

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ИЗМЕНЕНИЯ В МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ *Mycobacterium tuberculosis* В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИИ) ЗА 2009–2024 ГОДЫ: РАСПРОСТРАНЕНИЕ СУБТИПА BEIJING B0/W148

Жданова С.Н.¹,
Винокурова М.К.²,
Кондратов И.Г.¹,
Евдокимова Н.Е.²,
Синьков В.В.¹,
Алексеева Г.И.²,
Кулинич С.В.¹,
Зорина С.П.²,
Кондратьева О.Д.²,
Прокопьев Е.С.²,
Огарков О.Б.¹,
Рычкова Л.В.¹,
Колесникова Л.И.¹

¹ ФГБНУ «Научный Центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр
«Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»
(677005, Якутск, ул. Петра Алексеева, 93,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Жданова Светлана Николаевна,
e-mail: svetnii@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В Республике Саха (Якутия) с 2020 года заболеваемость туберкулезом (ТБ) стала ниже среднероссийских показателей на фоне увеличения уровня первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis*.

Цель исследования. Проанализировать изменения молекулярно-генетической структуры популяции штаммов *M. tuberculosis* за 2009–2024 гг.

Материалы и методы. Изучено 669 штаммов за 2009–2014 (первый) и 2022–2024 гг. (второй) периоды методами RD 207/105/181, SNP– и MIRU-VNTR 24 типирования.

Результаты. Первичная МЛУ (без пре-широкой и широкой лекарственной устойчивости (пре-ШЛУ и ШЛУ) штаммов составила 22,2 % и 24,6 %, пре-ШЛУ – соответственно 1,0 % и 16,9 % по периодам, ШЛУ – 3,3 % в 2022–2024 гг. Генотип Beijing выявлен во втором периоде у 67,3 % против 43,3 % – в первом ($p < 0,001$): субтипы Central Asian Russian – 31,0 % против 21,7 % ($p = 0,006$) и B0/W148 – 34,0 % против 14,9 % ($p < 0,001$). Евро-Американская линия *M. tuberculosis* представлена эндемичным генотипом S (18,0 % – в первом и 13,8 % – во втором периоде), генотипами T, LAM, Ural, H. Во втором периоде, для штаммов B0/W148 показано увеличение его доли во всех возрастных группах, рост пре-ШЛУ (53,9 % против 7,3 %; ($p < 0,001$)) и обнаружение ШЛУ (6,9 %); для генотипа S выявлено увеличение первичной пре-ШЛУ (33,3 % против 5,7 %; $p = 0,002$) и установлена ШЛУ в 44,4 %.

Заключение. В популяции *M. tuberculosis* выявлено увеличение уровня пре-ШЛУ и появление ШЛУ у штаммов Beijing B0/W148 (60,8 %) и генотипа S (60,1 %) в 2022–2024 годах. Штаммы Beijing B0/W148 получили распространение и оказывают влияние на рост доли пре-ШЛУ и появление ШЛУ, как и эндемичный генотип S, что требует дальнейшего наблюдения и усиления контроля за эффективностью лечения, прежде всего, больных со впервые выявленным ТБ.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, Саха (Якутия), Beijing B0/W148, генотип S множественная лекарственная устойчивость, туберкулез

Статья поступила: 10.02.2025
Статья принята: 15.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Жданова С.Н., Винокурова М.К., Кондратов И.Г., Евдокимова Н.Е., Синьков В.В., Алексеева Г.И., Кулинич С.В., Зорина С.П., Кондратьева О.Д., Прокопьев Е.С., Огарков О.Б., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Изменения в молекулярно-генетической структуры *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутии) за 2009–2024 годы: распространение субтипа Beijing B0/W148. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 239–248. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.24

CHANGES IN THE MOLECULAR GENETIC STRUCTURE OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN REPUBLIC SAKHA (YAKUTIA) IN 2009–2024: SPREAD OF BEIJING B0/W148 SUBTYPE

Zhdanova S.N.¹,
Vinokurova M.K.²,
Kondratov I.G.¹,
Evdokimova N.E.²,
Sinkov V.V.¹,
Alekseeva G.I.²,
Kulinich S.V.¹,
Zorina S.P.²,
Kondratieva O.D.²,
Prokopyev E.S.²,
Ogarkov O.B.¹,
Rychkova L.V.¹,
Kolesnikova L.I.¹

¹ Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16, Russian Federation)

² Scientific and Practical Centre "Phthisiatry" named after E.N. Andreev (677005, Yakutsk, Petra Alekseeva str., 93, Russian Federation)

Corresponding author:
Svetlana N. Zhdanova,
e-mail: svetnii@mail.ru

RESUME

Introduction. In the Republic of Sakha (Yakutia) since 2020, the incidence of tuberculosis (TB) has become lower than the Russian average against the background of an increase in the proportion of multidrug-resistant (MDR) strains of *Mycobacterium tuberculosis*, including among new cases.

Objective. To analyze the changes in the molecular genetic structure of *M. tuberculosis* strains for 2009–2024.

Materials and methods. We studied 669 strains for 2009–2014 (first period) and 2022–2024 (second period) by RD 207/105/181, SNP- and MIRU-VNTR 24 typing methods.

Results. The primary MDR (without pre-XDR and XDR) were 22.2 % and 24.6 % by periods, the pre-XDR increased from 1.0 % to 16.9 % and XDR strains were emergence in 3.3 % in 2022–2024. In the second period, the Beijing genotype was predominance (67.3 % vs. 43.3 % in the first period; $p < 0.001$), Beijing Central Asian Russian was increased from 21.7 % to 31.0 % ($p = 0.006$), Beijing B0/W148 was increased from 14.9 to 34.0 % ($p < 0.001$). Euro-American lineage was represented by endemic for Sakha (Yakutia) S genotype (13.8 % and 18.0 % by periods), genotypes T, LAM, Ural, H. In all age groups in the second period, an increase in the proportion of Beijing B0/W148 was found. The pre-XDR profiles of B0/W148 were increased (53.9 % vs 7.3 %; $p < 0.001$) and was found XDR (6.9 %). For genotype S, the primary pre-XDR (33.3 % vs 5.7 %; $p = 0.002$) was increased and XDR was found in 44.4 %.

Conclusion. In the period of 2022–2024, in the *M. tuberculosis* population, a high level of pre-XDR and XDR in Beijing B0/W148 strains (60.8 %), and S genotype (60.1 %) was detected. Beijing B0/W148 strains have spread and influence MDR amplification, as the endemic S genotype, which requires further surveillance and control.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Sakha (Yakutia), Beijing B0/W148, genotype S, multidrug-resistant, tuberculosis

Received: 10.02.2025
Accepted: 15.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Zhdanova S.N., Vinokurova M.K., Kondratov I.G., Evdokimova N.E., Sinkov V.V., Alekseeva G.I., Kulinich S.V. Zorina S.P., Kondratieva O.D., Prokopyev E.S. Ogarkov O.B., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. Changes in the molecular genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Republic Sakha (Yakutia) in 2009–2024: spread of Beijing B0/W148 subtype. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 239–248. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.24

ВВЕДЕНИЕ

Республика Саха (Якутия) (РС(Я)) заняла устойчивые позиции территории со средними показателями заболеваемости туберкулезом (ТБ) благодаря выраженной динамике снижения в период с 2009 по 2023 гг. (с 82,1 до 30,2 на 100 тыс. населения соответственно), это привело к тому, что с 2020 года их уровни стали ниже среднероссийских значений [1]. Снижение показателя заболеваемости ТБ за десятилетний период сопровождается увеличением доли штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), в том числе среди новых случаев ТБ [2].

Проведенные ранее исследования молекулярно-генетической структуры популяции возбудителя ТБ в Саха (Якутии) показали, что доля штаммов генотипа Beijing (40,3 %) и его эпидемического субтипа B0/W148 (12,9%) были значимо ниже, чем на других азиатских территориях Российской Федерации [3, 4]. Другим отличием стало выявление эндемически распространенного в РС(Я) генотипа S, возбудителя в большинстве случаев ассоциированного с МЛУ штаммов и низкой эффективностью лечения ТБ [5]. Высокий уровень внутренней и внешней миграции [6], особенности географического положения могут способствовать изменению спектра циркулирующих вариантов *M. tuberculosis* в РС(Я), что требует динамического наблюдения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать изменения молекулярно-генетической структуры популяции штаммов *M. tuberculosis* за 2009–2024 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 669 штаммов *M. tuberculosis*, с известным профилем лекарственной чувствительности, полученные в 2009–2014 гг. (далее первый период, $n = 369$) и 2022–2024 гг. (второй период, $n = 300$). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека в рамках выполнения темы государственного задания № 121022500179-0 (протокол № 2 от 18.02.2020). У больных ТБ помимо демографических данных, включающих возраст и пол, изучили информацию о клинических формах и предыдущих эпизодах лечения. При наличии прошлых эпизодов лечения такие случаи были отнесены к ранее леченым, остальные были классифицированы как впервые выявленные случаи ТБ. Культивирование и определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП) проводили стандартным непрямым методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах и с помощью модифицированного метода пропорций на жидкой среде в системе BACTEC MGIT960 (Becton Dickinson),

как описано ранее [7]. Характеристика профилей лекарственной устойчивости даны согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых», 2022: монорезистентность — это устойчивость микобактерии туберкулеза только к одному противотуберкулезному препарату (ПТП); полирезистентность — это устойчивость микобактерии туберкулеза к двум и более ПТП кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину; множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — это устойчивость микобактерии туберкулеза одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим ПТП; 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 неё, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду или бедаквилину.

ДНК *M. tuberculosis* экстрагировали описанными ранее методами [3]. Дифференциацию штаммов на группы Beijing и non-Beijing проводили, как описано ранее [7]. Штаммы Beijing генотипированы по специфическим маркерам SNP субтипов (B0 / W148, Central Asian Russian, Central Asian Outbreak), non-Beijing – генотипа S, как описано ранее [4, 7]. Проведено MIRU-VNTR 24 — типирование всех штаммов [3]. Для анализа идентифицированные субтипы Beijing сгруппированы в B0 / W148, Central Asian Russian и Beijing другие, S генотип и non-Beijing другие. Штаммы non-Beijing, не идентифицированные по базе MIRU-VNTRplus и древу с референс-профилями, обозначены –Unknown.

Статистическая обработка данных и оценка достоверности выводов проведена с использованием методов проверки на нормальность по Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова с последующим расчетом для непараметрических критериев медианы и 95% доверительным интервалом и оценки различий (Манна – Уитни, точный критерий Фишера и χ^2 с соответствующими степенями свободы (df)) и с определением статистической значимости результатов не менее 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика сравниваемых коллекций штаммов *M. tuberculosis*

Выборки штаммов от больных ТБ двух сравниваемых периодов имели различия по возрастному и половому составу (Табл. 1), а также числу ранее леченых случаев ТБ (во втором периоде – 39,0 % (117 / 300) против 16,5 % (61 / 308) – в первом периоде $p < 0,001$).

Вторая выборка характеризовалась смещением структуры лекарственной устойчивости за счет уменьшения частоты чувствительных штаммов (с 58,3 % до 24,0 %) и увеличения частоты пре-ШЛУ (с 2,1 % до 33,3 %) (Табл. 1). Превышение числа случаев пре-ШЛУ

ТАБЛИЦА 1

TABLE 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ БОЛЬНЫХ ТБ

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA OF TB PATIENTS

Характеристики	Общая выборка, <i>n</i> = 669 абс. (%)	2009–2014, <i>n</i> = 369 абс.(%)	2022–2024, <i>n</i> = 300 абс.(%)	Критерий <i>p</i>
Пол				
Женский	200 (34,7)	128 (34,7)	72 (26,0)	χ^2 <i>p</i> < 0,001
Мужской	469 (65,3)	241 (65,3)	228 (74,0)	
Возраст				
Средний возраст Ме [95%ДИ]	38 [28-51]	33 [24-49]	42 [35-53]	Манна – Уитни <i>p</i> < 0,001
До 25 лет	127 (19,0)	110 (29,8)	16 (5,3)	χ^2 <i>p</i> <0,001
26-45 лет	309 (46,2)	148 (40,1)	162 (54,0)	
46-60 лет	155 (23,1)	71 (19,2)	84 (28,0)	
61 и старше	78 (11,7)	40 (10,8)	38 (12,7)	
История лечения ТБ				
Впервые выявленные	494 (73,8)	311 (84,3)	183 (61,0)	χ^2 <i>p</i> < 0,001
Ранее леченные	175 (26,2)	58 (15,7)	117 (39,0)	
Рецидив	49 (7,3)	7 (1,9)	42 (14,0)	
Хроническое течение	126 (18,9)	51 (13,8)	75 (25,0)	
Клинические формы ТБ				
Инфильтративный	347 (51,9)	234 (63,4)	113 (37,7)	χ^2 <i>p</i> < 0,01
Диссеминированный	147 (22,0)	55 (14,9)	92 (30,7)	
Фиброзно-кавернозный	68 (10,2)	19 (5,1)	49 (16,3)	
Прочие*	107 (15,9)	61 (16,6)	46 (15,3)	
Лекарственная устойчивость				
Чувствительные	287 (42,9)	215 (58,3)	72 (24,0)	χ^2 <i>p</i> < 0,01
Монорезистентные	41 (6,1)	15 (4,1)	26 (8,7)	
Полирезистентные	56 (8,4)	32 (8,7)	24 (8,0)	
МЛУ, без пре-ШЛУ и ШЛУ	167 (25,0)	99 (26,8)	68 (22,7)	
Пре-ШЛУ	108 (16,4)	8 (2,1)	100 (33,3)	
ШЛУ**	10 (1,5)	-	10 (3,3)	

Примечания. *прочие – клинические формы, включающие милиарный, очаговый, цирротический, кавернозный, генерализованный ТБ, казеозную пневмонию, ТБ бронхов, ТБ плеврит и туберкулемы; ШЛУ определена только для второй выборки.

во втором периоде выявлено как среди впервые выявленных (с 1,0 % (3/311) до 16,9 % (31/183); $p < 0,001$), так и ранее леченых случаев ТБ (с 8,6 % (5/58) до 59,0 % (69/117); $p < 0,001$).

Анализ распределения лекарственной устойчивости с учетом различий в клинической структуре двух периодов показал также значимое уменьшение лекарственно чувствительных случаев во втором периоде только среди впервые выявленных больных ТБ: для инфильтративных форм (32,9 % против 66,0 %; $p < 0,001$); для диссеминированных форм (41,0 % против 61,9 %; $p = 0,0369$). Среди ранее леченных, несмотря на выявленное превышение случаев фиброзно-кавернозного ТБ во втором периоде, значимых различий в частоте пре-ШЛУ среди них не обнаружено (48,6 %

(34/42) против 60 % (3/5); $p = 0,61$). Во всех возрастных группах больных отмечено значимое увеличение доли лекарственной устойчивости в 2022–2024 гг. относительно 2009–2014 гг. ($p = 0,01$ для группы 61 и старше, и для остальных $p < 0,001$). На этом фоне уровень МЛУ (без пре-ШЛУ и ШЛУ) оставался стабильным среди впервые выявленных случаев (22,2 % против 24,6 % соответственно по периодам; $p = 0,54$) и уменьшился во втором периоде среди ранее леченных (51,7 % против 19,7 %; $p < 0,001$) за счет расширения спектра ЛУ в сторону пре-ШЛУ.

Генотипическая характеристика сравниваемых выборок *M. tuberculosis*

Генотип Beijing выявлен у 43,4 % (160/369) штаммов первой выборки и 67,3 % (202/300) – второй коллекции

M. tuberculosis ($p < 0,001$). Значительное превышение штаммов Beijing во втором периоде обнаружено как в группе ранее леченных (65,0 %; 76/117), так и среди впервые выявленных больных ТБ (68,9 %; 126/183) по сравнению с выборкой 2009–2014 гг. (соответственно 39,7 % (23/58) и 44,1 % (137/311) ($p = 0,001$). Наиболее многочисленными генетическими группами были Beijing Central Asian Russian, генотип S и Beijing B0/W148 (Рис. 1А) с разной выраженностью в двух выборках. Отличия структуры генотипической структуры штаммов в двух периодах не были связаны с полом больных ТБ ($\chi^2 = 1,58$ df = 5, $p = 0,84$), но обнаружили отличия в возрастных (Рис. 1В) и клинических характеристиках (Рис. 1С и D).

Для Beijing B0/W148 показано: i) значимое увеличение во втором периоде среди впервые выявленных пациентов (27,3 % (50/183) против 13,5% (42/311); $p < 0,001$); ii) незначительное варьирование показателей в общем распределении генотипов среди ранее леченных пациентов (44,4% (52/117) против 22,4 % (13/58); $p = 0,12$) и в структуре клинических форм

(впервые выявленных ($p = 0,829$) и ранее леченых случаев ($p = 0,19$)).

Для Beijing Central Asian Russian обнаружено: i) значимое увеличение во втором периоде у больных старше 25 лет среди всех случаев (30,3 % (86/284) против 14,3 % (37/259); $p < 0,001$), среди впервые выявленных пациентов (39,9 % (73/183) против 23,2 % (72/311); $p < 0,001$) за счет усиления его доминирования среди инфильтративных (44,4 % против 26,6 %; $p = 0,003$) и диссеминированных форм ТБ (36,1 % против 11,9 % $p = 0,012$); ii) незначительное варьирование показателей в группе больных до 25 лет (7/16 против 43/110 $p = 0,93$); ii), а также среди ранее леченых пациентов в общем (44,4 % (20/117) против 22,4 % (8/58); $p = 0,73$) и в их структуре клинических форм ($\chi^2 = 1,49$; df = 5, $p = 0,829$). В выборке 2022–2024 гг. среди Beijing Central Asian Russian выявлено 7 штаммов Central Asian Outbreak, характеризующихся высоким эпидемическим потенциалом распространения МЛУ ТБ в странах Центральной Азии [8]. Они были выделены от двух больных со впервые выявленным ТБ и пяти ранее леченых пациентов.

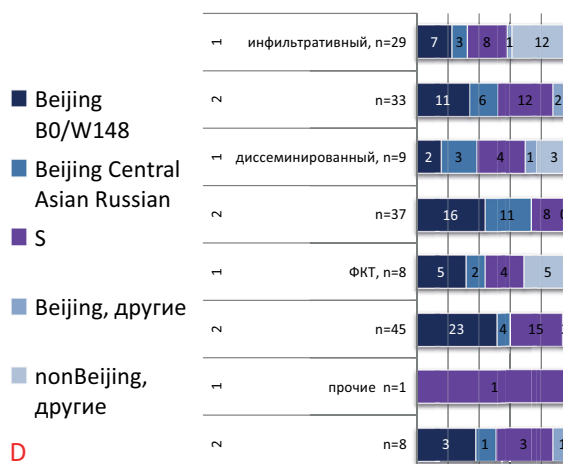
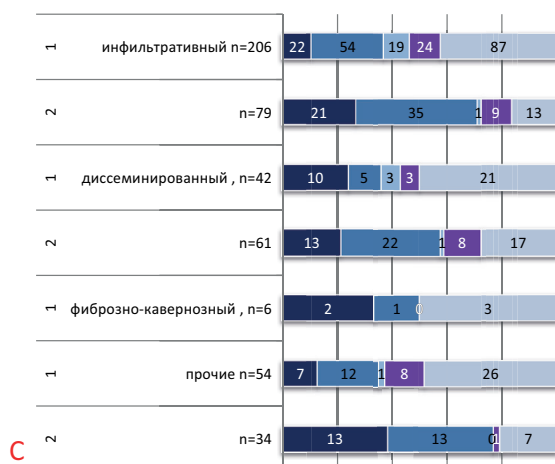
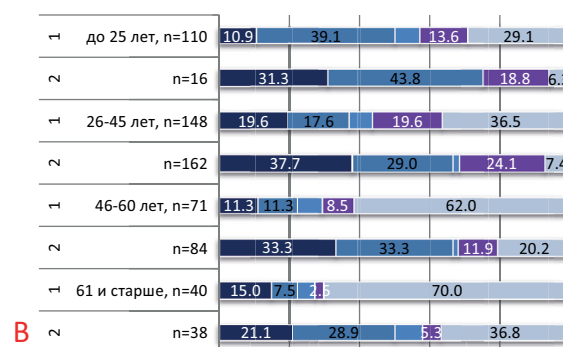
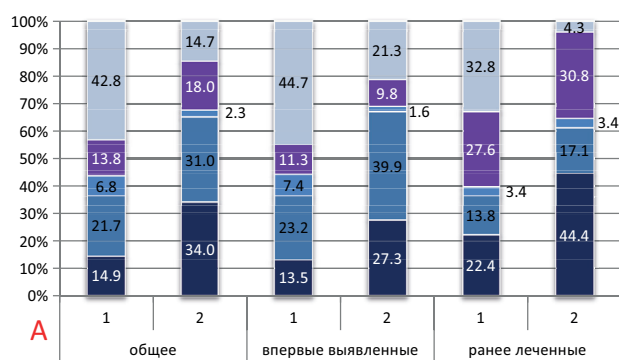


РИС. 1.

Генотипы штаммов *M. tuberculosis* от больных ТБ в Саха (Якутия) в 2009–2014 (1) и 2022–2024 (2): А – среди впервые выявленных и ранее леченых (%); В – в разных возрастных группах (%), С – с разными клиническими формами среди впервые выявленных (абс.), D – с разными клиническими формами среди ранее леченых (абс.)

FIG. 1.

Genotypes of *M. tuberculosis* from TB patients in Sakha (Yakutia) in the 2009–2014 (1) and 2022–2024 (2): A – new and previously treated cases (%); B – age groups (%), C – clinical forms among new cases (abs.), D – clinical forms among previously treated (abs.)

Для генотипа S выявлено значимое превышение доли среди ранее леченных по сравнению с впервые выявленными случаями без значительных отличий по периодам: среди впервые выявленных (11,3 % (35/311) против 9,8 % (18/183); $p = 0,23$) и ранее леченных пациентов (27,6 % (16/58) против 30,8 % (36/117); $p = 0,66$); среди впервые выявленных в долях инфильтративного (11,7 % против 8,9 %; $p = 0,95$) и диссеминированного ТБ (7,1 % против 13,1 %; $p = 0,54$); аналогично среди ранее леченых ($p = 0,64$ и $p = 0,32$ по соответствующим формам).

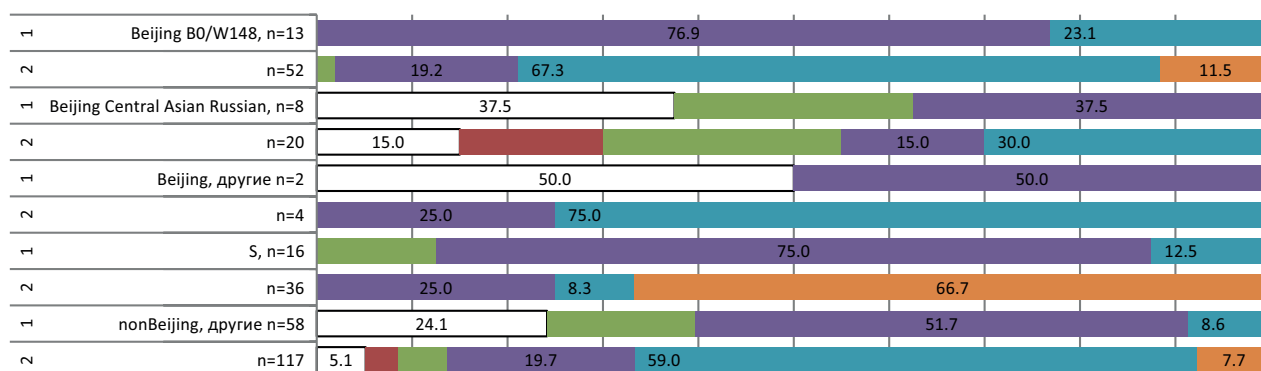
В целом минорные представители non-Beijing значимо чаще обнаруживались в первой выборке (для всех пар сравнения $p < 0,001$ с поправкой Бонферрони). В первой выборке эта часть включала 158 штаммов – T ($n = 49$), LAM ($n = 32$), Ural ($n = 25$), Haarlem ($n = 32$); Uganda ($n = 9$), X ($n = 6$) и Unknown ($n = 5$). Во второй выборке они представлены 44 штаммами – T ($n = 17$), LAM ($n = 8$), Ural ($n = 5$), Haarlem ($n = 7$), Unknown ($n = 6$).

Лекарственная устойчивость и генотипы

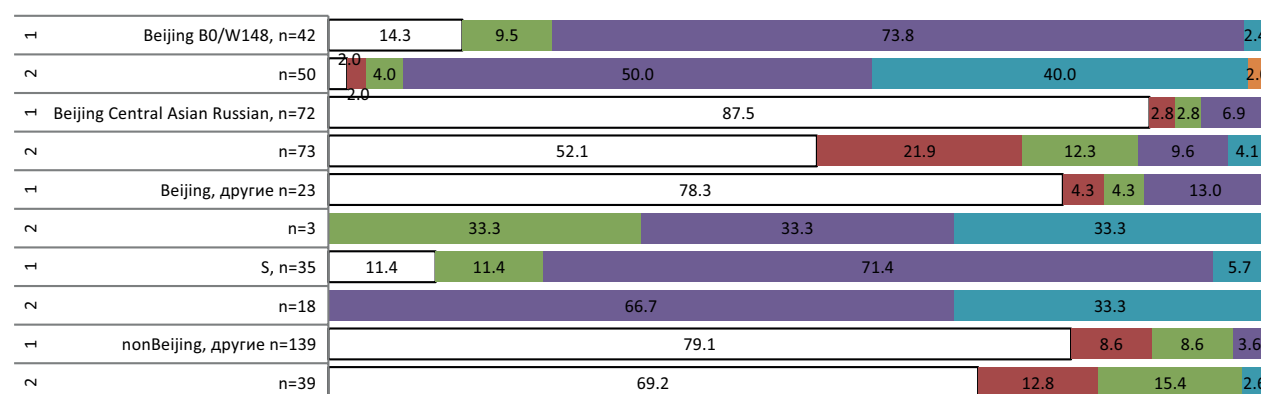
Распределение профилей лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам представлено на Рисунке 2 (А, В). Штаммы генотипа Beijing

несли лекарственную устойчивость к рифампицину и изониазиду во втором периоде в два раза чаще – 60,4 % (122/202), чем в первом периоде (35,6 % (57/160); $p < 0,001$) за счет превышения ее доли среди впервые выявленных больных ТБ (29,2 % (40/137) – в первом и 46,3 % (58/126) – во втором; $p = 0,03$). Все штаммы генотипа S второго периода имели устойчивость к рифампицину и изониазиду, что сравнимо больше, чем в первом периоде (72,5 %) ($p < 0,001$). Минорные non-Beijing не отличались по периодам (5,7 % против 4,5 %; $p = 0,77$). Для ранее леченых случаев частота устойчивости к рифампицину и изониазиду по всем генетическим группам не отличалась по периодам: в общем для Beijing – 73,9 % против 81,0 % ($p = 0,27$), для штаммов S генотипа – 87,5 % против 75,0 %; ($p = 0,51$), для других non-Beijing – 21,1 % против 20,0 % ($p = 0,96$).

Учитывая, что штаммы с профилями пре-ШЛУ имели разные частоты в двух выборках, мы проанализировали отдельно их генотипические распределения. Пре-ШЛУ штаммы выявлены во всех генотипических группах второй выборки. Были обнаружены значимые превышения доли пре-ШЛУ для B0/W148 как для впервые



А



В

□ чувствительные ■ монорезистентные ■ полирезистентные ■ МЛУ ■ преШЛУ ■ ШЛУ

РИС. 2.

Лекарственная устойчивость штаммов основных генетических групп *M. tuberculosis* в выборках 2009–2014 (1) и 2022–2024 (2) годов: А – среди впервые выявленных больных, В – среди ранее леченных больных (%)

FIG. 2.

Drug resistance of *M. tuberculosis* in 2009–2014 (1) and 2022–2024 (2): А – among new cases; В – among previously treated cases (%)

выявленных (во второй выборке по сравнению с первой – 53,9 % (20/50) против 7,3 % (1/42); $p < 0,0001$), так и ранее леченных (соответственно 67,3 % (35/52) против 23,1 % (3/13); $p < 0,001$). Для Beijing Central Asian Russian в первый период пре-ШЛУ отсутствовала, во второй период она составила 30,0 % среди ранее леченых случаев (6/20), что было выше, чем среди впервые выявленных – 4,1 % (3/73; $p = 0,002$). Из семи штаммов Beijing Central Asian Outbreak 85,7 % (6/7) имели МЛУ, три из которых были с пре-ШЛУ (42,9 %). Для генотипа S: во втором периоде увеличена доля штаммов пре-ШЛУ от впервые выявленных больных (соответственно 33,3 % (6/18) против 5,7 % (2/35); $p = 0,002$). Среди ранее леченых случаев разницы пре-ШЛУ не было (8,3 % (3/36) – во второй выборке против 12,5 % (2/16) – в первой; $p = 0,63$), но ШЛУ выявлена в 66,7 % (24/36; $p < 0,001$). Для минорных представителей non-Beijing появление ШЛУ штаммов пока имеет случайный характер (4,5 % – 2/44; $p = 0,06$), хотя один (генотип Ural) из них получен от впервые выявленного больного с диссеминированной формой ТБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдаемое в когортах *M. tuberculosis* смещение структуры МЛУ в сторону пре-ШЛУ и появление ШЛУ согласуется с основными трендами ТБ на исследованной территории. В РС(Я) только с 2020 года заболеваемость МЛУ-ТБ стабилизировалась на среднем по ДФО уровне и в 2022 году составила (6,6/100 000 населения) [9], однако в сравнении с прошлым десятилетием возросла доля случаев МЛУ среди впервые выявленных больных-бактериовыделителей с 13,1 % в 2010 г. до 29,8 % в 2024 г. [9–11]. В настоящем исследовании когорты 2009–2014 гг. имела 28,9 % штаммов со всеми профилями МЛУ, а выборка 2022–2024 гг. – 59,3 % со значимым утяжелением лекарственной устойчивости во всех возрастных группах больных ТБ. На фоне стабильного уровня первичной МЛУ ((пре-ШЛУ и ШЛУ) – 22,2 % и 24,6 % по периодам) выявлено превышение числа штаммов с пре-ШЛУ (с 1,0 % до 16,9 %) и появление ШЛУ штаммов в 3,3 % в выборке 2022–2024 гг. Штаммы с пре-ШЛУ от ранее леченых больных ТБ стали обнаруживаться в более чем половине случаев (59,0 %) по сравнению с 8,6 % когорты 2009–2014 гг. ($p < 0,001$). Высокие уровни МЛУ в клинических изолятах из крупных региональных фтизиатрических центров постоянно обнаруживаются в российских мониторинговых и целевых молекулярно-эпидемиологических исследованиях настоящего десятилетия [7, 12–15].

Несмотря на сокращение заболеваемости населения ТБ с бактериовыделением в РС(Я) с 42,1 в 2010 г. до 17,9 случаев на 100 тысяч населения в 2024 г., сохраняется процент бациллярных форм туберкулеза среди впервые выявленных случаев ($50,4 \pm 1,2$ % в 2009–2014 гг. и $59,9 \pm 1,2$ % в 2022–2024 гг.; $p = 0,53$). Число больных с ФКТ снизилось почти в 2,5 раза (с 99 до 40 случаев, находившихся на учете в 2010 и 2024 гг. соответственно), но их доля колеблется от 0,6 % до 2,0 % от всех клинических форм ТБ легких.

Интенсивные показатели рецидивов уменьшились с 9,8 в 2010 до 6,8 на 100 тысяч в 2024 году [9, 11]. То есть существующие неблагоприятные тренды роста МЛУ-ТБ [10] обеспечивают сохранение условий распространения МЛУ штаммов бактериовыделителями, в том числе с деструктивными формами заболевания, и недостаточную эффективность лечения этих сложных форм ТБ. С другой стороны, прогнозирование снижения темпов спада заболеваемости после вмешательства COVID-19 эпидемии [16, 17] на фоне утяжеления МЛУ сделало неясным процесс сокращения резервуара инфекции ТБ.

К сложившейся ситуации по ТБ в РС(Я) добавляются изменения структуры циркулирующей популяции *M. tuberculosis*, нашедшие отражение в настоящем исследовании. Увеличение в выборке 2022–2024 гг. уровня обнаружения штаммов Beijing (67,3 %) свидетельствует о достижении в РС(Я) средних показателей европейских [12, 13] и азиатских [7, 13–15, 18] регионов России. Изменения доли Beijing штаммов отмечены в группе впервые выявленных (68,9 % против 44,1 %) и ранее леченых (65,0 % против 39,7 %) больных ТБ. При этом в когортах больных до 25 лет генотипическая структура остается стабильной. В остальных возрастных группах проявилось значимое увеличение количества двух субтипов Beijing – Central Asian Russian и B0/W148 преимущественно за счет новых случаев (с 23,2 % до 39,9 % – для Beijing Central Asian Russian и с 13,5 % до 27,3 % – для Beijing B0/W148). Для Beijing Central Asian Russian это может быть связано с необычно большой группой диссеминированных форм ТБ в выборке 2022–2024 гг., что сыграло роль смещающего фактора, и является ограничением для выяснения причин, приведших к обнаружению различий. И вместе с тем, неблагоприятным фактором является появление в выборке 2022–2024 гг. семи случаев Beijing Central Asian Outbreak которые в 85,7 % имели МЛУ, три из которых были с пре-ШЛУ (42,9 %).

Согласно анализу распределений Beijing B0/W148, увеличение его доли среди новых случаев ТБ в когорте 2022–2024 гг. не было связано с колебаниями структуры клинических форм. Таким образом, в настоящее время мы можем утверждать, что распространение Beijing B0/W148, ранее обнаруженное в основном среди «молодых» больных ТБ в РС(Я) [3], в настоящий момент происходит путем эффективной передачи во всех возрастных группах.

В пользу формирования условий для локальных очагов Beijing B0/W148 в течение последних 15 лет в РС(Я) и временного отставания его «заноса» в малонаселенную и отдаленную от других регионов территорию укладывается предположение, что распространение B0/W148 происходило в две эпидемические волны – в конце 1980-х и в конце 1990-х годов [19, 20]. Активизация миграционных потоков в РС(Я) в 1990-е годы, совпадая с одной из волн экспансии, могла обеспечить дополнительные условия появления очагов ТБ, вызванных B0/W148, и последующего их закрепления на этой новой для него территории.

Наблюдаемая экспансия Beijing B0/W148 в РС(Я) сопровождается активным расширением спектра МЛУ

до пре-ШЛУ среди впервые выявленных больных (с 7,3 % до 53,9 %) и ранее леченных (с 23,1 % до 67,3 %) случаев, а также появлением ШЛУ у 6,5 % штаммов этого субтипа Beijing. Подобные количественные изменения профилей МЛУ Beijing B0/W148 являются общей характерной особенностью для многих современных российских коллекций [13–15, 18, 21].

Региональной особенностью РС(Я) является частая встречаемость пре-ШЛУ и ШЛУ у штаммов генотипа S, что еще больше утяжеляет структуру МЛУ локальной популяции *M. tuberculosis*. Эндемичные штаммы генотипа S [4], обнаруживавшиеся в 9,8–11,3 % новых случаев, получили почти трехкратное накопление среди ранее леченных больных 27,6–30,8 % (Рис. 2). Многократное увеличение доли штаммов пре-ШЛУ среди впервые выявленных больных ТБ, вызванным генотипом S (с 5,7 до 33,3 %) говорит о возросшем эпидемическом потенциале. На фоне роста доли пре-ШЛУ и появлении ШЛУ среди доминирующих представителей локальной популяции *M. tuberculosis* РС(Я), минорные генотипы non-Beijing демонстрируют стабильные уровни МЛУ (4,5–5,7 % для впервые выявленных и 20,0–21,1 % – для ранее леченных), что характерно для штаммов Евро-Американской линии в российских коллекциях [12, 13, 18, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В популяции *M. tuberculosis* РС(Я) выявлено увеличение распространенности генотипа Beijing, в частности субтипа Beijing B0/W148. Субтип Beijing B0/W148 за 15-летний период, встречавшийся реже, чем в других российских регионах, получил распространение во всех группах населения. Напротив, эндемичный в РС(Я) генотип S сохранил уровни распространённости, но в отличие от других генотипов евро-американской линии, приобрел еще более тяжелые формы МЛУ. Таким образом, Beijing B0/W148 и генотип S и оказывают наибольшее влияние на эпидемическое распространение МЛУ/ШЛУ в РС(Я), что представляет собой серьезный вызов для здравоохранения Якутии и требует дальнейшего изучения.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121022500179-0.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заболеваемость с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания на 100 тыс. населения. [Incidence of newly diagnosed respiratory tuberculosis per 100,000 population.]. URL: <https://fedstat.ru/indicator/41711>. [date of access: Jan 28, 2025].

2. Васильева И.А. Вопросы повышения качества противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. 2023. [Vasilyeva IA. Issues of improving the quality of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation. 2023]. URL: https://orennotd.orb.ru/upload/uf/6bc/r5d-dprn0bgm612smhmqzvkvxerk99qp2e/Vasileva-28.09.2023-VKS-Minzdrav-_5_5_-.pdf. [date of access: Jan 28, 2025].

3. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Винокурова М.К., Алексеева Г.И., Кравченко А.Ф., Савилов Е.Д. Моделирование эпидемического распространения генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия). Туберкулез и болезни легких. 2017; 95(7): 40–47. [Zhdanova SN, Ogarkov OB, Vinokurova MK, Alekseeva GI, Kravchenko AF, Savilov ED. Simulation of epidemic transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in the Sakha Republic (Yukutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(7): 40–47. (In Russ.)). doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47

4. Синьков В.В., Алексеева Г.И., Жданова С.Н., Винокурова М.К., Прокопьев Е.С., Огарков О.Б. Место эндемичного для Республики Саха (Якутия) генотипа S возбудителя туберкулеза в глобальной филогении по результатам полногеномного секвенирования. Туберкулез и болезни легких. 2023; 101(5): 14–19. [Sinkov VV, Alekseeva GI, Zhdanova SN, Vinokurova MK, Prokopiev ES, Ogarkov OB. The Place of S Genotype of *Mycobacterium Tuberculosis* Which is Endemic to the Republic of Sakha (Yakutia), in the Global Phylogeny according to Results of Whole-Genome Sequencing. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023; 101(5): 14–19. (In Russ.)). doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-5-14-19

5. Евдокимова Н.Е., Винокурова М.К., Жданова С.Н., Огарков О.Б., Кравченко А.Ф., Савилов Е.Д. Результаты лечения новых случаев туберкулеза легких в зависимости от основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия). Туберкулез и болезни легких. 2021; 99(1): 41–47. [Evdokimova NE, Vinokurova MK, Zhdanova SN, Ogarkov OB, Kravchenko AF, Savilov ED. Treatment outcomes in new pulmonary tuberculosis cases depending on the main genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(1): 41–47. (In Russ.)). doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-41-47

6. Винокурова Д.М., Томаска А.Г. Внутренняя и внешняя миграция в Республике Саха (Якутия): отношение студенческой молодежи. Власть и управление на Востоке России. 2021; 1(94): 177–187. [Vinokurova DM, Tomaska AG. Internal and external migration in the Republic of Sakha (Yakutia): the attitude of student youth. *Power and Administration in the East of Russia*. 2021; 1(94): 177–187. (In Russ.)). doi: 10.22394/1818-4049-2021-94-1-177-187

7. Жданова С.Н., Вязовая А.А., Лебедева И.Б., Синьков В.В., Кондратов И.Г., Шварц Я.Ш., и др. Циркуляция штаммов *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Кемеровской области — Кузбассе в 2018–2022 годах. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024; 101(5): 628–640. [Zhdanova SN, Vyazovaya AA, Lebedeva IB, Sinkov VV, Kondratov IG, Schwartz YS, et al. Circulation of *Mycobacterium tuberculo-*

sis strains of the Beijing Central Asian Outbreak genotype in the Kemerovo region — Kuzbass in 2018–2022. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024; 101(5): 628–640. (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-571

8. Merker M, Barbier M, Cox H, Rasigade JP, Feuerriegel S, Kohl TA, et al. Compensatory evolution drives multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia. *Elife*. 2018; 7: e38200. doi: 10.7554/eLife.38200

9. Павленок И.В., Турсунова Н.В., Лацких И.В., Нарышкина С.Л., Смолина Е.А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск: 2023; 111. [Pavlenok IV, Tursunova NV, Latskikh IV, Naryshkina SL, Smolina EA. Main indicators of anti-tuberculosis activity in the Siberian and Far Eastern Federal District (statistical materials). – Novosibirsk. 2023; 111. (In Russ.).]

10. Стерликов С.А., Васильева И.А., Михайлова Ю.В., Кудрина В.Г., Тестов В.В. Новое определение и эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 2020 году. *Туберкулез и болезни легких*. 2023; 101(2): 14–19. [Sterlikov SA, Vasilyeva IA, Mikhaylova YuV, Kudrina VG, Testov VV. The New Definition and Epidemiology of Extensive Drug Resistant Tuberculosis in 2020. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023; 101(2): 14–19. (In Russ.).] doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19

11. Габбасова Л.А., Касаева Т.Ч., Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Обухова О.В., Одинцов В.Е. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2009–2014 гг. Методика расчёта показателей и статистические материалы по результатам пятилетнего наблюдения. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2015; 68.

12. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Киселева Е.А., Черноусова Л.Н., Эргешов А.Э. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2023; 101(3): 27–36. [Andreevskaya SN, Larionova EE, Kiseleva EA, Chernousova LN, Ergeshov AE. Comparative Molecular Genetic Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* Cultures isolated in the European Part of the Russian Federation in 1998–2003 and 2016–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023; 101(3): 27–36. (In Russ.).] doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36

13. Vyazovaya A, Gerasimova A, Mudarisova R, et al. Genetic Diversity and Primary Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype Strains in Northwestern Russia. *Microorganisms*. 2023; 11(2): 255. doi: 10.3390/microorganisms11020255

14. Umpeleva T, Chetverikova E, Belyaev D, et al. Identification of genetic determinants of bedaquiline resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Ural region, Russia. *Microbiol Spectr*. 2024; 12: e03749–23. doi: 10.1128/spectrum.03749-23

15. Vyazovaya A, Felker I, Schwartz Y, Mokrousov I. Population structure of *Mycobacterium tuberculosis* from referral clinics in Western Siberia, Russia: Before and during the Covid-19 pandemic. *Infect Genet Evol*. 2022; 103: 105343. doi: 10.1016/j.meegid.2022.105343

16. Варламов Р.К., Прокопьев Е.С., Лугинова Е.Ф. Влияние ограничительных мероприятий по COVID-19 на выявляемость туберкулеза у детей и подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2024; 102(3): 71–75. [Varlamov RK, Prokopiev ES, Luginova EF. Impact of the COVID-19 Restrictive Measures on Tuberculosis Detection among Children and Adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024; 102(3): 71–75. (In Russ.).] doi: 10.58838/2075-1230-2024-102-3-71-75

17. Trajman A, Felker I, Alves LC, Coutinho I, Osman M, Meehan SA, et al. The COVID-19 and TB syndemic: the way forward. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022; 26(8): 710–719. doi: 10.5588/ijtld.22.0006

18. Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Огарков О.Б. Выявление *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Иркутской области. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 237–247. [Zhdanova SN, Kondratov IG, Ogarkov OV. Beijing Central Asian Outbreak strain cluster of *Mycobacterium tuberculosis* detected in Irkutsk region, Russia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 237–247. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.26

19. Merker M, Rasigade JP, Barbier M, et al. Transcontinental spread and evolution of *Mycobacterium tuberculosis* W148 European/Russian clade toward extensively drug resistant tuberculosis. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 5105. doi: 10.1038/s41467-022-32455-1

20. Синьков В.В., Огарков О.Б. Популяционная структура субтипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis*: филогенетический анализ и особенности генотипической лекарственной устойчивости. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 248–259. [Sinkov VV, Ogarkov OV. Population structure of the B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* subtype: Phylogenetic analysis and characteristics of genotypic drug resistance. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 248–259. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.27

21. Mokrousov I, Badleeva M, Mudarisova R, Kozhevnikov V, Markhaev A, Guntupova A, et al. Increasing circulation of multi-drug resistant tuberculosis strains in Buryatia, high-burden and ethnically diverse region in the Russian Far East. *Tuberculosis (Edinb)*. 2024; 149: 102555. doi: 10.1016/j.tube.2024.102555

Сведения об авторах

Жданова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Винокурова Мария Константиновна – доктор медицинских наук, заместитель директора по организационной и научной работе ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», 677015, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Петра Алексеева, дом 93, e-mail: mkvin61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7673-3815>

Кондратов Илья Геннадьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Евдокимова Надежда Евстафьевна – научный сотрудник ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: nadya_evdok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0187-280X>

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Алексеева Галина Ивановна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: agi_nik@mail.ru

Кулинич София Владимировна – лаборант-исследователь Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kulinich.sophie@gmail.com

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: obogarkov@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Зорина Светлана Павловна – кандидат медицинских наук, заведующая организационно-аналитическим отделом ГБУ «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: zorinasp@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9300-9754>

Кондратьева Ольга Дмитриевна – врач-статистик организационно-аналитического отдела ГБУ «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: kondratevaod@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1250-0382>

Прокопьев Егор Спиридонович – директор, ГБУ «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», e-mail: prokopeves@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Svetlana N. Zhdanova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Epidemic and Social Infections, Institute Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Mariya K. Vinokurova – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Organization and Science of the E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry; e-mail:mkvin61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7673-3815>

Ilya G. Kondratov – Cand. Sc. (Bio.), Research Officer at the Laboratory of Epidemic and Social Infections, Institute Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Nadezhda E. Evdokimova – research associate of the E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry; e-mail: nadya_evdok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0187-280X>

Viacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Galina I. Alekseeva - Dr. Sc. (Med.), Senior Researcher of the E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry; e-mail: agi_nik@mail.ru

Sofia V. Kulinich – laboratory assistant researcher at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kulinich.sophie@gmail.com

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Director of the Institute Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Svetlana P. Zorina – Cand. Sc. (Med.), Head of Organization and Analytics Department, E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry, e-mail: zorinasp@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9300-9754>

Olga D. Kondratyeva – medical statistician of Organization & Analytics Department, E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry; e-mail: kondratevaod@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1250-0382>

Egor S. Prokop'ev – Director, E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry; e-mail: prokopeves@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the RAS, Academic Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>