

Влияние генотипа возбудителя на клинические проявления и исходы туберкулеза легких

Е.Ю. Зоркальцева¹, С.Н. Жданова², Д.А. Кудлай^{3,4}, О.Б. Огарков²,
П.А. Хромова², Е.А. Орлова²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

² Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, лаборатория эпидемиологически и социально-значимых инфекций, Иркутск

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Clinical manifestations and outcomes of pulmonary tuberculosis in patients with different genotypes of the pathogen

E. Zorkalzeva¹, S. Zhdanova², D. Kudlay^{3,4}, O. Ogarkov², P. Khromova², E. Orlova²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Scientific Center for Human Reproduction and Family Health Problems, Irkutsk

³ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Цель исследования: изучить клинические проявления и эффективность лечения больных туберкулезом легких с разными генотипами *M. tuberculosis*. **Материалы и методы.** Клинические и микробиологические данные 120 пациентов были стратифицированы по принадлежности к геновариантам микобактерий туберкулеза (МБТ): CC2/W148, CC1 и остальные субтипы генотипа Beijing; другие генотипы, отличные от Beijing (nonBeijing). ДНК штаммов МБТ, полученных от больных, генотипировали по RD 105/207 с последующей идентификацией субтипа CC2/W148 по наличию делеции в гене *kdpD*, субтипа CC1 — по SNP в гене *pkv17*.

Результаты исследования. Установлено, что при туберкулезе, вызванном субтипом CC2/W148 генотипа «Пекин», множественная и широкая лекарственная устойчивость встречается у 87,5% пациентов. Генотип CC2/W148 способствует хронизации туберкулезного процесса, формированию фиброзно-кавернозного туберкулеза. Диссеминированный туберкулез чаще встречается (37,5%) среди впервые выявленных больных с CC2/W148, чем при других генотипах (15,7%), что ассоциируется с высокой частотой сопутствующей ВИЧ-инфекции (56,3%). Тотальное поражение легочной ткани у больных инфильтративным туберкулезом наблюдается у 41,7% пациентов с субтипом CC2/

W148 МБТ. Показатель клинического излечения у пациентов с CC2/W148 значительно ниже (18,7% по сравнению с 47,4%), чем при туберкулезе, вызванном другими генотипами. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии клинических особенностей туберкулеза, вызванного субтипом w148/CC2 генотипа Beijing, о целесообразности дальнейшего изучения клинико-рентгенологических и микробиологических характеристик туберкулезного процесса, вызванного МБТ разных субтипов генотипа Beijing и других генотипов.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемические субтипы CC2/W148, CC1, генотип Beijing, лечение туберкулеза.

Summary

Objective: to study the clinical manifestations and effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis with different genotypes of *M. tuberculosis*. **Materials and methods.** Clinical and microbiological data of 120 patients were stratified on the *M. tuberculosis* epidemic variants: subtypes of Beijing CC2 / W148, CC1, other subtypes of Beijing, and other genotypes other than Beijing (non-Beijing). The DNA of *M. tuberculosis* strains obtained were genotyped by RD 105/207 for Beijing genotype identification. The CC2/W148 subtype was identified by the

presence of a specific deletion in the *kdpD* gene, the CC1 subtype was done by the SNP in the *pks17* gene. **Results.** It was found that in tuberculosis caused by the CC2/W148 subtype of the Beijing genotype, multiple and broad drug resistance occur in 87.5% of patients. The CC2/W148 genotype contributes to the chronization of the tuberculosis process, the formation of fibrous-cavernous tuberculosis. Miliary tuberculosis is more common (37.5%) among newly diagnosed patients with CC2/W148 than in other genotypes (15.7%), which is also associated with a high incidence of concomitant HIV infection (56.3%). Total lung tissue damage in patients with infiltrative tuberculosis is observed in 41.7% of patients with the CC2/W148 MBT subtype. The clinical cure rate in patients with CC2/W148 is significantly lower (18.7% compared to 47.4%) than in tuberculosis caused by other genotypes.

Conclusion. The results obtained indicate the presence of clinical features of tuberculosis caused by the w148 / CC2 subtype of the Beijing genotype, and the expediency of further study of the clinical, radiological and microbiological characteristics of the tuberculosis process caused by MBT of different subtypes of the Beijing genotype and non-Beijing genotypes.

Keywords: tuberculosis, epidemic subtypes CC2/W148, CC1, Beijing genotype, treatment of tuberculosis

Введение

В начале XXI столетия были обнаружены ассоциации *M. tuberculosis* генотипа Beijing с селективными преимуществами по приобретению устойчивости к противотуберкулезным препаратам и эпидемическому распространению [1]. Получены данные о более частых случаях неблагоприятного течения туберкулеза, вызванного микобактериями (МБТ) генотипа Beijing, что выражалось в развитии лихорадки, тяжести интоксикационного синдрома, сочетании легочных и внелегочных локализаций, генерализации процесса, множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ [2–6]. Лечение туберкулеза с МЛУ требует подбора новых эффективных противотуберкулезных препаратов для достижения благоприятных исходов [7–9]. В России доминирование этого генотипа обеспечивается преимущественно за счет двух субтипов — CC1 (Центрально-Азиатский/Российский) и CC2/W148 (Европейский/Российский, W0/W148) [10, 11]. Распространение эндемичного для России варианта возбудителя туберкулеза CC2/W148 генотипа Beijing наиболее часто связывают с неблагоприятными клинико-эпидемиологическими проявлениями, обнаруживаемыми на территориях с высоким уровнем распространения туберкулеза [1, 2, 12, 13].

Остается открытым вопрос о связи *M. tuberculosis* отдельных эпидемически значимых субтипов генотипа Beijing, в частности CC2/W148 и CC1, с исходами туберкулеза. Клинические особенности и эффективность лечения до сих пор остаются малоизученными в силу сложности сбора объективной информации о популяционных молекулярно-генетических исследованиях. В Иркутской области, где выявлен один из самых высоких в России уровней CC2/W148 генотипа Beijing среди больных [12], нами осуществлен сбор и анализ комплексных клинико-лабораторных данных, полученных в ходе проспективного наблюдения пациентов с туберкулезом легких.

Цель исследования

Целью настоящего исследования было изучить клинические проявления и эффективность лечения больных туберкулезом легких с разными генотипами *M. tuberculosis*.

Материалы и методы исследования

Соблюдение этических норм. Протоколы, применяемые в этом исследовании, были одобрены Комитетом по этике ФГБНУ Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (Выписка 2.1 от 03.04.2017).

В исследование были включены 120 пациентов, проходившие основной курс лечения туберкулеза в стационаре с 2017 по 2018 г., у которых были выявлены ДНК *M. tuberculosis* в мокроте и/или культура МБТ на жидких и/или плотных питательных средах.

Впервые выявленных больных было 67, получавших ранее от 1 до 4 курсов химиотерапии — 53 человека. Среди ранее леченных были больные с рецидивами и с предшествующими неэффективными курсами химиотерапии. Пациенты были обследованы с помощью клинических, микробиологических, лучевых методов согласно стандартам оказания фтизиатрической помощи, регламентированным приказом МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

Микробиологические исследования включали молекулярно-генетические в анализаторе GeneXpert, культуральные (посевы на жидких и плотных питательных средах), исследование лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда методом определения абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна–Йенсена и в автоматизированной системе Bactec MGIT 960. ДНК штаммов *M. tuberculosis*, полученные от больных изучаемой когорты, генотипировали по областям RD 105/207, как описано Reed [14]. Для выявления субтипов генотипа Beijing использовали ПЦР с детекцией в реальном времени с праймерами и зондами собственного дизайна [15], субтип CC2/W148 идентифицировали по наличию специфической делеции в гене *kdpD* [16], субтип CC1 — по SNP в гене *pkS17* в позиции 1887060 [5].

Пациенты были разделены на 4 группы по принадлежности к эпидемическим геновариантам *M. tuberculosis*: CC2/W148 (32 пациента), CC1 генотипа Beijing (59 пациентов), другие субтипы Beijing (5 пациентов), другие генотипы, отличным от Beijing (nonBeijing) (24 пациента). Распределение генотипов в исследуемой когорте не имело значимых отличий от существующей пропорции их в Иркутской области [12].

Статистическую обработку данных проводили с использованием электронных таблиц MS Excel 14.0 и GraphPad Prism 7. Значимость различий между параметрами оценивали с помощью критерия χ^2 , различия считали значимыми при уровне достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Социальная характеристика пациентов, сравниваемых по генотипической принадлежности МБТ, представлена в табл. 1.

Социальная структура не имела различий по группам. Следует отметить, что в связи с малочисленностью группы «другие субтипы Пекин» сделать какие-либо заключения в отношении нее на данном этапе исследования не представлялось возможным.

Клиническая структура впервые выявленных и ранее леченных больных (1–4 курса химиотерапии в анамнезе) представлена в табл. 2.

В структуре клинических форм среди ранее леченных больных чаще встречался фиброзно-кавернозный туберкулез ($\chi^2=14,53$ $p=0,04$ при 6 степенях свободы), различий по другим клиническим формам не выявлено.

Сравнение генотипов МБТ у впервые выявленных больных и у пациентов, ранее получавших лечение, показало, что nonBeijing генотип реже встречался у ранее леченных — 6 (11,3%) из 53 по сравнению с 17 (25,3%) из 67 ($p=0,06$ по критерию Фишера). Для того чтобы опровергнуть или подтвердить предположение, что Beijing генотип МБТ способствует хронизации туберкулезного процесса, мы рассмотрели пациентов, получавших 1–2 курса химиотерапии и 3–4 курса химиотерапии. Среди больных, получивших ранее 3–4 курса химиотерапии, генотип CC2/W148 имели 6 из 8 пациентов (66,7%), тогда как получивших 1–2 курса — только 5 из 22 (22,7%), $p=0,02$ по критерию Фишера. Можно заключить, что субтип генотипа Beijing CC2/W148 способствует хронизации туберкулезного процесса, формированию фиброзно-кавернозного

Таблица 1

Социальный статус пациентов с туберкулезом, вызванным разными генотипами МБТ

Социальный статус	Генотип Beijing			Генотипы nonBeijing	p
	CC2/W148	CC1	другие субтипы		
Мужской пол, абс. число/%	21 / 65,6	41 / 63,1	4 / 80,0	17 / 70,8	0,498*
Жители города, абс. число/%	20 / 62,5	32 / 54,2	2 / 40,0	13 / 54,6	0,76*
Возраст Me [IQR]	35,0 [27,5–41,5]	37,1 [30,0–42,0]	43,8 [38,0–53,0]	35,1 [28,5–42,0]	0,373**
Всего	32	59	5	24	

* χ^2 с числом степеней свободы 3; ** критерий Краскела–Уоллиса.

Клиническая структура впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом

Клиническая форма	Впервые выявленные (n=67)		Ранее леченные (n=53)	
	абс. число	%	абс. число	%
Диссеминированный	15	22,4	6	11,3
Из них:	10	14,9	4	7,5
• сочетанные локализации туберкулеза	2	1,5	1	1,9
• генерализованный туберкулез				
Инфильтративный	33	49,2	17	32,1
Казеозная пневмония	1	1,5	1	1,9
Туберкулема легких	12	17,9	10	18,9
Фиброзно-кавернозный	6	9,0	19	35,8

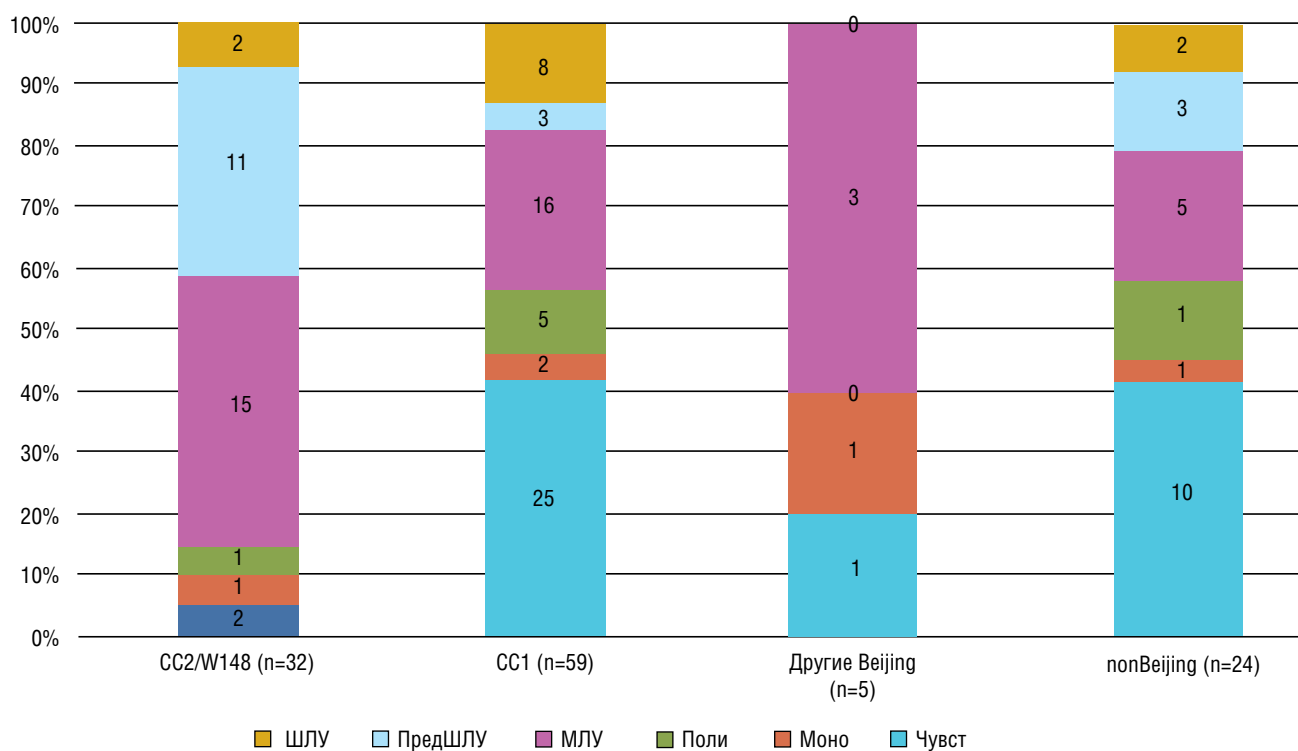


Рис. 1. Лекарственная устойчивость возбудителя у больных туберкулезом с разными генотипами МБТ (%)

туберкулеза. При этом невозможно рассматривать развитие хронических форм без связи с лекарственной устойчивостью возбудителя (рис. 1).

Туберкулез с CC2/W148 у 87,5% человек (28 из 32) характеризовался множественной или широкой лекарственной устойчивостью МБТ. На рис. 1 показано, что МЛУ, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) и предШЛУ МБТ выявлялись значительно чаще у пациентов с туберкулезом, вызванным субтипом CC2/W148, по сравнению с пациентами, имевшими субтип CC2 ($\chi^2=13,4$; $p=0,0002$). Из-за малочисленности группы «другие субтипы Beijing» мы позволили себе объе-

динить ее с группой nonBeijing, различия с группой больных с CC2/W148 также оказались статистически значимы ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$). Таким образом, можно заключить, что предшествующие неэффективные курсы лечения могли быть связаны с не выявленной своевременно МЛУ.

Объем поражения легких у пациентов с разными генотипами рассмотрели на примере инфильтративного туберкулеза (табл. 3). Учитывая, что наиболее «скомпрометированным» оказался субтип CC2/W148, сравнивали пациентов с туберкулезом с CC2/W148 с остальными объединенными группами. Установлено,

Таблица 3

Объемы поражения легких при инфильтративном туберкулезе легких, вызванном разными генотипами возбудителя

Объемы поражения	Субтип CC2/W148 генотипа Beijing		Не CC2/W148	
	абс. число	%	абс. число	%
1 доля	4	33,3	19	50,0
2 доли	2	16,7	10	26,3
3 доли	1	8,3	2	5,3
4 доли	–	–	1	2,6
5 долей*	5	41,7	6	15,8
Всего	12	100,0	38	100,0

* $p=0,03$ по критерию Фишера.

что распространенные процессы в легких чаще наблюдаются при туберкулезе, вызванном субтипом, CC2/W148 по сравнению с другими геновариантами Beijing и nonBeijing.

Из 120 пациентов 38 (31,7%) имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию. Сравнение структуры генотипов у больных туберкулезом (82 человека) и с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (28 человек), показало, что субтип генотипа Beijing CC2/W148 чаще встречался при сочетанной патологии — у 36,8% (14 человек) по сравнению с 21,9% (18 человек). Субтип CC1 реже выявлялся у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией — 36,8% (14 человек) и 54,8% (45 человек) соответственно ($p=0,06$ по критерию Фишера).

Клиническая структура туберкулеза, наличие сочетанной ВИЧ-инфекции у впервые выявленных пациентов ($n=67$) с разными генотипами представлена в табл. 4. Мы сгруппировали генотипы аналогично табл. 3.

Из представленной таблицы видно, что возбудитель туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией чаще относится к субтипу CC2/W148 генотипа Beijing. У всех пациентов с диссеминированным туберкулезом была сопутствующая ВИЧ-инфекция, диссеминированные формы ассоциировались соответственно также с субтипом CC2/W148.

У ранее леченных больных туберкулезом ВИЧ-инфекция одинаково часто встречалась при наличии субтипа CC2/W148 и других генотипов (4 человека — 25,0% и 10 человек — 26,3% соответственно). Взаимосвязи между генотипами и клиническими формами туберкулеза не выявлено.

55,8% наблюдавшихся нами пациентов получали IV стандартный, IV индивидуализированный и V режимы химиотерапии по результатам молекулярно-генетических исследований и тестов на лекарственную устойчивость. Длительность этих режимов оказывает негативное влияние на приверженность к химиотерапии, обуславливает высокие риски ее прерывания у больных ТБ [8, 9].

Мы оценивали исходы по итогам 24 мес химиотерапии (когорта 2017 и 2018 гг.) при МЛУ/ШЛУ туберкулезе, по итогам 12 мес при лекарственно-чувствительном туберкулезе, моно- и полирезистентном туберкулезе. Исходы впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза, вызванного разными генотипами МБТ, представлены в табл. 5 и 6.

Как видно из табл. 5, клинического излечения за 2-летний период наблюдения у впервые выявленных больных туберкулезом с генотипом CC2/W148 достичь не удалось, значимо чаще эти пациенты прерывали лечение на фоне положительной динамики, но не достигнув клинического излечения. Показатель клинического излечения был выше у пациентов с генотипами nonBeijing. Доля умерших больных с генотипом CC2/W148 была наибольшей в сравнении с другими генотипами ($p>0,05$).

Таблица 4

Клиническая структура впервые выявленных пациентов с разными генотипами возбудителя

Клиническая форма	Субтип CC2/W148 генотипа Beijing		Не CC2/W148	
	абс. число	%	абс. число	%
Диссеминированный туберкулез*	6	37,5	8	15,7
Инфильтративный туберкулез	8	50,0	25	49,0
Казеозная пневмония	–	–	1	2,0
Туберкулема	1	6,25	12	23,5
Фиброзно-кавернозный туберкулез	1	6,25	5	9,8
Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией*	9	56,3	8	15,7
Всего	16	100,0	51	100,0

* $p<0,05$ по критерию Фишера.

Исходы туберкулеза у впервые выявленных пациентов с разными генотипами МБТ

Исход	CC2/W148		Не CC2/W148		CC1		Другие генотипы Beijing		nonBeijing	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Клиническое излечение	–	–	22	43,1*	11	35,5	1		10	58,8
Прерывание лечения (с положительной динамикой)	7	43,8*	8	15,7*	4	12,9	1		3	17,6
Прерывание лечения (без динамики)	3	18,7	7	13,7	5	16,1	1		1	5,9
Продолжает лечение	2	12,5	8	15,7	8	25,8	–	–	–	–
Летальный исход	4	25,0	6	11,8	3	9,7	–	–	3	17,6
Всего	16	100,0	51	100,0	31	100,0	3	100,0	17	100,0

* p<0,05 по критерию Фишера.

Таблица 6

Исходы туберкулеза у ранее леченных пациентов с разными генотипами МБТ

Исход	CC2/W148		Не CC2/W148		CC1		Другие генотипы Beijing		nonBeijing	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Клиническое излечение	3	18,7*	18	47,4*	13	44,8*	1		4	57,1
Прерывание лечения (с положительной динамикой)	4	25,0	5	13,15	3	10,4	1		1	14,3
Прерывание лечения (без динамики)	3	18,7	6	15,8	4	13,8	–		2	28,6
Продолжает лечение	5	31,3	5	13,15	5	17,2				
Летальный исход	1	6,3	4	10,5	4	13,8				
Всего	16	100,0	38	100,0	29	100,0	2*	100,0	7	100,0

* p<0,05 по критерию Фишера.

Все умершие, имевшие субтип CC2/W148, были с ВИЧ-инфекцией, среди умерших с генотипами не CC2/W148 ВИЧ-инфицированных было двое. Частота МЛУ/ШЛУ в группе ВИЧ-инфицированных с CC2/W148 субтипом возбудителя ТБ составила 84,6%. Риск летальных исходов во время лечения туберкулеза с МЛУ у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом с генотипом CC2/W148 не подтвержден, как и для всей группы ВИЧ-инфицированных с МЛУ-туберкулезом (RR 0,96; CI 0,36–2,06) из-за недостаточного количества наблюдений после стратификации выборки по субтипам. Несомненно, для прогноза туберкулеза у ВИЧ-инфицированных большое значение имеет раннее выявление, в том числе с помощью инновационных методов [17–20], поэтому полученные нами данные требуют дальнейших исследований с большим количеством наблюдений. В когортных исследованиях, проведенных в стра-

нах с высоким бременем ВИЧ-инфекции и туберкулеза, показаны высокие риски летальности у пациентов с МЛУ возбудителя [12, 14, 18], что дает основание предполагать связь этих факторов и в изучаемой когорте.

Только у 3 пациентов с генотипом CC2/W148 (18,7%), ранее получавших один или больше курсов химиотерапии, клиническое излечение было достигнуто по истечении 24 мес, что в 2,8 раза ниже среднероссийского показателя [21]. Все пациенты данной группы с клиническим излечением прошли хирургический этап лечения. 43,7% (7 человек) прервали лечение на разных сроках. Представляется важным, что показатель клинического излечения больных с генотипом CC2/W148 был значимо ниже, чем с генотипом CC1. На данном этапе исследования не представляется возможным сделать заключение о взаимосвязи nonBeijing генотипов и редких субтипов Beijing и эффективности лечения.

Таким образом, клиническая форма туберкулеза легких, объем поражения легочной ткани, наличие МЛУ/ШЛУ имеют взаимосвязь с субтипом CC2/W148 генотипа Beijing, и дают различную структуру исходов. Объяснения менее благоприятных исходов, склонности к хронизации процесса у больных туберкулезом, вызванным генотипом CC2/W148, могут базироваться на результатах фундаментальных исследований вирулентности и способах «ухода» от иммунной системы хозяина МБТ этого субтипа Beijing. В обсуждении настоящей работы представляется возможным привести ряд доказательств повышенной жизнеспособности и высокого потенциала диссеминации и прогрессирования туберкулезной инфекции, обусловленной МБТ CC2/W148 субтипа. Штаммы Beijing B0/W148 вызывают наименьшую активацию макрофагов за счет повышения продукции иммуносупрессорного интерлейкина-10 и снижения концентрации провоспалительного интерферона- γ , это ведет к формированию более мелких гранулем. В этом сложном процессе, видимо, важную роль играет другая особенность Beijing B0/W148 — повышенная продукция фтиотриолдимикоцерозата, приводящая к увеличению секреции фактора некроза опухоли- α , который имеет решающее значение для инициирования и координации клеточных ответов, обеспечивающих протективный эффект, и ведущий к снижению бактериальной нагрузки в гранулемах [10, 22]. С другой стороны, выявленная у описываемых штаммов гиперактивация генов системы DosR [2] обеспечивает выживание в условиях гипоксии и высоких концентраций оксида азота в активированных макрофагах, создает условия для персистенции инфекции и сохранения целостности сформированных гранулем. Эти факторы могут способствовать благоприятной динамике клинических проявлений туберкулеза легких на начальных этапах лечения, что необоснованно снижает приверженность и ведет к отрыву пациентов от химиотерапии. При прерывании лечения обеспечивается сохранение активного патологического очага, что на фоне присутствия в 98% случаев первичной устойчивости к рифампицину [6], наибольшего среди других МБТ потенциала

к формированию вторичной МЛУ и ШЛУ [11], создает условия для прогрессирования туберкулезной инфекции при повторных эпизодах лечения.

Заключение

Среди впервые выявленных больных туберкулезом чаще, чем среди ранее леченных, встречается nonBeijing генотип МБТ, как показано на примере Иркутской области.

При туберкулезе, вызванном субтипом CC2/W148 генотипа Beijing, МЛУ, предШЛУ и ШЛУ встречаются у 87,5% пациентов. У хронических больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом субтип генотипа Beijing встречается в 43,7% случаев, а у пациентов, получавших 3–4 курса ХТ, — в 66,7%, что отражает влияние субтипа генотипа Beijing CC2/W148 на хронизацию туберкулезного процесса, формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза. Диссеминированный туберкулез в клинической структуре впервые выявленных больных с CC2/W148 встречается чаще, чем при других генотипах (37,5% по сравнению с 15,7%), что ассоциируется и с высокой частотой сопутствующей ВИЧ-инфекции (56,3%). Наличие субтипа CC2/W148 у больных инфильтративным туберкулезом способствует формированию распространенных процессов в легких — тотальное поражение легочной ткани наблюдается у 41,7% пациентов с субтипом CC2/W148 МБТ. Для достижения клинического излечения больных туберкулезом, вызванным CC2/W148, требуется длительное время, оперативное вмешательство, что связано с большой распространенностью процесса, наличием МЛУ/ШЛУ, сопутствующей ВИЧ-инфекции. Показатель клинического излечения у таких пациентов значительно ниже (18,7% по сравнению с 47,4%). Полученные результаты свидетельствуют о наличии клинических особенностей туберкулеза, вызванного субтипом w148/CC2 генотипа Beijing, о целесообразности дальнейшего изучения клинико-рентгенологических и микробиологических характеристик туберкулезного процесса, вызванного МБТ разных субтипов генотипа Beijing и другими генотипами.

Список литературы

- Olowe O.A., Makanjuola O.B., Adekanmi A.S., Adefioye O.J., Olowe R.A. Epidemiological Characteristics and Clinical Outcome of HIV-Related Tuberculosis in a Population of TB Patients in South-western Nigeria. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)* 2017; 26 (7 (2)): 127–132. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2012.53.4.346.
- Caws M., Thwaites G., Dunstan S., Hawn T.R., Lan N.T., Thuong N.T. et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2008; 28 (4 (3)): e1000034.
- De Steenwinkel J.E., ten Kate M.T., de Knegt G.J., Kremer K., Aarnoutse R.E., Boeree M.J., Verbrugh H.A., van Soolingen D., Bakker-Woudenberg I.A. Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and association with MDR TB. *Emerg Infect Dis.* 2012 Apr; 18 (4): 660–663.
- Kong Y., Cave M.D., Zhang L., Foxman B., Marrs C.F., Bates J.H., Yang Z.H. 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. *Journal of clinical microbiology* 2007; 45 (2): 409–414.
5. *Shitikov E., Kolchenko S., Mokrousov I., Bespyatykh J., Ischenko D., Ilina E., Govorun V.* Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Rep.* 2017; 23 (7 (1)): e9227. doi: 10.1038/s41598-017-10018-5.
 6. *Vyazovaya A., Mokrousov I., Solovieva N., Mushkin A., Manicheva O., Vishnevsky B., Zhuravlev V., Narvskaya O.* Tuberculous spondylitis in Russia and prominent role of multidrug-resistant clone *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59 (4): 2349–2357. doi: 10.1128/AAC.04221-14.
 7. *Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., Петренко Т.И., Кудлай Д.А.* Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких* 2019; 97 (8): 38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45> [*Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A.* Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2019; 97 (8): 38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45> (In Russ.)].
 8. *Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А.* Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулез и болезни легких* 2018; 96 (6): 45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50> [*Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A.* Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur region. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2018; 96 (6): 45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50> (In Russ.)].
 9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: 2-е изд. М. — Тверь: ООО Издательство «Триада», 2014. 72 с. [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis with Multiple and Extensively Drug-Resistant Pathogen: Second Edition. М. — Tver': ООО Izdatel'stvo «Triada», 2014. 72 s. (In Russ.)].
 10. *Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., Harris S.R., Ignatyeva O., Kontsevaya I. et al.* Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet.* 2014; (46): 279–286. doi: 10.1038/ng.2878.
 11. *Mokrousov I.* Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; (26): 342–360. doi: 10.1128/CMR.00087-12
 12. *Жданова С.Н., Огарков О.Б., Синьков В.В., Хромова П.А., Орлова Е.А., Кошчев М.Е., Савилов Е.Д.* Эпидемиологическое обоснование распространения основных клонов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Иркутской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2017; (6): 88–94. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-6-88-94> [*Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Sin'kov V.V., Khromova P.A., Orlova E.A., Koshchev M.E., Savilov E.D.* Epidemiological substantiation of the distribution of the main clones of the Beijing *Mycobacterium tuberculosis* genotype in the Irkutsk region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2017; (6): 88–94. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-6-88-94> (In Russ.)].
 13. *Микова О.Е., Жданова С.Н., Сергеев В.И., Огарков О.Б. и др.* Высокая распространенность генотипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в Пермском крае и Иркутской области. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН* 2016; 1 (5): 142–145. <https://doi.org/10.12737/23412> [*Mikova O.E., Zhdanova S.N., Sergeev V.I., Ogarkov O.B. i dr.* High prevalence of the B0 / W148 genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with HIV infection combined with tuberculosis in the Perm Territory and Irkutsk Region. *Byulleten' VSNTs SO RAMN* 2016; 1 (5): 142–145. <https://doi.org/10.12737/23412> (In Russ.)].
 14. *Reed M.B., Pichler V.K., McIntosh F., Mattia A., Fallow A., Masala S. et al.* Major *Mycobacterium tuberculosis* lineages associate with patient country of origin. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (4): 1119–1128.
 15. *Жданова С.Н., Огарков О.Б., Степаненко Л.А., Лац А.А., Синьков В.В., Унтанова Л.С., Алексеева Г.И., Савилов Е.Д.* Применение делеционного анализа по RD105 для выявления генотипа Пекин *Mycobacterium tuberculosis*. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук* 2011; 78 (2): 194–197 [*Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Stepanenko L.A., Lats A.A., Sin'kov V.V., Untanova L.S., Alekseeva G.I., Savilov E.D.* Application of the RD105 deletion assay to detect the Beijing *Mycobacterium tuberculosis* genotype. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2011; 78 (2): 194–197 (In Russ.)].
 16. Eurasian Patent № 032489 Олигонуклеотидные праймеры, флуоресцентные ДНК-зонды и способ выявления *Mycobacterium tuberculosis* клонального комплекса 2-W148 генотипа Beijing в клинических образцах <https://www.eapo.org/en/publications/publicat/viewpubl.php?id=032489>.
 17. *Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю., Самойлова А.Г., Тестов В.В., Тинькова В.В.* Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. *Практическое руководство / под ред. И.А. Васильевой.* Москва, 2020, 152 с. [*Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tin'kova V.V.* Doctor's tactics in the detection, diagnosis and prevention of co-infection with HIV and tuberculosis. *Prakticheskoe rukovodstvo / pod redaktsiyey I.A. Vasil'evoy.* Moskva, 2020, 152 s. (In Russ.)].
 18. *Schmaltz C.A.S., Santoro-Lopes G., Lourenco M.C., Morgado M.G., Velasque L. de S., Rolla V.C.* Factors Impacting Early Mortality in Tuberculosis/HIV Patients: Differences between Subjects Naïve to and Previously Started on HAART. *Pai M., editor. PLoS ONE* 2012. 7: e45704.
 19. *Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S.* Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *European Respiratory Journal* 2015; 46 (S59): PA4524. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA4524.
 20. *Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D.A.* Results of QUANTIFERON-TB GOLD in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Pediatric Respiratory Reviews* 2013; 14 (2): S65. doi: 10.1016/S1526-0542(13)70092-7.
 21. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016–2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под

ред. С.А. Стерликова. Москва.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. 81 с. [Sectoral and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2016–2017. Analytical overview of key indicators and statistical materials / pod redaktsiey S.A. Sterlikova. Москва.: RIO TsNIOIZ, 2018. 81 s. (In Russ.)].

22. Krishnan N., Malaga W., Constant P., Caws M., Thi Hoang Cha T. et al. Mycobacterium tuberculosis Lineage Influences Innate Immune Response and Virulence and Is Associated with Distinct Cell Envelope Lipid Profiles. PLoS ONE. 2011; 6 (9): e23870. doi: 10.1371/journal.pone.0023870.

Поступила в редакцию 23.02.2021 г.

Сведения об авторах:

Зоркальцева Елена Юльевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; e-mail: zorkaltsewa@mail.ru; ORCID 0000-0002-9449-7577;

Жданова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; e-mail: svetnii73@gmail.com; ORCID 0000-0001-7160-9700;

Кудлай Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 Государственного научного центра «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России; 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры фармакологии Института фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: D624254@gmail.com; ORCID 0000-0003-1878-4467;

Огарков Олег Борисович — доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; e-mail: obogarkov@gmail.com; ORCID 0000-0002-3168-1983;

Хромова Полина Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; e-mail: polina.and38@gmail.com; ORCID 0000-0002-6449-5060;

Орлова Елизавета Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com; ORCID 0000-0003-2169-0242.



ТЫ МОЖЕШЬ!

- 1 СТАТЬ УМНЕЕ**
У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.
- 2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ**
Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.
- 3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ**

