

ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ *Mycobacterium tuberculosis* (ПО МАТЕРИАЛАМ 15-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ)

А.А. Вязовая¹, В.В. Ветров¹, Л.В. Лялина¹, И.В. Мокроусов¹, Н.С. Соловьева²,
В.Ю. Журавлев², Б.И. Вишневецкий², О.В. Нарвская^{1,2}

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург Россия

² ФГБУ НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В конце 90-х гг. XX в. в России наблюдалось обострение эпидемической ситуации по туберкулезу и «взрывной» рост лекарственной устойчивости возбудителя. В последние годы на фоне снижения заболеваемости туберкулезом легких растет число случаев, вызванных микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что приводит к снижению эффективности лечения. Среди 11 субъектов Северо-Западного федерального округа Ленинградская область лидирует по числу неэффективных курсов химиотерапии у впервые выявленных бактериовыделителей. Особенностью эпидемической ситуации по туберкулезу в Ленинградской области является превалирование (74,1% в 2014 г.) МЛУ штаммов возбудителя у ранее леченных больных туберкулезом легких. Цель исследования — сравнительная генотипическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных хроническим туберкулезом легких в Ленинградской области в 1999–2004 и 2010–2014 гг. По результатам сполиготипирования, среди штаммов *M. tuberculosis* ранее леченных больных Ленинградской области преобладали представители генетического семейства Beijing (сполиготипы SIT1 и SIT190), причем их доля возросла с 56,3% (27 из 48) в 1999–2004 гг. до 76,5% (52 из 68) в 2010–2014 гг. Доля штаммов других генотипов — LAM и T — сократилась с 16,7 и 12,5% до 10,3 и 2,9% соответственно. Удельный вес МЛУ в изученных субпопуляциях генотипа Beijing был практически неизменным (88,9 и 86,5%). Среди МЛУ штаммов Beijing в 1999–2004 гг. широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) не встречалась, тогда как в 2010–2014 гг. доля ШЛУ достигла 33,3%. MIRU-VNTR-типирование (12 локусов) 68 штаммов *M. tuberculosis* выявило 20 вариантов профилей, из них пять представлены кластерами MIT1, MIT46, MIT16, MIT17, MIT571, включавшими два и более штамма. Наиболее крупные кластеры MIT16 (223325153533) и MIT17 (223325173533) включали 25 (48,1%) и 21 (40,4%) штамм генотипа Beijing. При этом ранее установлена клиническая значимость и преимущественно эпидемический путь распространения МЛУ штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing, принадлежащих к данным MIRU-VNTR-типам, в ряде регионов России, что требует углубленного анализа ситуации в Ленинградской области.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, сполиготипирование, генотип Beijing, MIRU-VNTR.

Адрес для переписки:

Вязовая Анна Александровна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.
Тел.: (812) 233-21-49. Факс: (812) 233-20-92.
E-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru

Contacts:

Anna A. Vyazovaya
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 (812) 233-21-49. Fax: +7 (812) 233-20-92.
E-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru

Библиографическое описание:

Вязовая А.А., Ветров В.В., Лялина Л.В., Мокроусов И.В., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В. Характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (по материалам 15-летнего наблюдения в Ленинградской области) // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 34–40. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-34-40

Citation:

Vyazovaya A.A., Vetrov V.V., Lyalina L.V., Mokrousov I.V., Solovieva N.S., Zhuravlev V.Yu., Vishnevskiy B.I., Narvskaya O.V. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains (a 15-year survey in Leningrad Region, Russia) // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 34–40. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-34-40

CHARACTERIZATION OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS STRAINS (A 15-YEAR SURVEY IN LENINGRAD REGION, RUSSIA)

Vyazovaya A.A.^a, Vetrov V.V.^a, Lyalina L.V.^a, Mokrousov I.V.^a, Solovieva N.S.^b, Zhuravlev V.Yu.^b, Vishnevskiy B.I.^b, Narvskaya O.V.^{a,b}

^a St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b Research Institute of Phthiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. In the late 90-ies of XX century in Russia there was an exacerbation of the epidemic situation of tuberculosis (TB) and “explosive” increase in pathogen drug resistances. Regardless of lower incidence of pulmonary TB in recent years, the number of cases caused by multidrug-resistant (MDR) mycobacteria was increasing due to a reduction in the effectiveness of treatment. Among the 11 subjects of the North-West Federal District the Leningrad Region is leading in the number of ineffective chemotherapy outcomes in newly diagnosed bacteriologically confirmed TB cases. A specific feature of the current epidemic situation in the Leningrad Region is the prevalence (74.1% in 2014) of MDR strains among previously treated patients with pulmonary TB. The aim of the research was a comparative genotypic characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains, isolated from patients with chronic pulmonary tuberculosis in the Leningrad Region in 1999–2004 and 2010–2014. As defined by spoligotyping, the Beijing family genotype was prevailing among *M. tuberculosis* strains of previously treated patients from Leningrad region (76.5% in 2010–2014 versus 56.3% in 1999–2004). The proportion of other genotypes strains — LAM and T decreased from 16.7 and 12.5% to 10.3 and 2.9%, respectively. The proportion of multi-drug resistance in the studied subpopulations of the Beijing genotype strains remained virtually constant (86.5 and 88.9%). The extensive drug resistance was not observed among MDR Beijing strains in 1999–2004, whereas in 2010–2014 it reached 33.3%. MIRU-VNTR-typing (12 loci) of 68 *M. tuberculosis* strains revealed 20 profiles; of these, five were presented by clusters MIT1, MIT46, MIT16, MIT17, MIT571, comprising two or more strains. The largest clusters MIT16 (223325153533) and MIT17 (223325173533) included 25 (48.1%) and 21 (40.4%) apparently highly transmissible Beijing genotype strains. Previously, clinical significance and mainly epidemic pathways for MDR *M. tuberculosis* Beijing strains belonging to these MIRU-VNTR-types were proved in a number of Russian regions. These findings require in-depth analysis of the situation in the region studied.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug-resistant, extensively drug-resistant, spoligotyping, Beijing genotype, MIRU-VNTR.

Введение

В конце 90-х гг. XX в. в России наблюдалось обострение эпидемической ситуации по туберкулезу и «взрывной» рост лекарственной устойчивости возбудителя [5]. В последние годы на фоне снижения заболеваемости туберкулезом легких растет число случаев, вызванных микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что приводит к снижению эффективности лечения. Среди 11 субъектов Северо-Западного федерального округа (СЗФО) Ленинградская область лидирует по числу неэффективных курсов химиотерапии у впервые выявленных бактериовыделителей [1]. Так, доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя возросла с 26,7% в 2010 г. до 39,7% в 2014 г., а в случае рецидива — с 47,3% в 2010 г. до 74,1% в 2014 г. При этом в 2014 г. аналогичные показатели в Санкт-Петербурге (28,1 и 34,9%) и в России в целом (24,5 и 44,9%) были ниже.

Цель исследования — сравнительная генотипическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных хроническим туберкулезом легких в Ленинградской области в 1999–2004 и 2010–2014 гг.

Материалы и методы

Больные туберкулезом органов дыхания (включая одного ВИЧ-инфицированного) — жители Ленинградской области: 48 мужчин (22–60 лет, средний возраст 33 года) и 20 женщин (17–54 лет, средний возраст 34 года) прошли диагностику, этапы химиотерапии и/или хирургического лечения в 2010–2014 гг. и были направлены в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России для коррекции режима химиотерапии. Культуры *M. tuberculosis* получены из клинического материала (промывные воды бронхов, мокрота, операционный материал) на среде Левенштейна–Йенсена. Определение лекарственной чувствительности/устойчивости (ЛЧ/ЛУ) изолятов возбудителя к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) осуществляли стандартным непрямом методом абсолютных концентраций и/или с помощью автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960. При наличии устойчивости к одному препарату из ПТП штаммы *M. tuberculosis* считали монорезистентными, к двум и более — полирезистентными, одновременно устойчивые к рифампицину и изониазиду — мультирезистентными. Широкоую лекарственную устойчивость (ШЛУ)

рассматривали как устойчивость МЛУ штаммов *M. tuberculosis* к фторхинолонам и одному из инъекционных ПТП — канамицину, амикацину или капреомицину (Приказ Минздрава РФ № 951, ред. от 29.10.2014).

Также проведен ретроспективный анализ профилей ЛЧ и генотипов 48 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от ранее леченных больных туберкулезом легких в Ленинградской области в 1999–2004 гг.

Выделение хромосомной ДНК из культур *M. tuberculosis* проводили согласно [14]. Генотипирование штаммов *M. tuberculosis* проводили методами сполиготипирования и MIRU-VNTR-типирования по 12 локусам MIRU (2, 4, 10, 16, 20, 23, 24, 26, 27, 31, 39, 40) [8, 13]. Число повторов в каждом локусе определяло числовой профиль штамма. Принадлежность штамма к определенному сполиготипу, генетическому семейству и MIRU-VNTR-типу (MIT) устанавливали согласно международной базе данных SITVIT_WEB (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE). Дополнительно принадлежность к генотипу LAM определяли путем выявления специфической мутации GAG→GAA в кодоне 103 гена Ag85C (Rv0129c) методом ПЦР [7]; к генотипу Ural — по характерному профилю сполиготипирования и числу повторов в локусе MIRU26 методом MIRU-VNTR [3, 10].

Степень родства между штаммами оценивали с помощью дендрограммы, построенной на основании полиморфизма локусов MIRU-VNTR с использованием алгоритма невзвешенных парно-групповых средних (UPGMA) (<http://www.miru-vntrplus.org>). Статистическую обработку данных проводили с использованием программ EpiCalc2000, вычисляя χ^2 и отношение шансов (OR). Статистически значимыми считали различия между группами при доверительном интервале 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Сполиготипирование 68 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от ранее леченных больных в 2010–2014 гг., позволило выявить 16 сполиготипов шести генетических семейств (табл. 1). Как видно из таблицы 1 большинство штаммов (76,5%) принадлежало к генотипу Beijing, представленному сполиготипами SIT1 ($n = 51$) и SIT190. Доля штаммов генотипов LAM (Latin American Mediterranean), Ural и T с различными сполиготипами составляла 10,3; 5,9 и 2,9% соответственно. Остальные генетические семейства Haarlem и X представлены единичными штаммами.

В изученной выборке штаммов *M. tuberculosis*, МЛУ (в т.ч. ШЛУ) обладали 50 (73,5%), ле-

карственную чувствительность сохранили 11 (16,2%); остальные штаммы проявляли полирезистентность к ПТП (табл. 1). При этом МЛУ (в т.ч. ШЛУ) значительно чаще встречалась у штаммов Beijing (45 из 50; 90%), нежели у штаммов других генотипов — non-Beijing (OR 14,2 [3,76; 53,13], $p < 0,03$). В структуре ЛЧ штаммов преобладали штаммы non-Beijing (8 из 11; 72,7%) (OR = 0,06 [0,01; 0,28], $p < 0,03$) (табл. 2).

Генотипирование 68 штаммов *M. tuberculosis* по 12 локусам MIRU-VNTR выявило 20 вариантов профилей (паттернов). Степень родства между штаммами с различными числовыми профилями отражена на дендрограмме (рис.). Как видно из рисунка, пять паттернов представлены кластерами MIT1, MIT46, MIT16, MIT17, MIT571, включавшими два и более штаммов. Наиболее крупные кластеры MIT16 и MIT17 включали 25 (48,1%) и 21 (40,4%) штаммов генотипа Beijing (88,5%) соответственно. Штаммы кластера MIT17 проявляли МЛУ/ШЛУ, за исключением одного, полирезистентного к ПТП (рис.). Уровень кластеризации штаммов Beijing был выше, чем у штаммов других генетических групп, и составил 94,2% против 25,0% (OR = 49 [9,65; 248,75], $p < 0,03$) соответственно.

Обсуждение

Наблюдаемое в последние годы снижение эффективности химиотерапии туберкулеза легких объясняют, в частности, широкой циркуляцией МЛУ штаммов в генетически неоднородной популяции возбудителя. Особенностью эпидемической ситуации по туберкулезу в Ленинградской области является значительная доля МЛУ штаммов возбудителя (74,1% в 2014 г.) у ранее леченных больных туберкулезом легких [1]. При этом ранее доказана клиническая значимость и преимущественно эпидемический путь распространения МЛУ штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing на территории России [2, 4, 6, 12, 15]. Штаммы данного генотипа характеризует наличие, по меньшей мере, трех спейсеров 35–43 и отсутствие 1–34 спейсеров в профиле сполиготипирования (табл. 1).

Нами впервые показано, что среди штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных хроническим туберкулезом легких в Ленинградской области, также преобладают представители генетического семейства Beijing, причем их доля возросла с 56,3% в 1999–2004 гг. до 76,5% в 2010–2014 гг. При этом, если среди non-Beijing ранее преобладали штаммы LAM (16,7%) и T (12,5%), то в 2010–2014 гг. их доля сократилась до 10,3 и 2,9% соответственно. Удельный вес МЛУ в изученных субпопуляциях генотипа Beijing остается практически неизменным (88,9

Таблица 1. Характеристика штаммов *M. tuberculosis*
 Table 1. Characteristics of *M. tuberculosis* strains

Сполиготип Spoligotype, SIT	Сполигoproфиль Spoligotyping profile																												Генотип Genotype	Отношение к ПТП/Drug resistance																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994	995	996	997	998	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037	1038	1039	1040	1041	1042	1043	1044	1045	1046	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1063	1064	1065	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123	1124	1125	1126	1127	1128	1129	1130	1131	1132	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1151	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190	1191	1192	1193	1194	1195	1196	1197	1198	1199	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1217	1218	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228	1229	1230	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257	1258	1259	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276	1277	1278	1279	1280	1281	1282	1283	1284	1285	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343	1344	1345	1346	1347	1348	1349	1350	1351	1352	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1370	1371	1372	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381	1382	1383	1384	1385	1386	1387	1388	1389	1390	1391	1392	1393	1394	1395	1396	1397	1398	1399	1400	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410	1411	1412	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429	1430	1431	1432	1433	1434	1435	1436	1437	1438	1439	1440	1441	1442	1443	1444	1445	1446	1447	1448	1449	1450	1451	1452	1453	1454	1455	1456	1457	1458	1459	1460	1461	1462	1463

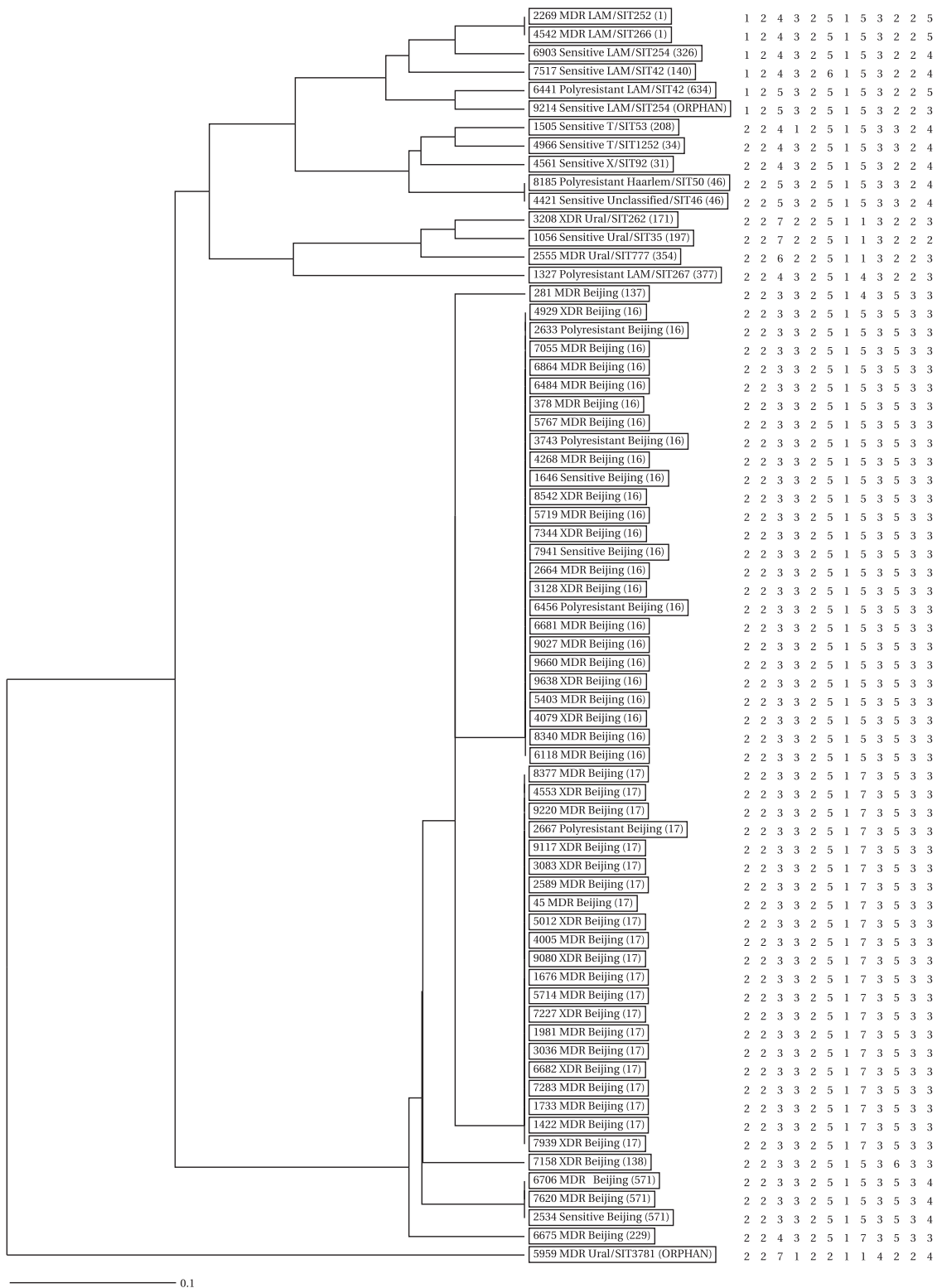


Рисунок. Дендрограмма UPGMA на основе профилей 12 локусов MIRU-VNTR 68 штаммов *M. tuberculosis*

Figure. The UPGMA dendrogram based on 12 MIRU-VNTR loci of 68 *M. tuberculosis* strains

Примечания. Для каждого штамма указаны: номер, отношение к ПТП (Sensitive — ЛЧ, Polyresistant — полирезистентность, MDR — МЛУ, XDR — ШЛУ), генетическое семейство, сполиготип — SIT, в скобках — MIT. Цифрами показано число повторов в 12 локусах MIRU (2, 4, 10, 16, 20, 23, 24, 26, 27, 31, 39, 40).

Notes. In the boxes: strain number, drug resistance profile (Sensitive, Polyresistant, MDR, XDR), genetic family, SIT (spoligo-international type), MIRU-VNTR type (in brackets). The numbers show the number of repeats in the 12 loci (2, 4, 10, 16, 20, 23, 24, 26, 27, 31, 39, 40) profile.

Таблица 2. Отношение штаммов *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратамTable 2. Drug resistance of *M. tuberculosis* strains

Генотип/Genotype <i>M. tuberculosis</i>	Число штаммов/Number of strains					
	1999–2004 гг.			2010–2014 гг.		
	ЛЧ Sensitive	Моно-/ полирезистентность Mono-/polyresistant	МЛУ (в т.ч. ШЛУ) MDR (including XDR)	ЛЧ Sensitive	Моно-/ полирезистентность Mono-/polyresistant	МЛУ (в т.ч. ШЛУ) MDR (including XDR)
Beijing	0	3	24	3	4	45 (15)
non-Beijing	1	4	16	8	3	5 (1)

и 86,5%). Однако в 1999–2004 гг. ШЛУ штаммы не встречались, тогда как в 2010–2014 гг. доля ШЛУ среди МЛУ штаммов Beijing достигла 33,3% (табл. 2).

Однородные по сполиготипу (SIT1) штаммы *M. tuberculosis* Beijing принадлежали к шести MIRU-VNTR-типам. При этом преобладали штаммы (преимущественно МЛУ) с числовыми профилями 223325153533 — MIT16 (48,1%) и 223325173533 — MIT17 (40,4%). Ранее в ряде

регионов России установлена широкая распространенность, клиническая и эпидемиологическая значимость штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing с данными числовыми профилями MIRU-VNTR [3, 6, 9, 11, 15].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости углубленного молекулярно-генетического исследования популяции возбудителя туберкулеза для оценки и мониторинга эпидемиологической ситуации в Ленинградской области.

Список литературы/References

1. Габбасова Л.А., Касаева Т.Ч., Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Обухова О.В., Одинцов В.Е., Чебагина Т.Ю. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2009–2014 гг. Методика расчета показателей и статистические материалы по результатам пятилетнего наблюдения. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2015. 68 с. [Gabbasova L.A., Kasayeva T.C., Sterlikov S.A., Nechayev O.B., Obukhov O.V., Odintsov V.E., Chebagina T.Y. Otrasleyevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2009–2014 gg. Metodika rascheta pokazatelei i statisticheskie materialy po rezul'tatam pyatiletnego nablyudeniya [Industry and economic indicators of antituberculosis activities in 2009–2014. The methodology of calculation of indicators and statistical data based on results of the five-year surveillance]. Moscow: FPHI RIO, 2015. 68 p.]
2. Маркелов Ю.М., Нарвская О.В. Циркуляция штаммов возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью на территории Республики Карелия // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 2. С. 54–56. [Markelov Yu.M., Narvskaya O.V. Circulation of multidrug-resistant tuberculosis pathogen strains in the Republic of Karelia. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 2, pp. 54–56. (In Russ.)]
3. Огарков О.Б., Медведева Т.В., Zozio T., Погорелов В.И., Некипелов О.М., Гутникова М.Ю., Купцевич Н.Ю., Ушаков И.В., Sola С. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000–2005 гг. // Молекулярная медицина. 2007. № 2. С. 33–38. [Ogarkov O.B., Medvedeva T.V., Zozio T., Pogorelov V.I., Nekipelov O.M., Gutnikova M.Yu., Kuptsevich N.Yu., Ushakov I.V., Sola С. Molecular typing of Mycobacterium tuberculosis strains in the Irkutsk Region (Eastern Siberia) in 2000–2005. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2007, no. 2, pp. 33–38. (In Russ.)]
4. Умпелева Т.В., Вязовая А.А., Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Нарвская О.В., Скорняков С.Н. Генетические особенности возбудителя туберкулеза в Уральском федеральном округе России // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94, № 8. С. 60–65. [Umpeleva T.V., Vyazovaya A.A., Eremeeva N.I., Kravchenko M.A., Narvskaya O.V., Skorniakov S.N. Specific genetic features of Mycobacterium tuberculosis in Ural Federal District of Russia. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 8, pp. 60–65. (In Russ.)]
5. Яблонский П.К., Вишневецкий Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А., Догондзе М.З., Мельникова Н.Н., Журавлев В.Ю. Лекарственная устойчивость Mycobacterium tuberculosis при различных локализациях заболевания // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 133–140. [Yablonskii P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyeva N.S., Manicheva O.A., Dogonadze M.Z., Melnikova N.N., Zhuravlev V.Yu. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in different localizations of the disease. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016, vol. 6, no. 2, pp. 133–140. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140 (In Russ.)]
6. Drobniewski F., Balabanova Y., Nikolayevsky V., Ruddy M., Kuznetsov S., Zakharova S., Melentyev A., Fedorin I. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. *JAMA*, 2005, vol. 293, no. 22, pp. 2726–2731.
7. Gibson A., Huard R., Gey van Pittius N., Lazzarini L., Driscoll J., Kurepina N., Zozio T., Sola C., Spindola S., Kritski A., Fitzgerald D., Kremer K., Mardassi H., Chitale P., Brinkworth J., Garcia de Viedma D., Gicquel B., Pape J., Van Soolingen D., Kreiswirth B., Warren R., Van Helden P., Rastogi N., Suffys P., Lapa e Silva J., Ho J. Application of sensitive and specific molecular methods to uncover global dissemination of the major RDRio Sublineage of the Latin American-Mediterranean Mycobacterium tuberculosis spoligotype family. *J. Clin. Microbiol.*, 2008, vol. 46, no. 4, pp. 1259–1267.
8. 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.

9. Mokrousov I. Genetic geography of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: a multifacet mirror of human history? *Infect. Genet. Evol.*, 2008, vol. 8, no. 6, pp. 777–785. doi: 10.1016/j.meegid.2008.07.003
10. Mokrousov I. Mycobacterium tuberculosis phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015, no. 95 (suppl.), pp. S167–176.
11. 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:e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318.
12. Mokrousov I., Vyazovaya A., Solovieva N., Sunchalina T., Markelov Y., Chernyaeva E., Melnikova N., Dogonadze M., Starkova D., Vasilieva N., Gerasimova A., Kononenko Y., Zhuravlev V., Narvskaya O. Trends in molecular epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Republic of Karelia, Russian Federation. *BMC Microbiol.*, 2015, no. 15: 279. doi: 10.1186/s12866-015-0613-3
13. Supply P., Allix C., Lesjean S., Cardoso-Oelemann M., Rüsche-Gerdes S., Willery E., Savine E., De Haas P., Van Deutekom H., Roring S., Bifani P., Kurepina N., Kreiswirth B., Sola C., Rastogi N., Vatin V., Gutierrez M.C., Fauville M., Niemann S., Skuce R., Kremer K., Locht C., Van Soolingen D. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of Mycobacterium tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 12, pp. 4498–4510.
14. 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, no. 31, pp. 406–409.
15. Vyazovaya A., Mokrousov I., Solovieva N., Mushkin A., Manicheva O., Vishnevsky B., Zhuravlev V., Narvskaya O. Tuberculous spondylitis in Russia and prominent role of multidrug-resistant clone Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 4, pp. 2349–2357.

Авторы:

Вязовая А.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Ветров В.В., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Лялина Л.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Мокроусов И.В., д.б.н., зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

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

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

Вिशневский Б.И., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

Нарвская О.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; научный консультант отдела лабораторной диагностики Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Vyazovaya A.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Vetrov V.V., Researcher, Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Lyalina L.V. PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Mokrousov I.V., PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

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

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

Vishnevskiy B.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Head Researcher, Department of Laboratory Diagnostics, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

Narvskaya O.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Scientific Advisor, Department of Laboratory Diagnostics, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation.