

# ГЕНОТИПЫ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Н.Р. Васильева<sup>1,2</sup>, А.А. Вязовая<sup>3</sup>, В.Ю. Журавлев<sup>1</sup>, Н.С. Соловьева<sup>1</sup>,  
И.В. Мокроусов<sup>3</sup>, О.В. Нарвская<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Проведен клинико-эпидемиологический анализ 85 случаев туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Установлена принадлежность штаммов *M. tuberculosis* к семи сполиготипам следующих генетических семейств: Beijing (81,2%), что существенно превышает долю данного генотипа (около 50%) в общей популяции возбудителя в России, LAM (14,1%) и Ural (4,7%). Среди обследованных больных, инфицированных штаммами *M. tuberculosis* Beijing, преобладали мужчины со склонностью к вредным привычкам (алкоголизм и табакокурение); основными местами заражения были не только квартирные, но и пенитенциарные очаги. Данную группу характеризовали разнообразие клинических форм поражения легких с преобладанием фиброзно-кавернозного туберкулеза и значительная доля пациентов с отрывами от лечения. Вне зависимости от генотипа штамма *M. tuberculosis* туберкулез легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя отличается тяжелое течение с исходом в хроническую рецидивирующую форму, плохо поддающуюся противотуберкулезной химиотерапии, требующую повторных госпитализаций и хирургических методов лечения.

**Ключевые слова:** *Mycobacterium tuberculosis*, широкая лекарственная устойчивость, сполиготипирование, генотип Beijing, клинико-эпидемиологическая характеристика.

## GENOTYPES OF EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* STRAINS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Vasilieva N.R.<sup>a,b</sup>, Vyazovaya A.A.<sup>c</sup>, Zhuravlev V.Yu.<sup>b</sup>, Solovieva N.S.<sup>b</sup>, Mokrousov I.V.<sup>c</sup>, Narvskaya O.V.<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Here, we present clinical and epidemiological analysis of 85 Russian cases of pulmonary tuberculosis caused by an extensively drug-resistant *M. tuberculosis* strains. As defined by spoligotyping, *M. tuberculosis* strains belonged to the

### Адрес для переписки:

Васильева Нелія Рафаэлевна  
191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4,  
ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ.  
Тел.: 8 (812) 579-24-90 (служебн.). Факс: 8 (812) 579-25-73.  
E-mail: sagievanr@gmail.com

### Contacts:

Nelia R.Vasilieva  
191036, Russian Federation, St. Petersburg, Ligovsky av., 2-4,  
Research Institute of Phthisiopulmonology.  
Phone: +7 (812) 579-24-90 (office). Fax: +7 (812) 579-25-73.  
E-mail: sagievanr@gmail.com

### Библиографическое описание:

Васильева Н.Р., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Мокроусов И.В., Нарвская О.В. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 179–183. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-179-183

### Citation:

Vasilieva N.R., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Solovieva N.S., Mokrousov I.V., Narvskaya O.V. Genotypes of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains: clinical and epidemiological features of pulmonary tuberculosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2016, vol. 6 no. 2, pp. 179–183. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-179-183

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грантовое соглашение № 14-14-00292).

© Васильева Н.Р. и соавт., 2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-179-183>



Культивирование *M. tuberculosis* и определение лекарственной чувствительности изолятов к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) проводили стандартным непрямом методом абсолютных концентраций. ДНК из чистых культур *M. tuberculosis* выделяли согласно [10]; генотипирование осуществляли с помощью метода сполиготипирования [7]. Международный код сполиготипа и принадлежность штаммов к генетическим семействам (генотипам, линиям) определяли согласно компьютерным базам дан-

ных SITVITWEB (<http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVITDemo>) и MIRU-VNTRplus (<http://www.miru-vntrplus.org>). Статистические показатели (отношение шансов, доверительный интервал (ДИ), р) рассчитаны с помощью Winperpi 11.47.

## Результаты и обсуждение

У 85 ШЛУ штаммов *M. tuberculosis* выявлено семь профилей сполиготипирования (сполиготипов) (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ШЛУ-ТБ**

Признак	Генотип <i>M. tuberculosis</i>		Отношение шансов (95% ДИ)	p
	Beijing (n = 69)	LAM и Ural (n = 16)		
Мужчины	49 (71%)	9 (56,2%)	1,8 (0,58–5,47)	0,5
Женщины	20 (29%)	7 (43,7%)	0,5 (0,17–1,60)	0,5
Средний возраст	35,4±9,2	35,5±8,6		
Возрастные группы (лет):				
< 25	13 (19,4%)	3 (18,7%)	1,0 (0,2–4,0)	0,9
25–34 лет	26 (37,7%)	4 (25,0%)	1,8 (0,5–6,2)	0,5
35–44	15 (22,3%)	5 (31,2%)	0,6 (0,18–2,0)	0,5
45–54	9 (13,0%)	3 (18,7%)	0,7 (0,15–2,7)	0,7
55–64	5 (7,2%)	1 (6,3%)	1,2 (0,12–10,7)	0,9
> 65	1 (1,4%)	–	–	–
Вредные привычки:				
курение	41 (59,4%)	8 (50,0%)	1,5 (0,4–4,5)	0,5
курение+алкоголь	9 (13,0%)	2 (12,5%)	1,1 (0,2–5,4)	0,9
курение+наркотики	3 (4,3%)	–	–	–
Источник и место инфицирования:				
квартирный очаг	15 (21,7%)	5 (31,2%)	0,7 (0,2–2,1)	0,5
место работы	2 (2,8%)	–	–	–
места лишения свободы	18 (26,1%)	–	–	–
неизвестно	34 (49,2%)	11 (68,7%)	–	–
Рецидивирующее течение туберкулеза	42 (60,8%)	13 (81,2%)	0,4 (0,1–1,4)	0,2
Продолжительность заболевания (лет)	6,5±4,2	8,6±4,8		
Число госпитализаций:				
1	14 (20,3%)	4 (25,0%)	0,8 (0,21–2,7)	0,75
> 2	52 (75,4%)	12 (75,0%)	1,2 (0,3–4,4)	0,75
Форма поражения:			–	–
фиброзно-кавернозный	53 (76,8%)	16 (100%)		
очаговый	2 (2,8%)	–		
инфильтративный	8 (11,5%)	–		
туберкулема	3 (4,3%)	–		
генерализованный	2 (2,8%)	–		
рак+туберкулез	1 (1,4%)	–		
Двустороннее поражение легких	46 (66,7%)	10 (62,5%)	1,2 (0,38–3,7)	0,7
Отрывы от лечения и нарушение режима	27 (39%)	4 (25%)	1,9 (0,6–6,6)	0,5
Аллергия на ПТП	22 (31,8%)	6 (37,5%)	0,7 (0,25–2,4)	0,7
Эпидемиологическая оценка эффективности лечения:				
абациллированы	45 (65,2%)	9 (56,2%)	1,5 (0,4–4,4)	0,5
не абациллированы*	22 (31,8%)	4 (25%)	1,4 (0,4–4,8)	0,7
неизвестный статус**	2 (2,9%)	3 (18,7%)	–	–

**Примечания.** \* в том числе после хирургического лечения — 13; \*\* досрочная выписка, смерть.

К генетическому семейству Beijing принадлежало большинство (81,2%) изученных ШЛУ штаммов (для сравнения: в Самарской области — 92,0% [6]), что существенно превышает долю данного генотипа (около 50%) в общей популяции возбудителя туберкулеза в РФ [8].

ШЛУ штаммы других генетических линий были представлены генотипами LAM — 14,1% и Ural — 4,7% (табл. 1). Показано, что у больных хроническим МЛУ-ТБ генотип LAM является вторым по распространенности после Beijing среди выделяемых штаммов *M. tuberculosis* [2, 8].

В таблице 2 приведена клинико-эпидемиологическая характеристика случаев ШЛУ-ТБ, вызванных штаммами *M. tuberculosis* различных генотипов.

Как видно из таблицы 2, по большинству признаков существенных различий между группами пациентов, инфицированных штаммами Beijing и штаммами других генотипов (LAM и Ural), не выявлено.

Среди больных ШЛУ-ТБ, инфицированных штаммами *M. tuberculosis* Beijing (1-я группа), преобладали мужчины (71,0%) со склонностью к вредным привычкам — 76,8%; основными местами заражения были не только квартирные (23,2%), но и пенитенциарные (26,1%) очаги. Это свидетельствует о неблагоприятном социальном статусе пациентов данной группы.

Средняя продолжительность заболевания в 1-й группе была в 1,3 раза меньше, чем во 2-й (при сравнимом числе повторных госпитализаций в противотуберкулезные учреждения) (табл. 2).

Следует отметить, что у трех пациентов из 1-й группы ШЛУ возбудителя была установлена уже при первичном выявлении туберкулеза легких, причем в одном случае имело место заражение в семейном очаге.

Двустороннее поражение легких по данным компьютерной томографии встречалось часто (более 60,0%) вне зависимости от генотипа возбудителя, однако разнообразие клинических форм поражения и значительная (39,0%) доля пациентов с отрывом от лечения характеризовали 1-ю группу.

Эпидемиологическая эффективность лечения по критерию прекращения бактериовыделения (с учетом хирургического вмешательства) является сравнимой в обеих группах.

Представленные данные свидетельствуют о том, что ШЛУ-ТБ, вне зависимости от генотипа возбудителя, отличает тяжелое течение с исходом в хроническую рецидивирующую форму, плохо поддающуюся противотуберкулезной химиотерапии и требующую применения хирургических методов лечения. Необходимо совершенствование эпидемиологического обследования очагов МЛУ/ШЛУ-ТБ и взаимодействия между всеми звеньями противотуберкулезной службы.

## Список литературы/References

1. Балабанова Я.М., Федорин И.М., Маломанова Н.А., Дробниевский Ф., Николаевский В.В., Сун Х., Машкова Ю.А., Симак Т.Г., Концева И.С., Игнатьева О.А., Миронова С.А. Использование автоматизированной системы BACTEC MGIT 960 в диагностике лекарственной устойчивости к резервным препаратам в г. Самаре // Туберкулез и болезни легких. 2009. Т. 86, № 10. С. 63–70. [Balabanova Ya.M., Fedorin I.M., Malomanova N.A., Drobnievski F., Nikolayevsky V.V., Sun H., Mashkova Yu.A., Simak T.G., Kontsevaya I.S., Ignatyeva O.A., Mironova S.A. Use of automated BACTEC MGIT 960 system in the diagnosis of resistance to reserve drugs agents in Samara. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, vol. 86, no. 10, pp. 63–70. (In Russ.)]
2. Вязовая А.А., Мокроусов И.В., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Маничева О.А., Вишневыский Б.И., Нарвская О.В. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. № 1. С. 30–33. [Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Zhuravlev V.Yu., Solovieva N.S., Otten T.F., Manicheva O.A., Vishnevsky B.I., Narvskaya O.V. Molecular characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Northwest Russia. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2016, no. 1, pp. 30–33. (In Russ.)]
3. Гайда А.И., Никишова Е.И., Марьяндышев А.О. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области // Туберкулез и болезни легких. 2013. Т. 90, № 12. С. 55–58. [Gaida A.I., Nikishova E.I., Maryandyshov A.O. The registration and treatment of patients with broad drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the civil sector of the Arkhangelsk region. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 12, pp. 55–58. (In Russ.)]
4. Маркелов Ю.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Карелии // Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88, № 8. С. 11–17. [Markelov Yu.M. The clinical and epidemiological features of multidrug-resistant tuberculosis and reasons for its spread in Karelia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 8, pp. 11–17. (In Russ.)]
5. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2014 году // Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза [Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii v 2014 godu] [The epidemic situation of tuberculosis in Russia in 2014]. Federal'nyi Tsentr monitoringa protivodeistviya rasprostraneniya tuberkuleza [Federal Center for counteraction to monitor the spread of tuberculosis]. URL: [http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tub\\_epidsituaciya.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tub_epidsituaciya.pdf) (дата обращения: 15.01.2015)
6. Balabanova Y., Nikolayevskyy V., Ignatyeva O., Kontsevaya I., Rutterford C.M., Shakhmistova A., Malomanova N., Chinkova Y., Mironova S., Fedorin I., Drobnievski F.A. Survival of civilian and prisoner drug-sensitive, multi- and extensive drug-resistant tuberculosis cohorts prospectively followed in Russia. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 6, e:20531. doi: 10.1371/journal.pone.0020531

7. 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, vol. 35, no. 4, pp. 907–914.
8. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., Zhuravlev V., Pavlova E., Tarashkevich L., Krishevich V., Vishnevsky B., Narvskaya O. Mycobacterium tuberculosis population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7, e:41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318
9. Punga V.V., Jakubowiak W.M., Danilova I.D., Somova T.R., Volchenkov G.V., Kazionnyy B.Y., Nemtsova E.S., Kiryanova E.V., Kourbatova E.V. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, vol. 13, no. 10, pp. 1309–1312.
10. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J., Eisenach K., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T., Small P. Strain identification on Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.* 1993, vol. 31, no. 2, pp. 406–409.
11. WHO. Global tuberculosis report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08. WHO, Geneva, Switzerland, 2014. URL: [apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf)
12. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. WHO, Geneva, Switzerland, 2010. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191_eng.pdf)

**Авторы:**

**Васильева Н.Р.**, врач-эпидемиолог Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии; аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

**Вязовая А.А.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

**Журавлев В.Ю.**, к.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

**Соловьева Н.С.**, к.м.н., зав. бактериологической лабораторией Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

**Мокроусов И.В.**, д.б.н., зав. лабораторией молекулярной микробиологии эпидемиологии и микробиологии Санкт-Петербургского НИИ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

**Нарвская О.В.**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Vasilieva N.R.**, Epidemiologist, Research Institute of Phthisiopulmonology; PhD Candidate, Epidemiology, Parasitology and Disinfectology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

**Vyazovaya A.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

**Zhuravlev V.Yu.**, Head of the Department of the Laboratory Diagnostics, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

**Solovieva N.S.**, PhD (Medicine), Head of the Bacteriological Laboratory, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

**Mokrousov I.V.**, PhD, MD (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Microbiology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

**Narvskaya O.V.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 24.02.2016  
Принята к печати 10.03.2016

Received 24.02.2016  
Accepted 10.03.2016