



## Эпидемиология туберкулеза как затяжного биологического вызова и генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Северная Осетия — Алания: когортное исследование, смешанное с поперечным методом

Н.В. Кобесов<sup>1</sup>, А.А. Вязовая<sup>2</sup>✉, В.В. Дзагоев<sup>1</sup>, М.К. Пагиева<sup>3</sup>, З.М. Загдын<sup>4</sup>, И.В. Мокроусов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания, пр-д Лечебный, д. 1, г. Владикавказ, 362026, Россия

<sup>2</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ул. Воронцово Поле, д. 12 стр. 1, 105064, г. Москва, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Туберкулез относится к биологическим вызовам затяжного характера, и одним из методов изучения его влияния на общественное здоровье является эпидемиологическая оценка ситуации. Наряду с традиционным анализом основных показателей заболевания молекулярно-генетический мониторинг является ключевым элементом эпидемиологического анализа и позволяет выявлять и отслеживать распространение конкретных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в популяции. **Цель исследования:** изучение эпидемиологии туберкулеза как затяжного биологического вызова в совокупности с генетической характеристикой современной популяции штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Республики Северная Осетия — Алания. **Методы.** В смешанном по дизайну исследовании (когортное с поперечным методом), состоящие из двух частей, применены эпидемиологический и микробиологический (молекулярно-генетический) методы. Эпидемиологическим методом оценивалось распространение туберкулеза легких, при этом проведен когортный анализ всех случаев туберкулеза в Республике Северная Осетия — Алания за 2014–2024 гг. Данный метод стал фоном для бактериологического (молекулярно-генетического) поперечного исследования, проведенного в период с января по август 2024 г., по изучению генотипов штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Республике Северная Осетия — Алания. Эпидемиологические показатели по туберкулезу оценивали по данным, полученным из форм федерального статистического наблюдения и Росстата. Для изучения генотипов *M. tuberculosis*, исходили из общего количества пациентов ( $n = 230$ ) с активным туберкулезом легких, состоящих на учете в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания в течение января — августа 2024 г. Из них у 82 пациентов туберкулез легких был выявлен впервые; из них, в свою очередь, у 40 человек было обнаружено бактериовыделение. Принадлежность *M. tuberculosis* к генотипу Beijing и его субтипам B0/W148 и Central-Asian/Russian у лиц с подтвержденным культуральным методом бактериовыделением определяли с помощью ПЦР-детекции специфических маркеров. Все штаммы были сполитипированы; проведен их сравнительный анализ с подобными данными соседних территорий по ранним публикациям исследователей и сведениям из международной базы SITVIT2. **Результаты.** На территории Республики Северная Осетия — Алания с 2014 по 2024 г. наблюдается выраженное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза: с 49,7 до 20,4 и с 9,1 до 1,5 на 100 тысяч населения соответственно. С января по август 2024 г. в республике зарегистрировано 82 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких, из них у 40 человек с бактериовыделением было выделено 40 культур *M. tuberculosis*. К генотипу Beijing были отнесены 41,7% (15/36) штаммов с характерными сполитипами SIT 1 и SIT 265. Остальные штаммы принадлежали к генетическим семействам LAM (19,4%), T (22,2%), Haarlem (8,3%), Ural (5,6%). Лекарственную чувствительность сохранили 73,9% (17/23) штаммов non-Beijing; 85,7% (7/8) штаммов с множественной лекарственной устойчивостью принадлежали к генотипу Beijing. Среди штаммов Beijing преобладали субтипы Central-Asian/Russian (60,0%; 9/15) и B0/W148 (33,3%; 5/15), при этом все штаммы последнего субтипа обладали множественной лекарственной устойчивостью. Устойчивость к рифампицину и изониазиду была обусловлена мутациями *rpoB* Ser531Leu и *katG* Ser315Thr. **Заключение.** В Республике Северная Осетия — Алания наступила стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу с тенденцией к улучшению, однако значительно увеличилась доля туберкулеза с первичной множественной лекарственной устойчивостью. Молекулярно-генетическое исследование штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных пациентов с туберкулезом в регионе в 2024 г., установило гетерогенность популяции возбудителя туберкулеза, в которой преобладали штаммы генотипа Beijing (42%). Доля российского эпидемического субтипа Beijing B0/W148 (13,9%) хотя и была сравнительно невысокой, однако все штаммы характеризовались множественной лекарственной устойчивостью. Высокая миграция населения из соседних государств Кавказа с нестабильным социально-эконо-

мическим положением может оказывать влияние на распространение множественной лекарственной устойчивости туберкулеза в Республике Северная Осетия — Алания и приграничных российских территориях, указывая на необходимость продолжения и географического расширения данного исследования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биологический вызов, *Mycobacterium tuberculosis*, Республика Северная Осетия — Алания, множественная лекарственная устойчивость, споллиготикирование, генотип Beijing, Central-Asian/Russian, B0/W148

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кобесов Н.В., Вязовая А.А., Дзагоев В.В., Пагиева М.К., Загдын З.М., Мокроусов И.В. Эпидемиология туберкулеза как затяжного биологического вызова и генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Северная Осетия — Алания: когортное исследование, смешанное с поперечным методом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(6): 71–85. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-6-71-85>

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ:** исследование не имело какой-либо финансовой поддержки со стороны внешних источников.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ:** данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, не являются общедоступными, они получены авторами в ходе проведения исследования; при необходимости их можно запросить у корреспондирующего автора.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Локальным этическим комитетом по экспертизе эпидемиологических и социологических исследований в сфере общественного здоровья и здравоохранения при федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1, г. Москва, Россия), заключение № 2 от 03.03.2025.

**БЛАГОДАРНОСТИ:** авторы выражают благодарность сотрудникам организационно-методического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания за помощь в проведении исследования.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** Н.В. Кобесов, А.А. Вязовая, В.В. Дзагоев, М.К. Пагиева, З.М. Загдын, И.В. Мокроусов — разработка концепции и дизайна исследования; Н.В. Кобесов, А.А. Вязовая, В.В. Дзагоев, М.К. Пагиева — сбор данных; Н.В. Кобесов, А.А. Вязовая, З.М. Загдын — анализ и интерпретация результатов; Н.В. Кобесов, А.А. Вязовая, З.М. Загдын, И.В. Мокроусов — обзор литературы, проведение статистического анализа; Н.В. Кобесов, А.А. Вязовая, З.М. Загдын — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; В.В. Дзагоев, М.К. Пагиева, И.В. Мокроусов — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Вязовая Анна Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Россия. E-mail: annavyazovaya@gmail.com

Получена: 05.03.2025 / Получена после доработки: 14.10.2025 / Принята к публикации: 13.11.2025

## Epidemiology of tuberculosis as a long-standing biological challenge and genetic characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains in the Republic of North Ossetia — Alania: A cross-sectional and cohort study

Nikolay V. Kobesov<sup>1</sup>, Anna A. Vyazovaya<sup>2✉</sup>, Valentin V. Dzagoyev<sup>1</sup>, Madina K. Pagiyeva<sup>3</sup>, Zinaida M. Zagdyn<sup>4</sup>, Igor V. Mokrousov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Center for Phthisiopulmonology, Ministry of Health, The Republic of North Ossetia — Alania, 362026, 1 Lechebnyi Dr., Vladikavkaz, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Pasteur Institute, 197101, 14 Mira St., Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>North-Ossetian State Medical Academy, 362019, 40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, Russia

<sup>4</sup>N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, 12 b. 1 Vorontsovo Pole St., Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Introduction.** Tuberculosis represents a long-standing biological challenge, and its impact on public health can be examined through epidemiological evaluation. Alongside traditional analysis of key disease indicators, molecular-genetic monitoring is a crucial component of epidemiological assessment. It enables identifying and tracking specific *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in a population. **The aim** of this study was to examine the epidemiology of tuberculosis as a long-standing biological challenge together with the genetic characterization of contemporary *M. tuberculosis* strains circulating in the Republic of North Ossetia—Alania. **Methods.** This mixed-design study (cohort and cross-sectional) consisted of two parts and employed epidemiological and microbiological (molecular-genetic) methods. A cohort analysis of all tuberculosis cases registered in the Republic of North Ossetia—Alania was conducted from 2014 to 2024. The epidemiological method evaluated the prevalence of pulmonary tuberculosis and served as the background for the bacteriological (molecular-genetic) cross-sectional study of the genotypes of *M. tuberculosis* strains circulating in the region, conducted from January to August 2024. Epide-

miological indicators were obtained from federal statistical reporting forms and Rosstat. For genotyping, the total cohort of patients with active pulmonary tuberculosis under follow-up in the Republican Clinical Center for Phthisiopulmonology from January to August 2024 was considered ( $n = 230$ ). Among them, 82 patients had newly diagnosed pulmonary tuberculosis; of these, 40 excreted the bacteria. Strain affiliation to the Beijing genotype and its subtypes B0/W148 and Central-Asian/Russian in culture-positive cases was determined using PCR detection of specific markers. All strains underwent spoligotyping, followed by comparative analysis with published datasets from neighboring territories and entries in the international SITVIT2 database. **Results.** Between 2014 and 2024, the Republic of North Ossetia–Alania demonstrated a marked decline in tuberculosis incidence and mortality — from 49.7 to 20.4 and from 9.1 to 1.5 per 100,000 population, respectively. From January to August 2024, 82 newly diagnosed cases of pulmonary tuberculosis were registered, and 40 *M. tuberculosis* cultures were isolated from bacteria-excreting patients. Of the genotyped strains, 41.7% (15/36) belonged to the Beijing genotype, with characteristic spoligotypes SIT 1 and SIT 265. The remaining strains belonged to the LAM (19.4%), T (22.2%), Haarlem (8.3%), and Ural (5.6%) families. Drug sensitivity was retained in 73.9% (17/23) of non-Beijing strains; 85.7% (7/8) of multidrug-resistant (MDR) isolates were of the Beijing genotype. Within the Beijing lineage, the dominant subtypes were Central-Asian/Russian (60.0%; 9/15) and B0/W148 (33.3%; 5/15), with all B0/W148 isolates demonstrating MDR. Rifampicin and isoniazid resistance was associated with *rpoB* Ser531Leu and *katG* Ser315Thr mutations. **Conclusion.** In the Republic of North Ossetia — Alania, the tuberculosis situation has stabilized with a trend toward improvement; however, the proportion of primary multidrug-resistant tuberculosis has significantly increased. Molecular-genetic analysis of *M. tuberculosis* isolates from newly diagnosed patients in 2024 revealed a heterogeneous pathogen population dominated by Beijing-genotype strains (42%). Although the proportion of the Russian epidemic Beijing subtype B0/W148 (13.9%) was relatively low, all such strains exhibited multidrug resistance. High population migration from neighboring Caucasus states with unstable socioeconomic conditions may contribute to the spread of MDR tuberculosis in North Ossetia — Alania and adjacent Russian regions, indicating the need for continued and geographically expanded study.

**KEYWORDS:** biological challenge, *Mycobacterium tuberculosis*, Republic of North Ossetia — Alania, multidrug resistance, spoligotyping, Beijing genotype, Central-Asian/Russian, B0/W148

**FOR CITATION:** Kobesov N.V., Vyazovaya A.A., Dzagoyev V.V., Pagiyeva M.K., Zagdyn Z.M., Mokrousov I.V. Epidemiology of tuberculosis as a long-standing biological challenge and genetic characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains in the Republic of North Ossetia — Alania: A cross-sectional and cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(6): 71–85. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-6-71-85>

**FUNDING:** The authors declare that no funding was received for this study.

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare no conflict of interest.

**DATA AVAILABILITY STATEMENT:** Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS:** The ethical assessment of the research protocol was not carried out. The study was approved by the local committee for ethics in public health care, epidemiological and sociological research at N.A. Semashko National Research Institute of Public Health (12 b. 1 Vorontsovo Pole St., Moscow, Russia), decision No. 2 dated March 3, 2025.

**ACKNOWLEDGEMENTS:** The authors are grateful to the staff of the Organizational and Methodological Department at the Republican Clinical Center for Phthisiopulmonology, Ministry of Health, The Republic of North Ossetia — Alania for their assistance in research.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** N.V. Kobesov, A.A. Vyazovaya, V.V. Dzagoyev, M.K. Pagiyeva, Z.M. Zagdyn, I.V. Mokrousov — concept statement and study design; N.V. Kobesov, A.A. Vyazovaya, V.V. Dzagoyev, M.K. Pagiyeva — data collection; N.V. Kobesov, A.A. Vyazovaya, Z.M. Zagdyn — analysis and interpretation of the results; N.V. Kobesov, A.A. Vyazovaya, Z.M. Zagdyn, I.V. Mokrousov — literature review and statistical analysis; N.V. Kobesov, A.A. Vyazovaya, Z.M. Zagdyn — drafting of the manuscript and preparation of its final version; V.V. Dzagoyev, M.K. Pagiyeva, I.V. Mokrousov — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Anna A. Vyazovaya, Dr. Sci. (Biol.), Leading researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, Saint-Petersburg Pasteur Institute. Address: 14 Mira St., Saint-Petersburg, Russia. E-mail: annavyazovaya@gmail.com.

**Received:** 05.03.2025 / **Revised:** 14.10.2025 / **Accepted:** 13.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

В период геополитической нестабильности в мире биологические вызовы, связанные с инфекционными возбудителями, наряду с другими трудностями приобретают особую значимость, представляя высокую угрозу для национальной и международной безопасности и общественному здоровью [1]. На международном уровне при содействии

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2005 г. созданы Международные медико-санитарные правила, где описаны 14 инфекционных заболеваний, представляющих глобальную биологическую угрозу<sup>1</sup>. На пограничных территориях стран, входящих в Евразийский экономический союз, в число контролируемых инфекционных заболеваний включен и туберкулез (ТБ)<sup>2</sup>. В Российской Федерации (РФ),

<sup>1</sup> Руководство ВОЗ по использованию Приложения 2 Международных медико-санитарных правил (2005 г.). ВОЗ. Европейское региональное бюро. 2013. [https://www.who.int/docs/default-source/documents/emergencies/who-guidance-for-use-of-annex-2-ru.pdf?sfvrsn=1ae61836\\_3](https://www.who.int/docs/default-source/documents/emergencies/who-guidance-for-use-of-annex-2-ru.pdf?sfvrsn=1ae61836_3)

<sup>2</sup> Порядок проведения санитарно-эпидемиологического надзора (контроля) на таможенной границе Евразийского экономического союза и на таможенной территории Евразийского экономического союза. Приложение 2. Перечень инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране таможенной территории Евразийского экономического союза. <https://baza.npa.ru/komissii-atamozhennogo-soiuza-reshenie-n299-ot28052010-h1496522/poriadok/prilozhenie2/?ysclid=lvv3mfzma8822926726>

согласно Постановлению Правительства РФ от 2004 г., опасными для окружающих являются 16 инфекционных патологий, куда включены ТБ, ВИЧ-инфекция, парентеральные вирусные гепатиты и прочие заболевания<sup>3</sup>. Эти же перечисленные выше инфекции государством определены как социально значимые инфекционные заболевания, что подчеркивает превалирование социальных факторов в их возникновении и распространении среди общества (бедность, плохое питание, алкоголизм, сахарный диабет, пол, возраст и пр. [2, 3]. Более того, наряду с ВИЧ-инфекцией, парентеральными вирусными гепатитами В и С, алкоголизмом, наркоманией и другими состояниями Правительством РФ ТБ признан заболеванием, представляющим угрозу и вызов национальной безопасности в сфере охраны здоровья населения<sup>4</sup>.

Определенно, наибольшую угрозу для общества несут инфекционные заболевания с быстрым, массовым распространением, с высокой контагиозностью и вирулентностью возбудителя [4–6]. Наиболее ярким примером такой острой биологической угрозы является пандемия COVID-19 [7, 8]. Кроме биологических угроз с быстрым распространением, выделяют вызовы затяжного характера, обусловленные инфекционными заболеваниями с длительным хроническим течением, к которым, безусловно, относятся ТБ и ВИЧ-инфекция [9]. ТБ и ВИЧ-инфекция как биологические вызовы затяжного течения наиболее ресурсоемки и сложны в их элиминации как эпидемий [4, 9]. Тем не менее в РФ продолжается устойчивое снижение заболеваемости и смертности от ТБ, в связи с этим в 2021 г. ВОЗ исключила страну из списка с высоким бременем ТБ при сохраняющихся значимых показателях сочетания ТБ и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ), наряду с такими же показателями ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [2, 10, 11].

Известно, что распространение ТБ отличается географической неоднородностью и обусловлено различиями в природно-климатических, социально-экономических, культурно-этнических и прочих условиях жизни населения. Республика Северная Осетия — Алания (РСО-Алания) входит в состав Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) и относится к числу самых густонаселенных регионов РФ: средняя плотность населения свыше 80 человек/км<sup>2</sup> территории, на равнине — 120–140 человек/км<sup>2</sup>. В РСО-Алания высокий уровень урбанизации (около 70,0%) и почти половина населения проживает в столице — городе Владикавказе. Регион граничит: на западе — с Кабардино-Балкарской Республикой, на севере — со Ставропольским краем, на востоке — с Республикой Ингушетия и Чеченской Республикой, на юге — с республиками Грузия и Южная Осетия.

Проблема ТБ всегда оставалась актуальной для РСО-Алания, в особенности в период резкого подъема заболеваемости ТБ — с 1994 по 2004 г. Наибольшее число новых случаев ТБ зарегистрировано в 1999 г. — 796 пациентов с ТБ, что соответствовало показателю 120,1 на 100 тыс. человек. Пики показателя смертности населения от ТБ в республике зарегистрированы в 1994–1996 гг. — 23,8 и 27,4 на 100 тыс. населения соответственно. Рост заболеваемости и смертности от ТБ населения в данный период связаны с социальными причинами, изменениями в общественно-политической и экономической структуре, которые привели к снижению уровня жизни большинства населения. Особенность геополитического расположения РСО-Алания имела существенное влияние на распространение ТБ в регионе. Вооруженные конфликты на соседних территориях вызвали массовую миграцию (78,0% беженцев — из Грузии и Южной Осетии), увеличение числа лиц без определенного места жительства, а также недостаточность мер по контролю ТБ в учреждениях пенитенциарной системы. Усиленная этими факторами эпидемическая ситуация по ТБ в РСО-Алания значительно ухудшилась<sup>5</sup>.

Далее, в период с 2002 по 2011 г., на территории РСО-Алания наблюдалось значительное снижение заболеваемости ТБ на 36,8%, показатель уменьшился с 81,2 на 100 тыс. населения в 2002 г. до 51,3 в 2011 г., при этом заболеваемость ТБ с бактериовыделением также сократилась на 52,7% (с 37,0 до 17,5), а среди детского населения заболеваемость ТБ уменьшилась на 60,8% (с 77,5 до 30,4) [12].

Одним из факторов, влияющих на эффективность лечения, наряду с организацией лечения и реабилитации пациентов с ТБ является лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам [10]. В РФ среди впервые выявленных пациентов растет доля случаев МЛУ-ТБ, устойчивого к изониазиду и рифампицину. В РСО-Алания доля первичного МЛУ-ТБ в период и после пандемии COVID-19 (2020 и 2023 г.) увеличилась с 8,4 до 16,3%, а встречаемость деструктивных форм ТБ легких — с 53,5 до 57,9% соответственно, что свидетельствует об усилении тяжести клинических форм ТБ [15]. Среди причин увеличения МЛУ-ТБ в ряде регионов РФ можно назвать широкое распространение штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, относящихся к генетическому семейству Beijing, в частности к основным субтипам Central Asian/Russian (Центрально-Азиатский/Российский) и B0/W148 [14–16].

В аспекте общественного здоровья одним из методов оценки бремени любого заболевания, в частности ТБ, является эпидемиологический метод, основанный на анализе традиционных абсолютных, интенсивных или экстенсивных показателей заболеваемости, смертности, распространенности

<sup>3</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 1.12.2004 г. № 715 (в редакции от 31.01.2020) «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». [https://turov.pro/wpcontent/uploads/2020/05/postanovlenie\\_pravitelstva\\_rf\\_ot\\_01\\_12\\_2004\\_n\\_715\\_red\\_ot.pdf?ysclid=lvv5yvv2d4329633087](https://turov.pro/wpcontent/uploads/2020/05/postanovlenie_pravitelstva_rf_ot_01_12_2004_n_715_red_ot.pdf?ysclid=lvv5yvv2d4329633087)

<sup>4</sup> Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» (с изменениями и дополнениями от 27.03.2023). <https://base.garant.ru/72264534/?ysclid=m92f9tlbvt23955740#friends>

<sup>5</sup> Дворников В. С., Погосян А. С., Караева М. И., Гавалиди И. С., Гурциев М. Х. Динамика и анализ эпидситуации в отношении туберкулеза в РСО-Алания и КБР в 1994–2004 гг. *Фундаментальные исследования*. 2005;6:83–86.

Дворников В. С., Хубулова А. Е., Албегова А. К., Олисаева Д. Р., Найфонова Э. Э., Искандерова Ф. А. Туберкулез в Российской Федерации в период роста заболеваемости ВИЧ/СПИДА и эпидемии наркомании. *Современные наукоемкие технологии*. 2004;3:63–64.

(пораженности) той или иной патологии среди населения [17]. Особую ценность этот метод приобретает при оценке уровня распространения инфекционных заболеваний, представляющих серьезный биологический вызов обществу, когда эпидемиологический анализ проводится в совокупности с изучением фенотипических и генотипических особенностей возбудителя, циркулирующих в конкретных регионах. Следовательно, в отношении ТБ одним из ключевых аспектов изучения динамики и прогнозирования эпидемической ситуации является молекулярно-генетический мониторинг, включающий возможность отслеживания распространения конкретных штаммов *M. tuberculosis* в популяции. Сопоставление эпидемиологических характеристик с биологическими свойствами клинических изолятов *M. tuberculosis* позволяет определять возникновение, распространение и географическое распределение заболеваний (во времени и пространстве). Молекулярно-генетическое исследование штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от пациентов, иммигрировавших в Московский регион из Кавказского региона, выявило преобладание семейства Beijing — 62%, в том числе наиболее известного российского эпидемического геноварианта B0/W148 (19,7%)<sup>6</sup>. Учитывая изменения эпидемической ситуации по ТБ в РСО-Алания, важно оценить генетический полиморфизм популяции возбудителя ТБ в регионе в настоящее время. При этом такие исследования в РСО-Алания, равно как и на Северном Кавказе в целом, до сих не проводились.

**Цель исследования** — изучение эпидемиологии ТБ как биологического вызова в аспекте общественного здоровья в совокупности с анализом генетической характеристики современной популяции штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Республики Северная Осетия — Алания.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

В смешанном по дизайну исследовании (когортный и поперечный), состоящем из двух частей, применены эпидемиологический и микробиологический (молекулярно-генетический) методы. Эпидемиологическим методом оценивалось распространение ТБ, в нем проведен когортный проспективный анализ всех случаев ТБ в РСО-Алания за 2014–2024 гг., данный метод стал фоном для бактериологического (молекулярно-генетического) поперечного исследования, проведенного в период с января по август 2024 г., по изучению генотипов штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в РСО-Алания.

### Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базах государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республикан-

ский клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания (ГБУЗ РКЦФП МЗ РСО-Алания), федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера») и федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко». Сроки проведения исследования декабрь 2023 — октябрь 2024 г.

## Критерии соответствия

### Критерии включения

В эпидемиологическую часть исследования были включены все впервые выявленные случаи ТБ в РСО-Алания, также пациенты, состоящие на диспансерном учете в ГБУЗ РКЦФП МЗ РСО-Алания с 2014 по 2024 г., в том числе умершие от ТБ за этот период.

Для проведения бактериологического и молекулярно-генетического исследования включались все пациенты с впервые выявленным ТБ легких, поставленные на диспансерный учет в ГБУЗ РКЦФП МЗ РСО-Алания в период с января по август 2024 г.

### Критерии исключения

Для эпидемиологической части исследования не предусмотрены.

В исследование для изучения молекулярно-генетических характеристик *M. tuberculosis* были включены только пациенты с впервые выявленным ТБ легких за период с января по август 2024 г. Другие пациенты с активным ТБ, состоящие на учете в ГБУЗ РКЦФП МЗ РСО-Алания, в бактериологическое исследование не включались.

### Критерии исключения

В бактериологическое исследование из впервые выявленных случаев ТБ легких за исследуемый период (январь — август 2024 г.) исключались пациенты без бактериовыделения.

### Описание критериев соответствия

Для эпидемиологического анализа использованы данные форм федерального статистического наблюдения (ФСН) «Сведения о больных туберкулезом» (форма № 33), «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (форма № 8), «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом» (форма № 7-ТБ) и Росстата за 2014–2024 гг.

Диагностика при впервые выявленном ТБ легких, бактериологические и молекулярно-генетические исследования осуществлялись на основе соответствующих клинических рекомендаций<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> Андреевская С.Н., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Кузьмин А.В. Трансмиссия штаммов микобактерий туберкулеза, обусловленная миграционными процессами в Российской Федерации (на примере миграции населения из Кавказского региона в Москву и Московскую область). *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006;1:29–35.

<sup>7</sup> Российское общество фтизиатров. Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». *Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых*. 2022. Available: [http://disuria.ru/\\_id/11/1173\\_kr22A15A19MZ.pdf](http://disuria.ru/_id/11/1173_kr22A15A19MZ.pdf)

Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». *Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации*. 2024. Available: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/140/r9ijz6boxq65de3ud5unrvzfaph7hg7wi.pdf>

### Подбор участников групп

Формирование отдельных групп исследования не предусмотрено. В эпидемиологической части исследования анализ произведен согласно данным перечисленных выше официальных ежегодных отчетных форм ФСН. В бактериологической части исследования подбор участников осуществлялся методом сплошной выборки согласно критериям включения, невключения и исключения из числа пациентов с активным туберкулезным процессом, находившихся на диспансерном учете в РКЦФП за исследуемый период времени.

### Целевые показатели исследования

#### Основные показатели исследования

В целом ключевыми показателями исследования были заболеваемость, смертность, распространенность ТБ, доля впервые выявленных пациентов с ТБ/ВИЧ, доля первичного МЛУ-ТБ и эффективность лечения ТБ по критерию прекращения бактериовыделения среди впервые выявленных случаев, также описанные выше молекулярно-генетические характеристики *M. tuberculosis*: определение лекарственной устойчивости, мутации в различных генах возбудителя заболевания.

#### Дополнительные показатели исследования

В настоящем исследовании дополнительные показатели не имелись.

#### Методы измерения целевых показателей

Эпидемиологические показатели (заболеваемость, смертность, распространенность ТБ легких) оценивались на 100 тыс. населения РСО-Алания за исследуемый период; доля первичного МЛУ-ТБ определялась числом пациентов с МЛУ-ТБ по отношению ко всем впервые выявленным случаям ТБ с бактериовыделением; доля впервые выявленных пациентов с ТБ/ВИЧ — их соотношением ко всем впервые выявленным случаям ТБ; эффективность лечения по критерию абациллирования — соотношением прекративших бактериовыделение пациентов ко всей когорте бактериовыделителей среди впервые выявленных пациентов с ТБ за отчетный период.

Получение изолятов *M. tuberculosis* осуществлялось по стандартным протоколам бактериологических исследований<sup>8</sup>.

Для молекулярно-генетического исследования бактериальные изоляты были охарактеризованы стандартными бактериологическими и биохимическими методами. Определение лекарственной чувствительности изолятов *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (рифампицину, изониазиду, офлоксацину, канамицину, амикацину, каприомицину, линезалиду и бекваквину) проводили методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна — Йенсена и/или модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде Мидделбука 7Н9 с применением бактериологического анализатора ВАСТЕС MGIT 960<sup>9</sup>.

Мутации в генах *rpoB*, *katG*, *inhA* и *gyrA*, ассоциированные с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с применением тест-систем «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-ФQ-РВ» (ООО «Синтол», Москва).

Экстракцию ДНК из лизатов культур *M. tuberculosis*, выращенных на среде Левенштейна — Йенсена, проводили согласно стандартному протоколу [18]. Принадлежность штаммов *M. tuberculosis* к определенным генетическим семействам устанавливали методом сполиготипирования [19], классификацию профилей сполиготипирования (SIT — Spoligo Identifying Types) осуществляли с использованием международной базы данных SITVIT2 (<http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2>). Генотипирование Beijing и его основных субтипов — B0/W148, Central Asian/Russian, CAO проводили путем детекции специфических маркеров с помощью метода ПЦР [16]. В порядке обсуждения долевые значения распространения выявленных штаммов *M. tuberculosis* в РСО-Алания сравнивали с данными соседних территорий по ранним публикациям других исследователей и сведениями из указанной выше международной базы SITVIT2.

### Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В исследовании явные конфаундеры и модификаторы эффекта, которые могли бы оказать влияние на результаты исследования, отсутствуют: все эпидемиологические показатели получены из официальных источников Росстата и форм ФСН, молекулярно-генетические исследования проведены по разработанным, в том числе международным стандартам подобных исследований.

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета размера выборки

По дизайну исследование было проспективным когортным по оценке эпидемиологических показателей ТБ за 2014–2024 гг. в одном регионе, что не требовало расчета объема выборки, а в молекулярно-генетическую часть исследования были включены все пациенты с ТБ легких с бактериовыделением за период с января по август 2024 г., что также не требовало расчета размера выборки.

#### Статистические методы

Анализ распределения лекарственной устойчивости штаммов осуществлялся путем сравнения частот встречаемости множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) между различными генотипами *M. tuberculosis*. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью теста хи-квадрат ( $\chi^2$ ) точного теста Фишера. Статистическую обработку данных проводили с использованием интернет-портала «Медицинская статистика»

<sup>8</sup> Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Попов С. А., Журавлев В. Ю., Пузанов В. А., Марьяндышев А. О., Вахрушева Д. В., Кравченко М. А., Сафонова С. Г., Васильева И. А., Эргешов А. Э. *Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза*. М.: 2015. 36 с.

<sup>9</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». [https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/?ysclid=m99mk\\_5g39s786717335](https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/?ysclid=m99mk_5g39s786717335).

(<https://medstatistic.ru/calculators.html>), который предоставляет стандартизированные калькуляторы для анализа медико-биологических данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

В эпидемиологической части исследования проведена оценка динамики интенсивных и экстенсивных показателей ТБ среди всего населения РСО-Алания за 2014–2024 гг. Группа исследования формировалась на основании возникновения медико-демографического события, связанного с ТБ: заболевания, смерти, продолжения наблюдения в противотуберкулезной медицинской организации, доли первичных случаев МЛУ-ТБ и первичных случаев сочетания

ТБ/ВИЧ, также эффективности лечения по критерию прекращения бактериовыделения среди впервые выявленных пациентов с ТБ органов дыхания с *M. tuberculosis*, включенных в отчетные формы ФСН региона и не требующих их отображения в блок-схеме дизайна исследования (рис. 1).

В бактериологической части исследования производилась сплошная выборка пациентов с впервые выявленным ТБ легких с бактериовыделением за январь — август 2024 г., среди которых кроме генотипических характеристик возбудителя заболевания оценивались пол, возраст, клиническая форма ТБ. В целом для изучения генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории РСО-Алания, исходили из общего количества пациентов с актив-

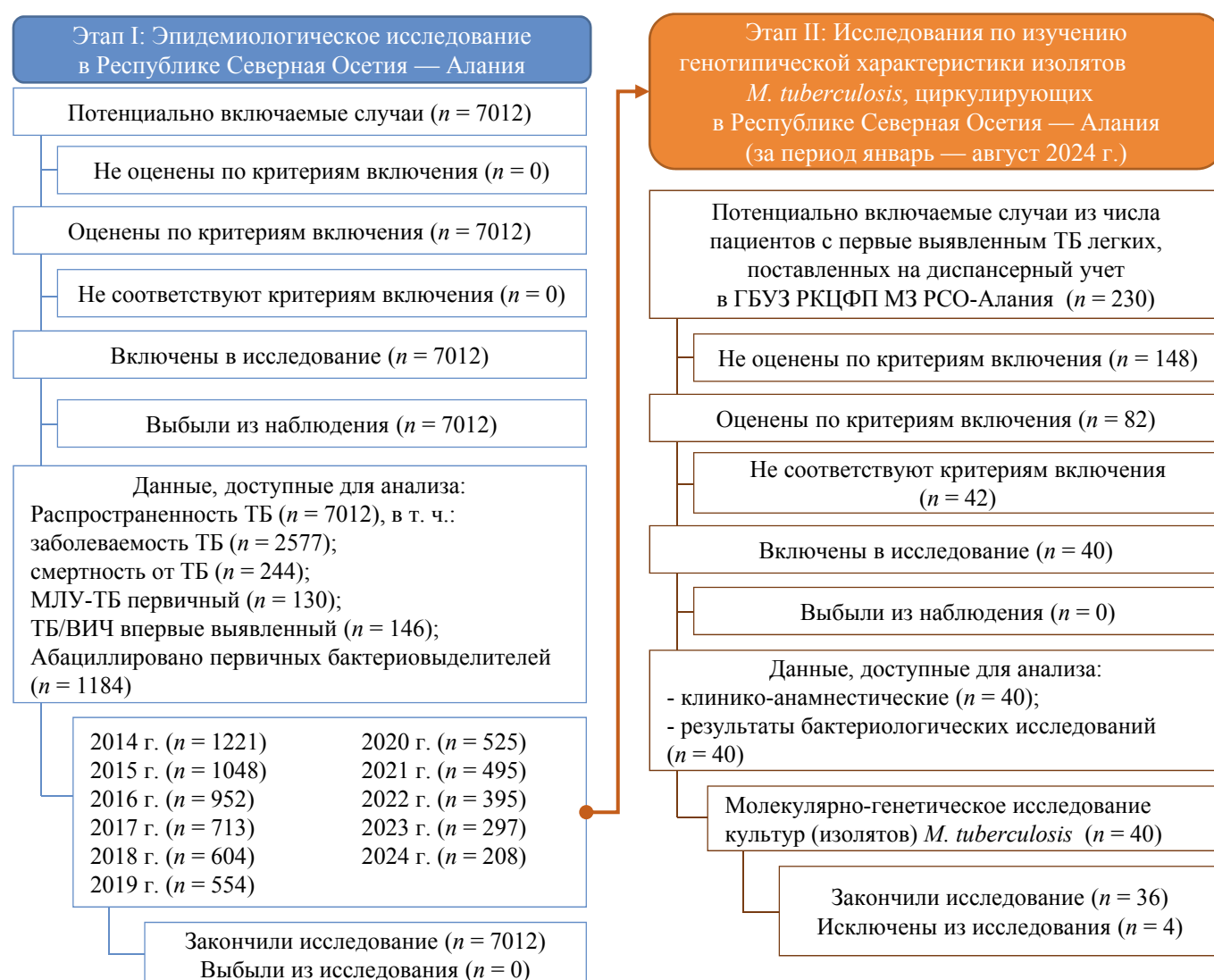


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ТБ — туберкулез легких; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ГБУЗ РКЦФП МЗ РСО-Алания — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания.

Fig. 1. Flowchart of the study design

Note: The flowchart was prepared by the authors (in accordance with STROBE recommendations). Abbreviations: ТБ — pulmonary tuberculosis; МЛУ — multidrug resistance; ВИЧ — human immunodeficiency virus; ГБУЗ РКЦФП МЗ РСО-Алания — Republican Clinical Center for Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia — Alania.

ным ТБ, состоящих на учете в ГБУЗ РКЦФП МЗ РСО-Алания в течение января — августа 2024 г., составивших 230 человек (рис. 1). Из них у 82 пациентов ТБ был выявлен впервые за исследуемый период, из которых, в свою очередь, у 40 человек было обнаружено бактериовыделение *M. tuberculosis*, из клинических материалов которых (мокрота — 33, бронхиальный секрет — 5, операционный материал — 2) было выделено 40 культур *M. tuberculosis*, направленных для дальнейшего генотипирования (рис. 1). Дополнительные критерии отбора и формирования групп в исследовании не применялись.

### Характеристика выборки (групп) исследования

В бактериологической части исследования возраст пациентов, вошедших в анализ, составлял от 28 до 86 лет, в среднем —  $53,4 \pm 2,4$  года; преобладали мужчины (65,0%; 26). Основными диагнозами были инфильтративный (50,0%; 20) и диссеминированный (35,0%; 14) ТБ легких. У 4 пациентов диагностировано сочетание ТБ/ВИЧ.

### Основные результаты исследования

По результатам эпидемиологического анализа установлено, что за более чем десятилетний период (с 2014 по 2024 г.) на территории РСО-Алания наблюдается устойчивая и значимая положительная динамика основных показателей по туберкулезу. Так, уровень заболеваемости ТБ за исследуемый период снизился с 49,7 до 20,4 случая на 100 тысяч населения, что составляет уменьшение на 59,0% (рис. 2).

Распространенность ТБ сократилась еще существеннее — с 173,1 до 30,6 случая на 100 тысяч населения (на 82,3%). Также зарегистрировано выраженное уменьшение смертности от ТБ — с 9,1 до 1,5 случая на 100 тысяч населения (на 83,5%). При этом в 2020 г. наблюдалось резкое, почти в 2 раза, снижение данного показателя

по сравнению с предыдущим годом: с 3,3 до 1,6 случая на 100 тысяч населения.

Однако, несмотря на улучшение эпидемической ситуации по ТБ в РСО-Алания в целом, в регионе за рассматриваемый период зарегистрировано почти трехкратное увеличение доли впервые выявленных пациентов с МЛУ-ТБ, возросшей с 4,8% в 2014 г. до 13,1% к 2024 г. (рис. 3). Данный показатель характеризуется волнообразной динамикой: с 4,8% в 2014 г. он вырос до 19,8% в 2019 г., затем снизился до 7,9% в 2021 г. и вновь увеличился до 16,3% в 2023 г. с последующим умеренным снижением в 2024 г.

В республике на фоне тенденции к росту и выраженных колебаний доли первичного МЛУ-ТБ наблюдается достаточно высокая эффективность лечения ТБ по критерию абациллирования среди пациентов с впервые выявленным процессом с бактериовыделением (рис. 3). За исследуемый период этот показатель увеличился в 1,4 раза: с 58,2% в 2014 г. до 84,0% в 2024 г. с умеренным снижением его в 2021–2022 гг. — в период и после пандемии COVID-19, составив 57,7 и 63,3% соответственно.

Из региональных особенностей в РСО-Алания следует выделить относительно низкую частоту ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных пациентов с ТБ (рис. 3). Данный показатель, имея тенденцию к росту, за 2014–2024 гг. увеличился с 3,0 до 7,3% (в 2,4 раза), с максимальным значением в 2023 г., составившим 9,9%. Необходимо отметить, что динамика частоты сочетания ТБ/ВИЧ среди впервые выявленных случаев ТБ в республике за изучаемый период, равно как и изменения доли первичного МЛУ-ТБ, имеет волнообразный характер с ростом показателя в 2017–2018 гг. до 7,6–8,8% с последующим его снижением до 3,5% в 2020 г. и повторным ростом до 7,5% в 2021 г.

На первом этапе генотипирования *M. tuberculosis* методом ПЦР для установления принадлежности к генотипу Beijing

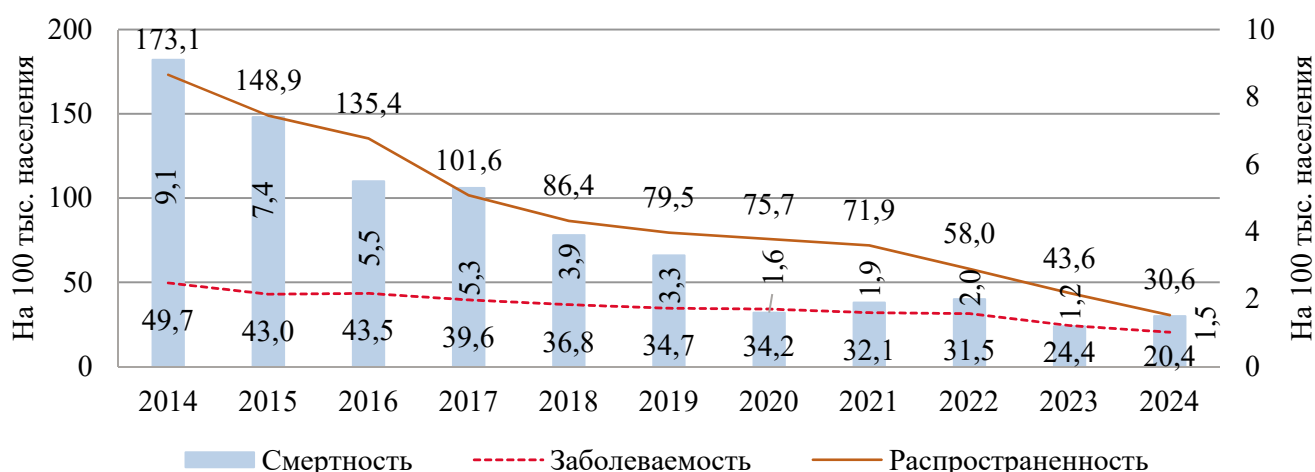


Рис. 2. Эпидемиологические показатели по туберкулезу в Республике Северная Осетия — Алания, 2014–2024 годы, (на 100 тыс. населения)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Epidemiological indicators of tuberculosis in the Republic of North Ossetia — Alania, 2014–2024 (per 100,000 population).

Note: Figure prepared by the authors.

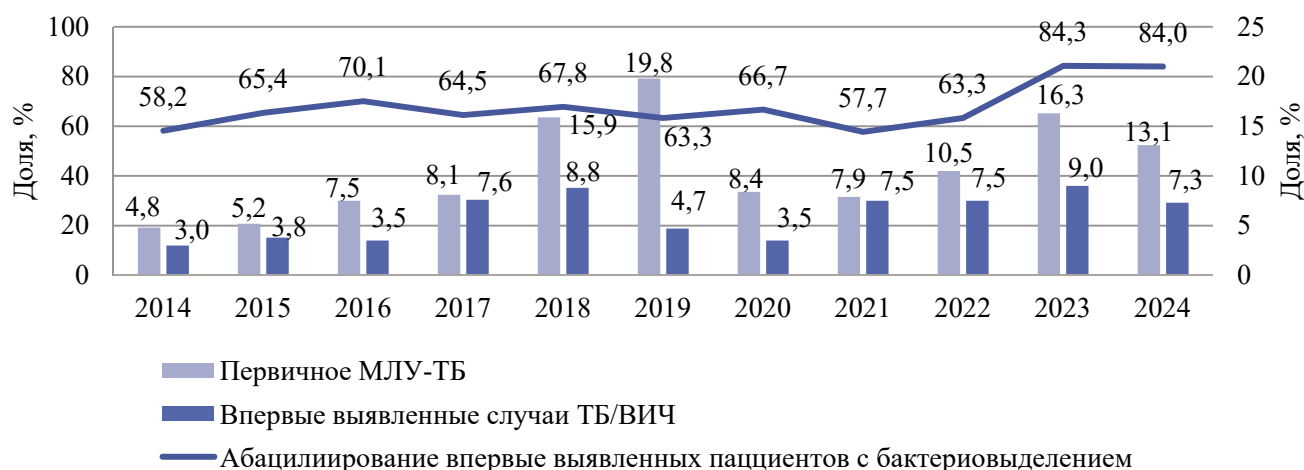


Рис. 3. Частота первичного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и абациллирования впервые выявленных пациентов с бактериовыделением в Республике Северная Осетия — Алания, 2014–2024 годы (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ТБ — туберкулез легких; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Fig. 3. Rates of primary multidrug-resistant tuberculosis, TB/HIV coinfection, and sputum conversion among newly diagnosed bacteria-excreting patients in the Republic of North Ossetia — Alania, 2014–2024 (%).

Note: Figure prepared by the authors. Abbreviations: ТБ — pulmonary tuberculosis; МЛУ — multidrug resistance; ВИЧ — human immunodeficiency virus.

было обнаружено, что в четырех (10,0%) из 40 образцов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) содержится несколько штаммов возбудителя. Сполигопрофили этих образцов содержали как сигналы генотипа Beijing Восточно-Азиатской филогенетической линии (L2), так и других генетических семейств (non-Beijing). Данные образцы ДНК были исключены из дальнейшего описания и анализа.

Фенотипической лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам характеризовались 23 (63,9%) из 36 штаммов *M. tuberculosis*, 5 (13,9%) штаммов были устойчивы к изониазиду, а 8 (22,2%) штаммов обладали множественной лекарственной устойчивостью.

Сполиготипирование 36 штаммов *M. tuberculosis* выявило 17 сполитотипов (SIT), которые представлены в таблице 1.

К генотипу Beijing (сполитотипы SIT 1 и SIT 265) был отнесен 41,7% (15 из 36) штаммов *M. tuberculosis*. Остальные штаммы принадлежали к Евро-Американской филогенетической линии (L4): генотипы Latin American-Mediterranean (LAM, 19,4%, 7 из 36), T (22,2%, 8), Haarlem (8,3%, 3), Ural (5,6%, 2). Для одного штамма *M. tuberculosis*, обозначенного в таблице 2 как «Unknown», на основании классификации, принятой в международной базе данных SITVIT2, генетическое семейство определить не удалось. Однако при депонировании профиля в обновленную версию международной базы данных сполитотипов — SITVITEXTEND ему был присвоен номер SIT 4285, так как этот сполитотип совпадал с ранее описанным для штамма, выделенного в Италии в 2003 году. Новый профиль сполитотипирования, не представленный в международной базе, был классифицирован как «Orphan» и отнесен к гетерогенной группе T, что отражает необхо-

димость дальнейшего изучения и классификации новых, редких вариантов возбудителя туберкулеза.

Штаммы *M. tuberculosis* семейства Beijing были в основном представлены сполитотипом SIT 1, доля которого составила 93,3% (14 из 15). Среди штаммов линии L4 наиболее многочисленным был сполитотип SIT 254 — 19,1% (4 из 21 штамма), относящийся к генотипу LAM; причем один из штаммов с этим сполитотипом характеризовался МЛУ. Основная же доля МЛУ — штаммов принадлежали к генотипу Beijing (85,7%; 7/8).

В целом, подавляющее большинство (81,0%, 17 из 21) штаммов *M. tuberculosis*, не относящихся к семейству Beijing (non-Beijing), были лекарственно чувствительными к противотуберкулезным препаратам. Исключение составили три штамма сполитотипов — SIT 46 (генотип Haarlem), SIT 803 (генотип LAM) и SIT 4285, которые обладали устойчивостью к изониазиду.

В исследуемой субпопуляции *M. tuberculosis* семейства Beijing были выявлены только штаммы, относящиеся к современной сублинии, среди которых преобладали субтипы Central Asian/Russian (60,0%; 9 из 15) и B0/W148 (33,3%; 5 из 15) (табл. 2).

Все штаммы *M. tuberculosis* субтипа B0/W148 характеризовались МЛУ, т.е. были ассоциированы с устойчивостью к изониазиду и рифампицину в 100% случаев (5 из 5). Эта частота была значительно выше, чем среди штаммов других генотипов (Central Asian/Russian, SIT 254/ LAM), где резистентность к этим препаратам обнаруживалась лишь в 9,7% случаев (3 из 31;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о ключевой роли субтипа B0/W148 в распространении лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Напротив, штаммы субтипа Central Asian/Russian проявили

Таблица 1. Спוליгопипы шпаммов *M. tuberculosis*, циркулируюпих в Республике Северная Осетия-Алания, январь — август, 2024 год

Table 1. Spoligotypes of *M. tuberculosis* strains circulating in the Republic of North Ossetia — Alania, January–August 2024

[illegible]

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: SIT — сполиготипы.

Note: Table compiled by the authors. Abbreviation: SIT — spoligotypes international type.

Таблица 2. Различные субтипы Beijing и лекарственная устойчивость штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Республике Северная Осетия — Алания, январь—август, 2024 год

Table 2. Various Beijing subtypes and drug resistance of *M. tuberculosis* strains circulating in the Republic of North Ossetia — Alania, January–August 2024

Генотип, субтип	Характеристика лекарственной устойчивости (число штаммов, абс.)			
	Лекарственная чувствительность	Устойчивость к изониазиду	Множественная лекарственная устойчивость	Всего
B0/W148	-	-	5	5
Central Asian/Russian	5	2	2	9
Другие Beijing	1	-	-	1
Всего Beijing	6	2	7	15

Примечание: таблица составлена авторами.

*Note: Table compiled by the authors.*

фенотипическую гетерогенность в отношении противотуберкулезных препаратов, причем более половины (55,6%, 5 из 9) из них сохранили лекарственную чувствительность к основным лекарственным средствам, применяемым для терапии туберкулеза.

Исследованы спектры мутаций, обуславливающих резистентность к рифампицину и изониазиду штаммов разных генотипов (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, независимо от генотипа *M. tuberculosis* у всех штаммов, устойчивых к рифампицину, выявлена единичная мутация — *rpob* Ser531Leu. Фенотипическая устойчивость штаммов к изониазиду преимущественно (84,6%; 11/13) была обусловлена заменой

Ser315Thr в гене *katG*. У одного МЛЮ-штамма генотипа LAM (SIT254) обнаружена дополнительная мутация в регуляторной области гена *inhA* C (-15)T. Все МЛЮ-штаммы Beijing субтипа B0/W148 имели идентичный профиль мутаций: *katG* Ser315Thr, *rpoB* Ser531Leu. В отличие от них, у лекарственно-устойчивых штаммов субтипа Beijing Central Asian/Russian и non-Beijing профили мутаций были более вариабельны. Мутации в гене *gyrA*, приводящие к устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам, в анализируемой выборке не были выявлены.

## Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты исследования отсутствуют.

Таблица 3. Профили мутаций лекарственно-устойчивых к изониазиду и рифампицину штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Республике Северная Осетия — Алания, январь–август, 2024 год  
Table 3. Mutation profiles of Isoniazid- and Rifampicin-resistant *M. tuberculosis* strains circulating in the Republic of North Ossetia — Alania, January–August 2024

Профиль мутаций	Генотип / субтип (число штаммов, абс.)		
	Beijing B0/W148 (n = 5)	Beijing Central Asian/Russian (n = 4)	non-Beijing (n = 4)
<i>katG</i> Ser315Thr, <i>rpoB</i> Ser531Leu	5	1	-
<i>katG</i> Ser315Thr, <i>inhA</i> C(-15)T, <i>rpoB</i> Ser531Leu	-	-	1
<i>inhA</i> C(-15)T, <i>rpoB</i> Ser531Leu	-	1	-
<i>katG</i> Ser315Thr	-	1	2
<i>katG</i> Ser315Thr, <i>inhA</i> C(-15)T	-	1	-
<i>inhA</i> T(-8)A/C	-	-	1

Примечание: таблица составлена авторами.  
Note: Table compiled by the authors.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основных результатов исследования

Эпидемическая ситуация по ТБ в РСО-Алания за 2014–2024 гг. имеет явную тенденцию к улучшению со снижением показателей распространенности и смертности от него в 6 раз, заболеваемости — почти в 2,5 раза и высокой эффективностью абациллирования пациентов с впервые выявленным ТБ с бактериовыделением до 84,0% в 2024 г. Однако на таком благополучном фоне наблюдается почти трехкратный рост доли первичного МЛУ-ТБ за исследуемый период, с выраженной волнообразностью динамики показателей, с периодами их подъема и спада. Также в регионе регистрируется более чем двукратный рост доли ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных случаев ТБ, составивший 7,3% в 2024 г., с выраженными колебаниями показателей, как и в случае динамики изменений частоты первичного МЛУ-ТБ.

По данным молекулярной эпидемиологии преобладающим генотипом штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории РСО-Алания, выделенных из клинического материала впервые выявленных пациентов с ТБ легких в 2024 г., является генотип Beijing, составивший более 40,0%. Указанный генотип был представлен двумя его субтипами — Central Asian/Russian и B0/W148, где доля первого субтипа составила ¼ часть от всего объема генотипа Beijing, а все штаммы последнего субтипа обладали МЛУ. Остальные штаммы принадлежали к генетическим семействам LAM (19,4%), T (22,2%), Haarlem (8,3%), Ural (5,6%). Лекарственную чувствительность сохранили 73,9% (17/23) штаммов non-Beijing, а 85,7% (7/8) штаммов с МЛУ принадлежали к генотипу Beijing. Устойчивость к рифампицину и изониазиду была обусловлена мутациями *rpoB* Ser531Leu и *katG* Ser315Thr.

### Ограничения исследования

Особенностью представленного исследования является оценка динамики традиционных эпидемиологических

показателей ТБ как биологического вызова общественному здоровью с затяжным течением [9], в совокупности с анализом данных молекулярной эпидемиологии — генотипических свойств возбудителя, циркулирующих в РСО-Алания. Расположение РСО-Алания на Северном Кавказе, входящем в состав СКФО и граничащим с регионами вооруженных конфликтов на постсоветских пространствах, играет важную геополитическую, а также эпидемиологическую роль в сдерживании распространения социально значимых инфекционных заболеваний в пределах и за пределами федерального округа [11, 20]. Исходя из этого полагаем, что основным ограничением нашего исследования на данном этапе является отсутствие возможности сравнительного изучения молекулярно-генетических штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих на приграничных с РСО-Алания территориях. Результаты настоящей работы определенно указывают на необходимость расширения молекулярно-генетических исследований по ТБ с вовлечением регионов СКФО и других государств, прилегающих к РСО-Алания. Тем не менее для восполнения указанного ограничения исследования нами выполнена сравнительная интерпретация его результатов с анализом имеющихся публикаций из регионов Северного Кавказа в различные годы по схожей теме.

### Интерпретация результатов исследования

Результаты исследования по анализу эпидемиологических показателей ТБ в РСО-Алания за исследуемый период (2014–2024 гг.) выявили стабильное снижение заболеваемости и распространенности ТБ, что характерно для России в целом и указывает на успешные меры по контролю и профилактике данной болезни [21]. В 2023 г. РСО-Алания вышла из числа регионов РФ с высоким уровнем заболеваемости ТБ, и республиканский показатель заболеваемости ТБ в 2024 г. составил 20,4 против общероссийского 26,9 на 100 тысяч населения. Снижение смертности от ТБ с 9,1 до 1,5 на 100 тыс. населения свидетельствует о повы-

шении эффективности лечения и улучшении условий жизни и здоровья населения в регионе. Так, согласно полученным данным в регионе увеличилась эффективность лечения ТБ по критерию абациллирования среди впервые выявленных случаев с 58,2 до 84,0% за 2014–2024 гг.

Однако доля первичного МЛУ-ТБ значительно возросла с 4,8% в 2014 г. до максимума 19,8% в 2019 г., а затем уменьшилась до 13,1% в 2024 г. Наблюдаемая тенденция к снижению показателя в постковидный период может объясняться как усилением мер контроля за пациентами с МЛУ-ТБ, так и последствиями социальной изоляции в условиях пандемии COVID-19, которые сдерживали распространение бактериовыделителями МЛУ штаммов, в частности генотипа Beijing B0/W148 [12, 22]. В то же время волнообразность динамики показателя частоты МЛУ-ТБ среди впервые выявленных случаев заболевания свидетельствует о влиянии постоянно меняющегося, нестабильного внешнего фактора (возможно, миграционного потока), и предполагает выявление внешних причин, влияющих на распространение МЛУ-ТБ в регионе, в том числе путем изучения генотипических характеристик штаммов возбудителя ТБ, циркулирующих в республике и прилегающих территориях. Также такие колебания частоты первичного МЛУ-ТБ говорят о сложности контроля за резистентными формами заболевания и необходимости усиления соответствующих программ диагностики и лечения ТБ. Другой особенностью эпидемиологии ТБ в РСО-Алания является относительно низкое распространение сочетания ТБ/ВИЧ, частота которого не превысила 10,0% среди впервые выявленных случаев ТБ за исследуемый период, составив 9,0% в 2023 г. и 7,3% в 2024 г. при аналогичном показателе в среднем по России 24,2 и 23,4% соответственно.

На таком эпидемиологическом фоне изучение характеристик штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных пациентов с ТБ легких в РСО-Алания в 2024 г., установило преобладание в общей популяции возбудителя штаммов генотипа Beijing (41,7%). Более 15 лет назад среди штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от пациентов-мигрантов с ТБ в Москве и Московской области из Кавказского региона (Азербайджана, Дагестана, Чечни, Ингушетии, Карачаево-Черкесии и Северной Осетии), доля семейства Beijing составляла 62,0%, а вторым по численности был генотип LAM (14,1%) [17]. Суммарные доли генотипа Beijing в популяции возбудителя ТБ Центрального федерального округа и СКФО в 1998–2003 и 2016–2021 гг. составляли 50,7 и 64,4% соответственно [23]. В северо-западных регионах России (2014–2018 гг.) доля данного генотипа у впервые выявленных пациентов с ТБ варьировала: от 52,2% в Мурманской области до 63,0% в Калининградской области [14]. В регионах Сибирского федерального округа в 2017–2022 гг. доля штаммов генотипа Beijing была в целом выше и составляла: 64,4% в Кемеровской и 74,6% в Иркутской областях [13, 15].

В нашем исследовании штаммы *M. tuberculosis* генетического семейства Beijing были представлены двумя его

субтипами — Central Asian/Russian и B0/W148, доли которых в общей выборке составили 25,0 и 13,9% соответственно. Штаммы этих субтипов повсеместно выявляют в России, причем превалирует относительно менее мультирезистентный Central Asian/Russian [13–15]. Интересно отметить, что в Вологодской области — регионе с низкой заболеваемостью ТБ, доля штаммов Beijing B0/W148 составила лишь 7,3%, что было значительно меньше, чем в других регионах Северо-Запада (19,0%) [16]. В РСО-Алания, как и в других изученных регионах России [13–15], значительная доля случаев МЛУ-ТБ ассоциирована с генотипом B0/W148: 100,0% против 9,7% у штаммов прочих генотипов (суммарно) ( $p < 0,001$ ). При этом у всех штаммов B0/W148 устойчивость к рифампицину и изониазиду была обусловлена наиболее распространенными в глобальной и российской популяции *M. tuberculosis* мутациями: *rpoB* Ser531Leu и *katG* Ser315Thr. Эти мутации характеризуются высокой адаптивной стабильностью, поскольку не сопровождаются снижением жизнеспособности и вирулентности микобактерий, что, вероятно, способствует широкому распространению и закреплению субтипа B0/W148 в популяции [23–27].

Наблюдаемая в XX веке массовая миграция населения из соседних регионов постсоветского пространства Кавказа, где происходили военные конфликты, в относительно стабильную в геополитическом и социально-экономическом отношении РСО-Алания [28] могло способствовать распространению более «успешных» генотипов *M. tuberculosis* и в целом влиять на генетическую структуру популяции возбудителя ТБ. Учитывая это, был проведен сравнительный анализ генотипов штаммов *M. tuberculosis*, выделенных на других территориях Кавказа, извлеченных из опубликованных данных (Абхазия, 2003–2005 гг.; Грузия, 2006 г.; Азербайджан, 1995–1996 гг.) [29–31] и сведений из международной базы SITVIT2 (Армения, 1998–2001 гг.; Азербайджан, 1987–1998 гг.).

На всех изученных территориях Кавказа выявлены штаммы генотипа Beijing, при этом его доля была наибольшей среди заключенных в Азербайджане (70,8%), наименьшей — на территории Грузии (26,0%) и Абхазии (25,1%) [29–31]. Распространенность штаммов генетического семейства Beijing в РСО-Алания (41,7%) была близка данным в Армении (43,2%), согласно SITVIT2.

Ретроспективный анализ опубликованных профилей IS6110-RFLP (Insertion Sequence 6110 Restriction Fragment Length Polymorphism — полиморфизм длин фрагментов рестрикции IS6110) или 24-локусного MIRU-VNTR (Mycobacterial Interspersed Repetitive Units — Variable Number of Tandem Repeats) штаммов *M. tuberculosis* позволил выделить эпидемически и клинически значимый кластер B0/W148, доля которого была максимальной среди заключенных в Азербайджане (21,5%), и все штаммы данного генотипа обладали лекарственной устойчивостью [31]. Доля штаммов B0/W148 была значительно меньше в Грузии (2,7%) [29], чем в РСО-Алания (13,9%). В Абхазии штаммы данного субтипа составили 7,4%, и почти все характеризовались МЛУ (95,7%) [30].

Во всех сравниваемых популяциях *M. tuberculosis* Кавказа в разных долях были выявлены штаммы гетерогенной группы Т (4,2–26,4%), генотипов LAM (6,8–22,8%), Ural (5,6–15,8%) и Haarlem (1,4–8,3%) [29–31]. В РСО-Алания, Абхазии и Грузии доли генетических семейств LAM (19,4, 22,8 и 18,7%) и Haarlem (8,3, 6,1 и 6,6% соответственно) были сопоставимы [29, 31]. Наибольшее число штаммов генотипа Ural обнаружено в Абхазии (15,8%), наименьшее — в Азербайджане (5,6%), которое было аналогично доле данного генотипа в РСО-Алания в нашей работе. Поскольку между сравниваемыми популяциями *M. tuberculosis* Кавказа большой временной интервал и исследования имели разные критерии отбора штаммов и дизайн, проведена лишь приблизительная оценка распределения основных генотипов, без связи с лекарственной чувствительностью возбудителя ТБ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В РСО-Алании на фоне стабилизации эпидемической ситуации по ТБ и улучшения эффективности его лечения отмечен рост первичного МЛУ-ТБ до 19,8% в 2019 г. с по-

следующим снижением до 13,1% в 2024 г. Одновременно наблюдался рост доли ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных случаев ТБ, с колебаниями в годы пандемии COVID-19. Волнообразная динамика показателей МЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ, вероятно, связана с ограничениями COVID-19, снизившими миграцию, распространение резистентных штаммов и своевременное выявление ВИЧ-инфекции. Молекулярно-генетическое исследование штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных пациентов с ТБ в РСО-Алания в 2024 году, установило гетерогенность популяции возбудителя туберкулеза, в которой преобладали штаммы генотипа Beijing (42%), как и в соседних регионах. Доля российского эпидемического субтипа Beijing B0/W148 (13,9%) хотя и была сравнительно невысокой, однако все штаммы характеризовались МЛУ. Мониторинг циркулирующих штаммов *M. tuberculosis* в РСО-Алания и на сопредельных территориях важен для эффективного эпидемиологического надзора и адаптации региональных программ по борьбе с туберкулезом как трансграничной угрозой общественному здоровью.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Зудин А.Б., Щепин В.О. Глобальные вызовы для Российского здравоохранения. Бюллетень Национального научно-исследовательского института имени Н.А. Семашко. 2016;5:42–47. Zudin AB, Shhepin VO. Global'ny'e vy'zovy' dlya Rossijskogo zdравooxraneniya [Global challenges for the Russian healthcare]. *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta imeni N.A. Semashko*. 2016;5:42–47 (In Russ.).
2. Bagechi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *Lancet Microbe*. 2023;4(1):e20. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7)
3. Наркевич А.Н., Корецкая Н.М., Виноградов К.А., Наркевич А.А. Влияние возраста, пола и социальных факторов на риск выявления туберкулеза легких. *Пульмонология*. 2013;4:73–76. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-4-73-76> Narkevich AN, Koretskaya NM, Vinogradov KA, Narkevich AA. Influence of age, gender and social factors on risk of occurrence of pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya*. 2013;4:73–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-4-73-76>
4. Онищенко Г.Г., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Топорков В.П., Топорков А.В., Ляпин М.Н., Кутырев В.В. Концептуальные основы биологической безопасности. Часть 1. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(10):4–13. <http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v68i10.781> Onishchenko GG, Smolenskii VYu, Ezhlova EB, Demina YuV, Toporkov VP, Toporkov AV, Lyapin MN, Kutyrev VV. Conceptual bases of biological safety. Part 1. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(10):4–13 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v68i10.781>
5. Гончаров А. Современная вирусология и биологические угрозы инфекционного характера. *Наука и инновации*. 2023;2:16–23. Hancharou A. Modern virology and biological threats of an infectious nature. *Science and Innovations*. 2023;2:16–23 (In Russ.).
6. Hao R, Liu Y, Shen W, Zhao R, Jiang B, Song H, Yan M, Ma H. Surveillance of emerging infectious diseases for biosecurity. *Sci China Life Sci*. 2022;65(8):1504–1516. <https://doi.org/10.1007/s11427-021-2071-x>
7. Берман А.М. Влияние биологических вызовов на общественно-политические отношения: проблемы и перспективы. *Вестник ВГУЭС*. 2020;4:79–86. <https://doi.org/10.24866/VVSU/2073-3984/2020-4/079-087> Berman AM. Impact of biological challenges on social and political relations: issues and prospects. *Vestnik VGUES*. 2020;4:79–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.24866/VVSU/2073-3984/2020-4/079-087>
8. Albert C, Baez A, Rutland J. Human security as biosecurity: Reconceptualizing national security threats in the time of COVID-19. *Politics Life Sci*. 2021;40(1):83–105. <https://doi.org/10.1017/pls.2021.1>
9. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Топорков В.П., Смоленский В.Ю., Щербак С.А., Кутырев В.В. Современные угрозы и вызовы в области биологической безопасности и стратегия противодействия. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015;3:5–9. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2015-3-5-9> Onishchenko GG, Popova AYU, Toporkov VP, Smolensky VYu, Shcherbakova SA, Kutyrev VV. Present-Day Menaces and Challenges in the Sphere of Biological Safety and Strategy of Countermeasures. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2015;3:5–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2015-3-5-9>
10. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, Kapata N, Mfinanga S, Hasnain SE, Katoto PDMC, Bulabula ANH, Sam-Agudu NA, Nachega JB, Tiberi S, McHugh TD, Abubakar I, Zumla A. Global Tuberculosis Report 2020 — Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis*. 2021;113 (Suppl 1):S7–S12. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.107>
11. Wang X, Shang A, Chen H, Li J, Jiang Y, Wang L, Qiu S, Sun F, Yue C. Global, regional, and national disease burden of multidrug-resistant tuberculosis without extensive drug resistance, 1990–2021: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Drug Resist Updat*. 2025;82:101265. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2025.101265>
12. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Пагиева М.К., Васильев М.Д., Галоян А.С. Половозрастные особенности потерь жизненного потенциала с поправкой на инвалидность (DALYs) при туберкулезе в регионе с высокой плотностью населения: когортное ретроспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):27–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-27-40> Zagdyn ZM, Kobesov NV, Pagieva MK, Vasiliev MD, Galoyan AS. Gender-age peculiarities of disability-adjusted life years (DALYs) in tuberculosis in a high-density region: a retrospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):27–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-27-40>
13. Кобесов Н.В., Синицин М.В., Загдын З.М., Пагиева М.К. Влияние пандемии COVID-19 на выявление, диагностику и лечение туберкулеза в Республике Северной Осетии — Алании. *Уральский медицинский журнал*. 2024;23(3):16–25. <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.16> Kobesov NV, Sinitsin MV, Zagdyn ZM, Pagieva MK. The Influence of the COVID-19 Pandemic on the Detection, Diagnosis and Treatment in the Republic of North Ossetia — Alania. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):16–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.16>
14. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Савилов Е.Д., Кондратов И.Г. Применение молекулярно-генетических инструментов для оценки

- трансграничной передачи туберкулеза в Иркутской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(2):59–65. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-59-65>
- Zhdanova SN, Ogarkov OB, Savilov ED, Kondratov IG. Application of New Molecular Genetic Strategies for Transborder Transmission Analysis of Tuberculosis in Irkutsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(2):59–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-59-65>
15. Vyazovaya A, Gerasimova A, Mudarisova R, Terentiev D, Solovieva N, Zhuravlev V, Mokrousov I. Genetic Diversity and Primary Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype Strains in Northwestern Russia. *Microorganisms*. 2023;11(2):255. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020255>
  16. Лебедева И.Б., Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Сибиль К.В., Огарков О.Б., Брусина Е.Б. Генетическая структура и лекарственная устойчивость популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Кемеровской области — Кузбассе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(6):428–441. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-449>  
Lebedeva IB, Zhdanova SN, Kondratov IG, Sybil KV, Ogarkov OB, Brusina EB. Genetic structure and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains in the Kemerovo Region — Kuzbass. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(6):428–441 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-449>
  17. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Русских С.В., Васильева Т.П., Галоян А.С. Методологические подходы к оценке влияния туберкулеза как социально значимой инфекции на снижение качества общественного здоровья. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2024;32(2):187–195. <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2024-32-2-187-195>  
Zagdyn ZM, Kobesov NV, Russkikh SV, Vasilyeva TP, Galoyan AS. The methodological approaches to evaluation of effect of tuberculosis as socially significant infection on decreasing of public health quality. *Problemi socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2024;32(2):187–195 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2024-32-2-187-195>
  18. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, Hermans P, Martin C, McAdam R, Shinnick TM, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol*. 1993;31(2):406–409. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.2.406-409.1993>
  19. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, van Soolingen D, Kuijper S, Bunschoten A, Molhuizen H, Shaw R, Goyal M, van Embden J. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol*. 1997;35(4):907–914. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.4.907-914.1997>
  20. Сек Н.В., Какадий И.И. Этнополитический осетино-ингушский конфликт. *Бюллетень науки и практики*. 2019;5(7):298–303. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/40>  
Sek N, Kakadiy I. Ethnopolitical Ossetian-Ingush conflict. *Bulletin of Science and Practice*. 2019;5(7):298–303 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.33619/2414-2948/44/40>
  21. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 — 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6–12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>  
Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic — 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6–12 (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>
  22. Schwartz Y, Vyazovaya A, Tursunova N, Mokrousov I. Impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology and clinical course of tuberculosis: expected and paradoxical consequences. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):417. <http://doi.org/10.1186/s12879-025-10793-x>
  23. 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. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36>  
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.). <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36>
  24. Умпелева Т.В., Мазурина Е.А., Вахрушева Д.В., Еремеева Н.И. Сравнение различных методов определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(1):41–48. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-41-48>  
Umpeleva TV, Mazurina EA, Vakhrusheva DV, Eremeeva NI. Comparison of different methods for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(1):41–48 (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-41-48>
  25. Елисеев П.И., Байракова А.Л., Ганджальян Т.А., Зорина В.В., Баландцев Г.А., Марьяндышев А.О. Мониторинг мутаций, ассоциированных с устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам. *Туберкулез и болезни легких*. 2025;103(1):45–53. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-1031-45-53>  
Eliseev PI, Bayrakova AL, Gandzhalyan TA, Zorina VV, Balantsev GA, Maryandyshev AO. Monitoring of Mutations Associated with Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(1):45–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-1031-45-53>
  26. Coll F, Phelan J, Hill-Cawthorne GA, Nair MB, Mallard K, Ali S, Abdallah AM, Alghamdi S, Alsomali M, Ahmed AO, Portelli S, Oppong Y, Alves A, Bessa TB, Campino S, Caws M, Chatterjee A, Crampin AC, Dheda K, Furnham N, Glynn JR, Grandjean L, Minh Ha D, Hasan R, Hasan Z, Hibberd ML, Joloba M, Jones-López EC, Matsumoto T, Miranda A, Moore DJ, Mocillo N, Panaiotov S, Parkhill J, Penha C, Perdigão J, Portugal I, Rchiad Z, Robledo J, Sheen P, Shesha NT, Sirgel FA, Sola C, Oliveira Sousa E, Streicher EM, Helden PV, Viveiros M, Warren RM, McEnerney R, Pain A, Clark TG. Genome-wide analysis of multi- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Genet*. 2018;50(2):307–316. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0029-0>
  27. Walker TM, Miotto P, Köser CU, Fowler PW, Knaggs J, Iqbal Z, Hunt M, Chindelevitch L, Farhat M, Cirillo DM, Comas I, Posey J, Omar SV, Peto TE, Suresh A, Uplekar S, Laurent S, Colman RE, Nathanson CM, Zignol M, Walker AS, CRYPTIC Consortium, Seq&Treat Consortium, Crook DW, Ismail N, Rodwell TC. The 2021 WHO catalogue of *Mycobacterium tuberculosis* complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis. *Lancet Microbe*. 2022;3(4):e265–e273. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00301-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00301-3)
  28. Шебзухова Т.А., Вартумян А.А., Васильева И.А. Северный Кавказ в геополитической стратегии России. *Современная наука и инновации*. 2024;3:202–210. <https://doi.org/10.37493/2307-910X.2024.3.22>  
Shebzukhova TA, Vartumyan AA, Vasilyeva IA. The North Caucasus in Russia's geopolitical strategy. *Modern Science and Innovations*. 2024;3:202–210 (In Russ.). <https://doi.org/10.37493/2307-910X.2024.3.22>
  29. Niemann S, Diel R, Khechinashvili G, Gegia M, Mdivani N, Tang YW. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage favors the spread of multi-drug-resistant tuberculosis in the Republic of Georgia. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3544–3550. <https://doi.org/10.1128/JCM.00715-10>
  30. Pardini M, Niemann S, Varaine F, Iona E, Meacci F, Orrù G, Yesilkaya H, Jarosz T, Andrew P, Barer M, Checchi F, Rinder H, Orefici G, Rüsche-Gerdes S, Fattorini L, Oggioni MR, Bonnet M. Characteristics of drug-resistant tuberculosis in Abkhazia (Georgia), a high-prevalence area in Eastern Europe. *Tuberculosis (Edinb)*. 2009;89(4):317–324. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2009.04.002>
  31. Pfyffer GE, Strässle A, van Gorkum T, Portaels F, Rigouts L, Mathieu C, Mirzoyev F, Traore H, van Embden JD. Multidrug-resistant tuberculosis in prison inmates, Azerbaijan. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(5):855–861. <https://doi.org/10.3201/eid0705.017514>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кобесов Николай Викторович** — кандидат медицинских наук, доцент, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания.

<https://orcid.org/0000-0002-9833-5700>

**Вязовая Анна Александровна** — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

<https://orcid.org/0000-0001-9140-8957>

**Дзагоев Валентин Владимирович** — врач-бактериолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания.

<https://orcid.org/0009-0006-7311-8319>

**Пагиева Мадина Казбековна** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней федерально-

го государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0957-912X>

**Загдын Зинаида Моисеевна** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко».

<https://orcid.org/0000-0003-1149-5400>

**Мокроусов Игорь Владиславович** — доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

<https://orcid.org/0000-0001-5924-0576>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Nikolay V. Kobesov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head Physician of Republican Clinical Center for Phthisiopulmonology, Ministry of Health, The Republic of North Ossetia.

<https://orcid.org/0000-0002-9833-5700>

**Anna A. Vyazovaya** — Dr. Sci. (Biol.), Leading researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, Saint-Petersburg Pasteur Institute, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Wellbeing.

<https://orcid.org/0000-0001-9140-8957>

**Valentin V. Dzagoev** — Bacteriologist, Republican Clinical Center for Phthisiopulmonology, Ministry of Health, The Republic of North Ossetia.

<https://orcid.org/0009-0006-7311-8319>

**Madina K. Pagieva** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Surgical Pathology, Republican Clinical Center for Phthisiopulmonology, Ministry of Health, The Republic of North Ossetia.

<https://orcid.org/0000-0003-0957-912X>

**Zinaida M. Zagdyn** — Dr. Sci. (Med.), Chief researcher, Prof., Department of Public Health and Health Care, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health.

<https://orcid.org/0000-0003-1149-5400>

**Igor V. Mokrousov** — Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, Saint-Petersburg Pasteur Institute, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Wellbeing.

<https://orcid.org/0000-0001-5924-0576>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author