

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-299>

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг популяции возбудителя туберкулёза в Архангельской области

Вязовая А.А.^{1✉}, Елисеев П.И.², Герасимова А.А.¹, Соловьева Н.С.³,
Никишова Е.И.², Нарвская О.В.¹, Мокроусов И.В.¹, Марьяндышев А.О.²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

²Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия;

³Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. На фоне улучшения основных эпидемиологических показателей (заболеваемость и смертность) по туберкулёзу (ТБ) в Архангельской области доля впервые выявленных больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя увеличилась с 18,7% в 2002 г. до 33,8% в 2018 г.

Целью исследования была генотипическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, полученных от впервые выявленных больных ТБ в Архангельской области в 2018 г.

Материалы и методы. Изучены 89 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных в 2018 г. от впервые выявленных больных ТБ. Принадлежность к генотипу Beijing, кластерам B0/W148 и Central-Asian/Russian Beijing определяли с помощью ПЦР-детекции специфических маркеров: инсерции IS6110 в области *dnaA-dnaN*, мутаций в кодонах 48 гена *mutT4* (CGG>GGG) и 58 гена *mutT2* (GGA>CGA), вставки IS6110 в области Rv2664-Rv2665 и Rv1359-Rv1360, замены G>A в гене *sigE*. Штаммы non-Beijing были сполиготипированы.

Результаты. Лекарственной устойчивостью обладали 41,6% (37/89), МЛУ — 33,7% штаммов. У 90% (27/30) МЛУ-штаммов устойчивость к рифампицину и изониазиду была обусловлена мутациями *groV*, *Ser531Leu* и *katG Ser315Thr*. Выявлены генотипы *M. tuberculosis*: Beijing (67,4%), T (14,6%), Ural (4,5%), Haarlem (4,5%), LAM (2,3%) и CAS1-Delhi (1,1%). Среди штаммов Beijing преобладали кластеры Central-Asian/Russian (60%; 36/60) и B0/W148 (30%; 18/60). Большинство МЛУ-штаммов принадлежали к семейству Beijing (93,3%; 28/30), из которых 64,3% (18/28) и 21,4% (6/28) — к кластерам B0/W148 и Central-Asian/Russian соответственно.

Заключение. В гетерогенной популяции возбудителя ТБ Архангельской области наиболее распространёнными были штаммы генотипа Beijing, причём в 2018 г. его доля увеличилась до 67,4% (в 1998–1999 гг. — 40,4%). Среди МЛУ-штаммов доля Beijing достигла 93,3%, из них более половины (64,3%) принадлежали к эпидемиологически и клинически значимому в России кластеру B0/W148.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, множественная лекарственная устойчивость, сполиготипирование, генотип Beijing, кластер Central-Asian/Russian, кластер B0/W148

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (протокол № 61 от 02.04.2020).

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ 19-14-00013.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Вязовая А.А., Елисеев П.И., Герасимова А.А., Соловьева Н.С., Никишова Е.И., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Марьяндышев А.О. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг популяции возбудителя туберкулёза в Архангельской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(5):338–345.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-299>

EDN: <https://www.elibrary.ru/scqbkq>

Molecular epidemiological monitoring of the tuberculosis pathogen in the Arkhangelsk region

Anna A. Vyazovaya^{1✉}, Platon I. Eliseev², Alena A. Gerasimova¹, Natalya S. Solovieva³, Elena I. Nikishova², Olga V. Narvskaya¹, Igor V. Mokrousov¹, Andrey O. Mariandyshev²

¹St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Against the background of improvement of the main epidemiological indicators (morbidity and mortality) for tuberculosis in the Arkhangelsk region, the proportion of newly diagnosed tuberculosis patients with multidrug-resistant pathogen (MDR-TB) increased from 18.7% in 2002 to 33.8% in 2018.

The **purpose** of this study was the genotypic characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains obtained from newly diagnosed tuberculosis patients in the Arkhangelsk region in 2018.

Materials and methods. 89 *M. tuberculosis* strains isolated in 2018 from newly diagnosed tuberculosis patients were studied. Beijing genotype, its clusters B0/W148 and Central Asian/Russian were determined by PCR detection of the specific markers: IS6110 insertions in the *dnaA-dnaN* region, mutations in codons 48 of the *mutT4* gene (CGG > GGG) and 58 of the *mutT2* gene (GGA > CGA), IS6110 insertions in the Rv2664 region-Rv2665 and Rv1359-Rv1360, substitutions G > A in the *sigE* gene. Non-Beijing strains were spoligotyped.

Results. Drug resistance was detected in 41.6% (37/89), MDR — in 33.7% of strains. In 90% (27/30) of MDR strains, resistance to rifampicin and isoniazid was due to *rpoB Ser531Leu* and *katG Ser315Thr* mutations. Following *M. tuberculosis* genotypes were identified: Beijing (67.4%), T (14.6%), Ural (4.5%), Haarlem (4.5%), LAM (2.3%) and CAS1-Delhi (1.1%). Among the Beijing strains, clusters Central-Asian/Russian (60%; 36/60) and B0/W148 (30%; 18/60) prevailed. The majority of MDR strains belonged to the Beijing family (93.3%; 28/30), of which 64.3% (18/28) and 21.4% (6/28) belonged to clusters B0/W148 and Central-Asian/Russian, respectively.

Conclusion. In heterogeneous population of the causative agent of tuberculosis in the Arkhangelsk region, the most common strains were those of the Beijing genotype; in 2018 its share increased to 67.4% (40.4% in 1998–1999). Among MDR strains, the proportion of Beijing reached 93.3%, of which more than half (64.3%) belonged to the epidemiologically and clinically significant in Russia cluster B0/W148.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistance, spoligotyping, Beijing genotype, Central-Asian/Russian cluster, B0/W148 cluster

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg Pasteur Institute (protocol No. 61, April 2, 2020).

Funding source. This study was supported by Russian Science Foundation (grant 19-14-00013).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Vyazovaya A.A., Eliseev P.I., Gerasimova A.A., Solovieva N.S., Nikishova E.I., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Mariandyshev A.O. Molecular epidemiological monitoring of the tuberculosis pathogen in the Arkhangelsk region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(5):338–345.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-299>

EDN: <https://www.elibrary.ru/scqbkq>

Введение

Эпидемическая ситуация по туберкулёзу (ТБ) в Архангельской области, крупном регионе Северо-Западного федерального округа (СЗФО) России, в 2018 г. значительно улучшилась по сравнению с 2000 г.: показатели заболеваемости и смертности на 100 тыс. населения снизились с 48,0 до 20,7 и с 16,5 до 2,0 соответственно и стали ниже средних показателей (44,4 и 5,8 соответственно) по России за 2018 г. [1–4]. Однако, по данным Федерального центра мониторинга ТБ, доля впервые выявленных

больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя (МЛУ-ТБ) увеличилась с 18,7% в 2002 г. до 33,8% в 2018 г. (30,4% по СЗФО, 31,9% по России) [2, 4]. В 1990-х гг. были разработаны основные технологии внутривидовой дифференциации штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, которые послужили инструментом для накопления данных о генетической структуре популяций возбудителя на территориях России [3, 5, 6]. Молекулярно-генетические исследования возбудителя ТБ, проведённые в Архангельской области

впервые в 1998–1999 гг., а затем в 2004–2006 гг., сформировали общее представление о неоднородности популяции *M. tuberculosis*, в частности о циркуляции МЛУ-штаммов генетического семейства Beijing [3, 7].

Целью настоящего исследования была генотипическая характеристика штаммов *M. tuberculosis*, полученных от впервые выявленных больных ТБ в Архангельской области в 2018 г.

Материалы и методы

Согласно официальным данным, в 2018 г. в Архангельской области впервые выявлены 198 больных ТБ лёгких (бациллярная форма — 162, культурально подтверждено — 134). Доступными для молекулярно-генетических исследований были 89 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных в 2018 г. от 89 впервые выявленных больных ТБ старше 18 лет (в том числе от больных ВИЧ/ТБ — 8). Основными диагнозами были инфильтративный (65,2%) и диссеминированный (23,6%) ТБ лёгких. Все пациенты постоянно проживали в регионе (городские жители — 70,4%). Средний возраст пациентов — 44,9 ± 1,2 года; преобладали мужчины (74,2%).

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (протокол № 61 от 02.04.2020).

Культивирование на среде Левенштейна–Йенсена и определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) проводили методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде и модифицированным методом пропорций в жидкой питательной среде в системе с автоматизированным учётом роста микроорганизмов «ВАСТЕС MGIT 960». Штаммы *M. tuberculosis* считали монорезистентными при наличии устойчивости к одному из ПТП (изониазид), полирезистентными — к изониазиду и этамбутолу, мультирезистентными — к рифампицину и изониазиду одновременно¹.

ДНК выделяли из чистых культур *M. tuberculosis* согласно [5]. Определение принадлежности штаммов *M. tuberculosis* к генотипу Beijing, дифференциацию современной и древней сублиний Beijing, кластеров B0/W148 и Central Asian/Russian, включая субтип Central Asia Outbreak, проводили методом ПЦР, выявляя специфические последовательности нуклеотидов: инсерцию IS6110 в межгенной области *dnaA-dnaN*, мутаций в кодонах 48 гена *mutT4* (CGG > GGG) и 58 гена *mutT2* (GGA > CGA),

вставки IS6110 в области Rv2664-Rv2665, Rv1359-Rv1360, замены G>A в гене *sigE* [8, 9].

Штаммы других генетических групп (non-Beijing) сполитипировали [6]; полученные сполитипофили сравнивали с международной базой SITVIT2² и определяли сполитип (Spoligotype International Type, SIT).

Мутации в генах *rpoB*, *katG* и *inhA*, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину и изониазиду, определяли с помощью тест-системы GenoType MTBDRplus («Hain Life Science»).

Статистический анализ проводили с помощью программы «StatTech v. 1.2.0» («Статтех») и ресурса MedCalc³. Различия между группами определяли с использованием критерия χ^2 , статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Из 89 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных в 2018 г. от впервые выявленных больных ТБ в Архангельской области, 52 (58,4%) были лекарственно-чувствительными, 7 (7,9%) — моно- и полирезистентными. МЛУ обладали 30 (33,7%) штаммов. У 90% МЛУ-штаммов устойчивость к рифампицину и изониазиду была обусловлена мутациями *rpoB* Ser531Leu и *katG* Ser315Thr.

К генотипу Beijing принадлежали 67,4% (60/89) штаммов *M. tuberculosis*, остальные — к группе non-Beijing (табл. 1). В субпопуляции *M. tuberculosis* Beijing (за исключением одного штамма) доминировали представители современной сублинии — кластеры Central Asian/Russian, включая субтип CAO (61,0%; 36/59), и B0/W148 (30,5%; 18/59; табл. 1).

У 29 штаммов группы non-Beijing выявлено 17 сполитипов (представлены кластерами — 6; табл. 2). Наиболее многочисленный сполитип SIT53, отнесённый к семейству T, включал 32% (8/25) чувствительных к ПТП штаммов. Штаммы других сполитипов принадлежали к генетическим семействам T (14,6%), LAM (2,2%), Haarlem (4,5%), Ural (4,5%) и CAS1-Delhi (1,1%); для 5 штаммов (Unknown) генетическое семейство определено не было (табл. 2).

Из 29 штаммов *M. tuberculosis* non-Beijing 25 (86,2%) были чувствительны ко всем ПТП, и только 2 (6,9%) штамма SIT4252 обладали МЛУ (табл. 1, 2). МЛУ была ассоциирована с принадлежностью штаммов к генотипу Beijing (46,7%; 28/60; $p < 0,001$), при этом более половины (64,3%; 18/28) из них относились к кластеру B0/W148 (табл. 1).

При анализе связи мутаций устойчивости к генотипом возбудителя статистически значимых различий между группами штаммов не выявлено (табл. 3).

¹ Приказ Минздрава РФ от 29.10.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

² URL: <http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2/>

³ URL: http://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php

Статистически значимые различия между группами лиц, инфицированных штаммами *M. tuberculosis* Beijing и non-Beijing, с учётом клинико-эпидемиологических характеристик пациентов не выявлены (табл. 4).

Обсуждение

Проведённое исследование позволило определить генетическую структуру популяции возбудителя ТБ в Архангельской области в 2018 г. Две трети (67,4%) штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных, были отнесены к генотипу Beijing, широко распространённому в СЗФО и России в целом. Так, в разные годы штаммы Beijing выявляли в Калининградской (2006 г. — 40,3%; 2015 г. — 63,0%) [10, 11], Вологодской

(2018–2019 гг. — 62,2%) [12] и Мурманской (2003–2004 гг. — 44,0%; 2004–2006 гг. — 47,2%; 2017 г. — 52,2%) [5, 14, 15] областях, в республиках Карелия (2004–2006 гг. — 33,4%; 2014 г. — 53,8%) [7, 13] и Коми (2004–2006 гг. — 41,9%; 2017 г. — 56,2%) [7, 8].

В Архангельской области в 1998–1999 гг. доля генотипа Beijing в популяции возбудителя составляла 44,5%, среди них преобладали МЛУ-штаммы — 76,7% [3]. Однако следует учитывать, что О.С. Toungousova и соавт. приводят суммарный результат исследования штаммов *M. tuberculosis* не только впервые выявленных, но и ранее леченных больных ТБ. Анализируя данные, приведенные в таблице авторами публикации [3], мы рассчитали долю штаммов Beijing впервые выявленных больных — 40,4%.

Таблица 3. Мутации устойчивости МЛУ-штаммов *M. tuberculosis*

Table 3. Resistance mutations of *M. tuberculosis* MDR strains

Устойчивость Resistance	Мутации Mutations	Число штаммов, % Number of strains, %		p
		Beijing (n = 28)	non-Beijing (n = 2)	
Изониазид Isoniazid	<i>katG</i> Ser315Thr	28 (100)	2 (100)	0,972
	<i>rpoB</i> His526Asn	1 (3,6)		
Рифампицин Rifampicin	<i>rpoB</i> His526Tyr	1 (3,6)		
	<i>rpoB</i> Ser531Leu	25 (89,3)	2 (100)	
	Нет данных No data	1 (3,6)		

Таблица 4. Генотипы *M. tuberculosis* и характеристика пациентов

Table 4. Genotypes of *M. tuberculosis* and characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Число штаммов, % Number of strains, %		p
	Beijing (n = 60)	non-Beijing (n = 29)	
Пол: Sex:			0,798
мужчины males	44 (73,3)	22 (75,9)	
женщины females	16 (26,7)	7 (24,1)	
Возраст, лет: Age, years:			0,890
18–30	7 (11,7)	2 (6,9)	
31–40	16 (26,7)	7 (24,1)	
41–50	18 (30,0)	11 (37,9)	
51–60	13 (21,7)	7 (24,1)	
> 60	6 (10,0)	2 (6,9)	
Место проживания: Place of residence:			0,695
город city	41 (68,3)	21 (72,4)	
сельская местность rural area	19 (31,7)	8 (27,6)	
Клинические формы ТБ: Clinical forms of tuberculosis:			0,339
инфильтративный ТБ лёгких infiltrative pulmonary tuberculosis	38 (63,3)	20 (69,0)	
диссеминированный ТБ лёгких disseminated pulmonary tuberculosis	13 (21,7)	8 (27,6)	
очаговый ТБ лёгких focal pulmonary tuberculosis	1 (1,7)	1 (3,4)	
фиброзно-кавернозный ТБ fibrous-cavernous tuberculosis	2 (3,3)		
прочие other	6 (10,0)		

Сравнение сопоставимых выборок — штаммов *M. tuberculosis*, полученных от впервые выявленных больных ТБ в Архангельской области, показало значимое увеличение доли генотипа Beijing с 40,4% в 1988–1999 г. [3] до 57,1% в 2004–2006 гг. [7] и 67,4% в 2018 г. ($p = 0,002$).

В Архангельской области было отмечено увеличение доли новых случаев МЛУ-ТБ: 13,5% в 1998–1999 гг. [3], 28,6%, в 2005 г. [7] и 33,8% в 2018 г.

В структуре генотипов МЛУ-штаммов впервые выявленных больных нами установлено увеличение доли Beijing с 76,7% (1998–1999 гг.) [3] до 93,3% (2018 г.) ($p = 0,071$). При этом в 2018 г. доля штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing среди МЛУ-штаммов составила 46,7%. У подавляющего большинства (89,3%) МЛУ-штаммов Beijing (2018 г.) первичная устойчивость к рифампицину и изониазиду была обусловлена мутациями *rpoB* Ser531Leu и *katG* Ser315Thr, что согласуется с результатами ранее проведённого исследования [3].

В табл. 5 для наглядности суммированы имеющиеся данные, позволяющие судить о гетерогенности структуры популяций *M. tuberculosis* в регионах СЗФО (включая Архангельскую область) в 2014–2018 гг. В регионах СЗФО штаммы доминирующего генотипа Beijing *M. tuberculosis* были представлены двумя основными группами [9, 16] — относительно однородным кластером B0/W148 и гетерогенным кластером Central Asian/Russian (включающим эпидемический субтип Central Asia Outbreak, ещё редкий в России).

Архангельские штаммы *M. tuberculosis*, выделенные в 1998–1999 гг., были изучены методом

анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (RFLP) последовательности IS6110 [3], который считался «золотым» стандартом генотипирования и определения принадлежности возбудителя к генотипу Beijing в молекулярной эпидемиологии ТБ [5]. С учётом современных представлений о принадлежности штаммов Beijing, содержащих характерные фрагменты рестрикции *PvuII* (молекулярная масса 7100 и 9200 пар нуклеотидов) в паттернах IS6110-RFLP, к эпидемиологически и клинически значимому в России кластеру B0/W148 [17], ретроспективно была установлена принадлежность к данному кластеру 16,8% штаммов *M. tuberculosis*, выделенных как от впервые выявленных, так и от ранее леченных больных в 1998–1999 гг. [3]. В 2018 г. доля штаммов кластера B0/W148 Beijing у впервые выявленных больных ТБ лёгких составила 20,2%.

В республиках Карелия, Коми и в Калининградской области доли штаммов B0/W148 Beijing были сопоставимы, тогда как в наиболее благополучной по ТБ Вологодской области доля данного кластера (7,3%) была значительно меньше, чем в Архангельской области ($p = 0,016$; табл. 5). При этом в Архангельской области, по данным настоящего исследования, как и в Калининградской области (2015 г.) [11], МЛУ обладали все штаммы B0/W148, в Республике Карелия (2014 г.) — 92,3% [13], в Республике Коми (2017 г.) — 76,9% [8], в Вологодской области (2018–2019 гг.) — 66,7% [12].

В Архангельской области доля кластера Central Asian/Russian (включая субтип Central Asia Outbreak) — 40,5% — незначительно отличалась от

Таблица 5. Генотипы штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных ТБ лёгких на территории СЗФО (2014–2018 гг.)

Table 5. Genotypes of *M. tuberculosis* strains isolated from newly identified patients with pulmonary tuberculosis in the territories of the Northwestern Federal District (2014–2018)

Регион Region	Год Year	n	Источник Source	Доля генотипа, % Proportion of genotype, %						
				Beijing (суммарно summary)	Beijing B0/W148	Beijing Central Asian/ Russian (включая Central Asia Outbreak including Central Asia Outbreak)	T	LAM	Haarlem	Ural
Республика Карелия Republic of Karelia	2014	67	[13]	53,8	17,9	нд	14,0	10,3	5,0	12,8
Калининградская обл. Kaliningrad region	2015	73	[11]	63,0	19,2	нд	9,6	5,5	0	5,5
Мурманская обл. Murmansk region	2017	67	[15]	52,2	10,4	32,8	9,0	7,5	3,0	19,4
Республика Коми Komi Republic	2017	130	[8]	56,2	18,5	34,6	15,0	12,0	4,0	7,0
Вологодская обл. Vologda region	2018– 2019	82	[12]	62,2	7,3	50,0	11,0	11,0	6,1	4,9
Архангельская обл. Arkhangelsk region	2018	89	Данная работа This study	67,4	20,2	40,5	14,6	2,2	4,5	4,5

таковых в других регионах СЗФО (табл. 5). Подавляющее большинство (72,2%) штаммов кластера Central Asian/Russian в Архангельской области были чувствительны к ПТП, и лишь 16,7% обладали МЛЮ, в то время как в Мурманской области эти значения составляли 56,5% ($p = 0,215$) и 34,8% ($p = 0,111$) [15], в Республике Коми — 46,7% ($p = 0,021$) и 28,9% ($p = 0,198$) [8], в Вологодской области — 26,8% ($p < 0,001$) и 53,7% ($p < 0,001$) [12].

Сполиготимирование позволило определить принадлежность 29 штаммов non-Beijing (2018 г.) к различным генетическим семействам: Haarlem (4,5%), Ural (4,5%), LAM (2,2%), CAS1-Delhi (1,1%) и T (14,6%). В настоящее время, с учётом накопленных данных полногеномного секвенирования, генотип T предложено не рассматривать в качестве истинной филогенетической группы *M. tuberculosis* [18, 19]. Так, показано, что штаммы T, в частности наиболее распространённого в России сполиготипа SIT53, принадлежали к различным генетическим семействам [20, 21].

По данным исследования 2004–2006 гг. [7], в субпопуляции non-Beijing *M. tuberculosis* Архангельской области преобладали штаммы группы T (22,9%) и MANU2 (10,0%), доли генотипов LAM (2,9%) и Haarlem (4,3%) были сравнимы с нашими результатами (2018 г.). Встречаемость данных генотипов non-Beijing в соседних регионах СЗФО варьировала (табл. 5). В Архангельской области доля МЛЮ-штаммов в структуре non-Beijing составляла 10,6% [3], 6,9% (2/29) и была близка к значению по Республике Коми — 8,8% [8], но ниже, чем в Вологодской — 19,4% ($p = 0,157$) [12] и Калининградской — 25,9% ($p = 0,053$) областях [11].

Заключение


Улучшение основных эпидемиологических показателей (заболеваемость и смертность) по ТБ в Архангельской области с конца 1990-х гг. сопровождалось увеличением доли впервые выявленных больных МЛЮ-ТБ. Сравнительный анализ полученных нами и ранее опубликованных результатов генотипирования штаммов *M. tuberculosis* позволяет судить о динамике структуры популяции возбудителя ТБ в Архангельской области. В 2018 г. в гетерогенной популяции *M. tuberculosis* доля штаммов доминирующего генотипа Beijing увеличилась до 67,4% (40,4% в 1998–1999 гг.). Среди МЛЮ-штаммов доля Beijing достигла 93,3%, из них более половины (64,3%) принадлежали к эпидемиологически и клинически значимому в России кластеру B0/W148. Полученные данные свидетельствуют о необходимости молекулярно-генетического мониторинга популяции возбудителя для оценки вклада различных генотипов *M. tuberculosis* в распространение МЛЮ-ТБ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Регионы России. Основные социально-экономические показатели городов: Статистический сборник. М.; 2018. Regions of Russia. The Main Socio-Economic Indicators of Cities: A Statistical Collection. Moscow; 2018.
2. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2017–2018 гг.: Статистические материалы. М.; 2019. Resources and Activities of TB Organizations of the Russian Federation in 2017–2018: Statistical Materials. Moscow; 2019.
3. Toungousova O.S., Sandven P., Mariandyshev A.O., et al. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. *J. Clin. Microbiol.* 2002;40(6):1930–7. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.40.6.1930-1937.2002> EDN: <https://elibrary.ru/ksvysg>
4. Елисеев П.И., Детьен А., Дэйкомб Р. и др. Применение молекулярно-генетических методов диагностики с целью улучшения результатов лечения МЛЮ-ТБ в Архангельской области. *Туберкулез и болезни легких.* 2021;99(8):21–6. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., et al. The use of molecular genetic diagnostic tests to improve MDR TB treatment outcomes in Arkhangelsk region. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021;99(8):21–6. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-21-26> EDN: <https://elibrary.ru/lallgc>
5. van Embden J.D., Cave M.D., Crawford J.T., et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.* 1993;31(2):406–9. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.31.2.406-409.1993>
6. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35(4):907–14. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.35.4.907-914.1997>
7. Baranov A.A., Mariandyshev A.O., Mannsäker T., et al. Molecular epidemiology and drug resistance of widespread genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in northwestern Russia. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2009;13(10):1288–93.
8. Vyazovaya A., Proshina E., Gerasimova A., et al. Increased transmissibility of Russian successful strain Beijing B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis*: indirect clues from history and demographics. *Tuberculosis (Edinb.)*. 2020;122:101937. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101937>
9. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., et al. Simple assay for detection of the Central Asia outbreak clade of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *J. Clin. Microbiol.* 2019;57(7):e00215–19. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00215-19>
10. Mokrousov I., Otten T., Zozio T., et al. At Baltic crossroads: a molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population diversity in Kaliningrad, Russia. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2009;55(1):13–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00470.x>
11. Вязовая А.А., Ахмедова Г.М., Соловьева Н.С. и др. Молекулярная эпидемиология туберкулеза в Калининградской области России: 10 лет спустя. *Инфекция и иммунитет.* 2017;7(4):367–74. Vyazovaya A.A., Akhmedova G.M., Solovieva N.S., et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Kaliningrad region of Russia: 10 years after. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2017;7(4):367–74. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-367-374> EDN: <https://elibrary.ru/ynsrhs>
12. Вязовая А.А., Лебедева И.А., Ушакова Н.Б., и др. Молекулярно-генетический анализ популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Вологодской области — регионе с низкой

- заболеваемостью туберкулезом. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(3):497–505. Vyazovaya A.A., Lebedeva I.A., Ushakova N.B., et al. Molecular and genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* population in the Vologda region with low tuberculosis incidence. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(3):497–505.
DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-MAG-1545>
EDN: <https://elibrary.ru/tmhefj>
13. Mokrousov I., Vyazovaya A., Solovieva N., et al. Trends in molecular epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Republic of Karelia, Russian Federation. *BMC Microbiol*. 2015;15:279.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0613-3>
14. Mäkinen J., Marjamäki M., Haanperä-Heikkinen M., et al. Extremely high prevalence of multidrug resistant tuberculosis in Murmansk, Russia: a population-based study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2011;30(9):1119–26.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1200-7>
15. Вязовая А.А., Гаврилова Н.Ю., Герасимова А.А. и др. Молекулярно-генетический мониторинг популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Мурманской области. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2022;40(2):21–7. Vyazovaya A.A., Gavrilova N.Yu., Gerasimova A.A., et al. Molecular-genetic monitoring of *Mycobacterium tuberculosis* population in Murmansk region. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2022;40(2):21–7.
DOI: <https://doi.org/10.17116/molgen20224002121>
EDN: <https://www.elibrary.ru/tnnviy>
16. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev*. 2013;26(2):342–60.
DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00087-12>
17. Shitikov E.A., Bespyatykh J.A., Ischenko D.S., et al. Unusual large-scale chromosomal rearrangements in *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148 cluster isolates. *PLoS One*. 2014; 9(1):e84971. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084971>
18. Mokrousov I. On sunspots, click science and molecular iconography. *Tuberculosis (Edinb.)*. 2018;110:91–5.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.04.004>
19. Napier G., Campino S., Merid Y., et al. Robust barcoding and identification of *Mycobacterium tuberculosis* lineages for epidemiological and clinical studies. *Genome Med*. 2020;12(1):114.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00817-3>
20. Умпелева Т.В., Вязовая А.А., Кравченко М.А. и др. Генотипирование изолятов *Mycobacterium tuberculosis* группы non-Beijing, циркулирующих в Уральском регионе. *Уральский медицинский журнал*. 2013;(2):150–4. Umpeleva T.V., Vyazovaya A.A., Kravchenko M.A., et al. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolate, non-Beijing group, circulating in Ural region. *Ural Medical Journal*. 2013;(2):150–4.
EDN: <https://elibrary.ru/qamfth>
21. Mokrousov I. Ubiquitous and multifaceted: SIT53 spoligotype does not correlate with any particular family of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb.)*. 2021;126:102024.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102024>

Информация об авторах

Вязовая Анна Александровна  — к.б.н., с.н.с. лаб. молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, annavyazovaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9140-8957>

Елисеев Платон Иванович — к.м.н., доцент каф. фтизиопульмонологии Северного государственного медицинского университета, Архангельск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9039-4557>

Герасимова Алёна Андреевна — м.н.с. лаб. молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5246-8658>

Соловьёва Наталья Сергеевна — к.м.н., зав. бактериологической лабораторией Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1509-0734>

Никшова Елена Ильинична — д.м.н., профессор каф. фтизиопульмонологии Северного государственного медицинского университета, Архангельск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1542-6958>

Нарвская Ольга Викторовна — д.м.н., профессор, в.н.с. лаб. молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0830-5808>


Мокроусов Игорь Владиславович — д.б.н., зав. лаб. молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5924-0576>

Марьяндышев Андрей Олегович — д.м.н., профессор, зав. каф. фтизиопульмонологии Северного государственного медицинского университета, Архангельск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8485-5625>

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 24.06.2022;
принята к публикации 17.09.2023;
опубликована 28.10.2023

Information about the authors

Anna A. Vyazovaya  — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of molecular epidemiology and evolutionary genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, annavyazovaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9140-8957>

Platon I. Eliseev — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of phthiisopulmonology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Alena A. Gerasimova — junior researcher, Laboratory of molecular epidemiology and evolutionary genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5246-8658>

Natalya S. Solovieva — Cand. Sci. (Med.), Head, Bacteriological laboratory, Research Institute of Phthiisopulmonology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1509-0734>

Elena I. Nikishova — Cand. Sci. (Med.), Professor, Department of phthiisopulmonology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1542-6958>

Olga V. Narvskaya — Cand. Sci. (Med.), Professor, leading researcher, Laboratory of molecular epidemiology and evolutionary genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0830-5808>

Igor V. Mokrousov — D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of molecular epidemiology and evolutionary genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5924-0576>

Andrey O. Mariandyshev — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of phthiisopulmonology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8485-5625>

Author contribution. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 24.06.2022;
accepted for publication 17.09.2023;
published 28.10.2023