и понятий в РФ и ВОЗ [22, 80, 94].

Известно, что на территории Крайнего Севера имеется высокий риск заболеваемости туберкулезом, с учетом социально-экономических, территориальных и климатических факторов. В ряде трудов установлено, что туберкулез встречается в 2–3 раза чаще у коренного населения. Как и для всего мира, для регионов Крайнего Севера актуальной проблемой остается туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, кроме того, высокая заболеваемость среди детского населения, распространенность туберкулеза среди мигрантов. Основными проблемами остаются трудности в диагностике заболевания у кочевых народов и лиц, проживающих в отдаленных населенных пунктах с проблемами транспортной развязки [40, 45, 47, 66, 74, 88, 100, 121]. В одном из отдаленных регионов Крайнего Севера – в Камчатском крае отмечается улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в виде снижения заболеваемости и смертности в юго-восточных районах, наиболее напряженной ситуация остается в северных районах края [70].

За последние пять лет в Республике Саха (Якутия) отмечается дальнейшая тенденция к снижению основных показателей заболеваемости по туберкулезу. В 2023 году показатель заболеваемости населения туберкулезом в регионе составил 30,4 на 100 тыс. населения. Всего выявлено 295 больных туберкулезом, в том числе взрослых – 254, подростков – 11, детей – 30. По сравнению с 2022 годом выявлено на 8 больных меньше, подростков на 6 чел. больше, детей меньше на 1 чел. При этом увеличение заболеваемости наблюдается в четырех

районах: Кобяйском, Мирнинском, Намском и Среднеколымском [66]. За последние 15 лет внедрены экспресс методы диагностики туберкулеза молекулярно-генетическими методами и автоматизированными системами. С 2011 года начата работа по изучению разнообразия и распространения генотипов микобактерий туберкулеза [18, 77, 84, 91, 105, 117]. В годы пандемии новой коронавирусной инфекции установлен хороший темп по снижению показателей заболеваемости туберкулезом. Причиной тому послужило введение карантинных мер и создание условий для соблюдения инфекционного контроля. При этом, среди больных туберкулезом легких заболеваемость новой коронавирусной инфекцией выше в три раза [34]. В Республике Саха (Якутия) были созданы цифровые и дистанционные формы оказания доступной и качественной медицинской помощи населению, в том числе в противотуберкулезной медицинской службе республики. Использовались информационно-цифровые технологии в работе медицинских работников, проводились онлайн – консультации и цифровые платформы для обмена данными среди медицинских работников [14]. Вместе с тем, в регионе сохраняется высокий уровень туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у впервые выявленных больных (37,7 %) (в 2021 г. – 29,5 %, 2022 г. – 39,2 %) [1, 3].

Немаловажную роль играет показатель заболеваемости туберкулезом в пенитенциарных учреждениях. Среди дезадаптированных лиц имеются трудности в выявлении туберкулеза, его лечение и наблюдение после выздоровления или освобождения. Согласно литературным данным, в Российской Федерации отмечается снижение смертности и распространенности туберкулеза среди лиц, находящихся в исправительных учреждениях, что связано с улучшением противоэпидемических мер, включая мероприятия по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в коллективах, увеличением охвата лиц, принимающих АРВТ, и уменьшением общего числа осужденных и арестованных лиц. Вместе с тем следует отметить, что в местах лишения свободы идет динамический рост распространенности МЛУ-ТБ. Основной причиной высокого уровня МЛУ-ТБ среди впервые выявленных

пациентов является недостаточная культуральная диагностика и своевременное определение лекарственной чувствительности молекулярно-генетическими методами, отсутствие противотуберкулезных препаратов второго ряда, что приводит к недостаточной эффективности химиотерапии и химиопрофилактики туберкулеза в связи с поздней диагностикой МЛУ и ШЛУ – ТБ [39, 62, 71, 97, 119, 142, 148, 127].

В настоящее время не до конца изучены причины низкой эффективности химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом. Были определены предикторы, влияющие на неблагоприятное течение заболевания, в которые помимо социальных, клинических факторов, лабораторных и рентгенологических данных, сопутствующих заболеваний, главным предиктором определено наличие множественной лекарственной устойчивости МБТ у впервые выявленных больных [96, 103]. По оценкам ВОЗ в 2023 году во всем мире у 400 000 человек развился туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину. Число людей, которым был установлен диагноз и которые начали лечение, было намного ниже: 176 000 человек в 2023 году, что эквивалентно примерно 44 % от количества нуждающихся в лечении [191]. Увеличение числа больных с МЛУ ТБ в основном идет за счет впервые выявленных больных. Кроме того, тенденция к росту количества МЛУ ТБ отмечается среди пациентов, у которых МЛУ выявлена в процессе лечения, что говорит о неадекватности химиотерапии среди больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом [27, 42, 152].

Формирование первых антибиотико-резистентных штаммов микобактерий туберкулеза связывают с открытием в 1943 г. и широким применением стрептомицина в лечении туберкулеза. Впервые данные о распространенности первичной лекарственной устойчивости к изониазиду и стрептомицину были получены в 50-е годы при проведении эпидемиологических исследований [15].

Данные лекарственной чувствительности микроорганизма необходимы для возможности эффективного лечения туберкулеза стандартными режимами

химиотерапии, вызванного выделенным штаммом согласно их чувствительности к противотуберкулезным препаратам.

Развитие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза связано с началом антибактериальной терапии и с частичным выживанием части микробной популяции, имеющей механизмы защиты против антибактериального агента. В каждой популяции находится незначительное количество мутантных клеток (как правило 10^6 – 10^9), устойчивых к различным препаратам. При проведении лечения погибают чувствительные микроорганизмы, а резистентные сохраняют жизнеспособность и продолжают размножаться. В результате данных происходит замещение чувствительных клеток устойчивыми [104].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяет следующие типы лекарственной устойчивости МБТ:

- монорезистентность – устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату первой линии;
- полирезистентность – устойчивость к более чем одному противотуберкулезному препарату первой линии, отличному как от изониазида, так и от рифампицина;
- множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – устойчивость по меньшей мере к изониазиду и рифампицину одновременно;
- пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону;
- широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду или бедаквилину;
- устойчивость к рифампицину – устойчивость к рифампицину, выявленная с использованием фенотипических или генотипических методов, сопровождаемая или не сопровождаемая устойчивостью к другим противотуберкулезным препаратам. Включает в себя любую устойчивость к

рифампицину в форме монорезистентности, полирезистентности, МЛУ или ШЛУ [189].

Кроме того имеются понятия «истинная», «ложная», «скрытая» и «полная» ЛУ. Истинная резистентность чаще выявляется у постоянных бактериовыделителей. При истинной ЛУ МБТ устойчива к нескольким антибактериальным препаратам (АБП). Чаще наблюдается ложная резистентность, когда одни МБТ устойчивы к одним препаратам, а другие – к другим. Вопрос скрытой ЛУ требует дальнейшего изучения. Достоверная идентификация этого вида ЛУ возможна лишь при микробиологическом исследовании каверн, т. к. при бактериологическом исследовании мокроты у данных больных обнаруживают лекарственно-чувствительные МБТ. Последний вид лекарственной устойчивости встречается довольно редко. В настоящее время, когда для лечения применяется много новых резервных препаратов, необходимо помнить о наличии перекрестной ЛУ [15].

По данным ряда авторов, среди факторов распространения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ, важная роль может быть отнесена к генотипической принадлежности возбудителя. Одним из самых патогенных и вирулентных штаммов среди *M. tuberculosis* является генотип Beijing, в частности его субтип W0/W148, ответственный за распространение туберкулезной инфекции в виде вспышек заболевания в различных странах и за высокую частоту распространения лекарственно устойчивого туберкулеза [6, 10, 11, 75, 79, 102, 154, 179, 172, 192]. По данным проведенных независимых исследований с использованием IS6110 RFLP типирования, были обнаружены «успешные» кластеры Пекинского семейства – Beijing W0/W148. Высокая частота зарегистрированных новых случаев МЛУ-ТБ в России обусловлена высокой трансмиссивностью штаммов данного семейства Пекин, в частности паттерна В [133, 135, 143, 170, 171, 176].

1.2 Разнообразие и распространенность генетических семейств *M. tuberculosis* в мире и в Российской Федерации

Известно, что диагностика туберкулеза затруднена, связано это не только с не патогномичной симптоматикой клинической картины заболевания на начальном этапе, но и неизвестным сроком между инфицированием и развитием туберкулеза как болезни. Осложняет диагностику отсутствие или сложность выделения биологического материала и медленный рост возбудителя. В последние годы большое внимание уделяется новым ускоренным методикам диагностики, таким как молекулярно-генетические методы. Исследования показали высокую эффективность, универсальность, чувствительность в определении возбудителя туберкулеза и ускорении времени выдачи результатов. Согласно современным представлениям, идентификация микобактерий должна осуществляться преимущественно генотипическими методами. Это связано с тем, что экспрессия генов микобактерий, как и генов других микроорганизмов, изменяется в зависимости от различных внешних условий. Кроме того имеются литературные данные о возможности человека инфицирования несколькими штаммами МБТ. В связи с этим возрастает роль генетических методов типирования возбудителя туберкулеза [4, 8, 26, 124, 161, 177, 178].

Молекулярные методы внесли значительный вклад в уточнение классической эпидемиологии инфекционных заболеваний, расширив возможности в отслеживании источника вспышки. За последние три десятилетия проведено много исследований по методам выявления ДНК МБТ и его мутаций, разработано множество методов, и некоторые из них прочно вошли в набор инструментов эпидемиологов, в то время как другие устарели с появлением более новых методов [174, 186, 188].

В настоящее время для генотипирования *M. tuberculosis* применяют такие методы как:

- 1) IS6110-амплификация – наибольшее распространение для выявления микобактерии туберкулеза получили тест-системы, основанные на амплификации

прямых повторов IS6110 (копии от 2 до 12 в разных штаммах) – эти последовательности характерны для микобактерии туберкулезного комплекса [128, 143, 155, 157];

2) сполиготипирование – метод оценивает особенности структуры DR-локуса хромосомы *M. tuberculosis* с применением набора реагентов для сполиготипирования (Isogen Bioscience BV, Нидерланды) в соответствии с инструкцией производителя [89, 182];

3) метод RFLP-типирования. Для анализа ДНК возбудителей часто используют метод амплификации специфических последовательностей ДНК с последующей их обработкой рестриктазами (так называемый полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (RFLP) [182, 183];

4) типирование MIRU (mycobacterial interspersed repetitive units – микобактериальные перемежающиеся повторяющиеся единицы) – VNTR (variable number of tandem repeats – метод количества tandemных повторов) использует вариации повторяющихся последовательностей, которые не находятся под давлением отбора и развиваются относительно быстро, что делает их пригодными для проспективных молекулярно-эпидемиологических исследований и целей наблюдения. Генотипирование MIRU-VNTR с использованием стандартизированного набора из 24 локусов стало международным стандартом и в настоящее время используется для генотипирования *M. tuberculosis* во многих европейских странах и во всем мире [50, 73, 138, 143, 159, 160].

Наиболее распространенным семейством генотипов во всем мире является Beijing, который больше всего выявляется в Китае (до 95 %), чуть реже в странах бывшего СНГ (30–60 %). Данный генотип менее распространен в странах Европы (Германия, Ирландия) и Центральной Америки. При этом в Германии 53 % больных туберкулезом с МЛУ, прибывшие из стран СНГ [46, 168]. Увеличение роста количества генотипа Beijing в последние годы отмечают в Испании, Африке, Франции, Венгрии [130, 141, 179].

Впервые генотип Beijing *M. tuberculosis* был описан в 90-х годах двумя независимыми группами ученых из Голландии и США. Исследователи

проанализировали популяционную структуру штаммов микобактерий туберкулеза из Китайской Народной Республики и выявили, что подавляющее большинство из них относится к генетически близкородственной группе. Поскольку большинство этих штаммов происходит из провинции Пекин, данная группа была названа «Пекинское семейство» штаммов *M. tuberculosis*. Штаммы этого семейства были также обнаружены в соседних странах, таких как Монголия, Южная Корея и Таиланд, в то время как низкая распространенность таких штаммов наблюдалась в странах на других континентах. Эти данные указывают на то, что штаммы пекинской семьи начали распространяться относительно недавно [175]. Также в США (Нью-Йорк) в 1996 году была описана вспышка туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, находившихся на стационарном лечении в больнице им. Рузвельта с 1989–1990 гг. Туберкулез выявлялся за период стационарного лечения у пациентов, находящихся в одной палате, с лекарственной устойчивостью к S и H. Типирование изолятов микобактерий туберкулеза проводили с помощью анализа полиморфизма длины рестрикционного фрагмента (RFLP). Открытые штаммы МБТ были названы «W» и описывались аналогичными паттернами IS6110 профилей. Имеются данные, что чаще болели туберкулезом лица негроидной расы и латиноамериканцы, рожденные в США [129, 139, 144]. Штаммы микобактерий туберкулеза Пекинской линии имеют глобальное распространение по всему миру и связаны с массовым распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Merker M. и др. сообщают, что данный генотип первоначально возник на Дальнем Востоке, откуда распространился по всему миру, с дальнейшим увеличением численности популяции за последние 200 лет, что совпало с промышленной революцией, Первой Мировой Войной и эпидемиями ВИЧ [147]. Два МЛУ клона этого семейства начали распространяться по всей Центральной Азии и России. Мутации, выявленные в генах, предположительно связаны с высокой вирулентностью и способствовали быстрому распространению данного генотипа МБТ [16, 30, 52, 131, 147, 151, 169]. Сценарий распространения генотипа Beijing на территории СССР был описан в

2010 г. Основным фактором распространения штаммов генотипа Beijing в XX веке стало перемещение огромных человеческих масс на территории СССР из Маньчжурии в систему лагерей ГУЛАГа (Главное управление лагерей) и в последующем – из лагерей по всей территории СССР. Массовым источником распространения «пекинского» генотипа в СССР стали лица, связанные со строительством и обслуживанием Китайско – Восточной железной дороги, члены их семей и другие репатрианты из Китая, а основным проводником для селективной диссеминации именно этой генетической группы *M. tuberculosis* была и остается пенитенциарная система [78, 86].

Штаммы с *sensu stricto* профилем и характерной двойной полосой были отнесены к Beijing B0/W148 в 2008 году. Автор предложил гипотезу распространения Beijing B0/W148 на территории бывшего Советского Союза о том, что она была относительно недавно распространена в Сибири в ходе освоения целины (1955–1960 гг.). Миграционные потоки были направлены в Сибирь и Казахстан, где данный штамм выявляется только в 4 %, что подтверждает гипотезу о том, что в европейской части России субтип Beijing B0/W148 в те годы не распространился. Напротив, вторая волна миграции в 1960–1980 гг. из Сибири по всей стране, возможно, привела к массовому распространению данного вирулентного субтипа. По данным авторов, причиной распространения резистентного клона могло быть активное использование рифампицина, открытого в 1963 году [162].

Одним из самых распространенных генотипов микобактерий туберкулеза является семейство Haarlem, которое относится к Евро-Американской филогенетической линии *Mycobacterium tuberculosis*. Haarlem обнаруживается почти во всех странах, наибольшее количество выявляется в Швеции (41,1 %), Германии (31 %), несколько реже в Греции (24,5 %), в Бразилии (17,2 %) и в США (16,3 %) [46, 173]. В Центральной Европе очень высока распространённость данного генотипа и его субтипов и составляет 33–41 % в Чехии, Австрии и Венгрии. За пределами Центральной Европы распространённость группы снижается: 10–18 % в Италии, Франции, Бельгии; 10–13 % в странах Балканского

полуострова и Турции. Автор выдвинул гипотезу о том, что генотип *M. tuberculosis* Haarlem, вероятно, возник в Центральной Европе, а его распространение происходило на территории бывшей Австрийской и Австро-Венгерской империи в XIV–XIX веках. Генотип не является высококонтагиозным, и его распространение было обусловлено долгосрочной миграцией людей [163].

Генотип H4 или Урал (Ural) впервые был описан в Российской Федерации и получил название в соответствии с регионом, в котором был обнаружен. В Уральском федеральном округе генотип Ural выявляется в 15,2 %. При проведении анализа нуклеотидных замен генотипа Ural было установлено, что среди данного семейства имеются штаммы с лекарственной устойчивостью и постепенно нарастает вирулентность МБТ [114, 149].

Генотип LAM является одним из самых распространенных генотипов в мире после Beijing. Наибольшее количество выявляется в Гондурасе – 55 %, Португалии – 38 %, Бразилии – 26,9 %, Украине – 26,4 % и США – 17,3 %. Данное семейство реже выявляется в Германии и Китае [46, 136, 156]. На территории Российской Федерации генотип LAM более распространен в центральной части России. Данный генотип значительно распространен в Средиземноморском регионе и странах Латинской Америки. При изучении свойств микобактерий туберкулеза семейства LAM было выявлена трансмиссивность и способность к быстрому распространению по миру, как и семейства Beijing [21, 60, 165]. При изучении лекарственной чувствительности семейства LAM частота устойчивости МБТ была выше среднего [43].

Генотип T является малоизученным семейством, который характеризуется отсутствием спейсеров 33–36 и делецией в гене поликетидсинтазы (*pks15/1*), которая является специфическим маркером современных штаммов *M. tuberculosis*. Данные семейства широко распространены в США, Ирландии и Испании [46, 81, 164].

По данным авторов при изучении распространения семейства «S» среди пациентов итальянского и неитальянского происхождения было установлено, что

семейство «S» является эндемичным среди итальянских (сицилийских) циркулирующих изолятов МБТ. Также найдено несколько вариантов SIT, полученных из S: SIT71, SIT1127, SIT784, SIT789. Ранее семейство S было почти одновременно и независимо друг от друга описано в Сицилии, Квебеке и Южной Африке под разными названиями. Данное исследование подтвердило итальянскую (сицилийскую) эндемичность семейства генотипа «S». Было предположено, что Средиземноморский бассейн может быть основным местом рождения SIT34, и что варианты мигрировали и развивались локально в Южной Африке (семья F28), в Квебеке (семья DS6) или даже в Болгарии (болгарская линия SIT125). В настоящее время нет исчерпывающих данных о распространении генотипа «S» (имеется более 1 000 изолятов > 20 странах) [187].

В исследованиях, проведенных в Республике Беларусь, в стране частота *M. tuberculosis* семейства Beijing составила 61,7 %, которая ассоциирована с распространением МЛУ и ШЛУ-ТБ. Среди данного семейства субтип W0/W148 составил 22,8 % и в каждом случае имел пре-ШЛУ или ШЛУ микобактерий туберкулеза [87].

В проведенном подобном исследовании в граничащей с Российской Федерацией Монголии, определено различие циркулирующих штаммов МБТ. Установлено, что на территории России, которая граничит с Монголией, доминируют субтипы CC1 и CC2/W148 генотипа Beijing, ответственные за распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. По остальным регионам Монголии доминантным субтипом определен CC4, не ассоциированный с МЛУ и ШЛУ ТБ [49].

В ряде регионов Российской Федерации проведены исследования по разнообразию и распространенности генотипов *M. tuberculosis*. Исследования, проведенные в Центральном НИИ туберкулеза, выявили повышение частоты споллигокластера SIT1 Пекинской сублинии и снижение частоты сублинии LAM9, выделенных из материалов пациентов Московской области и регионов Центрального и Северо-Кавказского федеральных округов. В то же время в современной популяции сохраняется большинство основных споллигокластеров

Евро-Американской линии. Установлено, что наличие лекарственной устойчивости не является обязательным условием для дальнейшего распространения МБТ. Так же была определена связь между устойчивостью к фторхинолонам и принадлежностью штаммов МБТ к Пекинской сублинии. При изучении клинической картины течения туберкулеза легких среди пациентов с МБТ генотипа Beijing преобладали деструктивные формы туберкулеза с полостями распада наибольших размеров и с тяжелым течением заболевания. В другом исследовании по результатам выборки 115 штаммов МБТ, ответственных за распространение МЛУ в г. Москве, преобладали штаммы с МЛУ, которые принадлежали к пекинской группе [31, 43, 90, 167].

Н. Р. Васильевой с соавторами были изучены 85 изолятов с ШЛУ, выделенных у пациентов, проходивших лечение в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии. Пациенты прибыли на лечение из Центрального, Южного, Северо-Кавказского и Северо-Западного федеральных округов страны. Установлено, что в 81,2 % случаев штаммы *M. tuberculosis* принадлежали к генотипу Beijing, в 14,1 % – к LAM и в 4,7 % – к Ural. Однако, распространенность туберкулезного процесса в легких встречалась в 60,0 % независимо от генотипа возбудителя заболевания [21]. Изучение генетического разнообразия *M. tuberculosis* в Новосибирской области среди 106 изолятов показало связь между генотипом Beijing и множественной лекарственной устойчивостью, но значительная часть (46 %) изолятов была чувствительна ко всем протестированным препаратам [153].

На Северо-Западе России преобладали штаммы семейства Beijing. При этом отмечено, что доля штаммов Beijing чаще встречалась у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. При исследовании штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Западной Сибири, выявлено распространение генотипа Beijing, в том числе сублинии данного кластера – B0/W148, при котором более чем в 90 % случаев определялась множественная или широкая лекарственная устойчивость [41, 93, 166]. На Северо-Западе России (в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области) среди 105 пациентов с

сочетанной патологией ТБ и ВИЧ генотип Beijing определен в 88 (83,8 %) случаях. У штаммов, полученных от больных без ВИЧ-инфекции, генотип Beijing определен у 221 штамма (54,8 %) [101]. При изучении материалов 15-летнего наблюдения в данной области, кроме преобладания генотипа Beijing (76,5 %), на территории определены следующие генотипы *M. tuberculosis*: LAM (10,7 %), Ural (5,9 %), T (2,9 %) и в единичных случаях определялись Haarlem и X [107].

При изучении штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных пациентов туберкулезом в Баренц – регионе: Архангельской, Мурманской областях, республик Карелия и Коми, в 47,1 % определен генотип Beijing с преобладанием множественной лекарственной устойчивости. При этом, по литературным данным в республике Карелия имеется рост распространения генотипа Beijing и его субтипа B0/W148 с устойчивостью к рифампицину и рифабутинам [5, 20, 106].

По данным исследований, проведенных в Саратовской области в 2014–2017 гг., выявлена циркуляция следующих генотипов микобактерий туберкулеза – Beijing, Beijing-like, Haarlem + Ural, LAM, T, Microti, Rus 1, EAI, Canetti, CAS, Manu. С высокой частотой встречались семейства Beijing, Beijing-like, Haarlem и T [83].

В Иркутской области, как и по всей территории России, эпидемиологическая ситуация остается напряженной, имеются как благополучные, так и неблагополучные районы. Кроме того имеются данные о росте впервые выявленного туберкулеза в сочетании с ВИЧ – инфекцией в крупных городах области. При изучении штаммов МБТ, вызвавших туберкулез легких, установлено, что значительную долю среди циркулирующих штаммов составляют семейства Beijing (более 50 %) и Haarlem (около 15 %). При этом семейство Beijing так же ассоциировано с первичной МЛУ-ТБ [28, 44, 53, 68, 72].

В Омской области при анализе 483 штаммов *M. tuberculosis* установлено, что доля генотипа Beijing с двумя сублиниями (древний и современный) среди пациентов с туберкулезом легких составила 65,6 %, циркуляцию которых связывают с повышением уровня заболеваемости туберкулеза с множественной

лекарственной устойчивостью в регионе. Среди *M. tuberculosis*, относящихся к древней сублинии, не было обнаружено чувствительных к ПТП штаммов. МБТ с моно- и полирезистентностью определены в 4,5 %, в структуре МЛУ у древней сублинии штаммов *M. tuberculosis* доля пре-ШЛУ составила 38,6 %. Кроме того, у пациентов, выделявших МБТ генотип Beijing, высокий процент неблагоприятных исходов, в том числе, летальность составила 28,6 % [33, 67, 92]. В Томской области генотип Beijing обнаружен в 27 % среди всех циркулирующих штаммов МБТ, при этом МЛУ выявляется в три раза больше, чем у других штаммов в данной области [116].

По данным исследования, проводившегося в Приморском крае, как и в других регионах Российской Федерации, среди циркулирующих штаммов микобактерий туберкулеза преобладал генотип Beijing – 59,6 %. К генотипам Haarlem и LAM относились по 8,1 % штаммов, несколько меньше встречались T (6,1 %) и Ural (4,0 %) [16]. В Вологодской области более половины циркулирующих штаммов *M. tuberculosis* составлял генотип Beijing (62 %), при этом субтип Beijing B0/W148 составил всего 7,3 %, что характерно только для данного региона. В общей структуре генотипов МБТ в Вологодской области среди МЛУ-штаммов чаще выявлялся субтип Central Asian/Russian генотипа Beijing [51].

В Астраханской области определена циркуляция 7 генотипов МБТ. Среди 60 пациентов с бактериовыделением, доминирующим генотипом является семейство Beijing – 28 случаев (47 %) с первичной лекарственной устойчивостью в 73 %. Также определены такие генотипы, как Beijing-like – 6 (10 %), Haarlem – 9 (15 %), T1, T5 (рус) – 8 (13 %), LAM 3,9 – 7 (11 %) и MANU – 2 (4 %). При изучении штаммов Beijing и Beijing-like установлен ИТЛ в 71 % случаев, с деструктивными формами в 82 % случаев, с осложненным течением ТОД – в 50 %, и с ЛУ в 76 % случаев. При определении ЛУ выявлена МЛУ в 74 % случаев, монорезистентность к H и R в 26 % случаев. Сохранная чувствительность к ПТП выявлена в 7 случаях (21 %) [17].

В Самарской области 70 % и более штаммов *M. tuberculosis* принадлежали семейству Beijing, в 23,2 % случаев были определены штаммы семейства Евро-Американской линии. При этом генотип Пекин отвечал за распространение туберкулеза с МЛУ и ШЛУ, чаще выявлялся у пациентов, проживающих в городах, у сельских жителей МБТ относились к другим генотипам [38, 158]. В результатах работы Желтковой Е. А. описаны молекулярно-генетические характеристики генотипов МБТ, выделенные от больных туберкулезом, проживающих в регионе Средней Волги. Автор отметил, что 84,5 % МБТ с МЛУ относились к штаммам Beijing, при этом в данном семействе и семействе Т в изучаемой территории с одинаковой частотой встречались штаммы с лекарственной чувствительностью [29].

По данным авторов, проводивших похожий анализ среди 186 образцов от пациентов, проживающих в Республике Марий Эл в 2017–2018 гг., установлено, что подавляющее большинство штаммов принадлежало к генотипу Beijing – 154/186 (82,8 %). При изучении лекарственной чувствительности определено, что данный генотип преобладал среди больных с устойчивостью к H, при чувствительности к R и среди больных ТБ с МЛУ возбудителя [56]. В проведенных исследованиях в Калининградской области так же отмечено преобладание генотипа Beijing среди впервые выявленных пациентов и составила из общего числа циркулирующих МБТ 63,0 %, из которых 83,3 % имели МЛУ. Среди генотипа Beijing, субтип W0/W148 определен в 19,2 % и во всех случаях определялись резистентные штаммы МБТ. Кроме того, в области выявлен рост МЛУ среди других генотипов МБТ, которые спустя годы имеют тенденцию к распространению (LAM и T) [48].

В литературных источниках имеются немногочисленные данные о взаимосвязи генотипов *M. tuberculosis* с клинической картиной заболевания. При изучении генотипа Beijing, рядом авторов, было установлено, что данный генотип обладает высокой вирулентностью после проведения вакцинации БЦЖ у лабораторных мышей, что и объясняет вспышки заболеваемости в странах с постоянным применением данной вакцины [127, 137]. В отношении связи между

заболеваемостью и смертностью от конкретных генотипов имеются противоречия. Исследование, проведенное в Таиланде, связало современный генотип Beijing с более тяжелым прогрессированием заболевания по сравнению с другими семействами. Однако в исследовании, проведенном на ВИЧ-пациентах во Вьетнаме, современный Пекинский генотип имел более низкие показатели смертности, чем у лиц, инфицированных другими генотипами [150]. Кроме того, рядом авторов указано, что данный клинический штамм *M. tuberculosis*, связанный с высокой заболеваемостью, рос в макрофагах быстрее, чем другие генотипы *M. tuberculosis* [146].

Была определена взаимосвязь между генотипом МБТ и распространенными формами туберкулеза легких. Тяжелые формы заболевания, такие как диссеминированный туберкулез, казеозная пневмония и фиброзно-кавернозный туберкулез встречаются у больных, выделяющих МБТ кластера Beijing в два раза чаще, чем при кластерах non-Beijing. При этом установлено, что у МБТ генотипа Beijing в большинстве случаев определяется устойчивость к противотуберкулезным препаратам. При оценке эффективности через 6 месяцев лечения отмечается отсутствие положительной динамики у пациентов с казеозной пневмонией, вызванной МБТ генотипа Beijing, в 67 % случаев [19, 31, 32, 145].

В 2019 году были опубликованы данные сравнения доминирующих кластеров, таких как B0/W148, CladeA, CAO, NK и лабораторного штамма H37Rv, которые демонстрировали высокую трансмиссивность, ассоциацию с лекарственной устойчивостью, которые преобладали среди пациентов с тяжелыми формами заболевания. При экспериментальных исследованиях (по 20 мышей на штамм) было установлено, что наибольшая смертность наблюдалась в группе животных, инфицированных штаммами NK и B0/W148. При этом наименьшей вирулентностью обладал штамм CladeA. Анализ патоморфологической картины экспериментального случая туберкулеза показал, что все штаммы имели характерные патогенные свойства, то есть были способны вызывать специфический процесс. Прогрессирование туберкулезного процесса наблюдалось у мышей, инфицированных изолятами B0/W148 и NK. В то же время

при инфекции штаммами CladeA, CAO и H37Rv наблюдалась стабилизация процесса [10].

В исследовании, проведенном в Уганде, установлено, что из 121 участника 56 (46 %) были инфицированы штаммами генотипа Уганды. Пациенты, инфицированные этим генотипом, имели низкую частоту абдоминальной лимфаденопатии и развития тяжелого или распространенного туберкулеза [134].

Работа по анализу клинической картины туберкулеза в зависимости от генотипа, проведенная в Китайской Народной Республике, показала большую вероятность неблагоприятных исходов среди 7 489 больных туберкулезом, инфицированных генотипом Beijing. Исследование показало, что данный генотип является основным фактором риска неблагоприятных результатов лечения и рецидивов у жителей Азии [175].

В клиническом исследовании в Омской области установлено следующее: при туберкулезе легких, вызванного субтипом CC2/W148 генотипа Beijing, МЛУ, пре- ШЛУ и ШЛУ встречаются в 87,5 % случаев. У пациентов с хроническим течением туберкулеза (ФКТЛ) генотип Beijing встречается в 43,7 % случаев, при повторных курсах ХТ – в 66,7 %. Также определена связь субтипа CC2/W148 с диссеминированным туберкулезом легких среди впервые выявленных больных в 37,5 % (при других генотипах – в 15,7 %). При инфильтративном туберкулезе легких, вызванном субтипом CC2/W148, определено тотальное поражение легочной ткани у 41,7 % пациентов. Установлено, что при туберкулезе, вызванном данным субтипом генотипа Beijing, эффективность лечения значительно ниже (18,7 % по сравнению с 47,4 %), для достижения эффективности требовались более длительные сроки химиотерапии и использование хирургических методов лечения [12].

По данным исследований патологоанатомов из Иркутской области установлено, что в 65 % случаев летальный исход у пациентов с генерализованным туберкулезным процессом был вызван штаммами семейства Beijing, при гистологическом исследовании которого отмечалась нетипичная морфологическая картина (альтеративный тип воспаления) [85].

В Саратовской области SIT 1 генотипа Beijing наиболее часто вызывал тяжелые формы туберкулеза. У пациентов с бактериовыделением и полостными изменениями в легких чаще выявлялись генотипы Beijing и Haarlem, что свидетельствует о возможном неблагоприятном исходе заболевания, при этом в динамике в данной области отмечается снижение числа пациентов с туберкулезом, вызванным генотипом Beijing, с увеличением циркуляции МБТ генотипа T [83].

РЕЗЮМЕ

Анализ доступных литературных данных показал, несмотря на устойчивую тенденцию к улучшению эпидемиологической ситуации в Российской Федерации, туберкулез по-прежнему остается одной из важных проблем здравоохранения. За годы пандемии коронавирусной инфекции резко снизился охват профилактических осмотров населения, что привело к поздней диагностике туберкулеза и увеличению числа летальных исходов среди впервые выявленных больных. Одним из основных причин распространения туберкулеза и низкой эффективности лечения новых случаев заболевания связывают с увеличением числа больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом, а именно с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*.

В последние годы в связи с активным внедрением инновационных молекулярно-генетических методов исследования возбудителя туберкулеза большое внимание уделяется генетической характеристике *M. tuberculosis*, определению мутаций, характерных для резистентности к отдельным противотуберкулезным препаратам.

Особый интерес среди известных генотипов *M. tuberculosis* вызывает распространенный кластер генетического семейства Beijing. По данным многих авторов распространение первичного лекарственно устойчивого туберкулеза связано именно с данным кластером, в частности его субтипом W или CC2/W148, который вызывает более тяжелые формы заболевания, с высокой частотой неблагоприятных исходов и почти всегда с множественной и широкой

лекарственной устойчивостью к известным противотуберкулезным и антибактериальным препаратам.

В различных странах мира и в регионах Российской Федерации проводится достаточное число исследований по изучению молекулярно-генетической эпидемиологии туберкулезной инфекции, распространения, частоты и динамики движения различных генотипов возбудителя в определенных территориях, вместе с тем имеются только единичные работы, посвященные изучению особенностей клинической картины туберкулеза легких и эффективности лечения в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*. В регионах циркумполярной зоны Арктики, в том числе и в Российской Федерации, в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностям, подобные научные исследования не проводились, что явилось обоснованием определения актуальности научной темы для проведения данного научного исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведено ретроспективное обсервационное когортное исследование с участием 312 пациентов (мужчин – 211 (67,6 %), женщин – 101 (32,4 %) с впервые выявленным туберкулезом легких в возрасте от 18 до 78 лет, постоянно проживающих в Республике Саха (Якутия) (городские жители – 226 (72,4 %), сельские жители – 86 (27,6 %), состоявших на диспансерном учете в головном республиканском специализированном учреждении ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева» с момента взятия на учет. Диагноз «туберкулез», режим и схемы химиотерапии утверждались решением Центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК). Проведенное исследование одобрено этическим комитетом ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева». Настоящее исследование проводилось при комплексировании ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева» с ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» (г. Иркутск) в рамках выполнения НИР по Государственному заказу РС (Я) в 2011–2013 гг. и Государственного контракта РС (Я) № 93 от 09 декабря 2014 года.

Дизайн исследования состоит из трех этапов.

Первый этап исследования. Среди 1 755 впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания, взятых на диспансерный учет в 2010–2012 гг. в Республике Саха (Якутия), бактериовыделение культуральным методом установлено у 979 (55,8 %) чел., среди которых 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 в исследование:

- 1) взрослые пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких;
- 2) пациенты, у которых бактериовыделение культуральным методом выявлено до регистрации на курс химиотерапии туберкулеза;
- 3) определение генотипа *M. tuberculosis* по 24 локусам;
- 4) информированное согласие пациентов, поступающих на стационарное лечение в ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», о возможности использования их данных в рамках выполнения НИР учреждения.

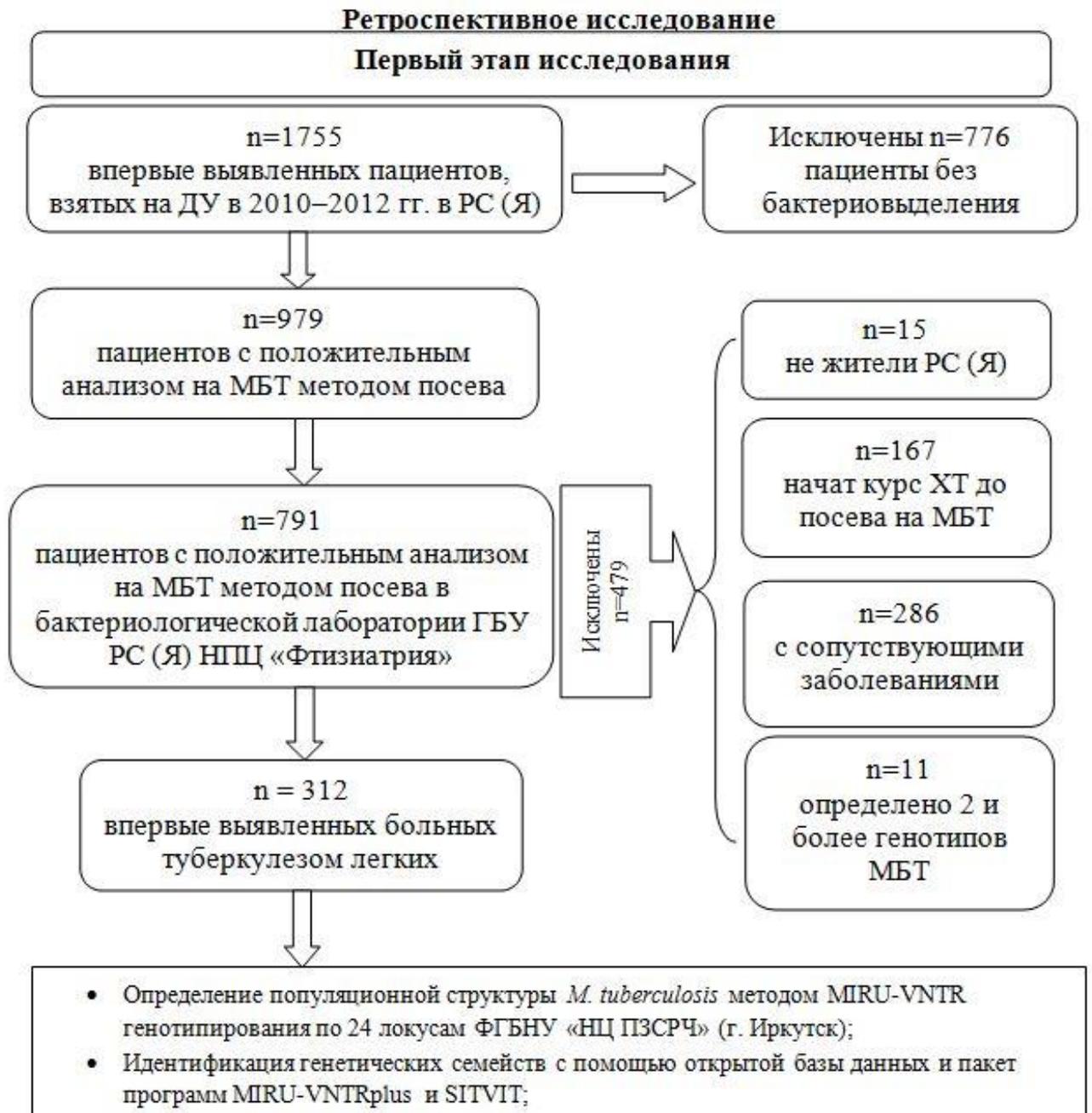
Критерии исключения:

- 1) пациенты, не проживающие постоянно на территории Республики Саха (Якутия);
- 2) пациенты, начавшие курс химиотерапии до проведения посева мокроты на МБТ;
- 3) пациенты, у которых определено 2 и более кластеров генотипов МБТ в биоматериале;
- 4) пациенты с любой тяжелой сопутствующей патологией (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, сахарный диабет, системные аутоиммунные заболевания, гепатиты с высокой цитолитической активностью, другие острые инфекционно-воспалительные заболевания).

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 пациентов начали курс химиотерапии до сдачи анализа мокроты на МБТ методом посева, у 286 больных имелись различные сопутствующие заболевания, у 11 больных определены 2 и более генотипов *M. tuberculosis*.

Второй этап 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). 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.



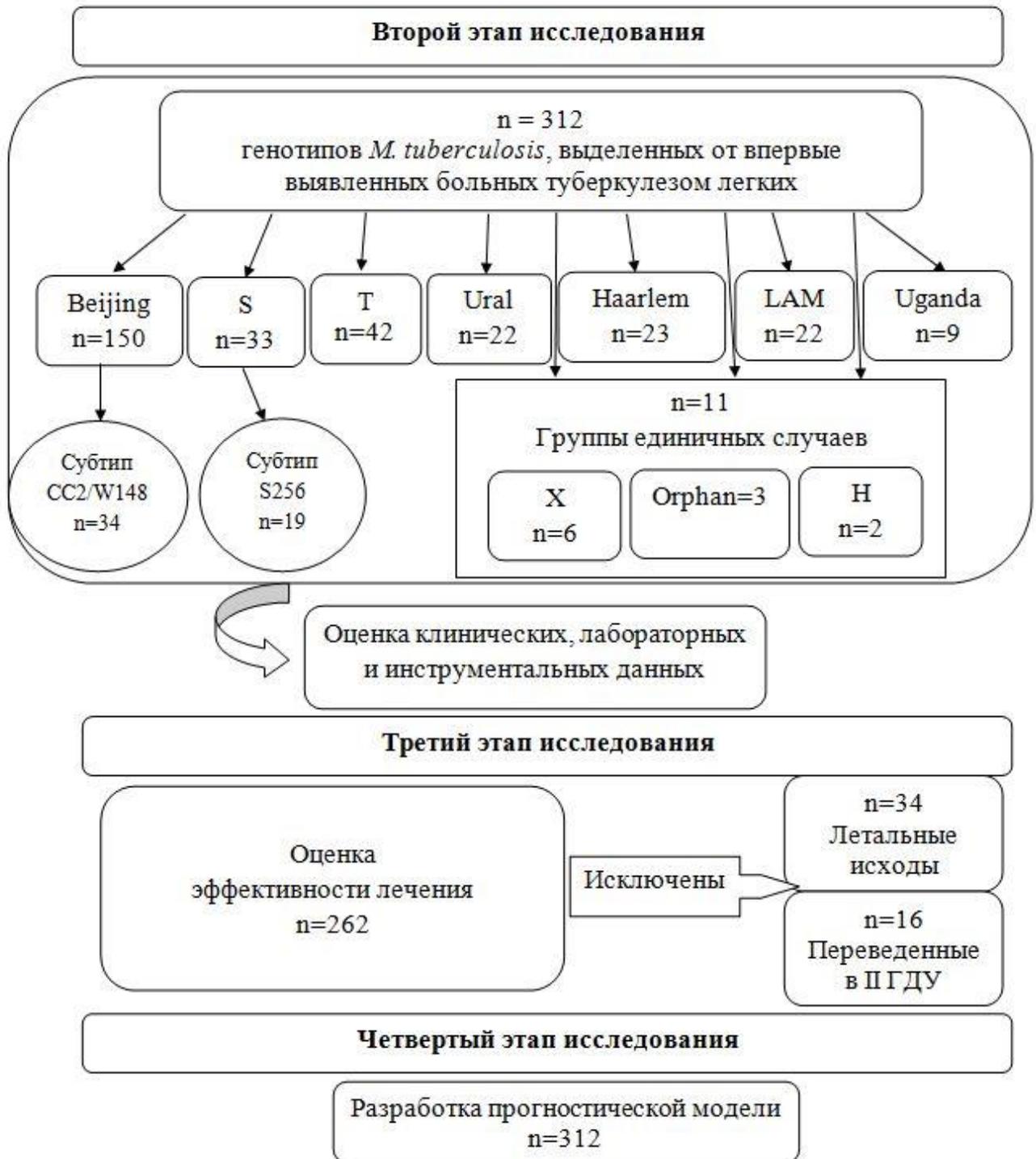


Рисунок 1 – Дизайн исследования

При распределении по генетическим группам Beijing принадлежит 150 (48,0 %) изолятов и non-Beijing – 162 (52,0 %) изолята *M. tuberculosis*. По генотипической принадлежности к семействам отнесены: Beijing – 150, S – 33, T – 42, а также семейства Ural – 22, Haarlem – 23, LAM – 22, Uganda – 9,

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

Третий этап исследования. Эффективность лечения оценивалась через 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.

Четвертый этап включил все 312 случаев туберкулеза легких впервые выявленных больных с различными генотипами *M. tuberculosis*. Пациенты были разделены на две группы, обозначенные как «благоприятный исход» и «неблагоприятный исход»:

- «благоприятный исход» включил 256 (82,1 %) случаев, критерием отбора был перевод в III ГДН без рецидива заболевания в период наблюдения 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.

2.2 Методы исследования

Для изучения и анализа данных об исследуемых, результатов обследования и лечения использовали медицинскую документацию:

- медицинские карты стационарных больных (учетная форма 003/у);
- медицинские карты амбулаторных больных (учетная форма 025/у);
- рентген-архив;
- контрольные карты лечения случая туберкулеза по I, II, III, IV и V режимам химиотерапии, данные мониторинга бактериологических исследований, медицинские компьютерные программы:

- персонифицированная компьютерная программа «Контроль эффективности лечения»;
- «Впервые выявленные»;
- «Контингент ПТД».

Паспортную часть, анамнестические данные, социально-бытовые характеристики, результаты клинических, лабораторно-инструментальных исследований, результаты лечения пациентов вводили в базу данных IBM SPSS STATISTICS 22.

В паспортную часть входили данные: пол, возраст, национальность, место жительства, социальное положение (учащиеся, студенты, работающие, не имеющие постоянного места работы, пенсионеры по возрасту, инвалиды). Вносили данные по условиям проживания (благоустроенная или частично-благоустроенная квартира, частный дом, комната в общежитии, БОМЖ), пребывание в местах лишения свободы и их сроков, алкоголизм, табакокурение, наркомания.

При сборе анамнеза определяли метод выявления туберкулеза органов дыхания (профилактический осмотр, по обращаемости за медицинской помощью, выявление в стационарах общей лечебной сети), сроки от момента первых симптомов заболевания до обращения к врачу. В анамнезе болезни выясняли время начала болезни, появления первых симптомов, сроки и выраженность симптомов заболевания. Наблюдение начинали со сбора жалоб, особое внимание уделяли наличию симптомов интоксикации, таких как повышение температуры тела, наличие астенического синдрома. Учитывали респираторные симптомы: одышки, кашля с характеристикой мокроты и болей в груди.

Проводили осмотр пациента, пальпацию, перкуссию, аускультацию.

Общеклинические лабораторные исследования включали: общий анализ крови, биохимический анализ крови при поступлении, далее ежемесячно в динамике. На основании лейкоцитарной формулы общего анализа крови определяли лейкоцитарный индекс интоксикации методом Кальф-Калифа [35], также рассчитывали эритроцитарные индексы, брали во внимание уровень тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, а также значения скорости оседания

эритроцитов. Спектр биохимических исследований состоял из определения общего белка, альбумина, общего билирубина, АСТ, АЛТ, Гамма-глутамилтранспептидазы, креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы, ионов К, Na, С-реактивного белка, глюкозы.

Бактериологическое исследование на МБТ проводили на биологических жидкостях (мокрота, промывные воды бронхов, смыв с бронхов) методами: люминесцентной микроскопии; посева на жидкие питательные среды автоматизированным методом ВАСТЕС 960 MGIT и определением лекарственной чувствительности к ПТП первого ряда; на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена с пересевом на среду для определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ методом абсолютных концентраций: стрептомицин – 10 мкг/мл, изониазид – 1 мкг/мл и 10 мкг/мл, рифампицин – 40 мкг/мл, канамицин – 30 мкг/мл, этионамид/протионамид – 30 мкг/мл, этамбутол – 2 мкг/мл, циклосерин – 30 мкг/мл, офлоксацин – 4 мкг/мл, капреомицин – 30 мкг/мл на базе бактериологической лаборатории ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева». Изучали данные о сроках роста МБТ в питательных средах с оценкой количества колониеобразующих единиц и дальнейшей оценкой динамического контроля прекращения бактериовыделения в днях. Градацию массивности бактериовыделения определяли как «скудное» (1+), «умеренное» (2+), «обильное» (3+) в зависимости от количества колониеобразующих единиц. Со всех положительных культур, выделенных на плотных средах, делался мазок методом световой микроскопии по Цилю – Нильсену. Если в пробирке с культурой подтверждалось присутствие кислотоустойчивых бактерий, проводился иммунохроматографический экспресс-тест BD MGIT TBc ID для определения антигена комплекса *M. tuberculosis* MPT64, фракции белка микобактерий, выделяемой из клеток *M. tuberculosis* в процессе культивирования. Тест проводили согласно инструкции изготовителя. При положительном результате теста делался вывод о присутствии в образце *M. tuberculosis*.

Лучевое исследование органов грудной клетки выполняли всем больным – обзорные и боковые рентгенограммы органов грудной клетки, линейную

томографию, компьютерную томографию органов грудной клетки при поступлении в стационар и далее 1 раз в два месяца. Рентгенологически определяли локализацию и распространенность поражения в легких – ограниченное (до 2–3 сегментов, 1 доля), распространенное (2 доли и более, двусторонний процесс). Оценивали очаги обсеменения на стороне поражения или в противоположное легкое. Размеры полостей распада определяли в диаметре – до 2 см, от 2 до 4 см, количество описывали как единичные и множественные (более 1-й). Оценку рентгенологических результатов химиотерапии проводили в динамике через 2, 4, 6 и 8 месяцев лечения и далее согласно приказам Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» в отделении лучевой диагностики ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева».

Молекулярно-генетические методы проводились в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» методами экспресс-генотипирования ДНК возбудителя в чистой культуре по регионам дифференцировки генома МБТ RD105 и RD207 до уровня ответа «генотип Пекин» или генотип «не-Пекин» и углубленного молекулярно-биологического исследования штаммов возбудителя туберкулеза, выделенных от исследуемых пациентов – MIRU-VNTR генотипирование по 12 и 24 локусам.

2.3 Методы статистической обработки

Статистические методы анализа количественных данных включали вычисление средних значений со стандартным отклонением и 95 % доверительных интервалов. Для анализа взаимосвязей качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, при котором для сравнения небольших выборок с ожидаемой частотой меньше 10 использовали поправку Йейтса.

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.

В качестве возможных факторов рассматривали демографические признаки, генотипы микобактерий и клинические данные, характеризующие течение заболевания. Для оценки относительного вклада отдельных предикторов использовали статистику Вальда. При построении регрессионной модели использовали метод прямого пошагового включения предикторов. Полученное уравнение логистической регрессии в общем виде имело вид:

$$y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n,$$

где a – свободный член (Intercept);

b – регрессионные коэффициенты;

X – значение независимой переменной.

Оценку согласия модели и реальных данных проводили с использованием теста Хосмера – Лемешова. При достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ качество подгонки считали хорошим.

С использованием уравнения логистической регрессии рассчитывали вероятность наступления события (P) для каждого случая по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где e – основание натурального логарифма, равное примерно 2,718282. При значениях P меньше или равно 50 %, предполагали, что событие не наступит; в противном случае прогнозировали наступление события.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

При использовании всех статистических критериев результаты считали значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили в среде пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22 для Windows (США) и с использованием программы StatTech v. 4.8.3 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

ГЛАВА 3 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СЕМЕЙСТВ *M. TUBERCULOSIS* У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В РЕГИОНЕ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

3.1 Общая характеристика популяций *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Республики Саха (Якутия)

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 %), а также семейства *Haarlem* – 23 (7,4 %), *LAM* – 22 (7,1 %), *Ural* – 22 (7,1 %), *Uganda* – 9 (2,9 %), в незначительном количестве выявлены следующие семейства, которые объединены в группу «единичные случаи»: *X* – 6 (1,9 %), *Orphan* – 3 (1,0 %), *H* – 2 (0,6 %).

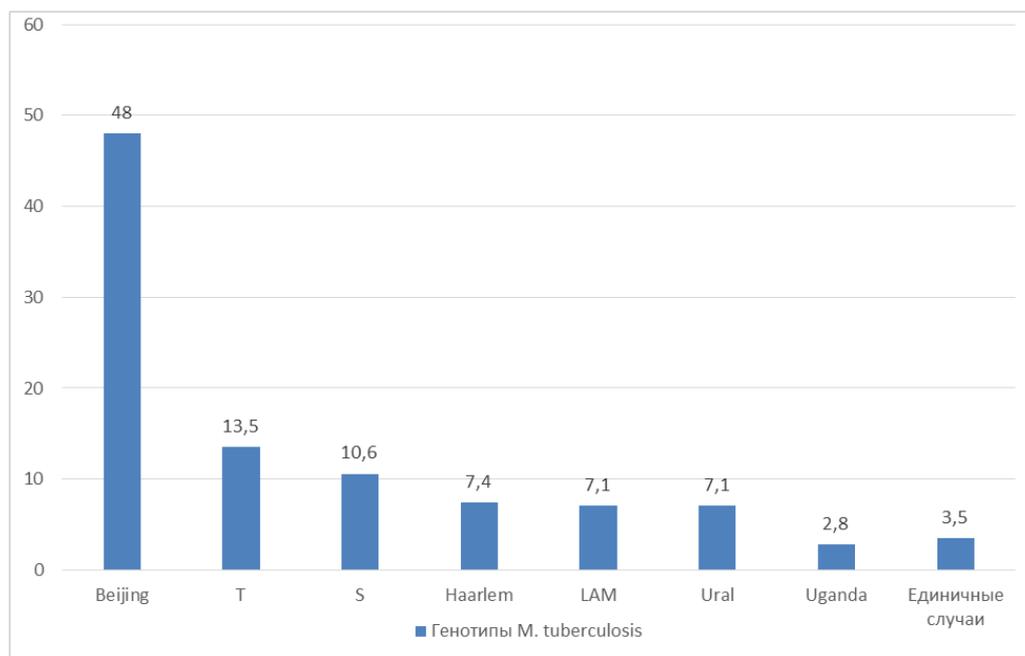


Рисунок 2 – Структура генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих в регионе Крайнего Севера (% обследованных пациентов)

Распределение пациентов по половому составу представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Гендерная характеристика впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотипы	Всего		Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%	n	%
Beijing	150	48,0	111	74,0	39	26,0
T	42	13,5	23	54,8	19	45,2
S	33	10,6	20	60,6	13	39,4
Haarlem	23	7,4	17	73,9	6	26,1
LAM	22	7,1	12	54,5	10	45,5
Ural	22	7,1	14	63,6	8	36,4
Uganda	9	2,8	5	55,5	4	44,5
Единичные случаи	11	3,5	9	81,8	2	18,2
Всего	312	100,0	211	67,6	101	32,4

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 %) (Таблица 2).

Таблица 2 – Возрастные группы впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	18–19		20–29		30–39		40–49		50–59		Старше 60	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	23	15,3	59	39,3	37	24,6	14	9,4	9	6,0	8	5,4
S	3	9,1	12	36,3	8	24,3	8	24,3	2	6,0	0	—
T	1	2,4	10	23,8	8	19,0	7	16,7	7	16,7	9	21,4
Haarlem	2	8,7	8	34,8	4	17,4	4	17,4	2	8,7	3	13,0

Продолжение Таблицы 2

Генотип	18–19		20–29		30–39		40–49		50–59		Старше 60	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LAM	2	9,1	6	27,3	2	9,1	7	31,8	2	9,1	3	13,6
Ural	3	13,6	5	22,7	4	18,2	6	27,3	2	9,1	2	9,1
Uganda	1	11,1	3	33,3	1	11,1	0	—	1	11,1	3	33,3
Единичные случаи	0	—	4	36,4	0	—	4	36,4	1	9,1	2	18,1
Всего	35	11,2	107	34,4	64	20,5	50	16,0	26	8,3	30	9,6

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. Равное число лиц якутской и русской национальностей встречается при генотипе Ural (Таблица 3).

Таблица 3 – Этнический состав и место жительства впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	Коренные		Некоренные		Городские жители		Сельские жители	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	96	64,0	54	36,0	104	69,3	46	30,7
T	25	59,5	17	40,5	34	80,9	8	19,1
S	25	75,7	8	24,3	26	78,8	7	21,2
Haarlem	14	69,9	9	39,1	16	69,6	7	30,4
LAM	14	63,6	8	36,4	17	77,2	5	22,8
Ural	11	50,0	11	50,0	17	77,2	5	22,8
Uganda	8	88,9	1	11,1	5	55,5	4	44,5
Единичные случаи	6	54,5	5	45,5	7	63,6	4	36,4
Всего	199	63,8	113	36,2	226	72,4	86	27,6

При изучении места жительства пациентов, подавляющее большинство были городскими жителями, что составляет 72,4 % (Таблица 4).

Высокая распространенность генотипа Beijing наблюдалась во всех зонах Якутии, менее распространена в Восточной, Южной и Арктической зонах. В то же время у пациентов из Арктической зоны не выявлены генотипы семейства S. В наиболее плотно населенной Центральной зоне и в г. Якутске зарегистрированы все 10 семейств генотипов возбудителя туберкулеза (Рисунок 3).

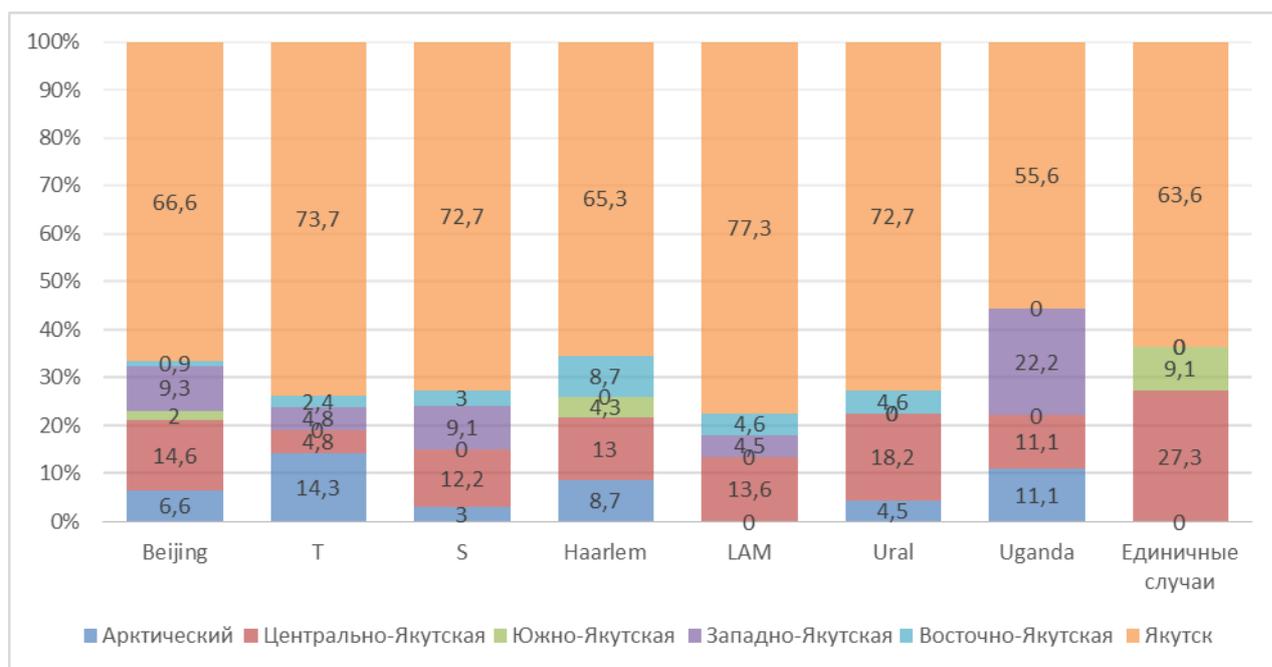


Рисунок 3 – Зональное распределение впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

При изучении социального состава около половины пациентов являлись не работающими лицами трудоспособного возраста – 130 (41,7 %) чел., работающих на постоянной основе всего 95 (30,4 %), студентов средних специальных и высших учебных заведений – 45 (14,5 %), лиц со 2 и 3 группой инвалидности – 14 (4,5 %), пенсионеры по возрасту составили 28 (8,9 %) чел. (Таблица 4, Рисунок 4).

Таблица 4 – Социальная характеристика впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	Неработающие		Работающие		Студенты		Инвалиды		Пенсионеры	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	67	44,7	45	30,0	27	18,0	5	3,3	6	4,0
T	15	35,7	13	31,0	1	2,4	4	9,5	9	21,4
S	15	45,5	14	42,4	3	9,1	1	3,0	0	—
Haarlem	10	43,6	5	21,7	5	21,7	1	4,3	2	8,7
LAM	7	31,8	7	31,8	3	13,7	1	4,5	4	18,2
Ural	11	50,0	5	22,7	2	9,2	1	4,5	3	13,6
Uganda	2	22,2	1	11,1	3	33,4	1	11,1	2	22,2
Единичные случаи	3	27,3	5	45,4	1	9,1	0	—	2	18,2
Всего	130	41,7	95	30,4	45	14,5	14	4,5	28	8,9

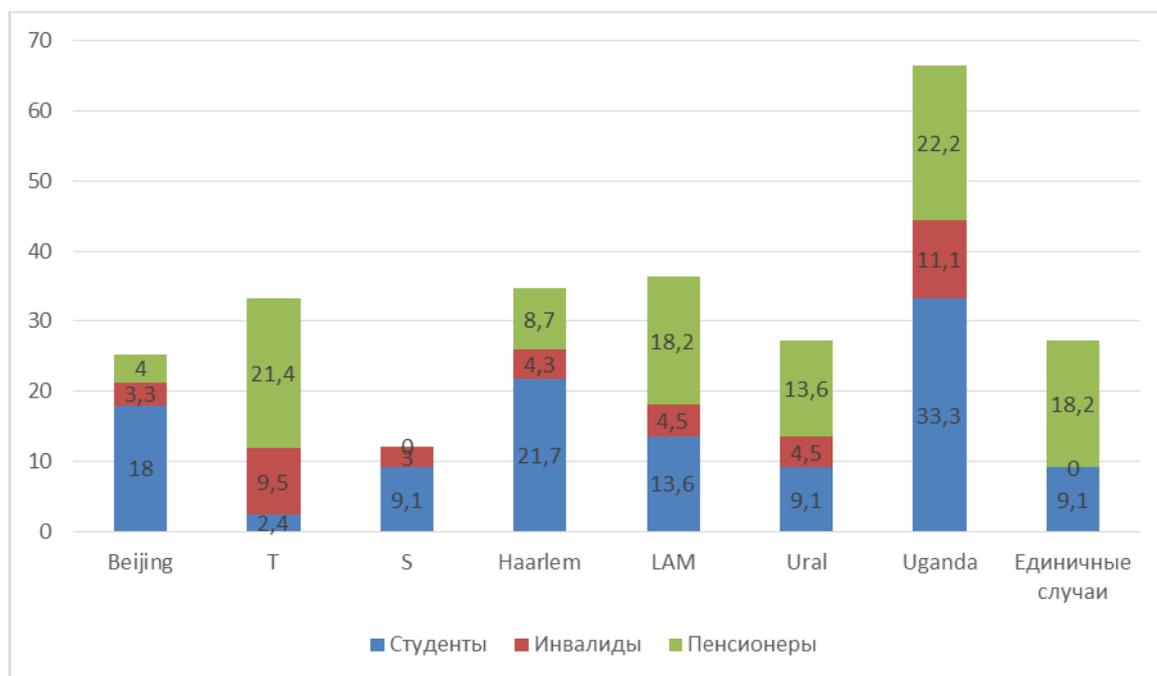


Рисунок 4 – Социальная характеристика впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Среди пациентов наиболее распространенной вредной привычкой являлось табакокурение – 195 (62,5 %). Больше половины курящих пациентов в среднем за сутки выкуривали от 1 до 10 сигарет – 52,8 %, от 10 до 20 сигарет – 38,9 %

пациентов. Имели стаж курения в среднем от 10 до 15 лет – 118 (60,5 %) пациентов. Табакокурение может являться причиной наличия хронических заболеваний органов дыхания и снижением защитных функций дыхательной системы (Таблица 5).

Таблица 5 – Вредные привычки у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	Курение		Число выкуриваемых сигарет, в шт.					
			1–10		10–20		20 и <	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	101	67,3	56	55,4	37	36,7	8	7,9
T	25	59,5	13	52,0	11	44,0	1	4,0
S	18	54,5	8	44,4	9	50,0	1	5,6
Haarlem	12	52,2	4	33,3	6	50,0	2	16,7
LAM	14	63,6	10	71,4	2	14,3	2	14,3
Ural	13	59,1	6	46,1	6	46,1	1	7,8
Uganda	4	44,4	3	75,0	0	—	1	25,0
Единичные случаи	8	72,7	3	37,5	5	62,5	0	—
Всего	195	62,5	103	52,8	76	38,9	16	8,3

Во время стационарного лечения все пациенты осмотрены врачом психиатром-наркологом, по результатам осмотра которого проведен анализ сопутствующих заболеваний. Из них у 7 (2,2 %) пациентов установлен диагноз «Зависимость от психоактивных веществ»: опиоидная наркомания – 1, каннабиодные наркомании – 3, полинаркомании – 3. Диагноз «Синдром алкогольной зависимости» установлен 98 (31,4 %) пациентам, из них алкоголизмом чаще страдали мужчины – 81 (82,6 %), частота среди женщин – 17 (17,3 %) (Рисунок 5). За период госпитализации за пациентами наблюдал штатный психиатр-нарколог, проводились различные методы терапии данных вредных привычек.

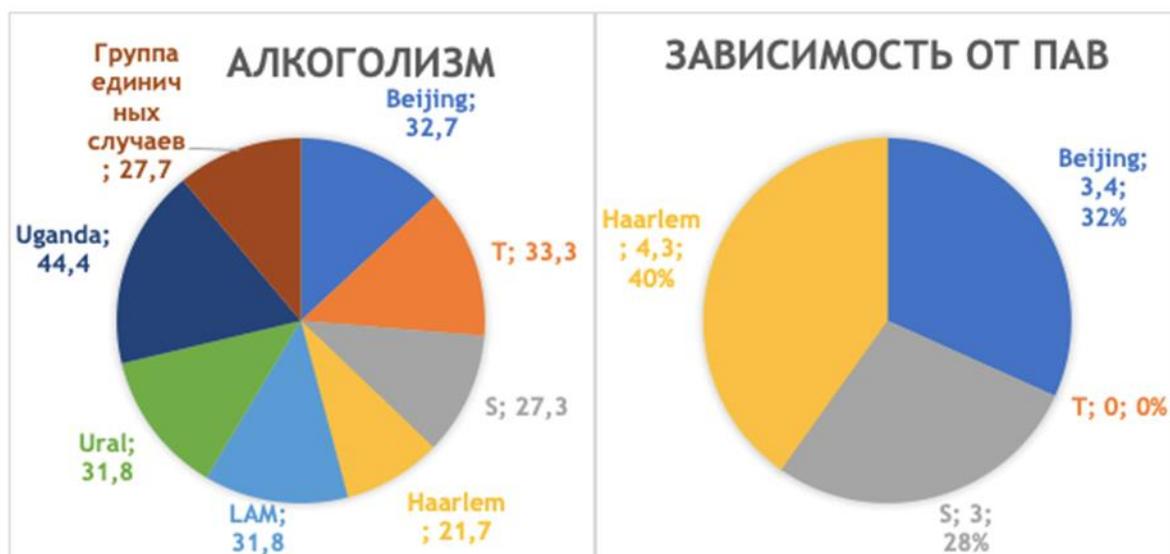


Рисунок 5 – Алкоголизм и наркотическая зависимость у впервые выявленных больных туберкулезом легких (в %) в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

При изучении анамнеза жизни выявлено, что 36 (11,5 %) пациентов находились в учреждениях пенитенциарной системы (Таблица 6), из них 10 (27,8 %) пациентов указали, что имели контакт с больными туберкулезом, отмечали изменения в самочувствии в местах лишения свободы, но впервые начали лечение в условиях ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева». По данным бактериологических исследований определены генотипы 3 семейств: Beijing, T и S, при этом 18 из 36 (50 %) выделяли МБТ генотипа Beijing.

Таблица 6 – Пребывание в учреждениях пенитенциарной системы у впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	Был в заключении		В т. ч. установлен тубконтакт	
	n	%	n	%
Beijing	18	12,0	7	38,9
T	2	4,8	1	50,0
S	4	12,1	2	50,0
Haarlem	3	13,0	—	—

Продолжение Таблицы 6

Генотип	Был в заключении		В т. ч. установлен тубконтакт	
	n	%	n	%
LAM	2	9,1	—	—
Ural	3	13,6	—	—
Uganda	1	11,1	—	—
Единичные случаи	3	27,3	—	—
Всего	36	11,5	10	27,8

При анализе методов выявления туберкулез органов дыхания чаще диагностировался по результатам профилактических осмотров, как ФЛГ – положительные при ежегодном обследовании – в 167 (53,5 %) случаях. По обращаемости были выявлены и госпитализированы 136 пациентов, что составило 43,6 %. Также были привлечены к обследованию лица по установленным контактам с больными туберкулезом с дальнейшим установлением диагноза – 9 (2,9 %) (Рисунок 6).

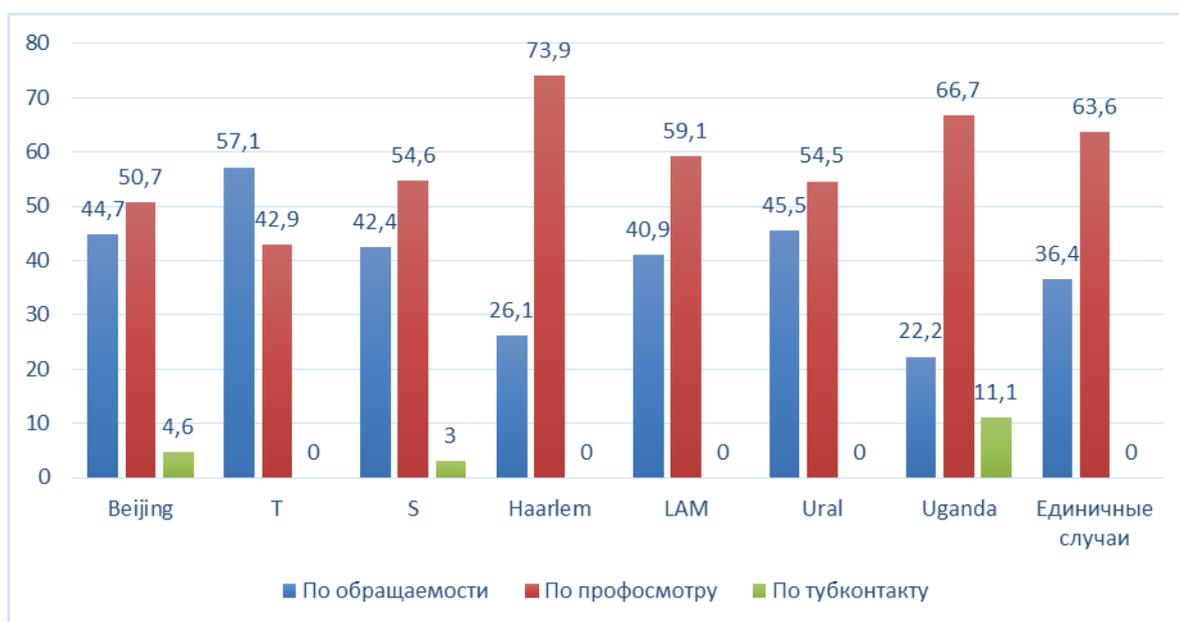


Рисунок 6 – Методы выявления впервые выявленных больных туберкулезом легких (в %) в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Анализ направления на госпитализацию показал, что в 226 (72,4 %) случаях пациентов направлял участковый фтизиатр ПТД, из стационаров общей лечебной сети переводом были госпитализированы 82 (26,3 %) пациента и по скорой медицинской помощи доставлены и госпитализированы 4 (1,3 %) (Рисунок 7).

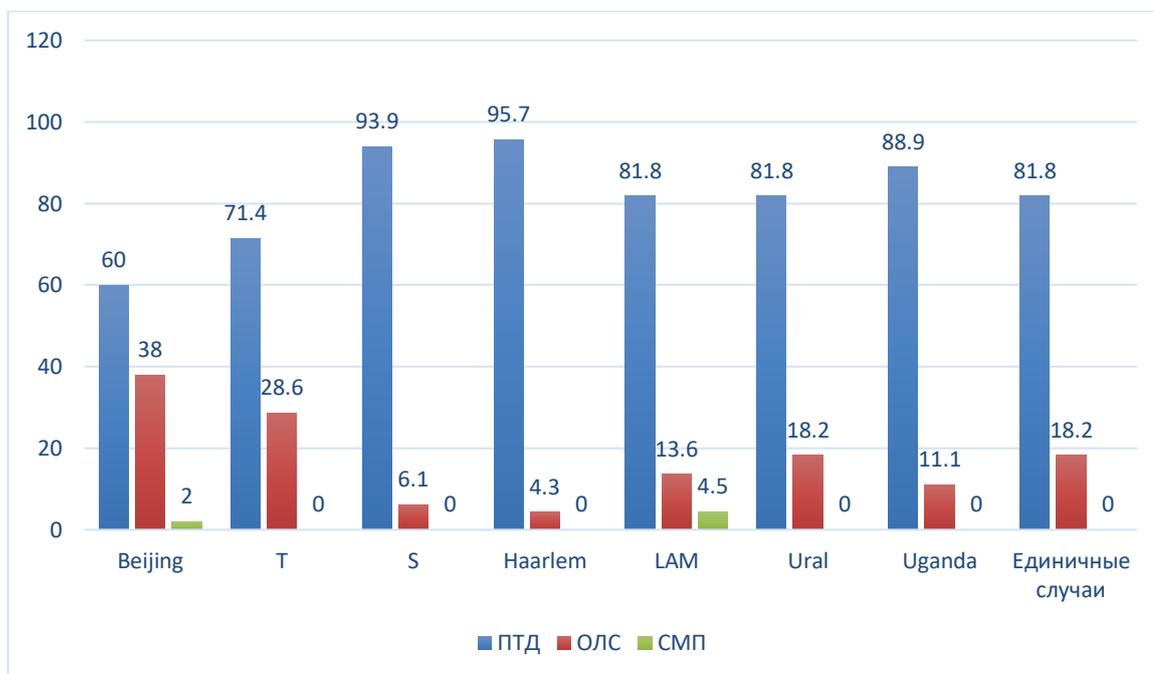


Рисунок 7 – Направления на госпитализацию впервые выявленных больных туберкулезом легких (в %) в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

3.2 Особенности клинического течения туберкулеза легких при различных генотипах *M. tuberculosis*

При изучении клинической картины туберкулеза легких у впервые выявленных больных оценивали ретроспективное описание состояния пациента при поступлении: жалобы пациента, объективный осмотр, оценка общего состояния, общеклинические первичные лабораторные анализы и лучевые методы исследований. При сборе анамнеза заболевания собраны описательные данные о начале болезни (симптомы интоксикации и бронхолегочный синдром). Также исследованы результаты общего анализа крови (ОАК) для оценки показателей

клеток крови, отвечающих за воспалительный процесс. Из 312 пациентов при поступлении предъявляли жалобы 151 (48,4 %), 161 больной не предъявляли жалоб. Как показано в Таблице 7, чаще всего на повышение температуры тела, похудание и слабость жаловались больные с генотипом Beijing. Потливость отмечалась чаще у пациентов с генотипом T.

Таблица 7 – Жалобы при поступлении у впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	n = 312	Без жалоб		Повышение температуры		Похудание		Слабость		Потливость	
		n = 161	%	n = 73	%	n = 50	%	n = 95	%	n = 31	%
Beijing	150	70	46,7	39	26,0	36	24,0	62	41,3	19	12,7
T	42	17	40,5	8	19,0	5	11,9	16	38,0	8	19,0
S	33	20	60,6	6	18,2	2	6,1	4	12,1	2	6,0
Haarlem	23	15	65,2	2	8,7	1	4,3	5	21,7	1	4,3
LAM	22	13	59,1	3	13,6	2	9,1	4	18,2	0	—
Ural	22	15	68,2	3	13,6	3	13,6	2	9,1	0	—
Uganda	9	5	55,5	1	11,1	1	11,1	1	11,1	1	11,1
Единичные случаи	11	6	54,5	1	16,7	0	—	1	16,7	0	—

При оценке тяжести общего состояния при поступлении в стационар у 189 (60,6 %) пациентов состояние оценивали 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 %), $p = 0,032$ (Таблица 8).

Таблица 8 – Общее состояние при поступлении у впервые выявленных пациентов туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	Всего n = 312	Удовлетворительное		Средней степени тяжести		Тяжелое	
		n = 189	%	n = 98	%	n = 25	%
Beijing	150	77	51,4	59	39,3	14	9,3
T	42	22	52,4	13	30,9	7	16,7
S	33	23	69,7	8	24,2	2	6,1
Haarlem	23	16	69,6	7	30,4	0	—
LAM	22	17	77,3	5	22,7	0	—
Ural	22	19	86,4	3	13,6	0	—
Uganda	9	7	77,8	1	11,1	1	11,1
Единичные случаи	11	8	72,7	2	18,2	1	9,1

Как показано на Рисунке 8, симптомы интоксикации при первичном осмотре пациентов встречались при всех генотипах МБТ, наиболее часто их 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.

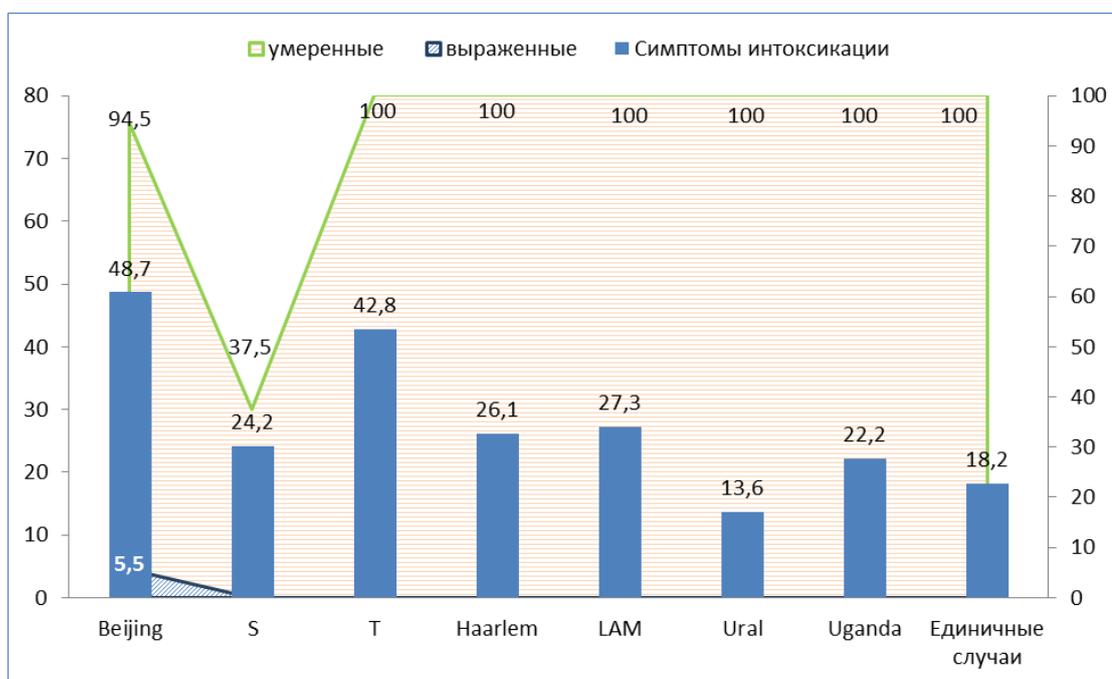


Рисунок 8 – Симптомы интоксикации с указанием выраженности у впервые выявленных больных туберкулезом легких (в %) в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

При оценке клинической картины туберкулеза легких оценивали наличие бронхолегочного синдрома (БЛС) среди пациентов при поступлении. В данный синдром включены такие симптомы как кашель, отхождение мокроты, боли в грудной клетке, одышка и кровохарканье. На момент поступления в стационар БЛС имелся у 168 (53,8 %) пациентов. Во всех группах генотипов МБТ у пациентов наблюдались симптомы бронхолегочного синдрома, в половине случаев и более определены при генотипах Beijing (57,3 %), T (66,7 %), LAM (50,0 %) и Ural – 50,0 (50,0 %) (Рисунок 9).

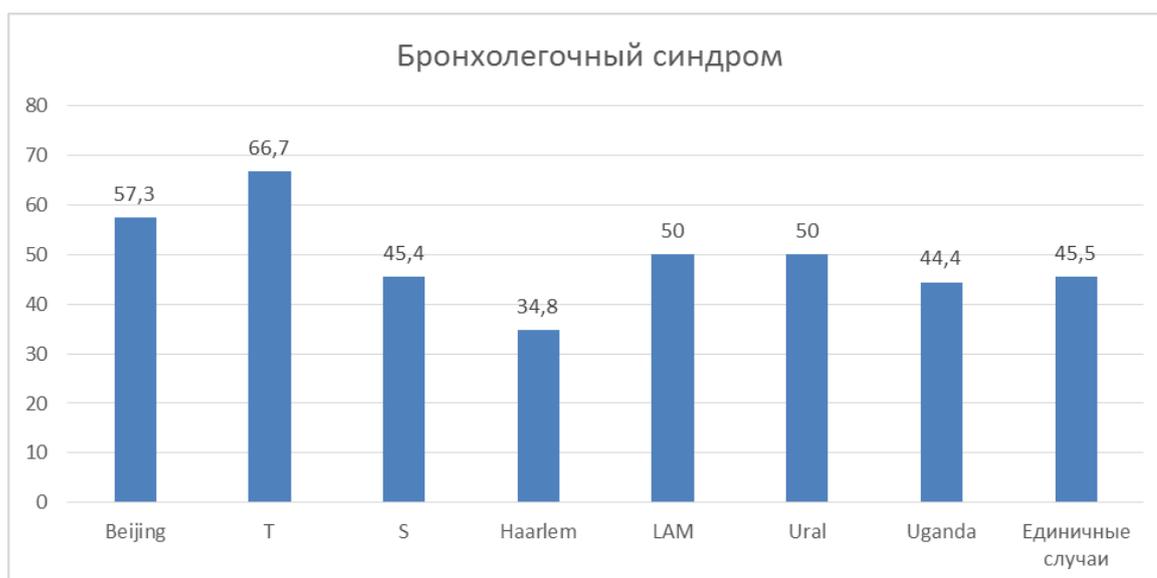


Рисунок 9 – Бронхолегочный синдром при поступлении у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких (в %) в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

По лабораторным данным в общем анализе крови (ОАК) у пациентов чаще всего отмечается повышенный показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При поступлении 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 %) (Таблица 9). При изучении нейтрофилов палочкоядерный сдвиг наблюдался только в трех генотипах: Beijing – 23 (15,3 %), S – 4 (12,1 %) и Haarlem – 1 (4,3 %).

Таблица 9 – Показатели СОЭ и лейкоцитов в ОАК при поступлении у впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	Всего n = 312	Увеличение СОЭ		Лейкоцитоз	
		n = 213	%	n = 69	%
Beijing	150	108	72,0	53	35,3
T	42	27	64,3	6	14,3
S	33	23	69,7	5	15,1
Haarlem	23	17	73,9	1	4,3
LAM	22	14	63,6	2	9,1
Ural	22	15	68,2	—	—
Uganda	9	6	66,7	1	11,1
Единичные случаи	11	3	27,3	1	9,1

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определен на основе изменений лейкоцитарной формулы по данным общего анализа крови пациентов при поступлении в стационар, по формуле Я. Я. Кальф-Калифа [35]:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{м} + 3\text{ю} + 2\text{п/я} + \text{с/я}) \times (\text{пл. кл.} + 1)}{(\text{л} + \text{мо}) \times (\text{э} + 1)}$$

где м – миелоциты;

ю – юные;

п/я – палочкоядерные нейтрофилы;

с/я – сегментоядерные нейтрофилы;

пл. кл. – плазматические клетки;

мо – моноциты;

л – лимфоциты;

э – эозинофилы.

Нормальные показатели ЛИИ: 0,3–1,5 у. е. Увеличение индекса более 1,5 у. е. свидетельствует о тяжелой бактериальной интоксикации. По данным

расчета ЛИИ, наиболее часто тяжелую бактериальную интоксикацию выявляли при генотипах Beijing (34,7 %), T (40,5 %) и Uganda (33,4 %) (Рисунок 10).

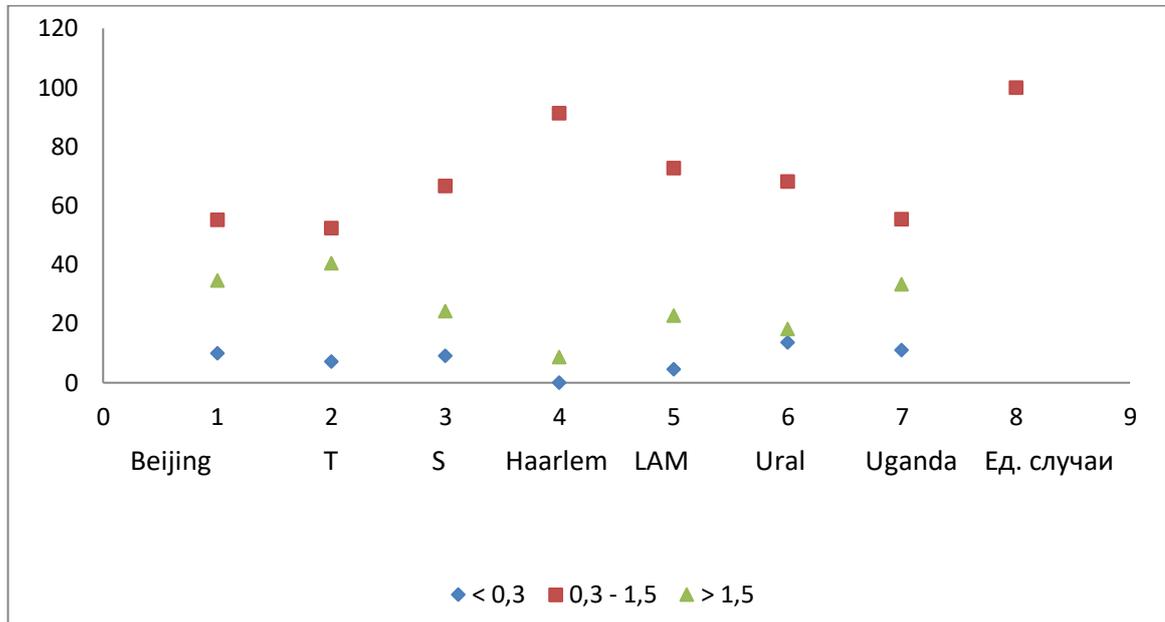


Рисунок 10 – Лейкоцитарный индекс интоксикации у впервые выявленных больных туберкулезом легких (в у. е.) в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Сопутствующие заболевания установлены у 127 (40,7 %) пациентов на основании жалоб, анамнеза, с помощью дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследований. Чаще всего в структуре сопутствующих заболеваний встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 108 (34,6 %) пациентов, среди которых превалировало число пациентов, страдающих хроническими вирусными гепатитами – 24 (7,7 %) с низкой цитолитической активностью, у остальных диагностировали такие заболевания, как хронический дуоденит, гастрит и холецистит. Заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 33 (10,5 %), в их структуре ишемическая болезнь сердца составляет 5 (1,6 %) случаев, гипертоническая болезнь 21 (6,7 %) и алкогольная кардиомиопатия установлена у 7 (2,4 %) пациентов. Среди пациентов, страдающих заболеваниями центральной нервной системы, подавляющее большинство (87 (27,9 %) пациентов) страдали

энцефалопатией различного генеза, у троих (0,9 %) пациентов имелась полинейропатия. Заболевания органов дыхания у 21 (6,7 %) пациента – представлены хронической обструктивной болезнью легких – 3 (0,9 %) и хроническим бронхитом – 18 (5,8 %). С наименьшей частотой – у 6 (1,9 %) пациентов имелись хронические заболевания мочевыводящей системы: хронические пиелонефриты и мочекаменная болезнь почек.

Из материалов биологических проб, поступивших в бактериологическую лабораторию ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», сделаны анализы мокроты на КУМ методом люминесцентной микроскопии с оценкой массивности бактериовыделения до лечения пациентов. Всего 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 %). При этом обильное бактериовыделение (3+) среди больных с положительными результатами микроскопии установлено в группах наблюдения при генотипе T – в 42,3 % случаев, при LAM – 45,5 % и Uganda – 50,0 % (Таблица 10).

Таблица 10 – Частота случаев туберкулеза легких с КУМ(+) методом люминесцентной микроскопии у впервые выявленных больных в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	Всего	Из них КУМ+		Количество КУМ					
				1+		2+		3+	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	150	75	50,0	30	20,0	14	9,3	31	41,3
T	42	26	61,9	11	26,2	4	9,5	11	42,3
S	33	19	57,6	8	24,2	5	15,1	6	31,6
Haarlem	23	8	34,8	3	13,0	1	4,3	4	50,0
LAM	22	11	50,0	3	13,6	3	13,6	5	45,5
Ural	22	10	45,4	3	13,6	3	13,6	4	40,0
Uganda	9	4	44,4	2	22,2	0	—	2	50,0
Единичные случаи	11	3	27,3	1	9,1	0	—	2	66,7
Всего	312	156	50,0	61	39,1	30	19,2	65	41,7

Как представлено в Таблице 11, у 201 (64,4 %) впервые выявленного 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.

При количественном анализе роста МБТ 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 %. Умеренное (2+) бактериовыделение чаще наблюдали в семействах Ural (40,9 %) и Haarlem (30,4 %).

Таблица 11 – Результаты посева биологического материала по количеству КОЕ у впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	Всего	Жидкие питательные среды		Плотные питательные среды			
				2+		3+	
	n	n	%	n	%	n	%
Beijing	150	95	63,3	48	32,0	7	4,7
T	42	29	69,0	11	26,2	2	4,8
S	33	19	57,6	11	18,2	3	9,1
Haarlem	23	15	65,2	7	30,4	1	4,4
LAM	22	15	68,2	5	22,7	2	9,0
Ural	22	13	59,1	9	40,9	0	—
Uganda	9	5	55,5	2	22,2	2	22,2
Единичные случаи	11	10	90,1	1	9,9	0	—
Всего	312	201	64,4	94	30,1	17	5,5

При изучении скорости роста колоний МБТ на плотных питательных средах среди основных групп наиболее быстрый и умеренный рост наблюдался среди генотипов S и Beijing (Рисунок 11).

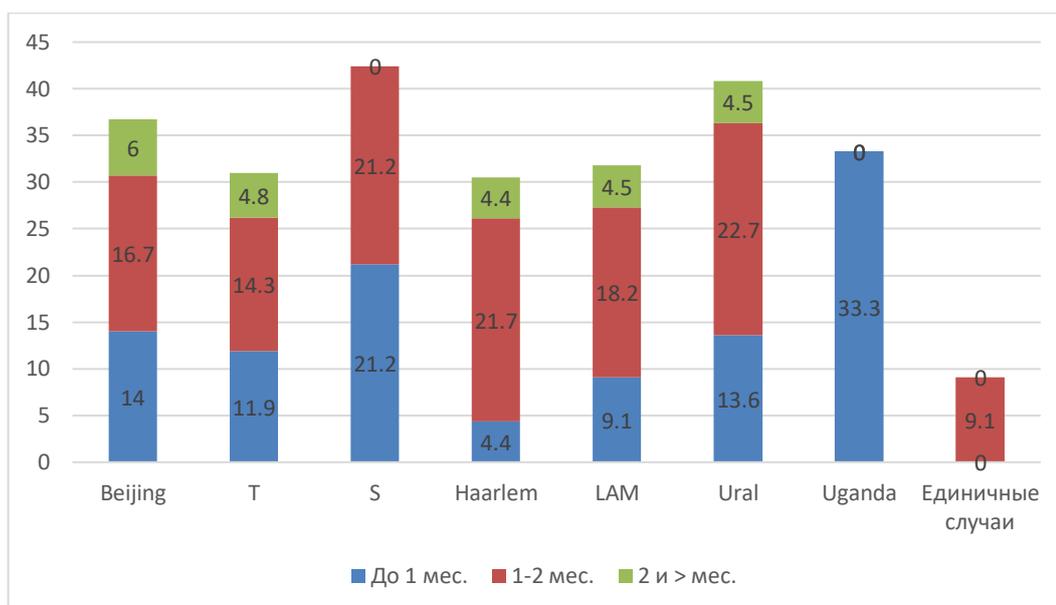


Рисунок 11 – Скорость роста МБТ исследуемых генотипов *M. tuberculosis* на плотных питательных средах

При посеве на жидкие питательные среды в каждом генотипе превалирует быстрый и умеренный рост МБТ. Медленный рост МБТ (2 и более месяцев до 72 дней) в плотных и в жидких средах установлен только в 20 случаях генотипа Beijing (Рисунок 12).

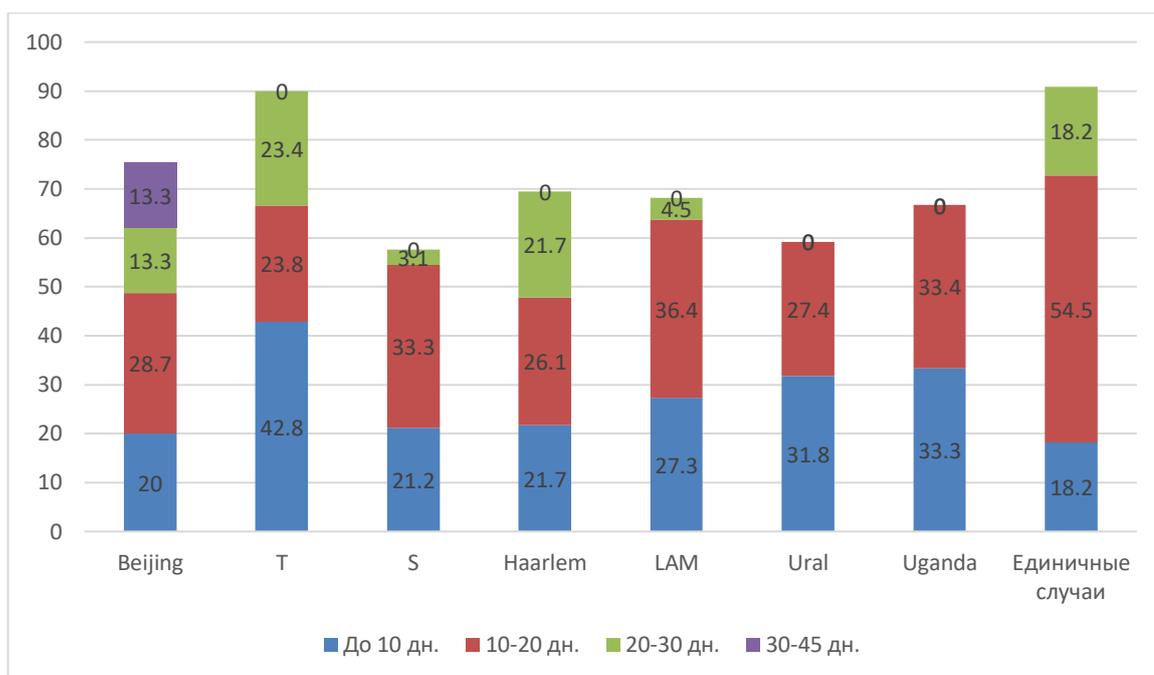


Рисунок 12 – Скорость роста МБТ исследуемых генотипов *M. tuberculosis* на жидких питательных средах

В клинической структуре по всем группам выше 60 % установлена инфильтративная форма, ниже наблюдалось при генотипе Т – 52,4 %. Диссеминированная форма туберкулеза чаще встречалась при генотипах Т – 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 12).

Таблица 12 – 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	—

Продолжение Таблицы 12

Генотип	ОТЛ		ИТЛ		ДТЛ		КП	
	n	%	n	%	n	%	n	%
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 деструктивную форму туберкулеза диагностировали при генотипах S (54,5 %), LAM (45,5 %), Beijing (42,7 %) и Uganda (88,9 %). Туберкулез легких в фазе инфильтрации выявляли чаще при генотипах Ural (64,2 %), фаза обсеменения установлена при генотипах Beijing (19,3 %), T (28,6 %) и Haarlem (17,4 %) (Таблица 13).

Таблица 13 – Фаза течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	Всего	Инфильтрация		Распад		Распад с обсеменением	
		n	%	n	%	n	%
Beijing	150	57	38,0	64	42,7	29	19,3
T	42	16	38,1	14	33,3	12	28,6
S	33	9	27,3	18	54,5	6	18,2
Haarlem	23	10	43,5	9	39,1	4	17,4
LAM	22	9	40,9	10	45,5	3	13,6
Ural	22	14	64,2	6	27,3	2	9,1
Uganda	9	1	11,1	8	88,9	0	—
Единичные случаи	11	6	54,5	4	36,4	1	9,1
Всего	312	122	39,1	133	42,6	57	18,3

Деструктивные формы туберкулезного процесса встречались во всех группах, кроме Н, наименьшее число установлено при группе 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 туберкулеза легких с деструктивными изменениями, что составило 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 (Таблица 14, Рисунок 13).

Таблица 14 – Характеристика деструктивных изменений в легких у впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

Генотип	Всего	Наличие полости распада		Количество полостей распада			
				единичные		множественные	
		n	%	n	%	n	%
Beijing	150	93	62,0	58	62,4	35	37,6
T	42	26	61,9	16	61,5	10	38,5
S	33	24	72,7	18	75,0	6	25,0
Haarlem	23	13	56,5	11	84,6	2	15,4
LAM	22	13	59,1	7	53,8	6	46,2
Ural	22	8	36,4	5	62,5	3	37,5
Uganda	9	8	88,9	6	75,0	2	25,0
Единичные случаи	11	5	45,4	4	80,0	1	20,0
Всего	312	190	60,9	125	65,8	65	34,2

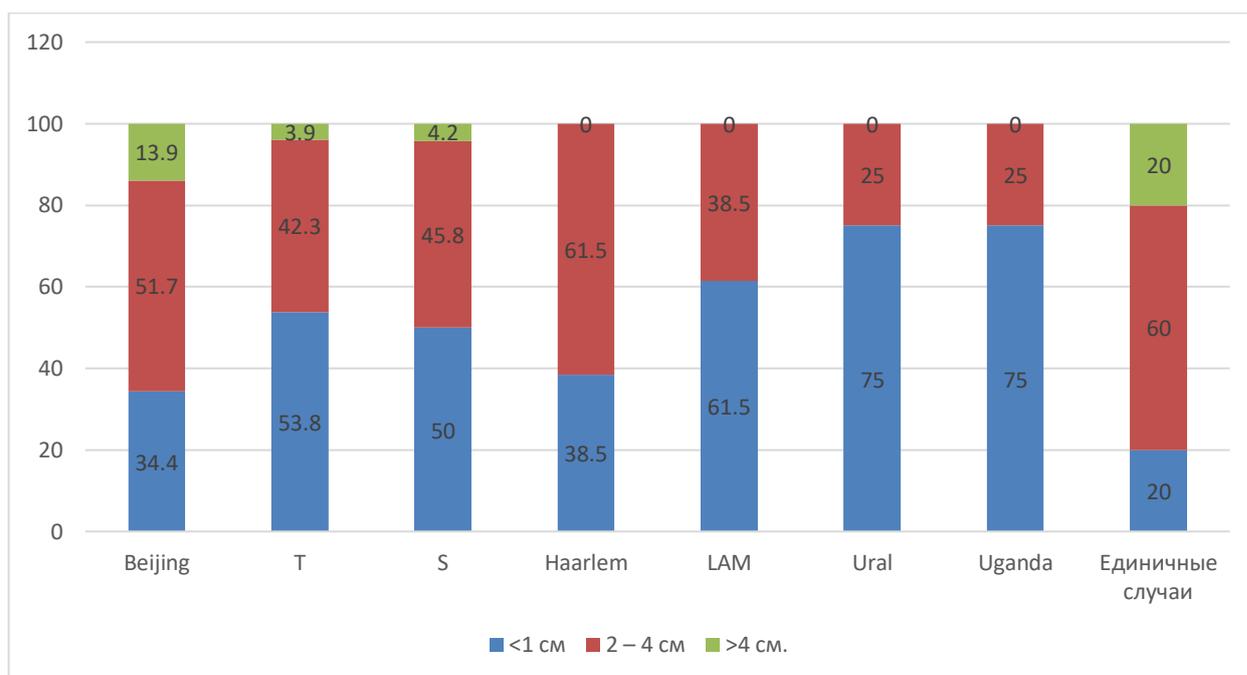


Рисунок 13 – Размеры полостей распада (в см) у впервые выявленных больных в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*

По результатам тестов на лекарственную чувствительность МБТ установлено, что чувствительность к ПТП сохранена в 66,0 % случаев, монорезистентность определена в 2,3 %, полирезистентность – 7,7 % случаев, МЛУ/ШЛУ определена в 24,0 % случаев МБТ. Чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам в 100 % случаев сохранена только при генотипе Haarlem. 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 % и Ural – 36,4 %. Высокая частота МЛУ определена при эндемичном для региона Якутии генотипе S – 60,6 %, более чем в четверти случаев – при генотипе Beijing (28,6 %), в единичных случаях – T, LAM, Ural, Uganda. Широкая лекарственная устойчивость определена у 6 (1,9 %) впервые выявленных пациентов, по 3 случая в семействах Beijing (2,0 %) и S (9,1 %) (Таблица 15).

Таблица 15 – Характеристика лекарственной чувствительности генотипов *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом легких

Генотип	Всего	Чувствительность сохранена		Монорезистентность		Полирезистентность		МЛУ		ШЛУ	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	150	96	64,0	3	2,0	5	3,3	43	28,6	3	2,0
T	42	38	90,4	3	7,1	0	—	1	2,4	0	0,0
S	33	3	9,1	0	—	7	21,2	20	60,6	3	9,1
Haarlem	23	23	100,0	0	—	0	—	0	—	0	—
LAM	22	17	77,3	1	4,5	2	9,1	2	9,1	0	—
Ural	22	13	59,1	0	—	8	36,4	1	4,5	0	—
Uganda	9	7	77,8	0	—	0	—	2	22,2	0	—
Единичные случаи	11	10	90,9	0	—	1	9,1	0	—	0	—
Всего	312	206	66,0	7	2,3	24	7,7	69	22,1	6	1,9

Следует подчеркнуть, что изучение лекарственной чувствительности МБТ выявило наибольшее количество МЛУ и ШЛУ штаммов от больных туберкулезом легких, вызванным генотипами Beijing и S. Полученные результаты послужили основанием для более углубленного изучения течения туберкулезного процесса при данных генотипах и их субтипов на территории Республики Саха (Якутия).

3.3 Значение генотипов и субтипов Beijing и S в эпидемиологии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в регионе Крайнего Севера

В связи с высокой частотой туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью среди впервые выявленных больных наибольший интерес представляет изучение кластеров Beijing и S, при которых значительно преобладает число пациентов с МЛУ и ШЛУ туберкулезом.

Изучение генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Республики Саха (Якутия), показало доминирование генотипа Beijing – 150 пациентов (48,1 %), из них 112 (74,7 %) мужчин и 38 (25,3 %) женщин. 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 %). Кроме того определены: в семи случаях Beijing 592 (4,7 %), в четырех случаях – Beijing 84 (2,7 %), в двух случаях – Beijing 203 (1,2 %) и по одному случаю (0,7 %) в субтипах Beijing 85, Beijing 135 и Beijing 104.

Особый интерес для дальнейшего изучения представляли больные туберкулезом легких, выделяющие Beijing CC2/W148, так как по литературным данным именно при туберкулезе легких, вызванном субтипом CC2/W148 генотипа Beijing, МЛУ и ШЛУ ТБ встречаются в подавляющем большинстве случаев [131, 132, 145].

Известно, что в Республике Саха (Якутия) МБТ генотипа S встречается с большей частотой, чем в других регионах России [65, 91]. В настоящем

исследовании доля генотипа S составляет 33 (10,6 %) случая из всех 312 изученных штаммов у впервые выявленных больных туберкулезом легких. Интерес представляет субтип S256, который крайне редко встречается в России, но выявляется довольно часто у коренных жителей США [140]. Данный субтип S256 в своем кластере определен в большинстве случаев – 19 (57,6 %) из всех 33 изолятов. Кроме данного субтипа S256, в семействе S определены следующие субтипы: S-like – 7 (21,2 %), S – 4 (12,1 %), S219 – 2 (6,1 %) и S178 – 1 (3,0 %) (Рисунок 14).

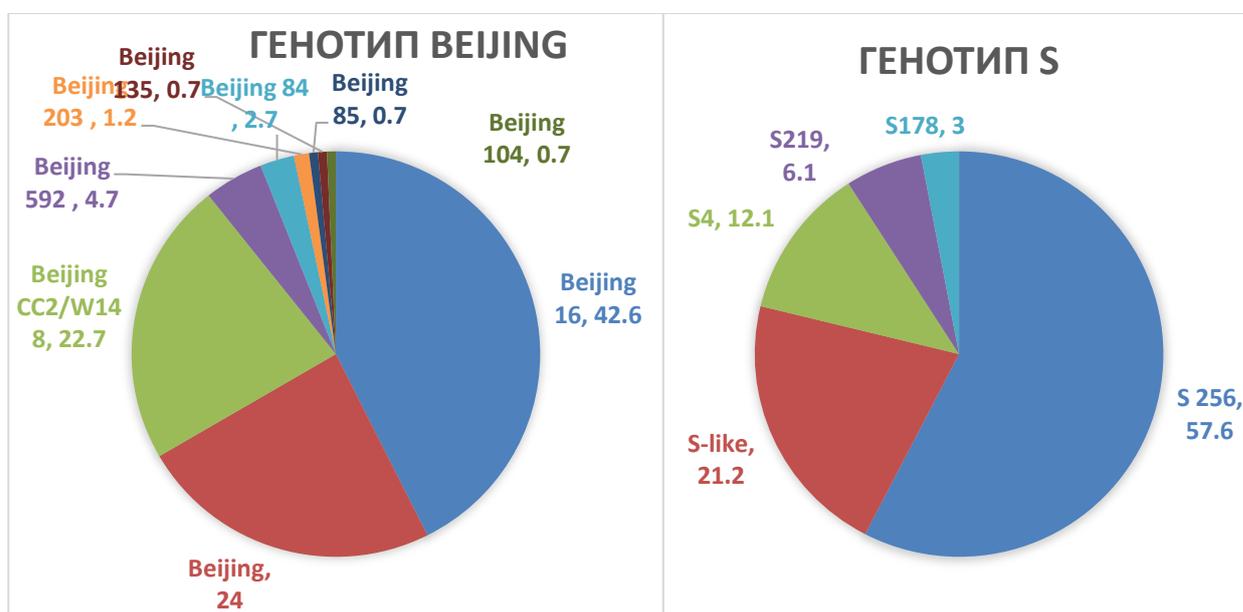


Рисунок 14 – Субтипы *M. tuberculosis* генотипов Beijing и S впервые выявленных больных

В кластере генотипа S представляет интерес его субтип S256, при котором в 90,9 % установлена множественная и широкая лекарственная устойчивость, также по литературным данным имеющий эндемическое значение для региона Якутии [91].

Таким образом, изучение особенностей течения туберкулезного процесса и определение эффективности лечения у пациентов, выделяющих эпидемически значимые субтипы Beijing CC2/W148 и S256, в условиях региона Крайнего Севера

с высокой долей множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением (в 2022 г. в РС (Я) – 39,2 %, ДФО – 33,0 %, РФ – 34,0 %) представляет большой интерес.

Как и при остальных генотипах и субтипах, при изучении половой принадлежности преобладали мужчины. Среди больных с МБТ субтипом 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 (Таблица 16).

Таблица 16 – Социальная характеристика впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от субтипов *M. tuberculosis* генотипов BeijingCC2/W148 и S256

Субтип	n		%		Критерий Пирсона (χ^2 , p)
	мужчины	женщины	коренные	некоренные	
BeijingCC2/W148	25	73,5	9	26,5	$\chi^2* = 0,023$, p = 0,880
Другие Beijing	86	74,1	30	25,9	
S256	10	52,7	9	47,3	$\chi^2* = 0,535$, p = 0,465
Другие S	10	71,4	4	28,6	
Состав населения	коренные		некоренные		
Beijing CC2/W148	16	47,1	18	52,9	$\chi^2* = 4,567$, p = 0,033
Другие Beijing	80	69,0	36	31,0	
S256	16	84,2	3	15,8	$\chi^2* = 0,826$, p = 0,364
Другие S	9	64,3	5	35,7	
Место жительства	городские жители		сельские жители		
Beijing CC2/W148	22	64,7	12	35,3	$\chi^2* = 0,206$, p = 0,650
Другие Beijing	82	70,7	34	29,3	
S256	13	68,4	6	31,6	$\chi^2* = 1,603$, p = 0,206
Другие S	13	92,8	1	7,2	

Продолжение Таблицы 16

Субтип	n	%	n	%	Критерий Пирсона (χ^2 , p)
Пол	мужчины		женщины		
Социальный статус	работающие		неработающие		
Beijing CC2/W148	11	32,3	23	67,7	$\chi^2* = 4,563$, p = 0,033
Другие Beijing	44	56,4	34	43,5	
S256	7	36,8	12	63,2	$\chi^2* = 1,710$, p = 0,192
Другие S	7	7	3	—	
Примечание: * – хи-квадрат с поправкой Йейтса.					

При изучении возрастного состава определено, что большинство больных молодого и среднего возраста до 50 лет: при субтипе CC2/W148 – 28 (82,3 %), 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 при первичном осмотре такие, как кашель, боли в грудной клетке, фебрильная температура тела при поступлении наблюдались более чем в четверти случаев (n = 9; 26,5 %) у больных туберкулезом, вызванным МБТ субтипа CC2/W148. У больных с субтипом S256 данные жалобы встречались реже (n = 3; 15,8 %).

Общее состояние больных туберкулезом легких, вызванным МБТ субтипа CC2/W148 при поступлении чаще определялось как «средняя степень тяжести» и «тяжелая степень тяжести», чем у больных с МБТ генотипа S256 (Рисунок 15).

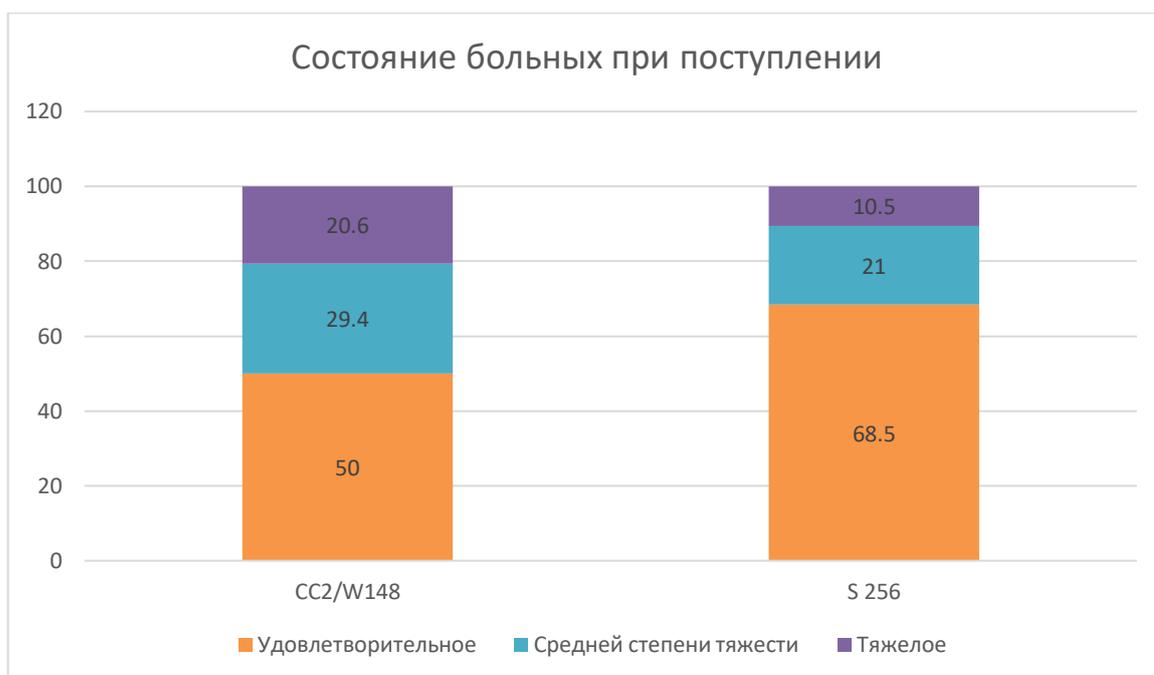


Рисунок 15 – Состояние впервые выявленных больных туберкулезом легких при поступлении (%) в зависимости от субтипов *M. tuberculosis* генотипов Beijing CC2/W148 и S256

Изучение симптомов заболевания показало, что у впервые выявленных больных туберкулезом с МБТ субтипа Beijing CC2/W148 симптомы интоксикации имелись более чем в половине случаев (55,9 %), что встречается чаще, чем при других субтипах генотипа Beijing и генотипа S в целом. При этом симптомы были отнесены к «выраженным» у трех пациентов (15,8 %) со статистической значимостью ($p = 0,088$).

Бронхолегочный синдром описан в каждом втором случае в изучаемых субтипах с незначительным превалированием у больных с ТЛ, вызванным МБТ с генотипом Beijing (Таблица 17).

Таблица 17 – Клиническая картина впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от субтипов *M. tuberculosis* генотипов Beijing CC2/W148 и S256

Субтип	n	%	n	%	Критерий Пирсона (χ^2 , p)
Симптомы интоксикации	нет		есть		
Beijing CC2/W148	15	44,1	19	55,9	$\chi^2 = 0,916$, p = 0,339
Другие Beijing	62	53,4	54	46,6	
S256	14	73,7	5	26,3	$\chi^{2*} = 0,008$, p = 0,931
Другие S	11	78,6	3	21,4	
Выраженность симптомов интоксикации	умеренные		выраженные		
Beijing CC2/W148	16	84,2	3	15,8	$\chi^{2*} = 2,924$, p = 0,088
Другие Beijing	53	98,1	1	1,9	
S256	5	100,0	0	—	—
Другие S	3	100,0	0	—	
БЛС	нет		есть		
Beijing CC2/W148	16	47,1	18	52,9	$\chi^2 = 0,347$, p = 0,556
Другие Beijing	48	41,4	68	58,6	
S256	10	52,6	9	47,4	$\chi^{2*} = 0,009$, p = 0,924
Другие S	8	57,1	6	42,9	
Примечание: * – хи-квадрат с поправкой Йейтса.					

В лабораторных исследованиях выявлено следующее: 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 при определении лейкоцитарной формулы с подсчетом палочкоядерных нейтрофилов их повышение встречали при субтипе CC2/W148 – 17,7 %, при субтипе S256 – 5,3 % (Таблица 18).

Таблица 18 – ОАК впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от субтипов *M. tuberculosis* генотипов BeijingCC2/W148 и S256

Субтип	n	%	n	%	Критерий Пирсона (χ^2 , p)
СОЭ	норма		ускоренное СОЭ		
BeijingCC2/W148	10	29,4	24	70,6	$\chi^2 = 0,043$, p = 0,835
Другие Beijing	32	27,6	84	72,4	
S256	7	36,8	12	63,2	$\chi^{2*} = 0,324$, p = 0,570
Другие S	3	21,4	11	78,6	
Лейкоциты	норма		лейкоцитоз		
BeijingCC2/W148	21	61,8	13	38,2	$\chi^2 = 1,071$, p = 0,301
Другие Beijing	76	65,5	40	34,5	
S256	16	84,2	3	15,8	$\chi^{2*} = 0,138$, p = 0,710
Другие S	12	85,7	2	14,3	
Палочкоядерные нейтрофилы	норма		повышение		
BeijingCC2/W148	28	82,3	6	17,7	$\chi^{2*} = 0,024$, p = 0,877
Другие Beijing	99	85,3	17	14,7	
S256	18	94,7	1	5,3	$\chi^{2*} = 0,751$, p = 0,387
Другие S	11	78,6	3	21,4	
Примечание: * – хи-квадрат с поправкой Йейтса.					

Расчет ЛИИ среди больных показал, что ЛИИ выше 1,5 наиболее часто встречается при CC2/W148 – у 11 (32,3 %) пациентов, и при наличии субтипа 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 %), что несколько ниже, чем у пациентов с МБТ субтипа S256 – 11 (57,8 %). Обильное количество КУМ с градацией «3+» было 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 на жидких и питательных средах между изучаемыми субтипами особую разницу в обильности и скорости роста не показали.

При исследовании МБТ на лекарственную чувствительность – при субтипе CC2/W148 не определены лекарственно чувствительные штаммы, установлено значительное преобладание штаммов с МЛУ и ШЛУ. Из 34 штаммов МЛУ определена в 27 (79,4 %), ШЛУ – в 2 (5,9 %) случаях, в 4 случаях (11,8 %) установлена полирезистентность и в одном случае (2,9 %) – монорезистентность (Таблица 19).

Таблица 19 – Лекарственная чувствительность МБТ у больных туберкулезом легких с субтипом CC2/W148

Субтипы Beijing	Лекарственная чувствительность МБТ к ПТП									
	сохранена		монорезистентность		полирезистентность		МЛУ		ШЛУ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CC2/W148	0	—	1	2,9	4	11,8	27	79,4	2	5,9

Из 29 случаев туберкулеза легких с МЛУ и ШЛУ лекарственная устойчивость к основным противотуберкулезным препаратам определена при субтипе CC2/W148 в 58,8 %, устойчивость в сочетании с фторхинолонами в 20,6 %, в сочетании с фторхинолонами и аминогликозидами – 5,9 % (Таблица 20).

Таблица 20 – Спектр лекарственной устойчивости при субтипе CC2/W148

ЛЧ	ПТП	n	%
Моно/полирезистентность	S/H/K	5	14,7
МЛУ	SHR/ E/PAS	20	58,8
Пре ШЛУ	SHREK _m /C _m /F _q /C _s	7	20,6
ШЛУ	SHRK _m F _q /C _m /E/PAS/C _s	2	5,9
Всего		34	100,0

Множественная и широкая лекарственная устойчивость при субтипе CC2/W148 определялась в 85,3 % (34 штамма), что значительно выше, чем 14,6 % (116 штаммов) у всех других субтипов кластера Beijing со статистической достоверностью ($p < 0,001$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Преобладание МЛУ и ШЛУ у штаммов субтипа CC2/W148 среди генотипов семейства Beijing

Генотип	МЛУ/ШЛУ	Без МЛУ/ШЛУ	Критерий Пирсона (χ^2 , p)	ОШ
CC2/W148	29	5	$\chi^2 = 58,428$, $p < 0,001$	33,776
Другие Beijing	17	99		
Примечание: * – хи-квадрат с поправкой Йейтса.				

При изучении на лекарственную чувствительность штаммов МБТ субтипа S256 множественная лекарственная устойчивость определена у 13 (68,4 %), из них к противотуберкулезным препаратам первого ряда в 10 случаях (52,6 %), пре-ШЛУ в трех случаях (15,8 %), устойчивость к фторхинолонам в сочетании с аминогликозидами у двоих (10,5) % (Таблицы 22 и 23).

Таблица 22 – Лекарственная чувствительность МБТ у больных туберкулезом легких с субтипом S256 (%)

Субтип S	Лекарственная чувствительность МБТ к ПТП									
	сохранена		монорезистентность		полирезистентность		МЛУ		ШЛУ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
S256	0	—	0	—	4	21,1	13	68,4	2	10,5

Таблица 23 – Спектр лекарственной устойчивости при субтипе S256 у больных туберкулезом легких

ЛЧ	ПТП	n	%
Полирезистентность	S/H/Km	4	21,1
МЛУ	SHR/ E/PAS	10	52,6
Пре ШЛУ	SHREKm/Cm/Fq/Cs	3	15,8
ШЛУ	SHRkMfQ/Cm/E/PAS/Cs	2	10,5
Всего		19	100,0

МЛУ и ШЛУ МБТ при субтипе S256 определялись в 78,9 % случаев ($p = 0,078$) (Таблица 24).

Таблица 24 – Преобладание МЛУ/ШЛУ у штаммов субтипа S256 среди генотипов семейства S

Генотип	МЛУ/ШЛУ	Без МЛУ/ШЛУ	Критерий Пирсона (χ^2 , p)	ОШ
S256	15	4	$\chi^2^* = 3,111$, p = 0,078	2,813
Другие S	6	8		
Примечание: * – хи-квадрат с поправкой Йейтса.				

В клинической структуре изучаемых субтипов преобладал инфильтративный туберкулез легких более чем в половине случаев. Диссеминированный туберкулез чаще встречался у 6 (17,7 %) больных с МБТ субтипа Beijing CC2/W148. Казеозная пневмония диагностирована по 2 случая в группе каждого субтипа. При анализе фазы течения заболевания определено, что фаза распада чаще имела у больных с субтипом S256 (63,1 %), при этом туберкулез в фазе обсеменения больше всего выявлялся у пациентов с МБТ субтипа CC2/W148 генотипа Beijing (20,6 %) (Таблица 25).

Таблица 25 – Клиническая форма и фаза туберкулеза легких впервые выявленных больных в зависимости от субтипов *M. tuberculosis* генотипов BeijingCC2/W148 и S256

Субтип	Клиническая форма							
	ОТЛ		ИТЛ		ДТЛ		КП	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing CC2/W148	6	17,6	20	58,8	6	17,7	2	5,9
S256	3	15,8	13	68,4	1	5,3	2	10,5
	фаза течения							
	инфильтрация		распад		распад с обсеменением			
Beijing CC2/W148	12	35,3	15	44,1	7	20,6		
S256	5	31,6	12	63,1	2	10,5		

У больных с МБТ изучаемых субтипов преобладал распространенный туберкулез легких с деструкцией легочной ткани: при CC2/W148 – 64,7 %, при S256 – 73,6 % (Таблица 26).

Таблица 26 – Характеристика полостей распада легких впервые выявленных больных туберкулезом в зависимости от субтипов *M. tuberculosis* генотипов Beijing CC2/W148 и S256

Наличие полости распада	Да		Нет		Критерий Пирсона (χ^2 , p)
	n	%	n	%	
Субтип					
Beijing CC2/W148	21	61,8	13	38,2	$\chi^2* = 0,028$, p = 0,866
Другие Beijing	72	62,1	44	37,9	
S256	14	73,7	5	26,3	$\chi^2* = 0,063$, p = 0,802
Другие S	10	71,4	4	28,6	
Количество полостей распада	единичные		множественные		
Beijing CC2/W148	14	66,7	7	33,3	$\chi^2* = 0,043$, p = 0,837
Другие Beijing	44	61,1	28	38,9	
S256	9	64,3	5	35,7	$\chi^2* = 0,914$, p = 0,339
Другие S	9	90,0	1	10,0	
Примечание: * – хи-квадрат с поправкой Йейтса.					

РЕЗЮМЕ

В Республике Саха (Якутия) у впервые выявленных больных туберкулезом легких по генотипической принадлежности возбудителя заболевания определены 10 кластеров *M. tuberculosis*: Beijing – 150 (48,0 %), S – 33 (10,6 %), T – 42 (13,5 %), 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 %). Среди впервые выявленных пациентов преобладали коренные жители мужского пола, постоянно проживающие в городской среде, безработные и имеющие различные вредные привычки.

При поступлении по оценке жалоб, тяжести состояния, наличии выраженных интоксикационных и бронхолегочных синдромов более тяжелое

течение впервые выявленного заболевания наблюдали у пациентов с МБТ генотипов семейств T и Beijing.

По данным ОАК лейкоцитоз наиболее часто встречался при генотипе Beijing, палочкоядерный сдвиг наблюдался только в трех генотипах: Beijing, S и Haarlem. Высокий уровень лейкоцитарного индекса интоксикации наблюдался у пациентов с МБТ генотипов T, Beijing и Uganda.

Распространенные формы туберкулеза легких с деструкцией легочной ткани и обсеменением, такие как диссеминированный туберкулез и казеозная пневмония, чаще установлены при генотипах Beijing, S, T и LAM.

Бактериологические анализы показали интересный факт, наиболее обильный рост МБТ выявлен при генотипах T, LAM, Uganda, при этом медленный рост МБТ (до 72 дней) как на плотных, так и на жидких средах установлен только при генотипе Beijing.

По данным результатов лекарственной чувствительности МБТ, сохраненная чувствительность к ПТП определена только у больных с генотипом Haarlem. Меньше всего чувствительных МБТ к ПТП было при генотипе S – 9,1 %. С высокой частотой МЛУ установлена при генотипе S – 60,6 % и Beijing 28,6 %. ШЛУ определена у 6 пациентов, по 3 случая в семействах Beijing и S.

С учетом вышеизложенных данных более углубленно изучены субтипы генотипов Beijing и S. Особый интерес вызвали субтипы CC2/W148 кластера Beijing и S256 кластера S, среди которых наиболее часто определены МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Изучение клинической картины показало, что туберкулез легких, вызванный МБТ субтипа CC2/W148, имеет более выраженную симптоматику заболевания с тяжелым течением в виде выраженного интоксикационного синдрома, с воспалительной картиной периферической крови в виде лейкоцитоза и палочкоядерного нейтрофилеза с высоким ЛИИ до 3,0 у. е.

Особое значение в изучении данных субтипов имели данные тестов лекарственной чувствительности до начала химиотерапии. МЛУ и ШЛУ при субтипе CC2/W148 определяли в 85,3 %, при субтипе S256 – в 78,9 %.

ГЛАВА 4 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПАХ *M. TUBERCULOSIS*

При изучении эффективности и исходов лечения туберкулеза легких у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Республике Саха (Якутия) оценивались стандартные критерии, такие как прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада, сроки переводов в различные группы диспансерного наблюдения.

У впервые выявленных больных туберкулезом легких до начала лечения бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии выявлено в 156 (50 %) случаях, от 34,8 до 61,9 % по группам пациентов с различными генотипами *M. tuberculosis*.

Как описано в главе 3, всего с КУМ+ методом люминесцентной микроскопии на начало химиотерапии было 156 больных, из которых продолжили наблюдение и лечение 126 (80,7 %), в связи со смертью 30 (19,3 %) больных результаты их наблюдения не включены в данный раздел исследования. Как показано на Рисунках 16 и 17 и Таблице 27, среди 126 больных с положительной микроскопией негитивация 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.

С генотипом Beijing из 75 бактериовыделителей методом микроскопии в период интенсивной фазы умерли 14 (18,7 %). Из закончившего лечение 61 пациента, у 43 (70,5 %) зарегистрирована негитивация 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 %), 1/3 пациентов продолжали выделять КУМ методом микроскопии.

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 не достигнута.

С генотипом S из 19 бактериовыделителей умерли 4 (21,0 %). Эффективность по негативации 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 всех остальных больных с МБТ генотипами Haarlem, LAM, Ural, Uganda и в группе единичных случаев отмечено 100 % прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты к завершению интенсивной фазы химиотерапии.

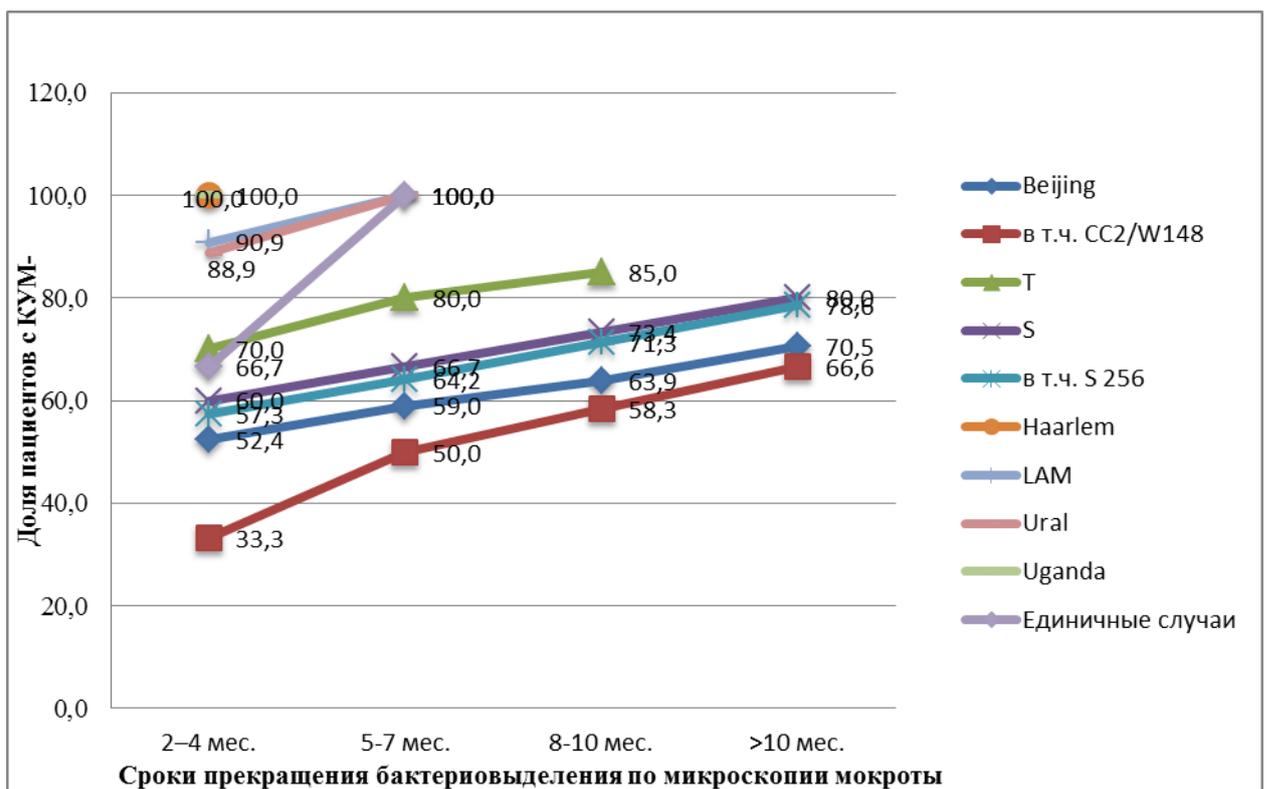


Рисунок 16 – Сроки и частота прекращения бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии у впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

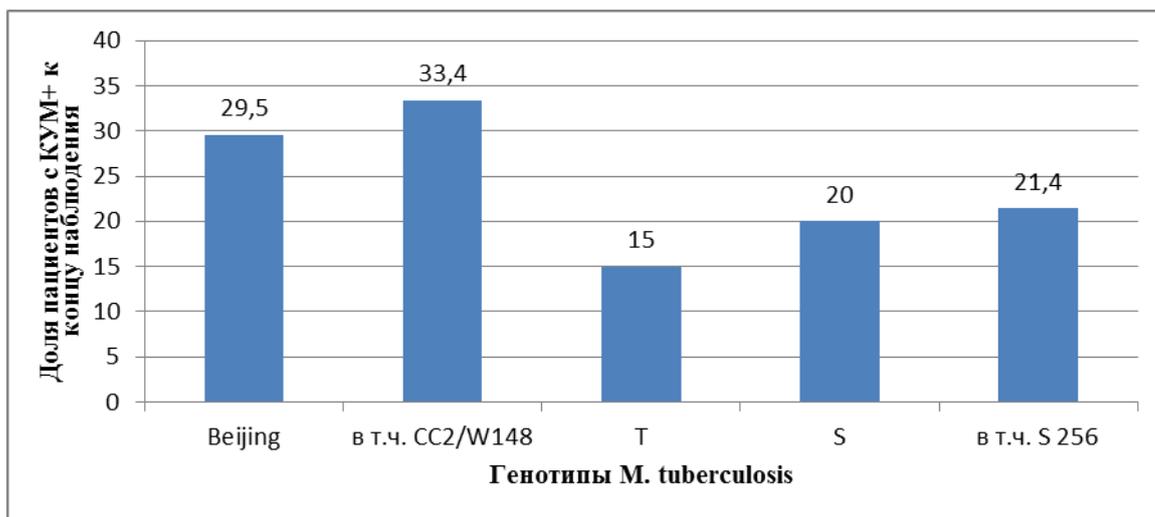


Рисунок 17 – Частота прекращения бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии у впервые выявленных больных к концу наблюдения при различных генотипах *M. tuberculosis* (в %)

Таблица 27 – Сроки прекращения бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии у впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Генотипы	Всего ЛМ+	Месяцы								Всего прекратили	
		2–4		5–7		8–10		> 10			
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	61	32	52,4	4	6,6	3	4,9	4	6,6	43	70,5
в т. ч. CC2/W148	24	8	33,3	4	16,7	2	8,3	2	8,3	16	66,6
T	20	14	70,0	2	10,0	1	5,0	0	-	17	85,0
S	15	9	60,0	1	6,7	1	6,7	1	6,7	12	80,0
в т. ч. S256	14	8	57,3	1	7,1	1	7,1	1	7,1	11	78,6
Haarlem	5	5	100,0	0	—	0	—	0	—	5	100,0
LAM	11	10	90,9	1	9,1	0	—	0	—	11	100,0
Ural	9	8	88,9	1	11,1	0	—	0	—	9	100,0
Uganda	2	2	100,0	0	—	0	—	0	—	2	100,0
Единичные случаи	3	2	66,7	1	33,3	0	—	0	—	3	100,0
Всего	126	82	65,2	10	8,0	5	3,9	5	3,9	102	81,0

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 117 (87,3 %), 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 ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 6,65; 95 % ДИ [2,62; 16,86]).

У пациентов с генотипом T 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). У пациентов с субтипами Haarlem, LAM, Ural, Uganda и в группе единичных случаев определяется 100 % прекращение бактериовыделения и в более короткие сроки лечения.

По срокам наблюдения во всех группах, кроме Beijing, S и T, выявлены отрицательные результаты посевов в более ранние сроки (до 7 месяцев) (Рисунок 18, Таблица 28).

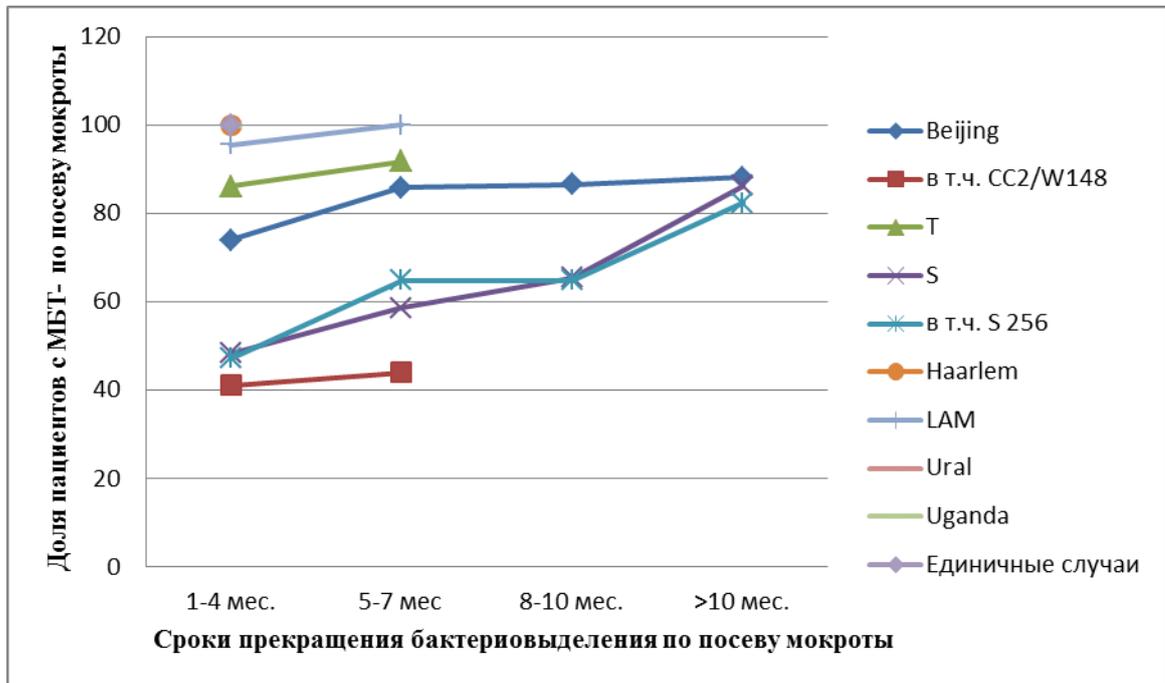


Рисунок 18 – Сроки прекращения бактериовыделения методом посева при различных генотипах *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом легких (в месяцах, в %)

У пациентов с эпидемиологически значимыми субтипами S256 и CC2/148 отмечены самые длительные сроки лечения до прекращения бактериовыделения (от 17,7 % до 37,5 %) (Рисунок 19).

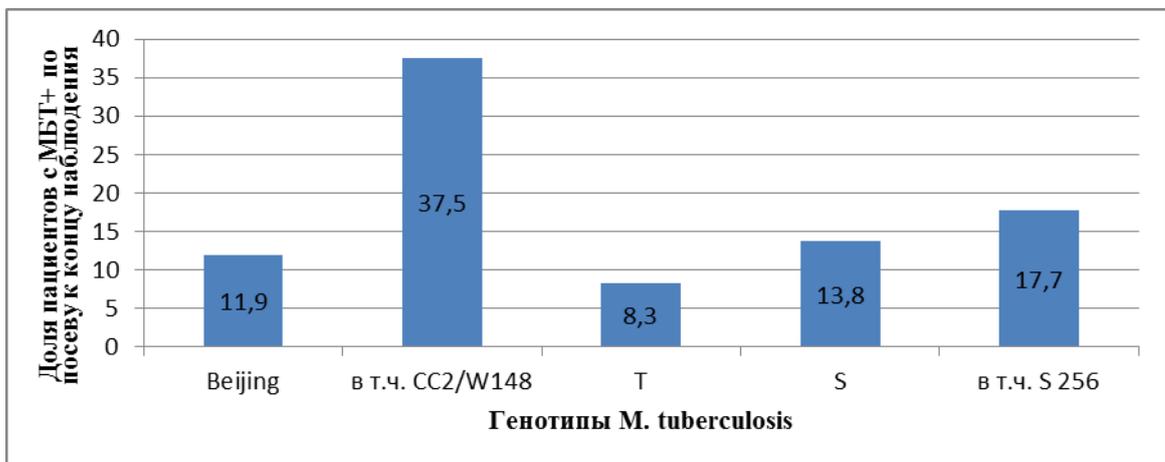


Рисунок 19 – Частота бактериовыделения методом посева у впервые выявленных больных к концу наблюдения при различных генотипах *M. tuberculosis* (в %)

Таблица 28 – Сроки прекращения бактериовыделения методом посева у впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Генотипы	Всего	Месяцы								Всего прекращено	
		2–4		5–7		8–10		> 10			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Beijing	134	99	73,9	16	11,9	1	0,8	2	1,5	118	88,1
<i>в т. ч. CC2/W148</i>	24	14	41,1	1	2,9	0	—	0	—	15	62,5
T	36	31	86,1	2	5,6	0	—	0	—	33	91,7
S	29	14	48,3	3	10,3	2	6,9	6	20,8	25	86,2
<i>в т. ч. S256</i>	17	8	47,2	3	17,6	0	—	3	17,6	14	82,3
Haarlem	20	20	100,0	0	—	0	—	0	—	20	100,0
LAM	22	21	95,5	1	4,5	0	—	0	—	22	100,0
Ural	20	20	100,0	0	—	0	—	0	—	20	100,0
Uganda	6	6	100,0	0	—	0	—	0	—	6	100,0
Единичные случаи	11	11	100,0	0	—	0	—	0	—	11	100,0
Всего	278	222	79,8	22	7,9	3	1,0	8	2,9	255	91,7

Данные Рисунка 20 и Таблицы 29 представляют сроки закрытия полостей распада, которые оценивали у пациентов при прохождении контрольных рентгенологических исследований через каждые 2 месяца лечения. Из числа всех 190 пациентов с деструктивными изменениями в дальнейшее 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, сохранились у 33 (20,1 %) пациентов (Рисунок 21). Более короткие сроки закрытия полостей распада среди основных групп наблюдения чаще всего встречали при генотипах Ural – 100,0 % и LAM – 84,6 %. У 9 (37,5 %) больных с МБТ генотипа T сохранились полости распада. К концу наблюдения наибольшее число пациентов с полостями распада зарегистрировано среди больных туберкулезом легких с субтипом Beijing CC2/W148 – 9 человек, 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 %), из них было 10 (71,4 %) пациентов с субтипом S256. Больным с полостями распада при туберкулезе, вызванном МБТ генотипа Uganda чаще проводилось хирургическое лечение. В 100 % случаев закрытие полостей распада отмечено в группах больных с генотипом LAM, Haarlem и Ural (Таблица 28). Таким образом, шансы на незакрытие полостей распада были выше в 3 раза у пациентов с субтипом Beijing CC2/W148 по сравнению с другими генотипами МБТ ($p = 0,02$, χ^2 , ОШ = 2,98; 95 % ДИ [1,16; 7,66]).

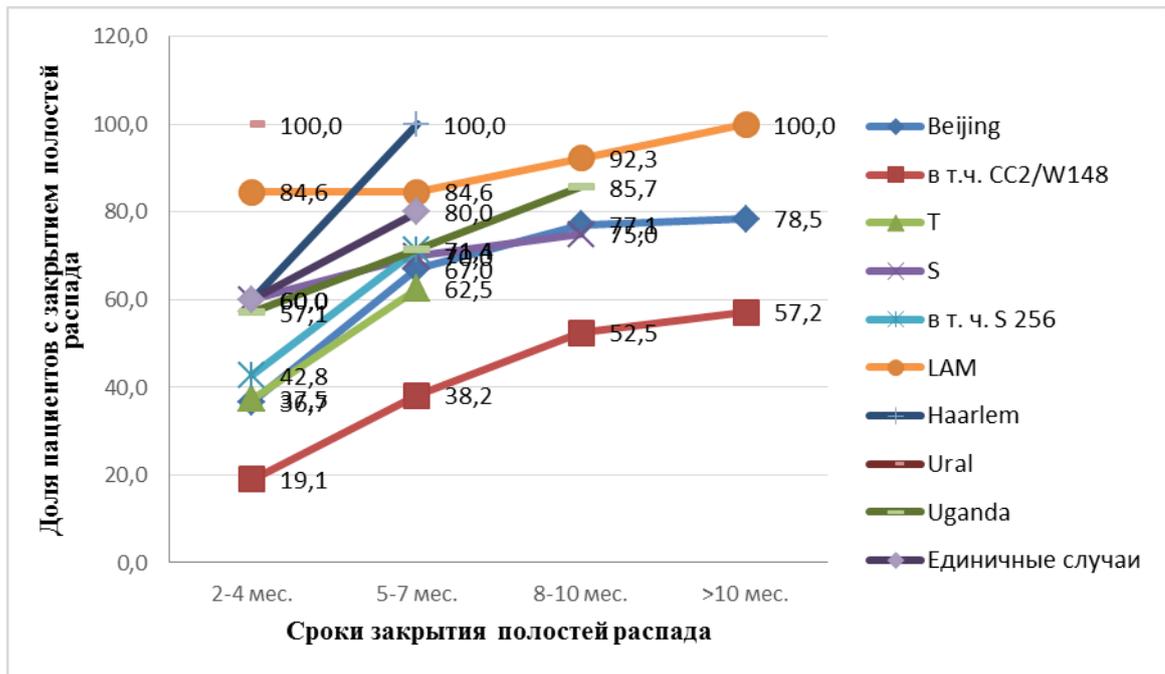


Рисунок 20 – Сроки закрытия полостей распада в легких у впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

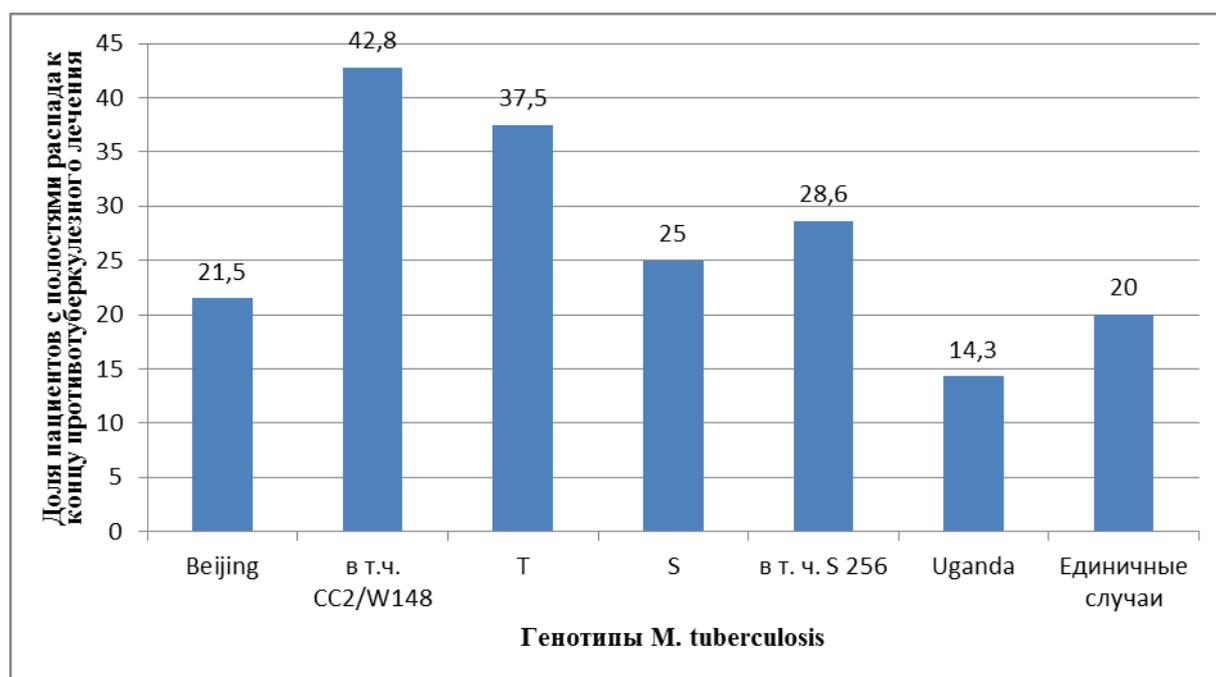


Рисунок 21 – Частота сохранения полостей распада в легких у впервые выявленных больных к концу наблюдения при различных генотипах *M. tuberculosis* (в %)

Таблица 29 – Сроки закрытия полостей распада в легких у впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Генотипы	Всего CV+	Месяцы								Всего CV–		В т. ч. хирургическими методами	
		2–4		5–7		8–10		> 10					
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	79	29	36,7	24	30,3	8	10,1	1	1,4	62	78,5	31	50,0
в т. ч. CC2/W148	21	4	19,1	4	19,1	3	14,3	1	4,7	12	57,2	4	33,3
T	24	9	37,5	6	25,0	0	—	0	—	15	62,5	9	60,0
S	20	12	60,0	2	10,0	1	5,0	0	—	15	75,0	6	40,0
в т. ч. S256	14	6	42,8	4	28,6	0	—	0	—	10	71,4	1	10,0
LAM	13	11	84,6	0	—	1	7,7	1	7,7	13	100,0	2	15,4
Haarlem	10	6	60,0	4	40,0	0	—	0	—	10	100,0	3	30,0
Ural	6	6	100,0	0	—	0	—	0	—	6	100,0	2	33,3

Продолжение Таблицы 29

Генотипы	Всего CV+	Месяцы								Всего CV-		В т. ч. хирургическими методами	
		2-4		5-7		8-10		> 10					
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Uganda	7	4	57,1	1	14,3	1	14,3	0	—	6	85,7	4	66,7
Единичные случаи	5	3	60,0	1	20,0	0	—	0	—	4	80,0	0	—
Всего	164	80	48,8	38	23,2	11	6,7	2	1,2	131	79,9	57	43,5

При изучении продолжительности стационарного лечения пациентов с различными формами туберкулеза легких меньше 3 месяцев лечились всего 19,6 %, от 3 до 6 месяцев – 33,6 %, от 6 до 8 месяцев почти четверть пациентов – 23,4 %, от 8 до 12 месяцев – 13,8 % и более 12 месяцев – 9,6 % пациентов. Наиболее короткие сроки лечения отмечены у больных с генотипами Haarlem 47,8 %, наиболее длительный курс лечения (больше 12 месяцев) прошли пациенты с генотипами Beijing и S – преимущественно с МЛУ/ШЛУ-ТБ и в единичных случаях в семействах T, LAM и Ural (Рисунок 22 и Таблица 30).

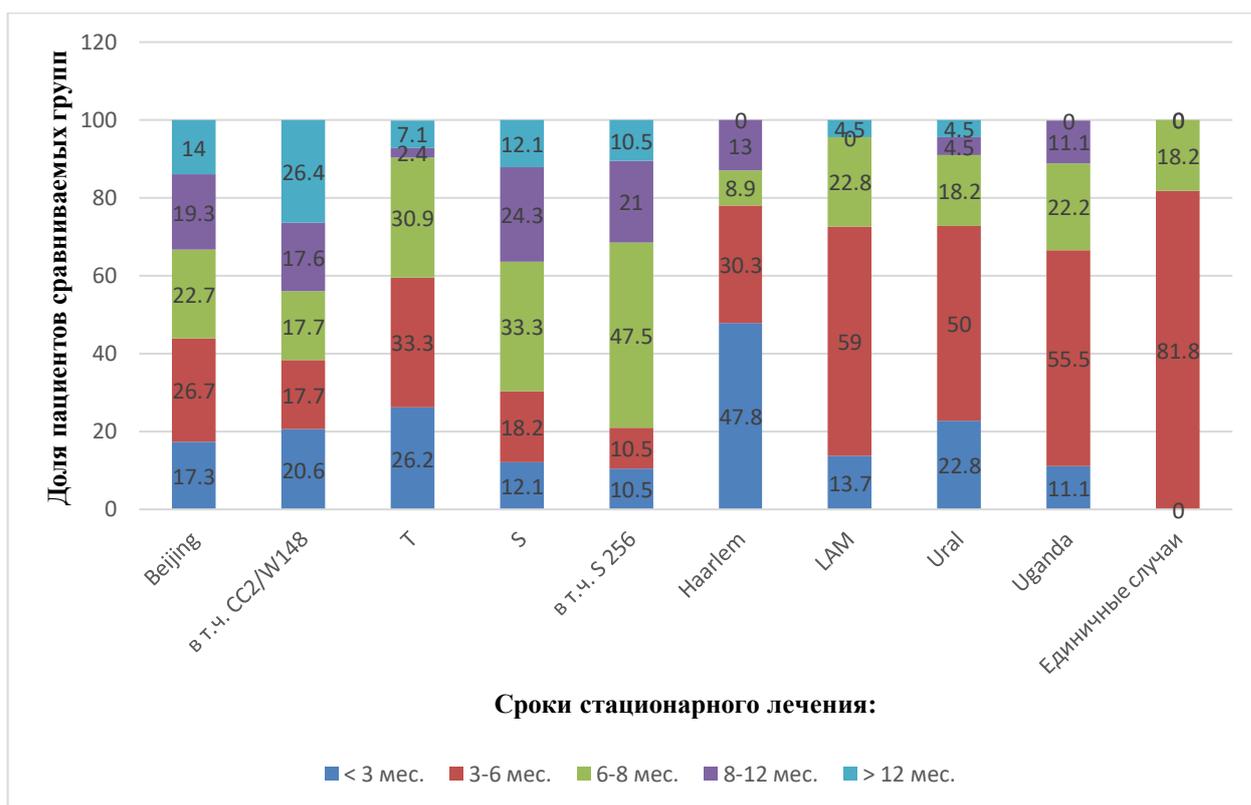


Рисунок 22 – Продолжительность стационарного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Таблица 30 – Продолжительность стационарного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Генотипы	Месяцы									
	< 3		3–6		6–8		8–12		> 12	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	26	17,3	40	26,7	34	22,7	29	19,3	21	14,0
в т. ч. CC2/W148	7	20,6	6	17,7	6	17,7	6	17,6	9	26,4
T	11	26,2	14	33,3	13	30,9	1	2,4	3	7,1
S	4	12,1	6	18,2	11	33,3	8	24,3	4	12,1
в т. ч. S256	2	10,5	2	10,5	9	47,5	4	21,0	2	10,5
Haarlem	11	47,8	7	30,3	2	8,9	3	13,0	0	—
LAM	3	13,7	13	59,0	5	22,8	0	—	1	4,5

Продолжение Таблицы 30

Гентипы	Месяцы									
	< 3		3–6		6–8		8–12		> 12	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ural	5	22,8	11	50,0	4	18,2	1	4,5	1	4,5
Uganda	1	11,1	5	55,5	2	22,2	1	11,1	0	—
Единичные случаи	0	—	9	81,8	2	18,2	0	—	0	—
Всего	61	19,6	105	33,6	73	23,4	43	13,8	30	9,6

По окончании курса лечения изучены исходы наблюдения за пациентами и оценена эффективность всего курса лечения и дальнейшее пребывание пациента на диспансерном наблюдении в течение 24 месяцев (Таблица 33). Курс лечения признан неэффективным у 50 (16,0 %) пациентов, часть пациентов – 14 (5,1 %) переведены во II группу диспансерного наблюдения, у 34 (10,9 %) летальные исходы. Из числа всех пациентов эффективность была достигнута у 262 (84,0 %) чел., что является достаточно высокой эффективностью среди впервые выявленных больных. Среди лиц с неэффективным исходом курса лечения преобладают больные туберкулезом легких 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 %). Наиболее высокую частоту эффективных исходов лечения наблюдали при генотипе LAM, в группе единичных случаев – 100,0 % и Ural – 90,9 % (Рисунок 23, Таблица 31).

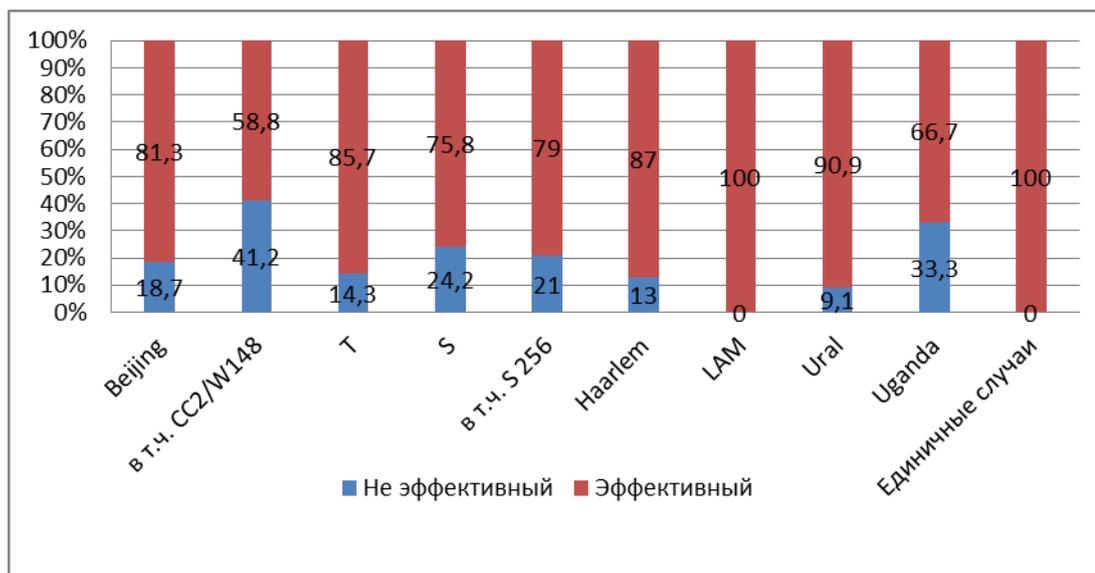


Рисунок 23 – Исход лечения по эффективности у впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в %)

Таблица 31 – 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

При неэффективных исходах курса лечения оценивали приверженность пациентов, нарушение стационарного режима и наличие отягощающих факторов

в виде синдрома алкогольной зависимости. Не приверженных к лечению пациентов было 12 (3,8 %), среди которых с генотипом Beijing – 7, S – 5 и один пациент с генотипом Uganda.

Среди 34 умерших от всех причин 22 (64,7 %) умерли от туберкулеза, 12 (35,3 %) от других причин.

У впервые выявленных больных туберкулезом легких смерть от туберкулеза зарегистрирована в 22 (7,1 %) случаях на сроках от одного до 16 месяцев лечения: до 3 месяцев стационарного лечения умерли 5 (22,7 %) пациентов, от 3 до 12 месяцев умерли 6 (27,3 %) пациентов, 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 (Рисунок 24, Таблица 32).

Таблица 32 – Сроки смерти от туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Генотипы	Всего		Месяцы					
			0–3		3–12		12 <	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	12	8,0	2	20,0	2	20,0	8	80,0
<i>в т. ч. CC2/W148</i>	8	23,5	2	25,0	0	—	6	75,0
T	4	9,5	1	25,0	1	25,0	2	50,0
S	3	9,1	1	33,3	1	33,3	1	33,4
<i>в т. ч. S256</i>	1	5,3	0	—	0	—	1	100,0
Haarlem	1	4,3	0	—	1	100,0	0	—
Ural	1	4,5	0	—	1	100,0	0	—
Uganda	1	11,1	1	100,0	0	—	0	—
Всего	22	7,1	5	22,7	6	27,3	11	50,0

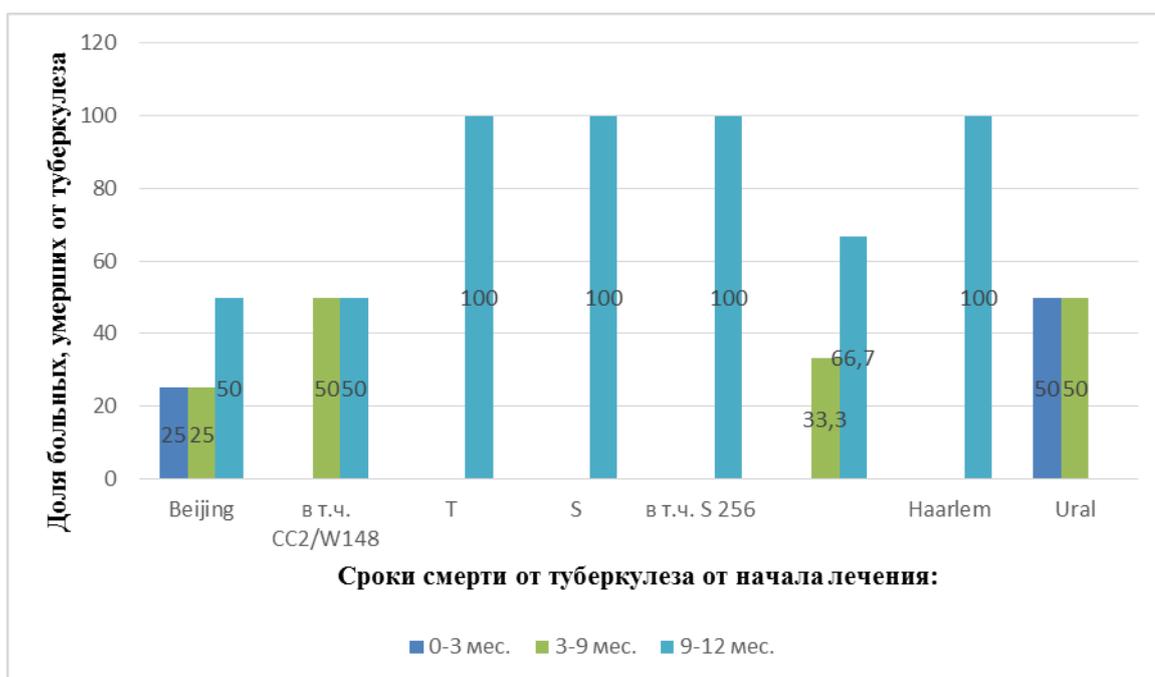


Рисунок 24 – Сроки смерти от туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Также изучены случаи смерти от других причин (Таблица 33), признанные как несчастные случаи и смерть от острых состояний. Всего от других причин умерли за период наблюдения 12 (3,8 %) пациентов. Среди других причин смерти (Таблица 35) преобладали несчастные случаи, которых было всего 10: бытовые травмы – 4, самоубийство – 2, переохлаждение – 1, отравления алкоголем – 1, дорожное транспортное происшествие – 1. От острых состояний умерли – 2 больных, по одному случаю от острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения.

Таблица 33 – Другие причины смерти при различных генотипах *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом легких (в %)

Генотипы	Всего		От несчастного случая		От острых состояний	
	n	%	n	%	n	%
Beijing	4	2,7	3	75,0	1	25,0
в т. ч. CC2/W148	2	5,9	1	50,0	1	50,0
T	2	4,8	2	100,0	0	—
S	1	3,0	1	100,0	0	—
в т. ч. S256	1	5,3	1	100,0	0	—
Haarlem	2	8,7	2	100,0	0	—
Ural	1	4,5	1	100,0	0	—
Uganda	2	22,2	1	50,0	1	50,0
Всего	12	3,8	10	83,3	2	16,7

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 диспансерного 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 больных переведены на данном сроке 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 (36 месяцев) абациллирования, наблюдались среди больных с МБТ с генотипом Beijing (15,0 %) (Рисунок 25, Таблица 34).

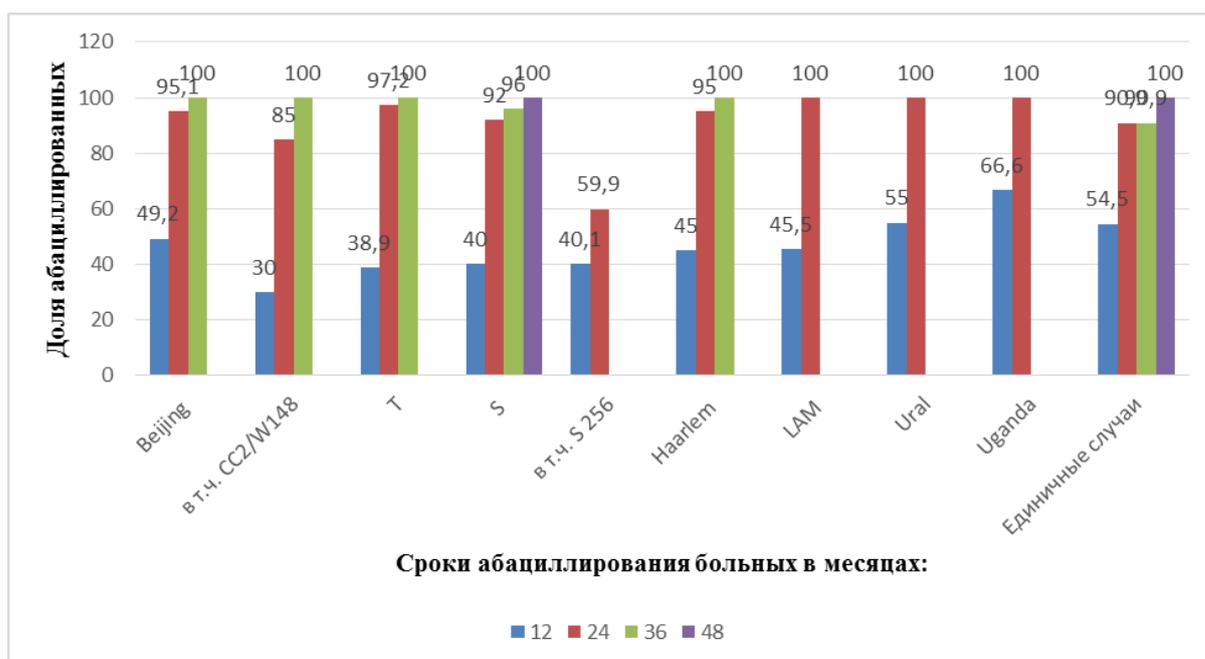


Рисунок 25 – Результаты абациллирования впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Таблица 34 – Результаты абациллирования впервые выявленных больных туберкулезом легких с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Генотипы	Всего		Месяцы							
			12		24		36		48	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	122	81,3	60	49,2	56	45,9	6	4,9	0	—
в т. ч. CC2/W148	20	58,8	6	30,0	11	55,0	3	15,0	0	—
T	36	85,7	14	38,9	21	58,3	1	2,8	0	—
S	25	75,7	10	40,0	13	52,0	1	4,0	1	4,0
в т. ч. S256	15	78,9	6	40,1	9	59,9	0	—	0	—
Haarlem	20	86,9	9	45,0	10	50,0	1	5,0	0	—
LAM	22	100,0	10	45,5	12	54,5	0	—	0	—
Ural	20	100,0	11	55,0	9	45,0	0	—	0	—
Uganda	6	66,7	4	66,6	2	33,4	0	—	0	—
Единичные случаи	11	100,0	6	54,5	4	36,4	0	—	1	9,1
Всего	262	83,9	124	47,3	127	48,4	9	3,6	2	0,7

Через 48 месяцев наблюдения клиническое излечение наступило у 262 пациентов (83,9 %). В среднем перед переводом в III ГДН пациенты лечились в I ГДН 24 месяца. При генотипе Beijing клиническое излечение достигнуто у 81,3 % больных. При субтипе CC2/W148 излечения достигло 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 (Рисунок 26, Таблица 35).

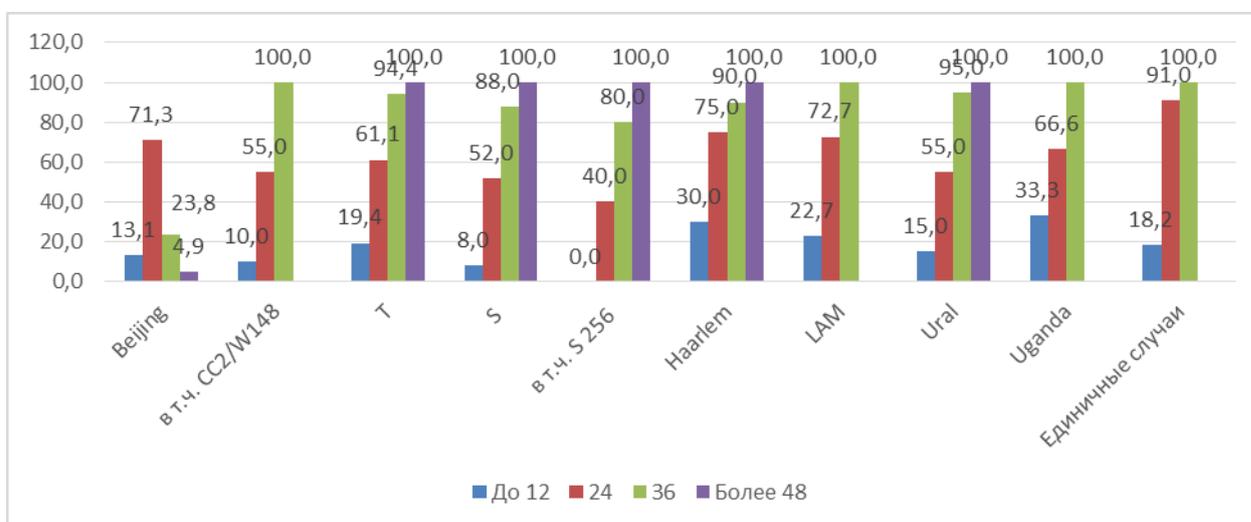


Рисунок 26 – Результаты клинического излечения впервые выявленных больных туберкулезом легких при различных генотипах *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Таблица 35 – Результаты клинического излечения впервые выявленных больных туберкулезом легких при различных генотипах *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Генотипы	Всего		Месяцы							
			до 12		24		36		более 48	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	122	81,3	16	13,1	71	58,2	29	23,8	6	4,9
в т. ч. CC2/W148	20	58,8	2	10,0	9	45,0	9	45,0	0	—
T	36	85,7	7	19,4	15	41,7	12	33,3	2	5,6

Продолжение Таблицы 35

Генотипы	Всего		Месяцы							
			до 12		24		36		более 48	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
S	25	75,7	2	8,0	11	44,0	9	36,0	3	12,0
в т. ч. S256	15	78,9	0	—	6	40,0	6	40,0	3	20,0
Haarlem	20	86,9	6	30,0	9	45,0	3	15,0	2	10,0
LAM	22	100,0	5	22,7	11	50,0	6	27,3	0	—
Ural	20	100,0	3	15,0	8	40,0	8	40,0	1	5,0
Uganda	6	66,7	2	33,3	2	33,3	2	33,4	0	—
Единичные случаи	11	100,0	2	18,2	8	72,8	1	9,0	0	—
Всего	262	83,9	43	16,4	135	51,5	70	26,7	14	5,4

Среди наблюдаемых на диспансерном учете рецидив туберкулезного процесса зарегистрирован у 6 пациентов. При генотипе Ural у одного пациента, который состоял по III ГДН. Среди снятых с учета по излечению от туберкулеза органов дыхания рецидив туберкулеза легких зарегистрирован у 3 пациентов с генотипом Beijing и по одному случаю при генотипах T и LAM (Рисунок 27).

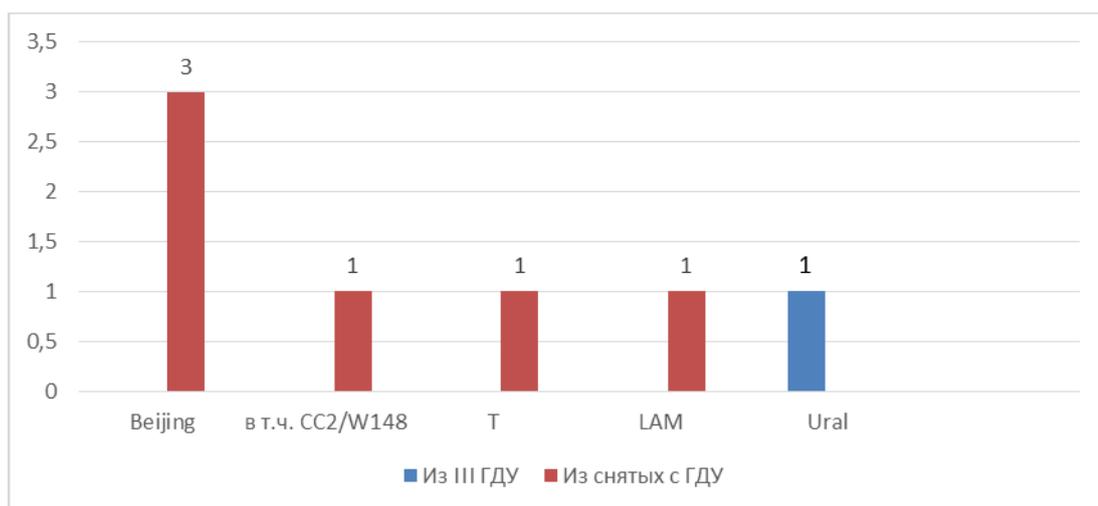


Рисунок 27 – Частота рецидивов у впервые выявленных больных туберкулезом легких при различных генотипах *M. tuberculosis* (абс. ч.)

Как было описано выше в Главе 3, высокая частота МЛУ и ШЛУ определена при генотипах Beijing и S, в связи с чем 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.

Во II ГДН переведено при генотипе Beijing – 12 (8 %) человек, а при его вирулентном субтипе CC2/W148 – 4 (11,8 %) пациента. При генотипе S во II ГДН переведены 4 (12,1 %) пациента, из них 2 (10,5 %) с эндемичным субтипом S256 (Рисунок 28, Таблица 36).

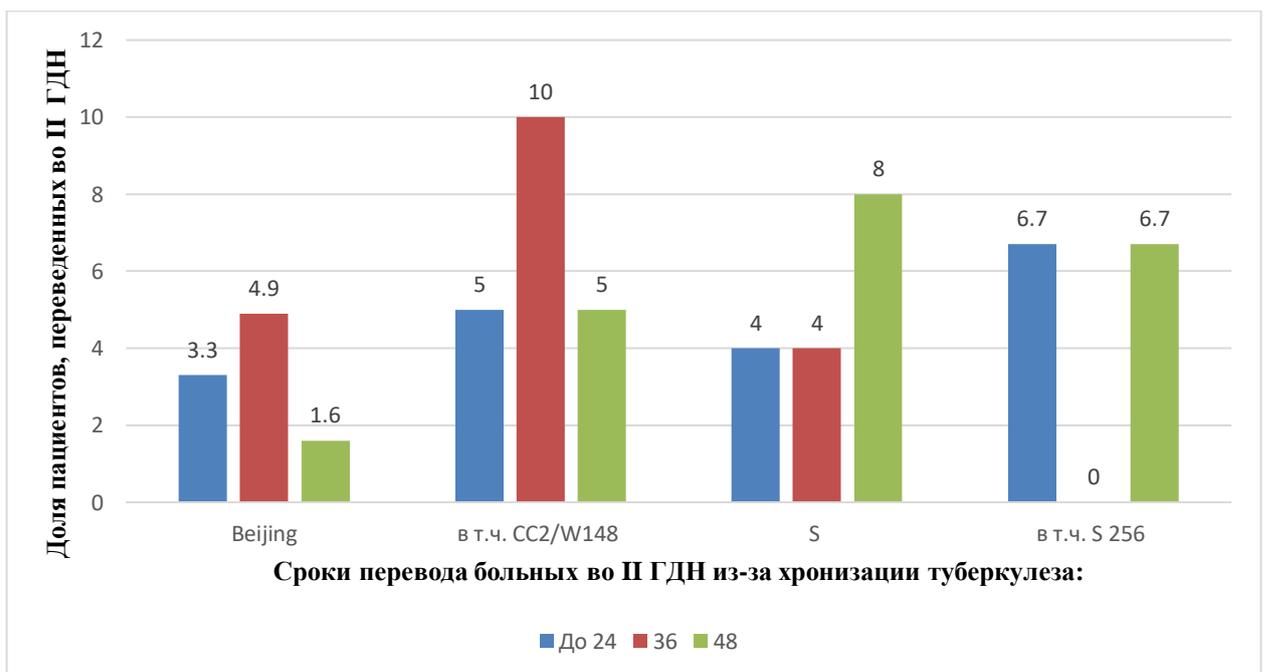


Рисунок 28 – Сроки перевода во II ГДН впервые выявленных больных с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Таблица 36 – Переводы во II ГДН впервые выявленных больных с различными генотипами *M. tuberculosis* (в месяцах, в %)

Генотипы	Всего	Переведены во II ГДН							
		всего		сроки перевода, мес.					
				до 24		36		48	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing	150	12	8,0	4	33,3	6	50,0	2	16,7
<i>в т. ч. CC2/W148</i>	34	4	11,8	1	25,0	2	50,0	1	25,0
S	33	4	12,1	1	25,0	1	25,0	2	50,0
<i>в т. ч. S256</i>	19	2	10,5	1	50,0	0	—	1	50,0

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]) (Таблица 37).

Таблица 37 – Частота неблагоприятных исходов при субтипах Beijing CC2/W148 и S256 (в %).

Генотипы	Всего	Переведены во II ГДН		χ^2	Летальные исходы		χ^2
		n	%				
CC2/W148	34	4	11,8	$\chi^2 = 0,314$, df = 1 $p > 0,05$	10	29,4	$\chi^2 = 13,768$, df = 1 $p < 0,001$
Другие Beijing	116	8	6,9		6	5,2	
S256	19	2	10,5	$\chi^2 = 0,045$, df = 1 $p > 0,05$	2	10,5	$\chi^2 = 0,045$, df = 1 $p > 0,05$
Другие S	14	2	14,3		2	14,3	

РЕЗЮМЕ

Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких в регионе Крайнего Севера при всех генотипах МБТ установлена высокая частота

прекращения бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии – до 81,0 %. Более ранняя негативация мокроты в 2–4 мес. определена при генотипе Haarlem и Uganda. При субтипе CC2/W148 семейства Beijing отмечали более низкую эффективность – 66,6 %. Число больных, у которых наступило прекращение бактериовыделения методом посева, составило 91,7 %, у больных с МБТ генотипом Beijing прекращение бактериовыделения достигнуто в 88,1 %, при его субтипе CC2/W148 – только у 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. При этом у больных с МБТ генотипа S с высокой долей больных с МЛУ/ШЛУ бактериовыделение прекращено у 86,2 %, а при его субтипе S256 – у 82,3 %.

Среди 312 пациентов бактериовыделение продолжалось у 23 (8,3 %) пациентов, в том числе наибольшее число зарегистрировано у больных с туберкулезом легких, вызванным субтипом Beijing CC2/W148, и составило 37,5 %. В группах больных с генотипами Beijing и S отрицательные результаты посевов были получены на более поздних сроках наблюдения. Продолжающееся бактериовыделение методом посева на период наблюдения наиболее часто определено у больных с МБТ субтипов S256 (17,7 %) и CC2/W148 (37,5 %). По критерию «Закрытие полостей распада» среди всех больных отмечали высокую частоту эффективности – 79,9 %. Наилучшие результаты по данному критерию показали больные с МБТ генотипов LAM, Haarlem и Ural. Наименьшее число больных по данному показателю были у пациентов с МБТ субтипа Beijing CC2/W148 (57,2 %). При динамическом обследовании лучевыми методами в первые два месяца положительную динамику в каждом случае показали больные с МБТ генотипа Ural. С замедленной и отдаленной положительной рентгенологической динамикой были пациенты с генотипом Beijing CC2/W148. При изучении сроков лечения установлено, что наиболее длительный курс лечения прошли пациенты с генотипами Beijing и S.

Чаще всего неэффективный курс лечения был у больных с генотипом Beijing (18,7 %), в том числе при субтипе CC2/W148 – 41,2 %, при генотипе S –

24,2 % и его субтипе S256 – 21,0 %. Лучшие результаты по эффективности лечения показали больные, выделяющие МБТ субтипов LAM – 100,0 % и Ural – 90,9 %. При анализе летальности установлено, что при субтипе Beijing CC2/W148 (23,5 %) умерло от туберкулеза в 7,64 раза больше по сравнению с другими субтипами Beijing (5,2 %) и в 5,8 раза больше по сравнению с другими умершими с генотипами Beijing (5,2 %) и S (12,1 %). Через 48 месяцев в III ГДН всего было переведено 262 (83,9 %) больных МБТ(-), из них до 1 года наблюдения больше всего было пациентов с генотипом МБТ Beijing (49,2 %), Ural (55,0 %) и Uganda (66,7 %). При субтипе CC2/W148 генотипа Beijing определено наименьшее число излеченных больных (58,8 %), шансы на излечение были в 4,7 раза ниже, чем при других генотипах (87,05 %).

При изучении данных по клиническому излечению установлено, что все абациллированные лица были переведены в III группу диспансерного наблюдения. Наиболее поздние сроки перевода в данную группу наблюдали у больных с туберкулезом легких, вызванным генотипом S – 3 (12,0 %), в том числе его субтипом S256 – 3 (20,0 %).

Всего во II группу диспансерного наблюдения переведены 16 (6,1 %) больных, 1/4 из которых составили больные с МБТ субтипа CC2/W148 – 4 (20,0 %). Перевод пациентов во II ГДН чаще всего наблюдали при субтипе Beijing CC2/W148 – 9 (26,5 %). При субтипе S256, несмотря на высокую частоту МЛУ и ШЛУ-ТБ, переведены 2 (13,3 %) больных.

ГЛАВА 5 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА *M. TUBERCULOSIS*

5.1 Предикторы неблагоприятного исхода у впервые выявленных больных туберкулезом легких в регионе Крайнего Севера

В исследование были включены данные 312 пациентов, которых наблюдали в течение 48 месяцев с момента установления клинического диагноза.

Для поиска вероятных предикторов наступления исходов туберкулеза легких использовали клиническую базу данных. База данных включала социальные характеристики больных, их анамнестические данные (наличие вредных привычек, пребывание в пенитенциарной системе), а также данные клинической картины заболевания, в том числе первичную симптоматику болезни, клиническую форму туберкулеза, результаты лабораторных и лучевых методов исследования в динамике.

Математическое моделирование взаимосвязей между клиническими исходами и вероятными предикторами проводили с использованием бинарной логистической регрессии.

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 несколько независимых математических моделей (уравнений регрессии), отражающих связи благоприятных и неблагоприятных исходов туберкулеза легких с исследованными демографическими, социальными

и клиническими факторами. Основным критерием оценки связи неблагоприятных исходов с разными уровнями изученных факторов является отношение шансов, вычисленное при помощи бинарной логистической регрессии. Был выбран алгоритм отбора вероятных предикторов с их пошаговым исключением из начального уравнения на основании статистики Вальда. Построенные модели включали константу уравнения. Значимость вклада факторов в развитие неблагоприятных исходов подтверждается величиной статистики Вальда при её критическом значении равном 3,84 (табличное значение распределения Хи-квадрат Пирсона при степени свободы 1 и 95 % доверительной вероятности).

Модель 1. Факторы национальной принадлежности и места жительства больных туберкулезом легких.

Фактор национальной принадлежности включал в себя два уровня – это представители коренных народов Севера и остальных национальностей других регионов, принадлежащие другим этническим группам населения. Фактор места жительства также имел две категории – городское и сельское население региона.

Всего в исследование было включено 312 больных, из них 199 человек коренного населения Севера и 113 других национальностей. Количество городских жителей составило 226 и сельского населения 86 больных соответственно. В результирующей переменной исходов были 56 больных с неблагоприятным исходом и 256 больных с благоприятным исходом.

Точность прогнозирования подтвердилась на 2 шаге уравнения. В конечную был исключён на 2 шаге, как не имеющий статистически значимой связи с исходами лечения (Таблица 38).

Согласно построенной модели, вероятность (отношение шансов) развития неблагоприятного исхода туберкулеза легких в группе больных некоренной национальности в 2,6 раза выше, чем в группе больных коренных национальностей (ОШ 2,58 (95 % ДИ 1,43–4,65), что позволило отнести принадлежность больных к группе населения некоренной национальности к возможным предикторам развития неблагоприятного исхода туберкулеза легких. Вклад фактора национальной принадлежности в развитие неблагоприятных

исходов подтверждается максимальным значением статистики Вальда, равной 10,00.

Таблица 38 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких в зависимости от их национальной принадлежности и места жительства

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг 1 ^а	Городские жители	0,17	0,36	0,22	1	0,633	1,19	0,58	2,44
	Некоренное население	0,91	0,30	8,88	1	0,003	2,50	1,36	4,56
	Константа	-2,05	0,32	38,90	1	0,000	0,12	—	—
Шаг 2 ^а	Некоренное население	0,95	0,30	10,00	1	0,002	2,58	1,43	4,65
	Константа	-1,93	0,21	81,73	1	0,000	0,14	—	—

Примечания: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов.

Модель 2. Фактор пребывания пациентов в пенитенциарной системе и наличия контакта с больным туберкулезом в ней среди больных туберкулезом легких.

Из числа социальных факторов, способствующих неблагоприятному исходу, определен статистически значимый фактор – пребывание пациента в пенитенциарной системе (ПС) (Таблица 39). Из 312 пациентов в ПС ранее находились 36 (11,5%), в том числе имели установленный контакт с больным туберкулезом в местах лишения свободы 10 (27,8 %) пациентов. В результате изучения исходов выяснилось, что среди этих 10 пациентов неблагоприятный исход был установлен у 8. Максимальная точность уравнения достигнута на 1 шаге и в модель включено пребывание пациента в ПС.

Согласно построенной модели, вероятность развития неблагоприятного исхода в группе больных с туберкулезом легких, находившихся в ПС и имевших там контакты с больными туберкулезом, в 21,7 раза выше, чем в группе

пациентов, не находившихся ранее в ПС (ОШ 21,67 (95 % ДИ 4,45–105,57)). Вклад данного фактора в развитие неблагоприятных исходов подтвержден уровнем $p = 0,000$.

Таблица 39 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких в зависимости от пребывания пациентов в пенитенциарной системе с наличием контакта с больными туберкулезом

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг 1 ^а	Не был в ПС	—	—	14,55	2	0,001	—	—	—
	Ранее находились в ПС	0,25	0,52	0,23	1	0,627	1,29	0,46	3,60
	Был тубконтакт в ПС	3,06	0,80	14,50	1	0,000	21,67	4,45	105,57
	Константа	-1,69	0,16	103,65	1	0,000	0,18	—	—
Примечание: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов.									

Модель 3. Фактор неприверженности пациентов к лечению среди больных туберкулезом легких.

Не приверженных к лечению пациентов было всего 12 (3,8 %). В результате изучения исходов определено, что среди этих пациентов неблагоприятный исход установлен у 10 (17,9 %) из 56 всех пациентов с данным исходом. Точность уравнения достигнута на 1 шаге, и данный фактор включен в модель.

В данной модели вероятность развития неблагоприятного исхода в группе не приверженных к лечению больных в 55,4 раза выше, чем в группе пациентов, которые были привержены к лечению (ОШ 55,43 (95 % ДИ 6,96–443,48)). Вклад данного фактора в неблагоприятный исход подтверждается максимальным значением статистики Вальда, которое составило 14,32 (Таблица 40).

Таблица 40 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких в зависимости от приверженности их к лечению

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг 1 ^а	Не привержены к лечению	4,01	1,06	14,32	1	0,000	55,43	6,92	443,48
	Константа	-1,71	0,16	114,30	1	0,000	0,18	—	—
Примечание: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов.									

По клиническим данным были отобраны статистически значимые факторы, такие как острое начало болезни, интоксикационный и бронхолегочный синдромы при поступлении.

Модель 4. Фактор наличия интоксикационного синдрома у больных туберкулезом легких.

У 114 пациентов имелся умеренный интоксикационный синдром, у 194 отсутствовал данный синдром, у 4 были признаки выраженной интоксикации. При выраженном интоксикационном синдроме развитие неблагоприятного исхода туберкулеза легких в 7,8 раза выше, чем в группе больных без интоксикации и с умеренной выраженностью данного синдрома (ОШ 7,81 (95 % ДИ 1,04–58,32), (значение статистики Вальда – 4,02) (Таблица 41).

Таблица 41 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких в зависимости от выраженности интоксикационного синдрома

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг 1 ^а	Без перемен	—	—	15,19	2	0,001	—	—	—
	Умеренные	1,11	0,30	13,13	1	0,000	3,05	1,66	5,57
	Выраженные	2,05	1,02	4,02	1	0,045	7,81	1,04	58,32
	Константа	-2,05	0,22	82,48	1	0,000	0,12	—	—

Примечание: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов.

Модель 5. Фактор наличия бронхолегочного синдрома у больных туберкулезом легких.

У 168 пациентов при поступлении имелся бронхолегочный синдром (БЛС), у 143 данный синдром отсутствовал. При наличии БЛС вероятность развития неблагоприятного исхода туберкулеза легких в 3,33 раза выше, чем в группе больных без БЛС в начале болезни (ОШ 3,33 (95 % ДИ 1,70–6,50), величина статистики Вальда – 12,45) (Таблица 42).

Таблица 42 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия бронхолегочного синдрома

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг 1 ^а	БЛС	1,20	0,34	12,45	1	0,000	3,33	1,70	6,50
	Константа	-2,30	0,29	62,65	1	0,000	0,10	—	—

Примечание: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов.

Модель 6. Факторы, повышающие вероятность неблагоприятных исходов у

больных туберкулезом легких, связанные с изменениями общего анализа крови при поступлении (ОАК).

К числу факторов, повышающих вероятность неблагоприятных исходов, относятся следующие показатели общего анализа крови при поступлении больных туберкулезом легких в стационар: увеличение СОЭ, лейкоцитоз и повышение палочкоядерных нейтрофилов (Таблица 43).

Всего из 312 больных увеличение СОЭ наблюдалось у 213, лейкоцитоз у 69 и увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов у 28 пациентов.

Согласно построенной модели, вероятность развития неблагоприятного исхода туберкулеза легких в группе больных с повышением лейкоцитов в ОАК в 2,34 раза выше, чем в группе больных без лейкоцитоза (ОШ 2,34 (95 % ДИ 1,25–4,40), величина статистики Вальда 7,06). Вероятность развития неблагоприятного исхода туберкулеза легких в группе больных с палочкоядерным сдвигом в ОАК в 2,5 раза выше, чем у пациентов без повышения палочкоядерных нейтрофилов (ОШ 2,52 (95 % ДИ 1,25–4,40), величина статистики Вальда 5,68). Вероятность развития неблагоприятного исхода туберкулеза легких в группе больных с повышенной СОЭ в ОАК в 3,3 раза выше, чем в группе больных без увеличения СОЭ (ОШ 3,30 (95 % ДИ 1,50–7,29). Вклад фактора в неблагоприятный исход подтверждается величиной статистики Вальда, равной 8,79.

Таблица 43 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких при поступлении в зависимости от показателей общего анализа крови

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг 1 ^а	Ускорение СОЭ	1,19	0,40	8,79	1	0,003	3,30	1,50	7,29
	Константа	-2,43	0,36	43,47	1	0,000	0,08	—	—
Шаг 1 ^а	Лейкоцитоз	0,85	0,32	7,06	1	0,008	2,34	1,25	4,40
	Константа	-1,74	0,18	93,83	1	0,000	0,17	—	—
Шаг 1 ^а	Палочкоядерный нейтрофилез	0,92	0,38	5,68	1	0,017	2,52	1,17	5,38
	Константа	-1,65	0,16	101,63	1	0,000	0,19	—	—

Примечание: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов.

Модель 7. Фактор повышения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) у больных туберкулезом легких при поступлении в стационар.

При определении лейкоцитарного индекса интоксикации у 26 чел. данный индекс был меньше 0,3 у. е., у 195 чел. от 0,3 до 1,5 у. е. и у 91 чел. выше 1,5 у. е.

Вероятность развития неблагоприятного исхода туберкулеза легких в группе больных с ЛИИ более 1,5 у. е. в 10,54 раза выше, чем в группе больных с ЛИИ меньше 0,3 у. е. (ОШ 10,54 (95 % ДИ 1,35–81,82)). Значимость вклада фактора высокого ЛИИ в развитие неблагоприятных исходов подтверждается величиной статистики Вальда, равной 5,07 (Таблица 44).

Таблица 44 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких при поступлении в стационар по показателям ЛИИ

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг 1 ^а	ЛИИ < 0,3	—	—	12,21	2	0,002	—	—	—
	ЛИИ 0,3–1,5	1,43	1,04	1,89	1	0,168	4,19	0,54	32,18
	ЛИИ > 1,5	2,35	1,04	5,07	1	0,024	10,54	1,35	81,82
	Константа	–3,21	1,02	9,96	1	0,002	0,04	—	—
Примечание: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов.									

Модель 8. Фактор значимых генотипов МБТ у больных туберкулезом легких.

Были определены генотипы *M. tuberculosis*, для которых установлена наиболее низкая эффективность лечения. Данные генотипы объединены в одну группу и обозначены как «значимые генотипы». В эту группу вошли всего 39 больных с генотипами МБТ Beijing (в том числе субтип Beijing CC2/W148) – 31 и S (в том числе субтип S256) – 8 пациентов против 17 таких же исходов в группе «незначимые генотипы». Вероятность развития неблагоприятного исхода в группе со «значимыми генотипами» в 2,1 раза выше, чем в группе пациентов с остальными генотипами МБТ (ОШ 2,10 (95 % ДИ 1,03–4,27)). Вклад фактора «Значимые генотипы» подтверждается максимальной величиной статистики Вальда – 4,24 (Таблица 45).

Таблица 45 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа МБТ

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг	«Значимые генотипы»	0,74	0,36	4,24	1	0,039	2,10	1,03	4,27
1 ^а	Константа	-2,06	0,32	41,76	1	0,000	0,12	—	—

Примечание: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов, «Значимые генотипы» МБТ Beijing (в том числе субтип Beijing CC2/W148) и S (в том числе субтип S256).

Модель 9. Фактор скорости роста МБТ на плотных питательных средах у больных туберкулезом легких.

Неблагоприятный исход был установлен среди пациентов, у которых был быстрый рост МБТ (менее 1 мес.) на плотных питательных средах – 42 больных и со скоростью роста колоний МБТ в течение 1–2 месяцев – 54 больных. Точность уравнения подтвердилась на 1 шаге и в модель включен фактор роста МБТ менее 1 месяца и от 1 до 2 месяцев.

Вероятность развития неблагоприятного исхода в группе больных с туберкулезом легких, у которых был отмечен быстрый рост МБТ в течение первого месяца и до двух месяцев – в 2,7 (ОШ 2,70 95 % ДИ 1,23–5,94) и в 2,85 раза выше (ОШ 2,85 95 % ДИ 1,39–5,82), соответственно, чем в группе пациентов, у которых скорость роста МБТ была более 2 месяцев. Вклад фактора быстрого роста МБТ менее 2 месяцев в развитие неблагоприятных исходов подтверждается максимальной величиной статистики Вальда, равной 6,17 и 8,25 соответственно (Таблица 46).

Таблица 46 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких в зависимости от скорости роста МБТ на плотных питательных средах

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг 1 ^а	До 1 месяцев	0,99	0,40	6,17	1	0,013	2,70	1,23	5,94
	1–2 месяца	1,04	0,36	8,25	1	0,004	2,85	1,39	5,82
	Более 2 месяцев	0,12	0,79	0,02	1	0,879	1,12	0,23	5,32
	Константа	–1,91	0,21	82,84	1	0,000	0,14	—	—
Примечание: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов.									

Модель 10. Фактор множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ больных туберкулезом легких.

Выявлена связь МЛУ/ШЛУ возбудителя туберкулеза с развитием неблагоприятных исходов (со случаями рецидива, перевода во II ГДН и летальными исходами), которые возникли у 24 больных туберкулезом легких. Вероятность неблагоприятного исхода в 3 раза выше у больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ, чем в группе пациентов туберкулезом легких без МЛУ и ШЛУ (ОШ 3,01 (95 % ДИ 1,63–5,55)). Вклад данного фактора наличия у пациента МЛУ и ШЛУ ТБ в развитие неблагоприятных исходов туберкулеза легких подтверждена максимальной величиной статистики Вальда, равной 12,5 (Таблица 47).

Таблица 47 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг	МЛУ и ШЛУ	1,10	0,31	12,50	1	0,000	3,01	1,63	5,55
1а	Константа	-1,85	0,19	95,47	1	0,000	0,15	—	—
Примечание: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов.									

Модель 11. Фактор наличия полости распада при поступлении в стационар больных туберкулезом легких

У 190 (60,9 %) из 312 пациентов в легких рентгенологически выявлены полости распада. Вероятность развития неблагоприятного исхода туберкулеза легких в данной группе больных в 3 раза выше, чем в группе больных без деструктивных изменений в легких (ОШ 2,98 (95 % ДИ 1,47–6,03), значение статистики Вальда – 9,26) (Таблица 48).

Таблица 48 – Оценка вероятности развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия полости распада при поступлении в стационар

Алгоритм отбора предикторов		В	Стд. ош	Вальд	ст. св.	р	ОШ	95 % ДИ ОШ	
								нижняя	верхняя
Шаг	Наличие полости распада	1,09	0,35	9,26	1	0,002	2,98	1,47	6,03
1а	Константа	-2,28	0,31	52,09	1	0,000	0,10	—	—
Примечание: ^а – шаги построения уравнения; В – коэффициенты уравнения; Стд. ош – стандартная ошибка; Вальд – статистика Вальда; р – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов.									

Вне моделей оценка социального положения больных показала, что неблагоприятный исход чаще наступает у безработных пациентов – у 36 из 130 (27,7 %), чем у работающих пациентов (11 из 182 – 6 %) ($p = 0,005$, χ^2). Неблагоприятный исход также связан с наличием патологических зависимостей. У 28 пациентов из 56 неблагоприятным исходом (50 %) имелась алкогольная зависимость, 70 человек страдали алкоголизмом из 256 пациентов с благоприятным исходом (27,3 %) ($\chi^2 = 10,948$; $p < 0,001$). У 43 из 56 пациентов с неблагоприятными исходами (76,8 %) и у 152 из 256 человек с благоприятным исходом (59,4 %) имелась никотиновая зависимость, ($\chi^2 = 5,943$; $p = 0,015$).

Методы диагностики туберкулеза также имеют прогностическое значение и включают следующие категории:

- 1) выявление по результатам ФЛГ – обследования;
- 2) активное выявление в ПТД при установлении контакта с туберкулезным больным;
- 3) выявление в общей лечебной сети при обращении пациента по поводу других заболеваний;
- 4) выявление туберкулеза органов дыхания по обращаемости, при наличии у пациента бронхолегочного или интоксикационного синдромов.

Неблагоприятный исход чаще наступал у пациентов, которые были выявлены при обращении в лечебно-профилактические учреждения с различными жалобами, указывающими на возможное наличие туберкулеза, что говорит о том, что основная причина неблагоприятного исхода – это позднее обращение пациента за медицинской помощью. Зарегистрировано 40 (71,4 %) из 56 больных с неблагоприятным исходом, у которых туберкулез легких диагностирован при обращении с жалобами, и 111 (43,4 %) пациентов из 256 с жалобами среди излеченных ($\chi^2 = 14,496$; $p < 0,001$).

5.2 Построение прогностической модели исходов у впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от *M. tuberculosis*

Методом бинарной логистической регрессии была 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. Число наблюдений составило 312. Наблюдаемая зависимость описывается 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).

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемым при включении предикторов, по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 39,7 %.

Шансы наличия генотипа Beijing или S были выше у лиц в возрасте от 18 до 40 лет в 4,97 раза, у мужчин в 1,98 раза, при наличии лейкоцитоза в ОАК при поступлении в 5,59 раза, при наличии МЛУ или ШЛУ в 15,13 раза (Таблица 49, Рисунок 29).

Таблица 49 – Характеристика связи предикторов модели с шансами выявления генотипа Beijing или S

Предикторы	Грубое отношение шансов (crude odds ratio)		Скорректированное отношение шансов (adjusted odds ratio)	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
Возрастная группа: от 18 до 40 лет	3,518; 2,155–5,743	< 0,001*	4,972; 2,729–9,061	< 0,001*
Пол: мужской	1,638; 1,014–2,646	0,044*	1,981; 1,104–3,554	0,022*
Лейкоцитоз при поступлении (ОАК): Наличие лейкоцитоза	4,977; 2,492–9,944	< 0,001*	5,585; 2,565–12,158	< 0,001*
МЛУ/ШЛУ: Наличие МЛУ или ШЛУ	10,306; 4,545–23,359	< 0,001*	15,127; 6,117–37,412	< 0,001*
Примечания: 1. p – достигнутый уровень значимости; 2. * – влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05).				

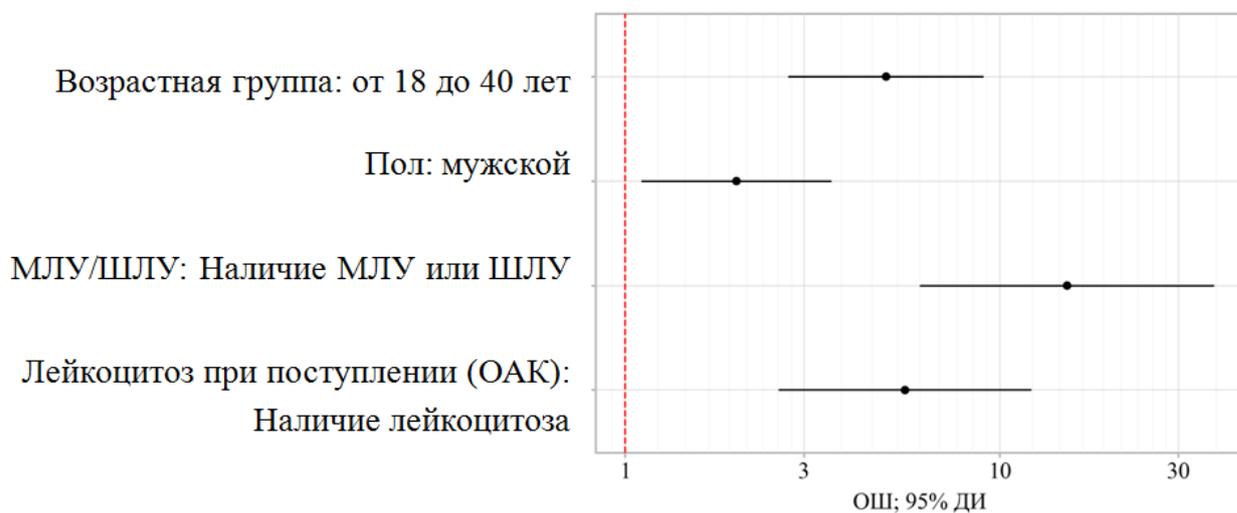


Рисунок 29 – Оценка отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов наличия генотипов Beijing или S

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с

помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 30). Оценка вероятности P является статистически значимым предиктором наличия генотипа Beijing или S ($AUC = 0,820$; 95 % ДИ: $0,775-0,866$, $p < 0,001$).

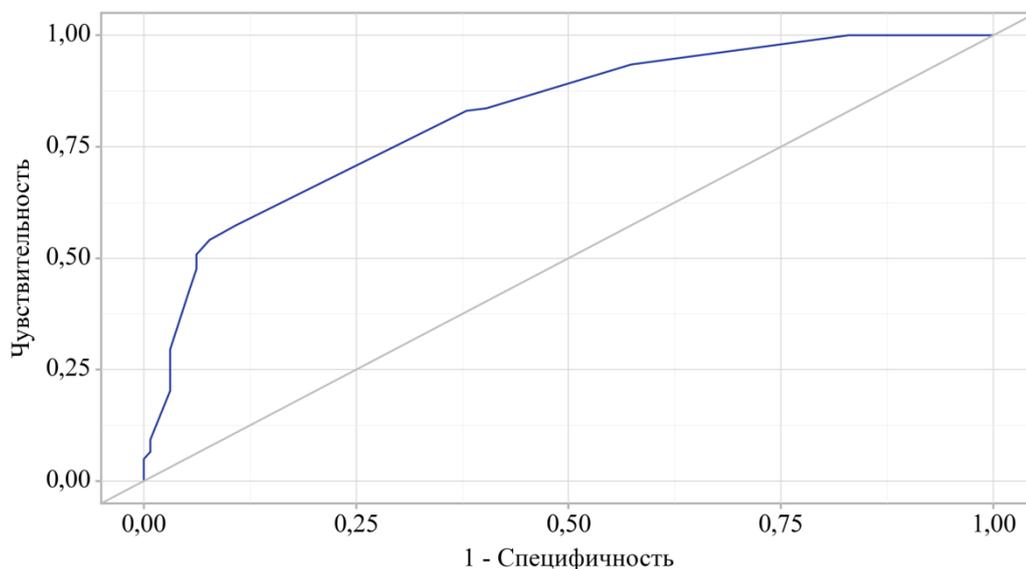


Рисунок 30 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании наличия генотипа Beijing или S

В качестве порогового значения оценок вероятности P выбрано значение 0,586. Наличие генотипа Beijing или S прогнозировалось при значении оценок вероятности P выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 83,1 и 62 % соответственно (Рисунок 31, Таблица 50).

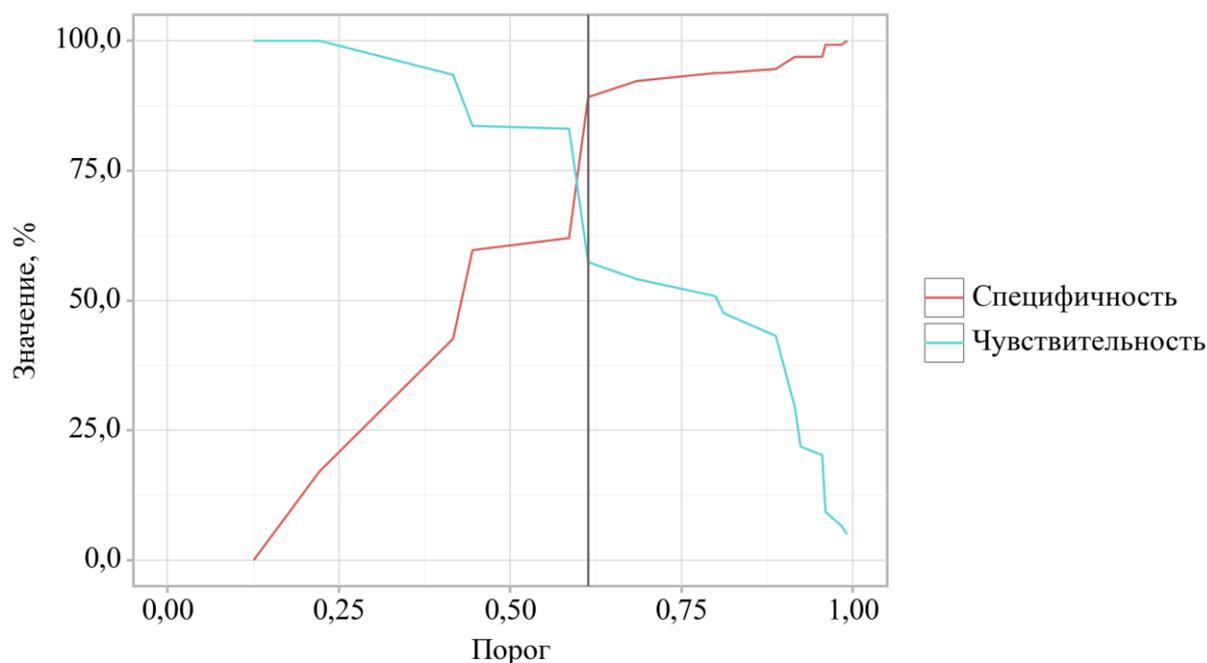


Рисунок 31 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности наличия генотипа Beijing или S

Таблица 50 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности наличия генотипа Beijing или S

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,799	50,8	93,8	89,1	65,6
0,685	54,1	92,2	87,5	66,8
0,614	57,4	89,1	84,1	67,7
0,586	83,1	62,0	68,6	78,5
0,445	83,6	59,7	67,5	78,5

С использованием данного уравнения логистической регрессии был создан электронный калькулятор прогнозирования наличия у пациента клинически значимых генотипов Beijing или S (в виде Таблицы Excel). Лечащему врачу после проведения первичного врачебного осмотра пациента и получения информации о его возрасте (количестве лет), поле (мужской или женский), наличии лейкоцитоза

в общем анализе крови и сведений о МЛУ или ШЛУ МБТ следует внести эти данные в Таблицу. 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. На Рисунке 32 представлен пример: у мужчины до 40 лет с лейкоцитозом в общем анализе крови при поступлении и с МЛУ или ШЛУ МБТ выявлена высокая вероятность наличия генотипа Beijing или S в 99,2 %.

Фактор риска	Наличие у пациента		Оценка
Возраст пациента	До 40 лет	40 и старше	1
Пол пациента	Мужской	Женский	1
Лейкоцитоз в общем анализе крови при поступлении	ДА	НЕТ	1
Наличие МЛУ или ШЛУ	ДА	НЕТ	1
Вероятность иметь генотип МБТ Beijing, в том числе субтип Beijing CC2/W148 или S, в том числе субтип S256, %	99,2		<input type="checkbox"/> Высокая вероятность

Очистить данные

Рисунок 32 – Пример расчета вероятности наличия генотипа Beijing или S с использованием разработанного электронного калькулятора

Недостатком данной модели может служить малое количество учитываемых ею признаков и низкое значение пороговой оценки вероятности P . Однако мы предлагаем использовать данную модель, чтобы заподозрить с высокой вероятностью наличие «значимых генотипов» или их полное отсутствие.

Далее методом бинарной логистической регрессии была разработана 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).

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемым при включении предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 33,6 %.

Шансы благоприятного исхода туберкулеза легких увеличивались при отсутствии «значимых генотипов» в 4,8 раза, при отсутствии распада до начала лечения в 5,1 раза, при отсутствии синдрома алкогольной зависимости в 4,5 раза, при отсутствии множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в 4,5 раза (Таблица 51, Рисунок 33).

Таблица 51 – Характеристика связи предикторов модели с шансами благоприятного исхода туберкулеза легких

Предикторы	Грубое отношение шансов (crude odds ratio)		Скорректированное отношение шансов (adjusted odds ratio)	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
Наличие «значимого генотипа»	0,128; 0,030–0,546	0,005	0,211; 0,045–0,993	0,049
Наличие полости распада	0,205; 0,070–0,600	0,004	0,195; 0,063–0,608	0,005
Наличие синдрома алкогольной зависимости	0,199; 0,092–0,431	< 0,001	0,220; 0,094–0,514	< 0,001
МЛУ/ШЛУ ТБ	0,125; 0,057–0,275	< 0,001	0,223; 0,093–0,533	0,001

Примечание: p – достигнутый уровень значимости.



Рисунок 33 – Оценка отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов благоприятного исхода туберкулеза легких

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 34). Площадь под кривой (AUC) составила 0,85 (95 % ДИ 0,80–0,91, $p < 0,001$). Качество модели оценивается как «хорошее».

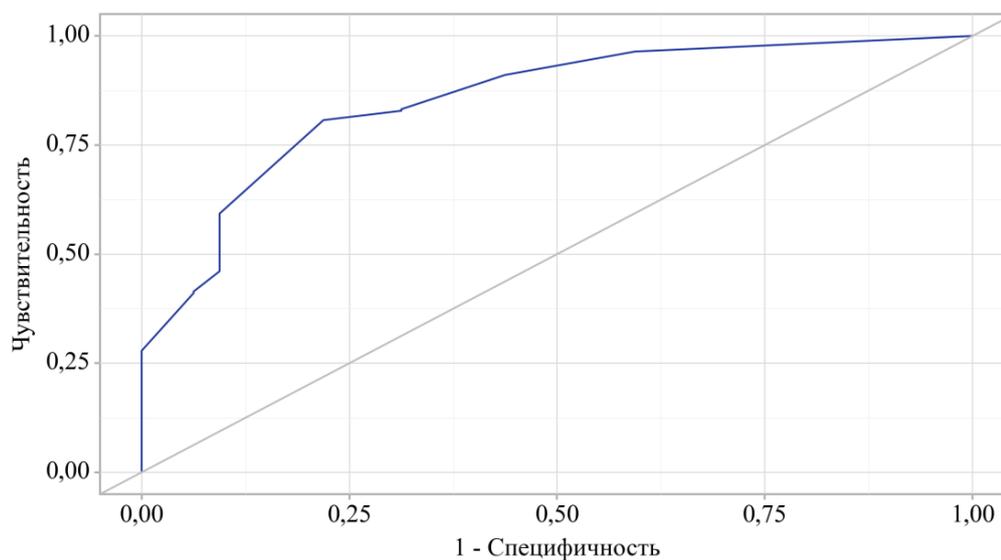


Рисунок 34 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании наступления благоприятного исхода туберкулеза легких

Как показано в Таблице 52, пороговое значение оценок вероятности P в точке отсечения (cut-off), которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,943. Благоприятный исход туберкулеза легких прогнозировался при значении P , равном или превышающем данную величину. Чувствительность и специфичность разработанной прогностической модели составили 80,7 % и 78,1 % соответственно. Таким образом, с использованием вышеуказанных предикторов можно корректно прогнозировать благоприятный исход туберкулеза легких в 79,4 % случаев.

Таблица 52 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности P наступления благоприятного исхода туберкулеза легких

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,949	52,1	90,6	84,8	65,4
0,946	52,5	90,6	84,8	65,6
0,945	59,3	90,6	86,3	69,0
0,943	80,7	78,1	78,7	80,2
0,806	82,9	68,8	72,6	80,0
0,794	83,2	68,8	72,7	80,4
0,787	91,1	56,2	67,5	86,3

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 стандартного противотуберкулезного лечения. Лечащий врач вводит необходимые данные пациента до начала химиотерапии и получает рассчитанную вероятность наступления благоприятного исхода туберкулеза легких. Кроме того, был написан код в формате HTML/JavaScript, который позволяет встроить калькулятор на любую web-страницу. По результатам расчета возможно определить следующие вероятности благоприятного исхода туберкулеза легких: если полученное значение $\geq 94,3$ – это высокая вероятность благоприятного исхода, ≥ 90 – умеренно-высокая вероятность (относительно благоприятный прогноз), ≥ 85 – умеренно низкая вероятность (сомнительный прогноз), < 85 – отсутствие вероятности (неблагоприятный прогноз). Как показано на Рисунке 35, на примере пациента с туберкулезом легких с полостью распада, вызванного генотипом МБТ Beijing W148, и наличием МЛУ и ШЛУ возбудителя при вводе признаков определена вероятность благоприятного исхода. В данном случае электронный калькулятор рассчитал низкую вероятность (78,7 %) благоприятного исхода туберкулеза легких и лечащему врачу следует рассмотреть другие схемы и/или дополнительные методы лечения для пациента.

Фактор риска	Наличие у пациента		Оценка
Генотипы МБТ: Beijing, в том числе субтип Beijing CC2/W148; S, в том числе субтип S256	ДА	НЕТ	1
Наличие полости распада	ДА	НЕТ	1
Синдром алкогольной зависимости	ДА	НЕТ	0
МЛУ/ШЛУ	ДА	НЕТ	1
Вероятность благоприятного исхода ТОД, %	78,7	<input type="checkbox"/> Низкая вероятность	

Очистить данные

Рисунок 35 – Пример расчета вероятности благоприятного исхода у пациента с туберкулезом легких с использованием электронного калькулятора прогнозирования исходов впервые выявленного туберкулеза легких

РЕЗЮМЕ

Из всех возможных факторов, определяющих развитие неблагоприятного исхода туберкулеза органов дыхания с различными генотипами *M. tuberculosis* у пациентов, находившихся на стационарном лечении, выделены следующие факторы, распределенные по анамнестическим данным и методам различных исследований:

Социальные факторы: национальность, пребывание пациента в пенитенциарной системе и отсутствие приверженности к лечению.

Клинические данные при поступлении: наличие интоксикационного и бронхолегочного синдромов.

Лабораторные данные при поступлении: увеличенное СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, увеличение ЛИИ выше 1,5 усл. ед.

Бактериологические данные: возбудителем туберкулеза легких являлись

клинически значимые и эндемичные генотипы Beijing и S, быстрый рост МБТ на питательных средах и наличие МЛУ/ШЛУ ТБ.

Лучевые данные: наличие полости распада в легких до начала курса химиотерапии.

По статистическим данным вне моделей неблагоприятный исход заболевания чаще встречался у безработных пациентов, имеющих патологические зависимости, и методом выявления туберкулеза легких было обращение пациента в лечебное учреждение с различными жалобами.

Разработанные математические модели позволили выделить совокупность объективных предикторов, влияющих на вероятность наличия «значимых генотипов» и наступления благоприятного исхода туберкулеза органов дыхания. Данные математические модели дают возможность рассчитывать индивидуально для каждого пациента прогноз наличия таких генотипов как Beijing и S и вероятности благоприятного исхода заболевания.

Предлагаемые калькуляторы: а) для прогнозирования вероятности обнаружения клинически значимых генотипов МБТ Beijing и S; б) для прогнозирования исходов впервые выявленного туберкулеза легких на фоне стандартного противотуберкулезного лечения 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 (хирургических, коллапсотерапевтических и иных) методов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации продолжается дальнейшее снижение заболеваемости туберкулезом. Несмотря на то, что ВОЗ исключила Россию из списка стран с высоким бременем туберкулеза, страна остается в списке стран с высоким бременем по показателям туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Особую настороженность вызывает заболеваемость туберкулезом с МЛУ и ШЛУ среди впервые выявленных больных. В Республике Саха (Якутия) отмечается снижение заболеваемости, но во время пандемии COVID – 19 возросла смертность от туберкулеза. Известно, что ведение больных МЛУ ТБ представляет определенные трудности в диагностике, переносимости химиотерапии и эффективности лечения. По мнению ряда авторов, широкое распространение МЛУ и ШЛУ ТБ, низкая эффективность лечения связаны с генотипом Beijing *M. tuberculosis*, который относится к наиболее агрессивным биологическим вариантам возбудителя туберкулеза, способным к пандемическому распространению, обладающим высокой вирулентностью и патогенностью.

Изучение особенностей клинического течения, исходов химиотерапии и определение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких будет способствовать своевременному прогнозированию исходов химиотерапии в зависимости от различных предикторов, в том числе генотипов *M. tuberculosis*. Решение проблемы возможно с помощью разработки математических моделей, которые позволят выделить совокупность предикторов, влияющих на вероятность наличия эндемичных генотипов МБТ и прогнозирования наступления различных исходов заболевания.

Целью исследования явилась разработка прогностической модели определения эффективности лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе изучения особенностей клинического течения и исходов химиотерапии при наиболее значимых генотипах *M. tuberculosis*.

В соответствии с поставленной целью были определены задачи:

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*.

Для определения взаимосвязи эпидемиологических генотипов *M. tuberculosis* с клиническим течением туберкулеза легких и оценки эффективности химиотерапии в Республике Саха (Якутия) в исследование были включены 312 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, проходивших стационарное лечение в ГБУ РС(Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Определение генотипов МБТ, выделенных из биоматериалов пациентов, проводилось в ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» (г. Иркутск) методом MIRU-VNTR генотипирования по 24 локусам. Возраст пациентов в группах наблюдения варьировал от 18 до 75 лет, мужчин 211 (67,6 %), женщин 101 (32,4 %). Пациенты были распределены по группам в соответствии с преобладающими генотипами *M. tuberculosis*. Оценена клиническая картина заболевания с описанием начала заболевания, наличия жалоб, тяжести состояния при поступлении, клинической формы туберкулеза, изменений в общем анализе крови, обильности бактериовыделения, наличия деструкции в легочной ткани и распространённости туберкулезного процесса в легких. Бактериологическое исследование мокроты пациентов на МБТ проводили методами люминесцентной

микроскопии, посева на жидкие и плотные питательные среды с определением лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам с описанием сроков роста МБТ и оценкой количества колониеобразующих единиц. Лучевое исследование органов грудной клетки проводили при поступлении в стационар и далее в динамике с описанием полостей распада, локализации и распространенности изменений в легких.

Первой задачей было изучение разнообразия и распространенности генотипов *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Республике Саха (Якутия).

При проведении генотипического исследования методом MIRU-VNTR генотипирования по 24 локусам среди 312 впервые выявленных больных установлено, что почти в половине случаев определен генотип Beijing – 150 (48,0 %), вторым по частоте встречался генотип T – 42 (13,5 %) и эндемичным генотипом для региона Крайнего Севера определен генотип S – 33 (10,6 %). Почти с одинаковой частотой встречались генотипы Ural – 22 (7,1 %), Haarlem – 23 (7,4 %) и LAM – 22 (7,1 %).

Пациенты были разделены на группы, согласно генотипам МБТ, всего 10 групп, из которых 2 генотипа являются эндемичными для Республики Саха (Якутия) – Beijing с субтипом CC2/W148 и S с субтипом S256.

Второй задачей было изучение медико-социальной характеристики у впервые выявленных больных туберкулезом легких, выделяющих различные генотипы *M. tuberculosis*.

При оценке этнического состава во всех группах генотипов несколько преобладало коренное население. Представители коренных малочисленных народов Севера встречались в единичных случаях во всех основных группах генотипов. 63,8 % исследуемых были коренными жителями Республики Саха (Якутия), при этом больше половины (52,9 %) некоренных жителей были при субтипе CC2/W148 генотипа Beijing, а при генотипе S якуты и коренные малочисленные народы Севера составили 75,8 %. По распространённости по республике в Центральной зоне и в г. Якутске были зарегистрированы все

10 семейств генотипов. В отличие от других генотипов МБТ семейство Beijing наблюдалось во всех зонах Якутии. В социальной структуре около половины пациентов являлись неработающими трудоспособного возраста (41,7 %). Среди пациентов наиболее распространенными вредными привычками были табакокурение (62,5 %), злоупотребление алкоголем (31,4 %). Наибольшее количество пациентов, находившихся ранее в пенитенциарной системе, выделяли МБТ генотипа Beijing (12,0 %), S (12,1 %) и Ural (13,6 %).

Третьей задачей исследования было определение особенностей клинического течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных при различных генотипах *M. tuberculosis*.

При поступлении на лечение с жалобами были 151 (48,4 %) пациент, наиболее частые жалобы (на повышение температуры тела, общую слабость и снижение массы тела) были у больных туберкулезом, вызванным генотипом Beijing. Оценка тяжести состояния при поступлении показала, что тяжелое состояние было чаще у пациентов с генотипами T (16,7 %) и Beijing (9,3 %).

Симптомы интоксикации при первичном осмотре пациентов одинаково часто встречали у пациентов с разными генотипами МБТ, но наиболее часто их наблюдали при генотипах Beijing (48,7 %) и T (42,8 %), выраженные симптомы интоксикации встречали только при генотипе Beijing. Тяжелую бактериальную интоксикацию по данным расчета ЛИИ чаще определяли при генотипах Beijing (34,7 %), T (40,5 %) и Uganda (33,4 %). Бронхолегочный синдром в 50 % и более отмечен в генотипах Beijing – 57,3 %, T – 66,7 %, LAM – 50,0 % и Ural – 50,0 %.

В первичном общем анализе крови увеличение СОЭ наблюдали во всех группах с разными генотипами МБТ. Лейкоцитоз в ОАК при поступлении был у 22,1 % пациентов, чаще – при генотипе Beijing (35,3 %).

При изучении бактериовыделения методом посева обильный рост установлен при генотипе S (9,1 %) и LAM (9,0 %). Умеренное (2+) бактериовыделение чаще наблюдали в семействах Beijing и S, при этом данные генотипы показали наиболее быстрый рост в питательных средах.

В общей структуре заболеваемости туберкулезом чаще всего

диагностирована инфильтративная форма – 60 %. Казеозная пневмония выявлена при трех генотипах в семействах Beijing, S и T.

У больных, выделяющих МБТ, наибольшее количество случаев туберкулеза органов дыхания с деструктивными изменениями наблюдали в группе генотипа S (72,7 %), чаще с единичными полостями распада (75,0 %) размерами не более 1 см. У пациентов с МБТ генотипа Beijing полости распада в легочной ткани были в 62 % случаев, при этом преобладали единичные (62,4 %) полости распада размерами от 2–4 см (51,7 %).

При распределении генотипа Beijing среди своего семейства определены следующие 3 основных субтипа: Beijing 16 – 42,7 %, Beijing – 24,0 % и CC2/W148 – 22,7 %. При изучении клинической картины течения заболевания у пациентов, выделявших МБТ субтипа CC2/W148, определено тяжелое течение заболевания: высокий уровень СОЭ (70,6 %), повышение уровня лейкоцитов (38,2 %), повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов (17,7 %), лейкоцитарный индекс интоксикации выше $> 1,5$ (32,3 %), наличие симптомов интоксикации (55,9 %), тяжелое состояние при поступлении (20,6 %).

Вторым генотипом, наиболее часто встречающимся в регионе Крайнего Севера, является семейство S (10,6 %), которое наблюдали в 33 случаях. Особый интерес представил субтип S256, который по данным А. А. Вязовой и соавт. (2020) крайне редко встречается в России, однако у обследованных нами пациентов был определен в большинстве случаев, из 33 – в 19 случаях (57,6 %). Помимо данного субтипа определены следующие субтипы: S178 – 1 (3,0 %), S219 – 2 (6,1 %), S-like – 7 (21,2 %) и S – 4 (12,1 %). При изучении клинической картины туберкулеза легких у пациентов с субтипом S256 установлено, что тяжелая степень тяжести при поступлении была у двух пациентов (10,5 %), бронхолегочный синдром – у 12 пациентов (63,1 %). Лейкоцитарный индекс интоксикации был высоким у 5 пациентов (26,3 %) с субтипом S256. По данным ОАК при поступлении в стационар лейкоцитоз определен при субтипе S256 у троих пациентов (15,8 %). При изучении лекарственной чувствительности у значительного числа пациентов в 60,6 % случаев определена множественная

лекарственная устойчивость, полирезистентность – у 7 пациентов (21,2 %), широкая лекарственная устойчивость – у трех пациентов (9,1 %). При этом широкая лекарственная устойчивость определена у двух пациентов с субтипом S256 (9,1 %) и у одного – при субтипе S-like (14,3 %).

Четвертая задача исследования – изучение лекарственной устойчивости возбудителя у впервые выявленных больных при различных генотипах *M. tuberculosis*.

При определении лекарственной чувствительности установлено, что сохраняемая чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам во всех случаях наблюдалась у пациентов с МБТ генотипа Haarlem. Монорезистентность чаще всего определена у МБТ генотипа T (7,1 %), полирезистентность при генотипах S – 21,2 % и Ural – 36,4 %. С высокой частотой МЛУ встречали при эндемичном генотипе S (60,6 %) и более чем в четверти случаев – при генотипе Beijing (28,6 %). Широкая лекарственная устойчивость установлена у 6 впервые выявленных пациентов, по 3 случая в семействах Beijing и S.

При изучении субтипа CC2/W148 генотипа Beijing, штаммов с лекарственной чувствительностью не выявлено и установлено значительное преобладание туберкулеза с МЛУ и ШЛУ. Из 34 штаммов МЛУ определена у 27 (79,4 %), ШЛУ – у 2 (5,9 %). Из 29 случаев МЛУ и ШЛУ лекарственная устойчивость к основным противотуберкулезным препаратам определена при субтипе CC2/W148 в 58,8 %, устойчивость в сочетании с фторхинолонами в 20,6 %, в сочетании с фторхинолонами и аминогликозидами – 5,9 %.

Изучение лекарственной чувствительности субтипа S256 показало, что чувствительных к ПТП микобактерий туберкулеза не было, полирезистентность у 4 (21,1 %) больных. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам первого ряда определена в 9 случаях (52,6 %), пре-ШЛУ в 15,8 %, устойчивость к фторхинолонам в сочетании с аминогликозидами – 10,5 % и ШЛУ в двух случаях.

Пятой задачей исследования была оценка эффективности лечения впервые

выявленных больных в зависимости от генотипа и спектра лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*.

Оценка эффективности показала достаточно высокий процент прекращения бактериовыделения методом посева среди всех пациентов с различными генотипами МБТ (91,7 %). При вирулентном субтипе CC2/148 семейства Beijing установлено наибольшее количество пациентов с сохраняющимся бактериовыделением (37,5 %). Продолжающееся бактериовыделение за весь период наблюдения установлено и при наличии эндемичного субтипа S256 (13,8).

Более короткие сроки закрытия полостей распада среди основных групп чаще всего встречали при генотипах LAM – 84,6 % и Ural – 100,0 %. За весь период наблюдения не произошло закрытия полости распада под влиянием лечения при генотипах Beijing (21,5 %), T (37,5 %) и S (25,0 %) и в субтипах CC2/W148 (у 9 из 21 пациента – 42,8 %) и S256 (28,6 %). Шансы на незакрытие полостей распада были выше в 3 раза у пациентов с субтипом Beijing CC2/W148 по сравнению с другими генотипами МБТ (ОШ = 2,98; 95 % ДИ [1,16; 7,66]). Оценка длительности химиотерапии показала, что наиболее длительный курс лечения (больше 12 месяцев) прошли пациенты, выделяющие МБТ генотипов Beijing и S.

Неэффективный исход курса лечения установлен у 50 (16,0 %) пациентов. Среди пациентов с неэффективным курсом лечения чаще были пациенты с генотипом Beijing (18,0 %), в том числе субтип CC2/W148 – 41,2 %, при генотипе S – 24,2 % и при его субтипе S256 – 21,0 %. Случаи летального исхода от туберкулеза наблюдали при генотипах Beijing и S. Среди пациентов при субтипе CC2/W148 генотипа Beijing отмечено наибольшее количество летальных исходов – 8 (23,5 %, $p < 0,001$, χ^2). Таким образом, шансы на летальный исход у пациентов с субтипом CC2/W148 генотипа Beijing были в 5,8 раза выше, чем при других субтипах генотипа Beijing и при генотипе S (ОШ = 5,79 95 % ДИ [2,18; 15,4]).

Прослежены исходы лечения туберкулеза легких по данным диспансерного наблюдения по итогам 48 месяцев. В III группу диспансерного учета с МБТ до 1 года наблюдения больше всего было переведено пациентов с генотипом МБТ

Beijing (49,1 %), Ural (45,5 %) и Uganda (66,6 %).

Клиническое излечение при генотипе Beijing достигнуто у 81,3 %, при субтипе CC2/W148 определена наиболее низкая частота излечения – 58,8 %, шансы на излечение были в 4,7 раза ниже, чем при других генотипах – 87,05 % (ОШ = 4,71 95 % ДИ [2,18; 10,14]). Рецидив туберкулезного процесса за период наблюдения произошел у 6 (1,9 %) пациентов. Через 72 месяца наблюдения в группу с хроническим течением туберкулеза было переведено 16 (5,1 %) пациентов, выделяющих микобактерии туберкулеза генотипа Beijing и S. В группе больных с генотипом Beijing – 12 случаев (9,8 %), а при субтипе CC2/W148 – около четверти случаев (20,0 %). В семействе S в группу хронического течения туберкулеза переведены 4 (12,1 %) пациента с субтипом S256.

Анализ неблагоприятных исходов при эпидемиологически значимых субтипах Beijing CC2/W148 и S256 показал высокую частоту хронизации туберкулезного процесса и долю умерших от туберкулеза при субтипе CC2/W148 ($p < 0,001$).

Шестой задачей была разработка методики прогнозирования исходов у впервые выявленных больных туберкулезом легких с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis*.

Для формирования прогностической модели исходов туберкулеза легких была отобрана группа из 56 (17,9 %) случаев, обозначенных как «неблагоприятный исход», в которую вошли случаи рецидива, перевод пациента во II ГДН с хроническим течением туберкулеза и летальный исход. В контрольную группу вошли 256 (82,1 %) случаев с благоприятным исходом.

В модель прогнозирования развития неблагоприятного исхода вошли такие факторы, как социальные (национальность, пребывание пациента в пенитенциарной системе, отсутствие приверженности к лечению), лабораторные данные при поступлении (увеличенное СОЭ, палочкоядерный нейтрофилез, лейкоцитоз, ЛИИ выше 1,5 усл.ед.), рентгенологические данные (наличие полости распада), клинические данные при поступлении (наличие интоксикационного и

бронхолегочного синдромов), бактериологические данные (генотипы Beijing и S, быстрый рост МБТ, наличие МЛУ/ШЛУ). Ведущее значение при неблагоприятных исходах имеют следующие прогностические признаки: наличие у пациента субтипа Beijing CC2/W148 и медико-социальных признаков социальной дезадаптации пациентов.

Разработан электронный калькулятор прогнозирования исходов впервые выявленного туберкулеза легких на фоне стандартного противотуберкулезного лечения с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis*, который позволяет выбрать оптимальную индивидуализированную тактику ведения пациентов с туберкулезом легких – режим химиотерапии, его продолжительность, организационную форму лечения (амбулаторно/стационарно) и принять своевременное решение о необходимости применения дополнительных (хирургических и иных) методов лечения. Данный электронный калькулятор удобен при использовании врачами фтизиатрами и создан с целью повышения эффективности лечения пациентов впервые выявленным туберкулезом легких с бактериовыделением с МЛУ/ШЛУ *M. tuberculosis*, для предупреждения рецидива заболевания, его хронического течения или смерти больного.

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 излечения 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.

3. 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.

4. 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БЛС	бронхолегочный синдром
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГДН	группа диспансерного наблюдения
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТЛ	диссеминированный туберкулез легких
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИТЛ	инфильтративный туберкулез легких
КТ	компьютерная томография
КП	казеозная пневмония
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛУ	лекарственная устойчивость
ЛЧ	лекарственная чувствительность
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
НИИ	научно-исследовательский институт
ПТД	противотуберкулезный диспансер
ОАК	общий анализ крови
ОТЛ	очаговый туберкулез легких
ОШ	отношение шансов
ПАСК (PAS)	парааминосалициловая кислота
ПС	пенициллиарная система
ПТП	противотуберкулезные препараты
РУ	устойчивость к рифампицину

РФ	Российская Федерация
СДА	социальная дезадаптированность
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СССР	Союз Советских Социалистических Республик
США	Соединенные Штаты Америки
ТБ	туберкулез
ФЛГ	флюорография
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
Сm	капреомицин
Сs	цикloserин
Е	этамбутол
Fq	фторхинолон
Н	изониазид
Кm	канамицин
Р	рифампицин
С	стрептомицин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Г. И. Основные тенденции распространения туберкулезной инфекции на территории Республики Саха (Якутия) / Г. И. Алексеева, А. Ф. Кравченко, Е. Д. Савилов // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 3 (27). – С. 104–106. – EDN: JVNZEA
2. Алексо, Е. Н. Туберкулез в мире (Глобальный доклад о борьбе с туберкулезом, 2019) / Е. Н. Алексо // Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии : сборник материалов межвузовской научно-практической конференции, Гродно, 30 октября 2020 года / отв. ред. М. В. Горецкая, Т. Н. Соколова. – Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2020. – С. 10–13. – EDN: MBEXZI
3. Аналитическая справка по эпидемической ситуации по туберкулезу в Республике Саха (Якутия) за 2021 г. – Якутск, 2022. – С. 9–13.
4. Бадлеева, М. В. Генодиагностика туберкулеза / М. В. Бадлеева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – № 2 (66) – С. 204–205. – EDN: MQOYFN
5. Баранов, А. А. Взаимосвязь генотипов и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Баренц-регионе Российской Федерации / А. А. Баранов, А. О. Марьяндышев // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 24–26. – EDN: HDXXUN.
6. Биологические свойства *Mycobacterium tuberculosis* и характеристика воспалительного ответа при инфильтративном туберкулезе легких / О. Т. Титаренко, М. Е. Дьякова, О. А. Маничева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 221–228. – EDN: STVOQB
7. Вартамян, Ф. Е. Туберкулез, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира / Ф. Е. Вартамян, К. П. Шаховский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 4. – С. 42–45. – EDN: IBQUZT
8. Василенко, Н. В. Современные взгляды на генетические семейства *M. tuberculosis* / Н. В. Василенко, А. М. Будрицкий // Вестник Витебского

государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 16–22. – EDN: TFFVDB

9. Васильева, И. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. / И. А. Васильева, В. В. Тестов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6–12. – DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12

10. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis* генотипа Beijing в условиях *in vivo* / Ю. А. Беспярых, Т. И. Виноградова, О. А. Маничева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 173–182. – DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-173-182

11. Вишневский, Б. И. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis* / Б. И. Вишневский, О. А. Маничева, П. К. Яблонский // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 319–330. – EDN: TIKAJX

12. Влияние генотипа возбудителя на клинические проявления и исходы туберкулеза легких / Е. Ю. Зоркальцева, С. Н. Жданова, Д. А. Кудлай [и др.] // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 11–19. – DOI: 10.36422/23076348-2021-9-1-11-19

13. Влияние отдельных демографических и географических факторов на оказание противотуберкулезной помощи в регионах Сибири и Дальнего Востока / В. А. Краснов, О. В. Ревякина, П. Н. Филимонов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 8. – С. 10–15. – EDN: RFYMYR

14. Внедрение новых технологий по амбулаторно-поликлинической помощи больным туберкулезом в условиях пандемии COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / А. Ф. Кравченко, Е. С. Прокопьев, Л. П. Яковлева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 20–26. – DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-20-24

15. Воробьева, О. А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современные взгляды на проблему / О. А. Воробьева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 77, № 2. – С. 5–8. – EDN: SCCDVX

16. Выявление эпидемических субтипов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Приморском крае / П. А. Хромова, М. С. Корнилов, С. Н. Жданова [и др.] // *Acta biomedica scientifica*. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 154–158. – DOI: 10.29413/ABS.2018-3.5.23

17. Генетическое разнообразие изолятов микобактерии туберкулеза в Астраханской области / О. А. Рыжкова, Е. Н. Стрельцова, Н. Н. Ливенсон [и др.] // *Актуальные вопросы современной медицины : материалы IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств*, г. Астрахань, 24–26 октября 2019 г. – Астрахань : Изд-во Астраханского ГМУ, 2019. – С. 145–146. – EDN: OVQSVM.

18. Генетическое разнообразие изолятов микобактерий туберкулеза из Республики Саха (Якутия), Россия / С. Н. Жданова, О. Б. Огарков, Г. И. Алексеева [и др.] // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. – 2016. – Т. 34, № 2. – С. 43–48. – DOI: 10.18821/0208-0613-2016-34-2-43-48

19. Генотипическая характеристика *M. tuberculosis* – возбудителей остро прогрессирующего деструктивного туберкулеза легких / О. В. Воронкова, О. И. Уразова, Р. Р. Хасанова [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 12–18. – EDN: NUNOGN

20. Генотипическая характеристика микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Карелии / Ю. М. Маркелов, А. А. Вязовая, В. Ю. Журавлев, А. О. Марьяндышев // *Ученые записки Петрозаводского государственного университета*. – 2010. – № 6 (111). – С. 31–33. – EDN: OJPJWZ

21. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких / Н. Р. Васильева, А. А. Вязовая, В. Ю. Журавлев [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 179–183. – EDN: WBEKMF

22. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу : формирование и интерпретация / И. А. Васильева,

Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №5. – С. 7–16. – DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16

23. Голиусова, М. Д. Эпидемия ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, и ее особенности на современном этапе / М. Д. Голиусова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 6. – С. 97–100. – EDN: VOBDDH

24. Горячева, К. А. Анализ заболеваемости туберкулезом населения Российской Федерации и Дальневосточного федерального округа / К. А. Горячева, П. Н. Морозько // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2022. – Т. 1, № 4 (39). – С. 20–28. – EDN: DNJOFK

25. Деламаид в лечении МЛУ/пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области в 2019–2021 годах / Е. С. Химова, Д. В. Перхин, О. М. Свешникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 62–68. – DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-62-68

26. Диагностика и химиотерапия туберкулеза органов дыхания / В. Ю. Мишин, С. Е. Борисов, В. А. Аксенова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – Т. 82, № 3. – С. 47–64. – EDN: VYJJJH

27. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. Б. Галкин, С. А. Стерликов, Г. С. Баласанянц, П. К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5–12. – DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12

28. Егорова, Ю. О. Результаты диспансерного наблюдения пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией» / Ю. О. Егорова // Под созвездием белой ромашки: сб. статей, посвященный 100-летию противотуберкулезной службы Иркутской области. – Иркутск, 2023. – С. 63–71.

29. Желткова, Е. А. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью : специальность 03.00.07 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Желткова Екатерина Александровна. – Москва, 2004. – 109 с.

30. Идентификация генотипов *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированных с резистентностью и чувствительностью к лекарственным препаратам / М. А. Дымова, О. И. Альховик, А. Г. Чередниченко [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2012. – Т. 13. – С. 672–681. – EDN: RSKRQB
31. Исаева, Т. Х. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis* / Т. Х. Исаева, И. А. Васильева, Л. Н. Черноусова // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 68–72. – EDN: OBFXFL
32. Исаева, Т. Х. Течение и эффективность лечения больных казеозной пневмонией с различными генотипами *M. tuberculosis* / Т. Х. Исаева // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 98–99. – EDN: PCYOEf
33. Исходы заболевания туберкулезом в зависимости от генотипа *Mycobacterium tuberculosis* / О. А. Пасечник, А. А. Вязовая, М. А. Дымова [и др.] // Инфекция и иммунитет – 2019. – Т. 9, № 3-4. – С. 531–538. – DOI: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-531-538
34. COVID-19 в популяции больных туберкулезом : эпидемиологическая и клиническая характеристика / И. Б. Лебедева, И. Ю. Осинцева, Т. Е. Бондаренко [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 71–84. – DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84
35. Кальф-Калиф, Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.
36. Клиническая значимость комплексной характеристики возбудителя туберкулеза / О. А. Маничева, В. Ю. Журавлев, А. О. Барнаулов [и др.] // Медицинский альянс. – 2013. – № 2. – С. 29–35. – EDN TSETQN.
37. Клинические аспекты и эффективность комплексного лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных разных регистрационных групп / А. В. Захаров, А. М. Тихонов, А. С. Полякова [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского

института туберкулеза. – 2022. – № 1. – С. 54–68. – DOI: 10.7868/S258766782201006X

38. Концевая, И. С. Основные генетические группы *Mycobacterium tuberculosis* в Самарской области : специальность 03.02.07 «Генетика» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Концевая Ирина Сергеевна ; Самарский государственный университет. – Самара, 2014. – 176 с. – Текст : непосредственный.

39. Корецкая, Н. М. Особенности биологических свойств микобактерий туберкулеза у больных в пенитенциарных учреждениях / Н. М. Корецкая, Е. Б. Левина, Н. В. Пыринова // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – № 2 (50). – С. 65–68. – EDN: KOHDRN

40. Кравченко, А. Ф. Совершенствование организации борьбы с туберкулезом в Республике Саха (Якутия) в новых социально-экономических условиях / А. Ф. Кравченко // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 7. – С. 3–5. – EDN: OCRODJ

41. Лебедева, И. Б. Лекарственная устойчивость различных генотипов *M. tuberculosis* в угледобывающем регионе / И. Б. Лебедева, И. Г. Кондратов, Е. Б. Брусина // Развитие производительных сил Кузбасса : история, современный опыт, стратегия будущего : международная научно-практическая конференция : в 4 т., Кузбасс, 17–23 ноября 2023 г. Т. 3 / Под ред. акад. С. М. Алдошина. – Москва : Российская академия наук, 2024. – 488 с. – С. 42–48. – EDN: LBVAOY

42. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания / П. К. Яблонский, Б. И. Вишневский, Н. С. Соловьева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 133–140. – EDN: WBEKJX

43. Лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность *in vitro* штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов / О. В. Нарвская, И. В. Мокроусов, А. А. Вязовая [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 4, – С. 341–348. – EDN: MNBQCM

44. Лекарственная устойчивость различных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* у больных туберкулезом в Иркутской области / А. А. Лац, С. Н. Жданова, О. Б. Огарков, С. И. Алексеева // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 58–62. – EDN: OSJIMN
45. Лукина, А. М. Медико-социальные аспекты эпидемиологии туберкулеза в условиях северного города / А. М. Лукина, М. К. Винокурова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2. – С. 69. – EDN: IUMDBZ
46. Ляшенко, А. А. Генетические варианты микобактерий туберкулеза и их эпидемиологическая значимость / А. А. Ляшенко // ScienceRise. Medical science. – 2015. – № 3 (4). – С. 13–18. – DOI: 10.15587/2313-8416.2015.38954
47. Методический подход к оценке эпидемиологической ситуации по обобщенному критерию / Е. Д. Савилов, Г. И. Алексеева, М. В. Мальцева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 1. – С. 17–20. – EDN: NDSHWB
48. Молекулярная эпидемиология туберкулеза в Калининградской области России : 10 лет спустя / А. А. Вязовая, Г. М. Ахмедова, Н. С. Соловьева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 367–374. – DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-367-374
49. Молекулярная эпидемиология туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Монголии и Восточной Сибири : два независимых процесса распространения доминирующих штаммов / С. Н. Жданова, М. В. Бадлеева, П. А. Хромова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 337–348. – DOI: 10.15789/2220-7619-MEO-1368
50. Молекулярно-генетические исследования возбудителя в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом / О. В. Нарвская, И. В. Мокроусов, А. А. Вязовая [и др.] // Медицинский альянс. – 2014. – № 1. – С. 75–85. – EDN: TONEXL
51. Молекулярно-генетический анализ популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Вологодской области – регионе с низкой заболеваемостью

туберкулезом / А. А. Вязовая, И. А. Лебедева, Н. Б. Ушакова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 497–505. – DOI: 10.15789/2220-7619-MAG-1545

52. Молекулярно-генетический мониторинг популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Мурманской области / А. А. Вязовая, Н. Ю. Гаврилова, А. А. Герасимова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2022. – Т. 40, № 2. – С. 21-27. – DOI: 10.17116/molgen20224002121

53. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000–2005 гг. / О. Б. Огарков, Т. В. Медведева, Т. Zozio [и др.] // Молекулярная медицина. – 2007. – № 2. – С. 33–38. – EDN: IAWSAV

54. Мониторинг кардиотоксического действия бедаквилина у детей старшего возраста и подростков с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / О. А. Пискунова, Л. В. Панова, В. В. Березницкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 50–55. – DOI 10.58838/2075-1230-2023-101-6-50-55. – EDN RQNJAZ.

55. Морозько, П. Н. Изучение заболеваемости активным туберкулезом населения Российской Федерации и Южного федерального округа / П. Н. Морозько, М. Л. Киценко // Профилактическая медицина-2022 : сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (к 100-летию государственной санитарно-эпидемиологической службы России), Санкт-Петербург, 30 ноября – 1 декабря 2022 года / Под ред. А. В. Мельцера, И. Ш. Якубовой. – Санкт-Петербург : Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2022. – 356 с. – С. 203–210. – EDN: UYMRLU

56. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину и изониазиду, у штаммов *M. tuberculosis* линии Beijing, выделенных в Республике Марий Эл / Л. В. Петрова, Э. В. Севастьянова, С. Н. Андреевская, Л. Н. Черноусова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № S2. – С. 78–79. – DOI: 10.7868/S2587667820060321

57. Мышкова, Е. П. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом / Е. П. Мышкова, Т. И. Петренко, Т. А. Колпакова // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 35–42. – DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40

58. Непосредственные и отдаленные результаты коротких режимов химиотерапии, основанных на применении бедаквилина, у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / П. Н. Голубчиков, Т. И. Петренко, Д. Ю. Щегерцов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 72–79. – DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-4-72-79

59. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24. – DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24

60. О важности применения эволюционно надежных маркеров для детекции штаммов *Mycobacterium tuberculosis* генетического семейства LAM / И. В. Мокроусов, О. А. Пасечник, А. А. Вязовая [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – № 3. – С. 60–66. – DOI: 10.36233/0372-9311-2018-3-60-66

61. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : приказ Минздрава России от 21.03.2003 N 109 (ред. от 05.06.2017). – Доступ из справочно-правовой системы Консультант Плюс.

62. Обзор эпидемической ситуации по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях России в 2019 году / С. А. Стерликов, В. С. Бурыхин, Л. И. Русакова [и др.] // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 20–28. – DOI: 10.36422/23076348-2021-9-1-20-28

63. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области : непосредственные и отдаленные результаты / П. Н. Голубчиков, Е. А. Крук, С. П. Мишустин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38–45. – DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45

64. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / А. А. Токтогонова, Ж. Д. Кызалакова, Т. И. Петренко, Т. А. Колпакова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 36–41. – DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-36-41

65. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Республике Саха (Якутия) : статистический сборник / С. П. Зорина, О. Д. Кондратьева. – Якутск, 2024. – С. 12–29.

66. Особенности функционирования системы здравоохранения в условиях Крайнего Севера Республики Саха (Якутия) / Е. С. Прокопьев, С. П. Зорина, М. К. Винокурова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 2. – С. 909–931. – DOI 10.24412/2312-2935-2023-2-909-931. – EDN CNVKBA.

67. Оценка распространенности и эпидемического потенциала штаммов древних и современных сублиний генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области / О. А. Пасечник, А. А. Вязовая, А. И. Блох [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 20–29. – DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-20-29

68. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области / В. А. Астафьев, Е. Д. Савилов, Е. Ю. Зоркальцева [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 199–202. – EDN: OJETRV

69. Перспективы ликвидации туберкулеза в Северо-Западном федеральном округе России / В. Б. Галкин, П. К. Яблонский, А. М. Пантелеев [и др.] // Медицинский альянс. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 16–26. – DOI: 10.36422/23076348-2022-10-1-16-26

70. Погорелов, А. Р. Оценка индекса регионального здоровья населения Камчатского края / А. Р. Погорелов // Проблемы региональной экологии. – 2020. – № 2. – С. 91–95. – DOI: 10.24411/1728-323X-2020-12091

71. Полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в пенитенциарной системе Бурятии : высокая распространенность генотипа Пекин / О. Б. Огарков, С. Н. Жданова, А. Н. Зарбуев [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 113, № 6. – С. 54–57. – EDN: PFFBVH

72. Пресс-релиз ко дню борьбы с туберкулезом // Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркут. обл. : сайт. – URL: <http://38.rospotrebnadzor.ru/press/release/54902> (дата обращения: 08.04.2022). – Текст : электронный.

73. Применение делеционного анализа по RD105 для выявления генотипа Пекин *Mycobacterium tuberculosis* / С. Н. Жданова, О. Б. Огарков, Л. А. Степаненко [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 2 (78). – С. 194–197. – EDN: OIGQEB

74. Распространение факторов риска заболевания туберкулезом среди коренных и приезжих жителей Крайнего Севера / А. Ф. Томашевский, Л. И. Арчакова, А. Н. Гришко [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 3 (32). – Р. 215–218. – EDN: LSPCTJ

75. Распространение эндемичных субклонов Beijing B0/W148 *M. tuberculosis* на территориях сибирского и дальневосточного федеральных округов по результатам полногеномного секвенирования / П. А. Хромова, В. В. Синьков, Е. Д. Савилов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 41–45. – DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-41-45

76. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) / Т. И. Данилова, Ю. В. Корнеев, Д. А. Кудлай, Н. Ю. Николенко // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56–63. – DOI 10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62. – EDN HJIOEF.

77. Савилов, Е. Д. Заключительный отчет по договору № 1-Н/1127 на выполнение научно-исследовательской работы по теме «Углубленное

исследование генетического разнообразия микобактерий туберкулеза на территории Республики Саха (Якутия)» / Е. Д. Савилов. – Иркутск, 2013. – С. 26–28.

78. Савилов, Е. Д. Оценка глобального движения инфекционной заболеваемости с использованием методов молекулярной биологии / Е. Д. Савилов, В. В. Синьков, О. Б. Огарков // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 3. – С. 11. – EDN: OKEDPD

79. Савилов, Е. Д. Пекинский генотип *M. tuberculosis* / Е. Д. Савилов, В. В. Синьков, О. Б. Огарков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 50–53. – EDN: MUENRD

80. Савилов, Е. Д. Применение непараметрических критериев статистики в эпидемиологических исследованиях / Е. Д. Савилов, В. А. Астафьев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1987. – Т. 64, № 11. – С. 36–38. – EDN: PJBXNN

81. Савилов, Е. Д. Эпидемиология туберкулеза на Евро-Азиатском континенте : оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин» / Е. Д. Савилов, В. В. Синьков, О. Б. Огарков. – Иркутск : ИГМАПО, 2013. – С. 22–27. – ISBN 978-5-89786-133-0

82. Сазыкин, В. Л. Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России / В. Л. Сазыкин, И. М. Сон // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 10. – С. 65–69. – EDN: BPIGEL

83. Салина, Т. Ю. Клинико-эпидемиологическое значение разных генотипов *M. tuberculosis* и динамика их распространения в Саратовской области за четырехлетний период наблюдения / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 4. – С. 32–37. – DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-32-37

84. 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 : опублик. 29.11.2016 / А. Ф. Кравченко,

М. К. Винокурова, Г. И. Алексеева [и др.] ; заявитель Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия». – 1 с.

85. Свистунов, В. В. Молекулярно-биологическая характеристика возбудителя и патологоанатомические аспекты летальных исходов от туберкулеза в Иркутске в 2008–2011 гг. / В. В. Свистунов // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 1. – С. 10–15. – EDN: RZQHPT

86. Синьков, В. В. Эпидемиология туберкулеза в России : молекулярные и исторические доказательства в пользу сценария распространения пекинского генотипа *M. tuberculosis* в XX в. / В. В. Синьков, Е. Д. Савилов, О. Б. Огарков // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 3. – С. 57–62. – EDN: PMYPMV

87. Слизень, В. В. Частота выявления *Mycobacterium tuberculosis* генотипа Beijing и его подтипа B0/W148 на территории Республики Беларусь / В. В. Слизень, Л. К. Суркова, Т. Л. Гуревич // Здоровоохранение (Минск). – 2019. – № 9. – С. 62–70. – EDN: KFACUR

88. Сорокина, С. А. Социально-экономические, культурные и психологические факторы, влияющие на распространение туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов России (обзор) / С. А. Сорокина, З. М. Загдын // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 24–29. – EDN: XBSKJN

89. Сполиготипирование штаммов микобактерий туберкулеза, выделенных от ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом Свердловской области / Г. В. Панов, С. Н. Андреевская, Е. Е. Ларионова [и др.] // Бактериология. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 14–19. – DOI: 10.20953/2500-1027-2017-2-14-19

90. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг / С. Н. Андреевская, Е. Е. Ларионова, Е. А. Киселева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 27–36. – DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36

91. Сравнительный анализ генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) и Иркутской области / С. Н. Жданова, Г. И. Алексеева, О. Б. Огарков [и др.] // Якутский медицинский журнал – 2013. – № 1 (41). – С. 68–71. – EDN: RPERYR

92. Структура лекарственной устойчивости штаммов *Mycobacterium tuberculosis* древних субтипов генотипа Beijing / О. А. Пасечник, А. А. Вязовая, И. В. Ярусова, И. В. Мокроусов // Инфекционные болезни в современном мире : эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика : Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 7–9 сентября 2020 года / Под ред. В.И. Покровского. – Москва : Медицинское Маркетинговое Агентство, 2020. – С. 178. – EDN: YYZLRB

93. Структура популяции генетического семейства Beijing *Mycobacterium tuberculosis* на территории Западной Сибири / А. А. Вязовая, О. А. Пасечник, А. А. Герасимова, И. В. Мокроусов // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т.98, №5. – С. 32–36. – DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-32-36

94. Сюнякова, Д. А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015–2020 гг. Аналитический обзор / Д. А. Сюнякова // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2021. – Т. 67, № 3. – С. 11. – DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-3-11

95. Тактика химиотерапии на этапах хирургического лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий / Д. Б. Гиллер, А. Я. Шайхаев, И. А. Васильева // Туберкулез в России. Год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров, Москва, 6–8 июня 2007 года / глав. ред. : М. И. Перельман. – 2007. – 549 с. – С. 464–465.

96. Течение и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких / В. Ю. Мишин, Н. В. Назарова, А. С. Кононец [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – Т.83, № 10. – С. 7–12.

97. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях России : этапы и эффективность решения проблем / В. М. Коломиец, Л. В. Белоконова,

С. И. Корнеева, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 57–64. – DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-3-57-64

98. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. : аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире / Т. Ч. Касаева, Л. А. Габбасова, А. А. Москалев [и др.]. – М. : Триада, 2015. – 312 с. – ISBN: 978-5-94789-711-1

99. Туберкулез у взрослых и детей в Северо-Западном федеральном округе : динамика эпидемиологических показателей и критерии их оценки / А. А. Старшинова, И. Ф. Довгальок, Д. А. Кудлай [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 46–58. – DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-9-46-58

100. Тырылгин, М. А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера : на примере региона Якутия / М. А. Тырылгин ; под ред. М. И. Томского / Рос. акад. наук, Сиб. отделение, Якут. науч. центр. – Новосибирск : Наука, 2008. – 302, [1] с. – ISBN 978-5-02-023247-1

101. Увеличение доли штаммов древней сублинии генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* среди больных с коинфекцией вирус иммунодефицита человека/туберкулез / А. А. Герасимова, А. А. Вязовая, Р. С. Мударисова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 69. – EDN: VWQBVF

102. Факторы вирулентности *Mycobacterium tuberculosis* : генетический контроль, новые концепции / А. А. Прозоров, И. А. Федорова, О. Б. Беккер, В. Н. Даниленко // Генетика. – 2014. – Т. 50, № 8. – С. 885. – DOI: 10.7868/S0016675814080050

103. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / О. В. Филинюк, И. Г. Фелькер, Г. В. Янова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 1. – С. 20–26. – EDN: RUSNSX

104. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с. – (Серия «Национальное руководство»).

105. Характеристика лекарственно устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с помощью молекулярно-генетических методов / С. Н. Жданова, Е. Ю. Зоркальцева, О. Б. Огарков [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 228–230. – EDN: OJETVN

106. Характеристика популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Карелия / А. А. Вязовая, Н. С. Соловьева, Т. В. Сунчалина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 8. – С. 48–53. – EDN: WKTVBV

107. Характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (по материалам 15-летнего наблюдения в Ленинградской области) / А. А. Вязовая, В. В. Ветров, Л. В. Лялина [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 34–40. – DOI: 10.15789/2220-7619-2017-1-34-40

108. Хоменко, А. Г. Диагностика и лечение остро прогрессирующих форм туберкулеза / А. Г. Хоменко, В. Ю. Мишин // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 5. – С. 21–23.

109. Хоменко, А. Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственно-устойчивыми микобактериями / А. Г. Хоменко, В. И. Чуканов, А. А. Корнеев // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 6. – С. 42–44.

110. Циркуляция на территории Томской области *M. tuberculosis* генетического семейства Beijing / С. И. Татьков, О. В. Воронкова, О. И. Уразова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2008. – № 4 (41). – С. 13–17. – EDN: KPZIWJ

111. Цыбикова, Э. Б. О причинах смерти впервые выявленных больных туберкулезом легких / Э. Б. Цыбикова // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2013. – № 1. – С. 15–19. – EDN: PVEBGR

112. Цыбикова, Э. Б. Эпидемиологические индикаторы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / Э. Б. Цыбикова. // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – № 5 (27). – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/438/30/lang,ru/> (дата обращения: 26.03.2017). – Текст : электронный.

113. Шелкова, Е. С. Ситуация по туберкулезу в мире и России на современном этапе. Перспективы совершенствования мероприятий по ликвидации бремени туберкулеза, с точки зрения эпидемиолога / Е. С. Шелкова // Медицинский алфавит. – 2021. – № 18. – С. 34–46. – DOI: 10.33667/2078-5631-2021-18-34-46

114. Эволюционное значение несинонимичных замен в геноме *Mycobacterium tuberculosis* генотипа URAL / В. В. Синьков, О. Б. Огарков, И. В. Мокроусов, С. Н. Жданова // Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 44–50. – EDN: WFQKQP.

115. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном федеральном округе и Республике Саха (Якутия) / Е. Д. Савилов, В. А. Астафьев, М. К. Винокурова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 4. – С. 28–34. – EDN: ZRJDJB

116. Эпидемиологические и иммунопатологические особенности Beijing-туберкулеза в Томской области / Р. Р. Хасанова, О. В. Воронкова, О. И. Уразова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 3 (58). – С. 4–10. – EDN: NUUZNN

117. 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.] // Инфекционные болезни в современном мире : эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского, Москва, 27–29 марта 2023 года. – Москва : Медицинское Маркетинговое агентство, 2023. – 274 с. – С. 165–166. – EDN: CQXNAV

118. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном федеральном округе в 2021 году / С. А. Стерликов, В. А. Аксенова, Ю. В. Михайлова, Д. А. Кучерявая // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 4 (90). – С. 30–34. – DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-30-34

119. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях России : основные тенденции развития и вызовы / В. В. Тестов, В. С. Бурыхин, М. Е. Вострокнутов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 7–13. – DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-7-13

120. Эффективность и безопасность короткого режима химиотерапии претоманидом у больных с лекарственной устойчивостью к *M. tuberculosis* / О. Г. Комиссарова, А. М. Тихонов, В. А. Шорохова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 4 (142). – С. 83–90. – DOI: 10.20333/25000136-2023-4-83-90

121. Эффективность лечения и диспансерного наблюдения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / М. К. Винокурова, Л. П. Яковлева, С. Н. Кондаков, Н. Ю. Петухова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-2. – С. 286–290. – EDN: QIQSQF

122. Эффективность лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением Бедаквилина / А. А. Старшинова, Е. Н. Беляева, М. Г. Гудкин, Д. А. Кудлай // Поликлиника. – 2024. – № 5-1. – С. 62–68. – EDN GUAZAK.

123. Эффективность применения комбинированной коллапсотерапии в лечении больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза / И. А. Васильева, Т. Р. Багдасарян, В. И. Чуканов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – Т. 86, № 11. – С. 23–25. – EDN: NVWPJJ

124. Эффективность различных методов выявления микобактерий в Республике Марий Эл / Л. В. Петрова, Э. В. Севастьянова, С. Н. Андреевская, Л. Н. Черноусова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – № 2. – С. 41–48. – DOI: 10.7868/S2587667821020047

125. Эффективность химиотерапии туберкулеза у больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы *M. tuberculosis* с различными генотипами /

И. А. Васильева, С. Н. Андреевская, Т. Г. Смирнова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – Т. 81, № 8. – С. 25–28. – EDN: XSXKPF

126. Эффективность частичных резекций легких у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / Д. Б. Гиллер, А. Я. Шайхайев, И. А. Васильева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – Т. 85, № 5. – С. 6–10. – EDN: MWDEPX

127. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes / B. Lopez, D. Aguilar, H. Orozco [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2003. – Vol. 133, Iss. 1. – P. 30–37. – doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02171.x.

128. Allix-Beguec, C. Three-year population-based evaluation of standardized mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* / C. Allix-Beguec, M. Fauville-Dufaux, P. Supply // *J Clin Microbiol.* – 2008. – Vol. 46, Iss. 4. – P. 1398–1406. – doi: 10.1128/JCM.02089-07

129. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome / B. R. Edlin, J. I. Tokars, M. N. Grieco [et al.] // *N Engl J Med.* – 1992. – Vol. 326, Iss. 23. – P. 1514–1521. – doi: 10.1056/NEJM199206043262302

130. Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Madrid and identification of two new families specific to Spain-related settings / D. G. de Viedma, E. Bouza, N. Rastogi, C. Sola // *J Clin Microbiol.* – 2005. – Vol. 43, Iss. 4. – P. 1797–1806. – doi: 10.1128/JCM.43.4.1797-1806.2005

131. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis : Insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of *M. tuberculosis* clinical isolates / Y. Kong, M. D. Cave, L. Zhang [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2007. – Vol. 45, Iss. 2. – P. 409–414. – doi: 10.1128/JCM.01459-06

132. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance / European Concerted Action on New Genetic Markers and Techniques for the

Epidemiology and Control of Tuberculosis // *Emerg Infect Dis.* – 2006. – Vol. 12, Iss. 5. – P. 736–743. – doi: 10.3201/eid1205.050400

133. Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five IS6110 elements in *Mycobacterium tuberculosis* : non-random integration in the dnaA-dnaN region / N. E. Kurepina, S. Sreevatsan, B. B. Plikaytis [et al.] // *Tuber Lung Dis.* – 1998. – Vol. 79, Iss. 1. – P. 31–42. – doi: 10.1054/tuld.1998.0003

134. Clinico-pathological features of tuberculosis due to *Mycobacterium tuberculosis* Uganda genotype in patients with tuberculous lymphadenitis : a cross sectional study / D. Wamala, B. Asimwe, E. Kigozi [et al.] // *BMC Clin Pathol.* – 2014. – Vol. 14, Iss. 1. – P. 14. – doi: 10.1186/1472-6890-14-14.

135. Clusters of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* cases, Europe / I. Devaux, K. Kremer, H. Heersma, D. Van Soolingen // *Emerg Infect Dis.* – 2009. – Vol. 15, Iss. 7. – P. 1052–1060. – doi: 10.3201/eid1507.080994

136. Contribution of spoligotyping to the characterization of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Portugal / S. David, D. R. Ribeiro, A. Antunes [et al.] // *Infect Genet Evol.* – 2007. – Vol. 7, Iss. 5. – P.609–617. – doi: 10.1016/j.meegid.2007.05.007

137. Correlation of virulence, lung pathology, bacterial load and delayed type hypersensitivity responses after infection with different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in a BALB/c mouse model / J. Dormans, M. Burger, D. Aguilar [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2004. – Vol. 137, Iss. 3. – P. 460–468. – doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02551.x

138. Couvin, D. Two tales : Worldwide distribution of Central Asian (CAS) versus ancestral East-African Indian (EAI) lineages of *Mycobacterium tuberculosis* underlines a remarkable cleavage for phylogeographical, epidemiological and demographical characteristics / D. Couvin, Y. Reynaud, N. Rastogi // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, Iss. 7. – e0219706. – doi: 10.1371/journal.pone.0219706

139. Cowan, L. S. Genotype analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a sentinel surveillance population / L. S. Cowan, J. T. Crawford // *Emerg Infect Dis.* – 2002. – Vol. 8, Iss. 11. – P. 1294–1302. – doi: 10.3201/eid0811.020313

140. Dabernat, H. Tuberculosis epidemiology and selection in an autochthonous Siberian population from the 16th-19th century / H. Dabernat, C. Thèves, C. Bouakaze // *PLoS ONE.* – 2014. – 9(2). – e89877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089877>

141. de Jong, B. C. *Mycobacterium africanum*-review of an important cause of human tuberculosis in West Africa // B. C. de Jong, M. Antonio, S. Gagneux // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2010. – Vol. 4, Iss. 9. – P. e744. – doi: 10.1371/journal.pntd.0000744

142. Dheda, K. Extensively drug-resistant tuberculosis : epidemiology and management challenges / K. Dheda, R. M. Warren, A. Zumla // *Infect Dis Clin North Am.* – 2010. – Vol. 24, Iss. 3. – P. 705–725. – doi: 10.1016/j.idc.2010.05.001

143. Discordance between mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat typing and IS6110 restriction fragment length polymorphism genotyping for analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains in a setting of high incidence of tuberculosis / M. Hanekom, G. D. van der Spuy, N. C. Gey van Pittius [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2008. – Vol. 46, Iss. 10. – P. 3338–3345. – doi: 10.1128/JCM.00770-08

144. Distinct clinical and epidemiological features of tuberculosis in New York City caused by the RD(Rio) *Mycobacterium tuberculosis* sublineage / S. A. Weisenberg, A. L. Gibson, R. C. Huard [et al.] // *Infect Genet Evol.* – 2012. – Vol. 12, Iss. 4. – P. 664–670. – doi: 10.1016/j.meegid.2011.07.018

145. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia / F. Drobniewski, Y. Balabanova, V. Nikolayevsky [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293, Iss. 22. – P. 2726–2731. – doi: 10.1001/jama.293.22.2726

146. Enhanced capacity of a widespread strain of *Mycobacterium tuberculosis* to grow in human macrophages / M. Zhang, J. Cong, Z. Yang [et al.] // *J Infect Dis* – 1999. – Vol. 179, Iss.5. – P. 1213–1217. – doi: 10.1086/314738

147. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage / M. Merker, C. Blin, S. Mona [et al.] // *Nat Genet.* – 2015. – Vol. 47, Iss. 3. – P. 242–249. – doi: 10.1038/ng.3195

148. Fluorometric assay for testing rifampin susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex / K. G. P. Hoek, N. C. Gey van Pittius, H. Moolman-Smook [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2008. – Vol. 46, Iss. 4. – P. 1369–1373. – doi: 10.1128/JCM.02343-07

149. Genetic analysis of mycobacterium tuberculosis strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping / S. Y. Kovalev, E. Y. Kamaev, M. A. Kravchenko [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9, Iss. 7. – P. 746–752.

150. Genetic signatures of *Mycobacterium tuberculosis* Nonthaburi genotype revealed by whole genome analysis of isolates from tuberculous meningitis patients in Thailand / O. O. Coker, A. Chairasert, C. Ngamphiw [et al.] // *PeerJ.* – 2016. – Vol. 4. – P. e1905. – doi: 10.7717/peerj.1905

151. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains / P. J. Bifani, B. Mathema, N. E. Kurepina, B. N. Kreiswirth // *Trends Microbiol.* – 2002. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 45–52. – doi: 10.1016/s0966-842x(01)02277-6

152. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis / M. Zignol, M. S. Hosseini, A. Wright [et al.] // *J Infect Dis* – 2006. – Vol. 194, Iss. 4. – P. 479–485. – doi: 10.1086/505877

153. Highest prevalence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype isolates in patients newly diagnosed with tuberculosis in the Novosibirsk oblast, Russian Federation / M. A. Dymova, V. N. Kinsht, A. G. Cherednichenko [et al.] // *J Med Microbiol.* – 2011. – Vol. 60, Iss. 7. – P. 1003–1009. – doi: 10.1099/jmm.0.027995-0

154. Identification of MDR-TB Beijing/W and other *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Nairobi, Kenya / W. A. Githui, A. M. Jordaan, E. S. Juna [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, Iss. 3. – P. 352–360.

155. Inferring patient to patient transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from whole genome sequencing data / J. M. Bryant, A. C. Schurch, H. van Deutekom [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 110. – doi: 10.1186/1471-2334-13-110

156. Lineage specific histories of *Mycobacterium tuberculosis* dispersal in Africa and Eurasia / M. B. O'Neill, A. Shockey, A. Zarley [et al.] // *Mol Ecol.* – 2019. – Vol. 28, Iss. 13. – P. 3241–3256. – doi: 10.1111/mec.15120.

157. Major *Mycobacterium tuberculosis* lineages associate with patient country of origin / M. B. Reed, V. K. Pichler, F. McIntosh [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2009. – Vol. 47, Iss. 7. – P. 1119–1128. – doi: 10.1128/JCM.02142-08

158. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia / N. Casali, V. Nikolayevskyy, Y. Balabanova [et al.] // *Genome Res.* – 2012. – Vol. 22, Iss.4. – P. 735–745. – doi: 10.1101/gr.128678.111

159. MIRU-VNTR Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* Strains Using QIAxcel Technology : A Multicentre Evaluation Study / V. Nikolayevskyy, A. Trovato, A. Broda [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, Iss. 3. – P. e149435. – doi: 10.1371/journal.pone.0149435

160. MIRU-VNTRplus : a web tool for polyphasic genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria / T. Weniger, J. Krawczyk, P. Supply [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2010. – Vol. 38 (Web Server issue). – P. W326–W331. – doi: 10.1093/nar/gkq351

161. Mixed-strain mycobacterium tuberculosis infections and the implications for tuberculosis treatment and control / T. Cohen, P. D. van Helden, D. Wilson [et al.] // *Clin Microbiol Rev.* – 2012. – Vol. 25, Iss. 4. – P. 708–719. – doi: 10.1128/CMR.00021-12

162. Mokrousov, I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis* / I. Mokrousov // *Clin Microbiol Rev.* – 2013. – Vol. 26, Iss. 2. – P. 342–360. – doi: 10.1128/CMR.00087-12

163. Mokrousov, I. Origin and dispersal of the *Mycobacterium tuberculosis* Haarlem genotype : clues from its phylogeographic landscape and human migration /

I. Mokrousov // *Mol Phylogenet Evol.* – 2024. – Vol. 195. – 108045. – doi: 10.1016/j.ympev.2024.108045

164. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Southwest Ireland / O. O. Ojo, S. Sheehan, D. G. Corcoran [et al.] // *Infect Genet Evol.* – 2010. – Vol. 10, Iss. 7. – P. 1110–1116. – doi: 10.1016/j.meegid.2010.07.008

165. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Sweden / K. Brudey, M. Gordon, P. Mostrom [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, Iss. 7. – P. 3046–3051. – doi: 10.1128/JCM.42.7.3046-3051.2004

166. Molecular markers : application for studies of *Mycobacterium tuberculosis* population in Russia / O. Narvskaya, I. Mokrousov, T. Otten, B. Vishnevskiy // *Trends in DNA Fingerprinting Research* / Ed.: M. M. Read. – New York; Nova Science Publishers, Inc., 2005. – pp. 111–125. – DOI:10.13140/RG.2.1.1389.3526

167. Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* circulated in Moscow, Russian Federation / M. V. Afanas'ev, L. N. Ikryannikova, E. N. Il'ina [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2011. – Vol. 30, Iss. 2. – P. 181–191. – doi: 10.1007/s10096-010-1067-z

168. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany / B. Eker, J. Ortmann, G. B. Migliori [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2008. – Vol. 14, Iss. 11. – P. 1700–1706. – doi: 10.3201/eid1411.080729

169. Mutations in putative mutator genes of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing family / M. Ebrahimi-Rad, P. Bifani, C. Martin [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2003. – Vol. 9, Iss. 7. – P. 838–845. – doi: 10.3201/eid0907.020803

170. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in Russia : in search of informative variable-number tandem-repeat loci / I. Mokrousov, O. Narvskaya, A. Vyazovaya [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2008. – Vol. 46, Iss. 11. – P. 3576–3584. – doi: 10.1128/JCM.00414-08

171. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity : mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology / K. Brudey, J. R. Driscoll, L. Rigouts [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 23. – doi: 10.1186/1471-2180-6-23

172. Mycobacterium tuberculosis strains of the modern sublineage of the Beijing family are more likely to display increased virulence than strains of the ancient sublineage / S. C. M. Ribeiro, L. L. Gomes, E. P. Amaral [et al.] // J Clin Microbiol. – 2014. – Vol. 52, Iss. 7. – P. 2615–2624. – doi: 10.1128/JCM.00498-14

173. Mycobacterium tuberculosis strains potentially involved in the TB epidemic in Sweden a century ago / R. Groenheit, S. Ghebremichael, A. Pennhag [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, Iss. 10. – e46848. – doi: 10.1371/journal.pone.0046848

174. Note from the editors : Consensus paper on MLVA development, validation, nomenclature and quality control – an important step forward for molecular typing-based surveillance and outbreak investigation / Eurosurveillance editorial team // Euro Surveill. – 2013. – Vol. 18, Iss. 35. – pii = 20570. – <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2013.18.35.20570>

175. Predominance of a single genotype of Mycobacterium tuberculosis in countries of east Asia / D. van Soolingen, L. Qian, P. E. de Haas [et al.] // J Clin Microbiol. – 1995. – Vol. 33, Iss. 12. – P. 3234–3238. – doi: 10.1128/jcm.33.12.3234-3238.1995

176. Prospective universal application of mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat genotyping to characterize Mycobacterium tuberculosis isolates for fast identification of clustered and orphan cases / N. Alonso-Rodriguez, M. Martinez-Lirola, M. L. Sanchez [et al.] // J Clin Microbiol. – 2009. – Vol. 47, Iss. 7. – P. 2026–2032. – doi: 10.1128/JCM.02308-08

177. Rapid diagnostics of tuberculosis and drug resistance in the industrialized world : clinical and public health benefits and barriers to implementation / F. Drobniewski, V. Nikolayevskyy, H. Maxeiner [et al.] // BMC Med. – 2013. – Vol. 11. – P. 190. – doi: 10.1186/1741-7015-11-190

178. Rapid whole-genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis isolates directly from clinical samples / A. C. Brown, J. M. Bryant, K. Einer-Jensen [et al.] // J Clin Microbiol. – 2015. – Vol. 53, Iss. 7. – P. 2230–2237. – doi: 10.1128/JCM.00486-15

179. Recent and rapid emergence of W-Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Cape Town, South Africa / D. Cowley, D. Govender, B. February [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2008. – Vol. 47, Iss. 10. – P. 1252–1259. – doi: 10.1086/592575

180. Schluger, N. W. The impact of drug resistance on the global tuberculosis epidemic / N. W. Schluger // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4, Iss. 2, Suppl. 1. – P. S71–S75.

181. SITVITWEB-A publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // C. Demay, B. Liens, T. Burguiere [et al.] // *Infect Genet Evol.* – 2012. – Vol. 12, Iss. 4. – P. 755–766. – doi: 10.1016/j.meegid.2012.02.004

182. Snapshot of moving and expanding clones of *Mycobacterium tuberculosis* and their global distribution assessed by spoligotyping in an international study / I. Filliol, J. R. Driscoll, D. van Soolingen [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, Iss. 5. – P. 1963–1970. – doi: 10.1128/JCM.41.5.1963-1970.2003

183. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting : recommendations for a standardized methodology / J. D. van Embden, M. D. Cave, J. T. Crawford [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 1993. – Vol. 31, Iss. 2. – P. 406–409. – doi: 10.1128/jcm.31.2.406-409.1993.

184. TB and HIV in the Russian Federation : Risk Factors of MDR-TB in HIV-infected Patients (review) / Y. Zhao, Z. Zagdyn, M. Pavlova [et al.] // *Medical Alliance.* – 2020. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 6–13. – DOI: 10.36422/23076348-2020-8-1-6-13

185. The ‘bear trap’: the colliding epidemics of tuberculosis and HIV in Russia / F. A. Drobniowski, R. Atun, I. Fedorin [et al.] // *Int J STD AIDS.* – 2004. – Vol. 15, Iss. 10. – P. 641–646. – doi: 10.1177/095646240401501001

186. The genome of *Mycobacterium Africanum* West African 2 reveals a lineage-specific locus and genome erosion common to the *M. tuberculosis* complex // S. D. Bentley, I. Comas, J. M. Bryant [et al.] – *PLoS Negl Trop Dis.* – 2012. – Vol. 6, Iss. 2. – P. e1552. – doi: 10.1371/journal.pntd.0001552

187. The reconstruction of the *Mycobacterium tuberculosis* "S" family history using Sicily as a start point. What did we learn from 20 years of spoligotyping VNTR

and SNP typing? / C. Bonura, C. Mammina, G. Refregier, C. Sola. – Текст : электронный // F1000Posters. – 2014. – 5. – 963. – Poster, Presented at 35th Congress of the European Society of Mycobacteriology (Vienna, 2014). – URL: <https://f1000research.com/posters/1096313> (accessed: 20.03.2019)

188. Utility of mycobacterial interspersed repetitive unit typing for differentiating *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Wuhan, China / H. Han, F. Wang, Y. Xiao [et al.] // *J Med Microbiol.* – 2007. – Vol. 56, Iss. 9. – P. 1219–1223. – doi: 10.1099/jmm.0.47005-0

189. WHO. Global tuberculosis report 2022. – Geneva : World Health Organization, 2022. – ISBN 978-92-4-006172-9 (electronic version). – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729> (accessed: 28.08.2023)

190. WHO. Information Note. COVID-19 considerations for tuberculosis (TB) care. – 2021. – 5 May. – WHO/2019-nCoV/TB_care/2021.1. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-TB-care-2021.1> (accessed: 06.12.2022)

191. WHO. Global tuberculosis report 2023. – Geneva : World Health Organization, 2023. – ISBN 978-92-4-008385-1 (electronic version). – URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> (accessed: 06.03.2025)

192. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis* : a systematic review / J. R. Glynn, J. Whiteley, P. J. Bifani [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2002. – Vol. 8, Iss. 8. – P. 843–849. – doi: 10.3201/eid0805.020002