

ВЫЯВЛЕНИЕ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* BEIJING CENTRAL ASIAN OUTBREAK В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Жданова С.Н.,
Кондратов И.Г.,
Огарков О.Б.

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

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Иркутская область сохраняет высокие уровни заболеваемости туберкулёзом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Обнаружение ассоциированных с МЛУ штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Иркутской области требует динамической оценки популяции возбудителя ТБ с учётом появления нового резистентного варианта Beijing Central Asian Outbreak (CAO).

Цель исследования. Оценить изменения генотипической структуры штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Иркутской области за десятилетний период.

Материалы и методы. Изучено 732 штамма (196 штаммов – 2021–2022 гг., 536 штаммов – 2011–2015 гг.) методами MIRU-VNTR и SNP-типирования.

Результаты. Выявлено повышение уровня МЛУ до 67,4 % с ростом доли пре-широкой лекарственной устойчивости (пре-ШЛУ) (33,2 %) ($p < 0,001$). В современной выборке возросло доминирование генотипа Beijing (83,7 %) за счёт повышения долей субтипов B0/W148 (38,8 %) и CAO (12,8 %) при стабильном общем уровне Central Asian Russian (36,8 %) и других штаммов Beijing (8,2 %). Отличные от генотипа Beijing штаммы принадлежали в основном к Евро-Американской линии (Lineage 4): LAM (8,9 %), Ural (2,7 %), Haarlem (2,0 %), S (0,5 %) и L4-unclassified (5,3 %); 25 изолятов не классифицированы. В выборке 2011–2015 гг. LAM встречался чаще, чем в современной коллекции (10,8 % против 3,6 %; $p < 0,01$). Рост МЛУ и пре-ШЛУ статистически значимо проявился среди штаммов Beijing B0/W148 (93,4 % против 66,1 %; $p < 0,001$).

Заключение. Выявлены неблагоприятные тенденции значительного распространения МЛУ и пре-ШЛУ штаммов генотипа Beijing. Среди штаммов Beijing наиболее успешны не только B0/W148, но и ранее редко встречавшийся в Сибири субтип Beijing CAO; они имеют наибольшие уровни МЛУ и пре-ШЛУ и тенденцию к широкому распространению во всех группах больных ТБ.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing B0/W148, Beijing Central Asian Outbreak, множественная лекарственная устойчивость, туберкулёз, ВИЧ-инфекция

Статья поступила: 13.06.2024

Статья принята: 02.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Огарков О.Б. Выявление *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 237–247. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.26

BEIJING CENTRAL ASIAN OUTBREAK STRAIN CLUSTER OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DETECTED IN IRKUTSK REGION, RUSSIA

Zhdanova S.N.,
Kondratov I.G.,
Ogarkov O.B.

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

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

ABSTRACT

Background. Irkutsk region maintains a high incidence rate of multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB). Detection of MDR-associated *Mycobacterium tuberculosis* strains in Irkutsk region requires dynamic assessment of the TB pathogen population, taking into account the emergence of a new resistant variant of Beijing Central Asian Outbreak (CAO).

The aim of the study. To assess changes in the genotypic structure of *M. tuberculosis* strains circulating in the Irkutsk region over a ten-year period.

Materials and methods. A total of 732 *M. tuberculosis* strains (196 strains for 2021–2022, 536 strains for 2011–2015) were studied using MIRU-VNTR and SNP typing.

Results. The MDR level increased to 67.4 % with an increase of pre-extensive drug resistance (pre-XDR) (33.2 %) ($p < 0.001$). In the modern sample, the dominance of the Beijing genotype increased (83.7 %) due to an increase in the proportions of the B0/W148 (38.8 %) and CAO (12.8 %) subtypes with a stable overall level of Central Asian Russian (36.8 %) and other Beijing strains (8.2 %). Strains other than the Beijing genotype belonged mainly to the Euro-American lineage (Lineage 4): LAM (8.9 %), Ural (2.7 %), Haarlem (2.0 %), S (0.5 %) and L4-unclassified (5.3 %); 25 isolates were not classified. In the 2011–2015 sample, LAM was more common than in the modern sample (10.8 % vs. 3.6 %; $p < 0.01$). The increase in MDR and pre-XDR was statistically significant among Beijing B0/W148 strains (93.4 % vs. 66.1 %; $p < 0.001$).

Conclusion. Unfavorable trends of significant spread of MDR and pre-XDR of the Beijing genotype strains were revealed. Among the Beijing strains, not only B0/W148 but also the Beijing CAO subtype, which was previously rare in Siberia, are the most successful; they have the highest levels of MDR and pre-XDR and a tendency to widespread distribution in all groups of TB patients.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing B0/W148, Beijing Central Asian Outbreak, multidrug resistance, tuberculosis, HIV infection

Received: 13.06.2024
Accepted: 02.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Zhdanova S.N., Kondratov I.G., Ogarkov O.B. Beijing Central Asian Outbreak strain cluster of *Mycobacterium tuberculosis* detected in Irkutsk region, Russia. *Acta bio-medica scientifica*. 2024; 9(4): 237–247. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.26

ОБОСНОВАНИЕ

Иркутская область, расположенная в Восточной Сибири, сохраняет высокие уровни заболеваемости и распространённости туберкулёза (ТБ), несмотря на стабилизацию эпидемической ситуации. В первую очередь это связано с параллельным развитием эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе и высокой заболеваемостью ТБ среди ВИЧ-инфицированных (ТБ/ВИЧ) [1]. В 2023 г. заболеваемость ТБ составила 54,9 на 100 тыс. населения, что почти в 2 раза превышает среднероссийский уровень (30,9 на 100 тыс.) [2]. В этот же период в Иркутской области поражённость ВИЧ составила 1978,0 на 100 тыс. населения, в 2,4 раза превышая среднероссийский показатель (810,1 на 100 тыс. населения) [3]. Инфицирование ВИЧ создаёт самый высокий риск развития ТБ даже до того, как снизится количество CD4⁺ T-клеток, а также даёт низкую эффективность его лечения [4], что в целом усугубляет серьёзность проблемы сочетанной инфекции в этом регионе. С другой стороны, на показатели заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных существенное влияние оказывает общая эпидемическая ситуация по ТБ, сопровождаемая широким распространением множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis*, требующей как значительных усилий для диагностики, так и корректных схем лечения.

В Иркутской области был проведён ряд исследований по молекулярному генотипированию возбудителя ТБ с выявлением значимых связей лекарственной устойчивости и эпидемически успешных штаммов B0/W148 генотипа Beijing [5, 6]. Однако ранее не сообщалось о штаммах Beijing Central Asian Outbreak (CAO), в большинстве случаев, несущих широкий спектр лекарственной устойчивости [7], хотя их появление отмечено в других сибирских регионах [8]. В данной работе мы описываем динамику структуры генотипов *M. tuberculosis* современной выборки по сравнению ретроспективной коллекцией с учётом выявления в них штаммов Beijing CAO.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить изменения генотипической структуры штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Иркутской области за десятилетний период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические изоляты и тестирование на лекарственную чувствительность

Всего было исследовано 732 клинических изолята *M. tuberculosis*, выделенных от больных ТБ из Иркутской области, в 2021–2022 гг. ($n = 196$) и 2011–2015 гг. ($n = 536$). Изоляты были получены от 549 (69,6 %) мужчин и 223 женщин. Из них 186 (25,4 %) изолятов были от пациентов с ВИЧ-инфекцией и 546 – от ВИЧ-отрицательных больных ТБ (табл. 1). Критериями включения в коллекцию штаммов были деперсонализированные данные

о больных туберкулёзом: проживание в Иркутской области; лечение в противотуберкулёзных диспансерах; возраст старше 18 лет. Критерии исключения были следующими: возраст менее 18 лет, отсутствия бактериовыделения. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках выполнения темы государственного задания № 121022500179-0 (протокол № 2 от 18.02.2020).

Бактериальные изоляты были охарактеризованы стандартными бактериологическими и биохимическими методами [9], затем были подвергнуты тестированию на чувствительность к противотуберкулёжным препаратам (ПТП) в ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница». Определение лекарственной чувствительности изолятов *M. tuberculosis* проводили методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена (в концентрациях для стрептомицина – 10 мкг/мл; для изониазида – 1 мкг/мл; для рифампицина – 40 мкг/мл; для этамбутола – 2 мкг/мл; для офлоксацина – 2 мкг/мл; для канамицина – 30 мкг/мл; для капреомицина – 30 мкг/мл; для протионамида – 30 мкг/мл) и/или модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде Мидделбура 7H9 с применением бактериологического анализатора Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, США) (в концентрациях для стрептомицина – 1 мкг/мл; для изониазида – 0,1 мкг/мл; для рифампицина – 1 мкг/мл; для этамбутола – 5 мкг/мл; для пиразинамида – 100 мкг/мл; для амикацина – 1 мкг/мл; для капреомицина – 2,5 мкг/мл; для протионамида – 2,5 мкг/мл; для левофлоксацина – 1,5 мкг/мл; для моксифлоксацина – 0,5 мкг/мл и 2 мкг/мл), согласно федеральным клиническим рекомендациям [9]. Ограничением исследования было отсутствие информации о лекарственной чувствительности штаммов к линезолиду и бедаквилину в связи со сбором коллекции до внедрения методики в рутинные исследования исследуемого региона.

Генотипирование и кластерная идентификация

Экстракцию ДНК *M. tuberculosis* и дифференциацию изолятов на группы Beijing и non-Beijing проводили согласно описанным ранее методам [6]. Штаммы Beijing исследовали на наличие специфических маркеров однонуклетидного полиморфизма (SNP, single nucleotide polymorphism) основных субтипов (B0/W148 и Central Asian Russian) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) [10]. Штаммы Beijing Central Asian Russian дополнительно протестированы в ПЦР-РВ на маркер CAO согласно ранее разработанной методике [11]. Вся коллекция штаммов *M. tuberculosis* была MIRU-VNTR-типирована по 24 локусам [5]. Классификацию MIRU-VNTR-профилей проводили по MLVA MtbC15-9 типам с использованием онлайн-базы данных MIRU-VNTRplus [12].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в MS Excel 14.0 (Microsoft Corp., США) и онлайн-калькуляторе GraphPad Prism 7 (GraphPad Software Inc., США).

Были использованы номинальные данные, которые описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Критерий χ^2 был использован для обнаружения статистически значимых различий между двумя группами. Скорректированные по поправке Йейтса значения χ^2 и p были рассчитаны с 95%-м доверительным интервалом. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика выборки и лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*

Более половины изученных штаммов *M. tuberculosis* как современной (2021–2022 гг.), так и ретроспектив-

ной выборки (2011–2015 гг.) выделены от впервые выявленных больных (62,8 и 69,6 % соответственно) преимущественно инфильтративным, фиброзно-кавернозным и диссеминированным ТБ лёгких (табл. 1). В группе ВИЧ-инфицированных больных новые случаи ТБ составляли 63,4 % (118/186), в группе ВИЧ-негативных – 69,2 %; (378/546). Диссеминированный ТБ у ВИЧ-инфицированных встречался статистически значимо чаще (33,9 % – 63/186), чем у ВИЧ-отрицательных больных (11,0 % – 60/546; $p < 0,001$), а фиброзно-кавернозный ТБ (11,8 % против 23,3 % соответственно; $p < 0,001$), наоборот, имел более высокие показатели у ВИЧ-негативных, тем самым отражая характерные для коинфекции клинические проявления ТБ. По клиническим формам и распределению по возрасту и полу сравниваемые выборки не имели отличий. ВИЧ-инфицированных

ТАБЛИЦА 1
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Характеристики	Общая выборка ($n = 732$), абс. (%)	2011–2015 гг. ($n = 536$), абс. (%)	2021–2022 гг. ($n = 196$), абс. (%)	χ^2 ; p
Пол				
женский	224 (30,6)	144 (26,9)	49 (25,0)	$\chi^2 = 0,26$ $p = 0,608$
мужской	502 (69,4)	392 (73,1)	147 (75,0)	
ВИЧ-инфицированные	186 (24,5)	89 (16,6)	97 (49,5%)	$\chi^2 = 83,12$ $p < 0,001$
История лечения ТБ				
впервые выявленные случаи	496 (67,8)	373 (69,6)	123(62,8)	$\chi^2 = 2,01$ $p = 0,162$
ранее леченные случаи	236 (32,2)	173 (30,4)	73 (37,2)	
Клинические формы ТБ				
Инфильтративный	378 (51,6)	273 (50,9)	105 (53,6)	$\chi^2 = 0,15$ $p = 0,708$
Фиброзно-кавернозный	149 (20,4)	117 (21,8)	32 (16,3)	$\chi^2 = 2,68$ $p = 0,100$
Диссеминированный	127 (17,3)	89 (16,6)	38 (19,4)	$\chi^2 = 0,06$ $p = 0,807$
Милиарный	8 (1,1)	4 (0,7)	4 (2,0)	$\chi^2 = 2,23$ $p = 0,134$
Очаговый	6 (0,8)	4 (0,7)	2 (1,0)	$\chi^2 = 0,13$ $p = 0,722$
Туберкулёмы	16 (2,2)	14 (2,6)	2 (1,0)	$\chi^2 = 1,04$ $p = 0,313$
Казеозная пневмония	4 (0,5)	2 (0,4)	2 (1,0)	$\chi^2 = 0,24$ $p = 0,634$
Генерализованный	13 (1,8)	6 (1,1)	7 (3,6)	$\chi^2 = 3,64$ $p = 0,064$
Внелёгочные формы	31 (4,2)	27 (5,0)	4 (2,0)	$\chi^2 = 2,48$ $p = 0,125$

TABLE 1
DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA OF TB PATIENTS

больных с ТБ было статистически значимо больше в коллекции 2021–2022 гг., что отражает общую тенденцию повышения доли коинфицированных в заболеваемости ТБ на территориях с эпидемическим уровнем распространения ВИЧ-инфекции [1, 4, 13].

Результаты теста на лекарственную чувствительность выявили высокую распространённость клини-

ческих изолятов *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью (75,5 % – 553/732) к ПТП (табл. 2). В выборке 2021–2022 гг. статистически значимо реже обнаруживались штаммы, сохранившие чувствительность ко всем ПТП (14,3 %), а треть от общего количества (33,2 % против 6,3 % соответственно) составили изоляты с преширокой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ),

ТАБЛИЦА 2
ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ, ГЕНОТИПЫ
И СУБТИПЫ ИЗОЛЯТОВ *M. TUBERCULOSIS*

TABLE 2
DRUG RESISTANCE, GENOTYPES AND SUBTYPES
OF *M. TUBERCULOSIS* ISOLATES

Характеристики	Общая выборка (<i>n</i> = 732), абс. (%)	2011–2015 гг. (<i>n</i> = 536), абс. (%)	2021–2022 гг. (<i>n</i> = 196), абс. (%)	χ^2 ; <i>p</i>
Лекарственная устойчивость изолятов <i>M. tuberculosis</i>				
Чувствительные	179 (24,5)	151 (28,2)	28 (14,3)	$\chi^2 = 14,89$ $p < 0,001$
Монорезистентные	63 (8,6)	50 (9,3)	13 (6,6)	$\chi^2 = 1,33$ $p = 0,253$
Полирезистентные	123 (16,8)	100 (12,7)	23 (11,7)	$\chi^2 = 4,92$ $p = 0,031$
МЛУ без пре-ШЛУ	268 (36,6)	201 (37,5)	67 (34,2)	$\chi^2 = 0,68$ $p = 0,408$
Пре-ШЛУ	99 (13,5)	34 (6,3)	65 (33,2)	$\chi^2 = 11,15$ $p < 0,001$
Генотипы, субтипы изолятов <i>M. tuberculosis</i>				
Beijing, общее	564 (77,0)	400 (74,6)	164 (83,7)	$\chi^2 = 4,92$ $p = 0,024$
Beijing B0/W148	241 (32,9)	165 (30,8)	76 (38,8)	$\chi^2 = 4,15$ $p = 0,042$
Beijing Central Asian Russian без CAO	214 (29,2)	167 (30,2)	47 (24,0)	$\chi^2 = 3,57$ $p = 0,059$
Beijing CAO	44 (6,0)	19 (3,5)	25 (12,8)	$\chi^2 = 21,55$ $p < 0,001$
Beijing, другие	65 (8,9)	49 (9,1)	16 (8,2)	$\chi^2 = 0,17$ $p = 0,687$
Non-Beijing, общее	168 (23,0)	136 (25,4)	32 (16,3)	$\chi^2 = 9,57$ $p < 0,001$
LAM	65 (8,9)	58 (10,8)	7 (3,6)	$\chi^2 = 8,45$ $p < 0,001$
L4-unclassified	39 (5,3)	30 (5,6)	9 (4,6)	$\chi^2 = 0,12$ $p = 0,723$
Ural	20 (2,7)	15 (2,8)	5 (2,6)	$\chi^2 = 0,03$ $p = 0,867$
Haarlem	15 (2,0)	9 (1,7)	6 (3,1)	$\chi^2 = 0,76$ $p = 0,383$
S	4 (0,5)	4 (0,7)	0	$\chi^2 = 0,42$ $p = 0,52$
Unknown	25 (3,4)	20 (3,7)	5 (2,6)	$\chi^2 = 0,31$ $p = 0,578$

определяемой как устойчивость к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам [14]. В целом это отразилось на статистически значимых отличиях в выборках первого и второго периодов по уровням устойчивости к основным антибиотикам первого ряда – рифампицину и изониазиду: 43,8 % (235/536) против 67,3 % (132/196) соответственно ($p < 0,001$). Суммарная доля штаммов с МЛУ и пре-ШЛУ была ожидаемо выше среди ранее леченных (64,4% – 152/236), чем среди впервые выявленных больных ТБ (43,3 % – 215/496; $p < 0,001$). У больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ чаще выделяли штаммы с пре-ШЛУ (23,1 % – 43/186) по сравнению с ВИЧ-негативными (10,2 % – 56/500; $p < 0,001$), в группе ранее леченных ТБ/ВИЧ доля случаев с пре-ШЛУ достигла 37,4 % (37/97) в выборке 2021–2022 гг. (против 6,7 % (6/89) в 2011–2015 гг.) ($p < 0,01$).

Генетические семейства и субтипы

К наиболее известному и основному представителю Восточно-Азиатской филогенетической линии (Lineage 2) – генотипу Beijing – установлена принадлежность 564 (77,0 %) из 732 штаммов *M. tuberculosis*. В суммарной по периодам структуре штаммы Beijing ранее леченных случаев составили 80,9 % (191/236); это не отличало их от частоты обнаружения среди новых случаев ТБ – 75,2 % (373/496) ($p = 0,081$). Однако в выборке 2021–2022 гг. генотип Beijing присутствовал более часто (83,7 %), чем в коллекции 2011–2015 гг. (74,6 %) ($p < 0,001$). Наиболее многочисленными генетическими группами Beijing были Central Asian Russian (35,2 %) и B0/W148 (32,9 %), имеющие отличия в частотах обнаружения при подробном рассмотрении (табл. 2). Beijing B0/W148 статистически значимо чаще обнаруживался в выборке 2021–2022 гг. (38,8 % (76/196) против 30,8 % (165/536) соответственно; $p = 0,04$). Прослеживается накопление B0/W148 среди больных с ранее леченым ТБ в двух сравниваемых периодах, но в 2021–

2022 гг. доля этого субтипа достигла 52,1 % (38/73) общей выборки больных с историей предыдущего лечения (против 35,5 % (58/163) в выборке 2011–2015 гг.; $p < 0,001$). В группе Central Asian Russian доля подтипа CAO статистически значимо возросла с 3,5 % (19/536) в 2011–2015 гг. до 12,8 % (25/196) ($p < 0,01$) как среди впервые выявленных, так и среди ранее леченных больных ТБ. В современной выборке изоляты от ВИЧ-инфицированных несли Beijing CAO также часто (11,3 % – 11/97) как и от ВИЧ-негативных (14,1 % – 14/99; $p = 0,568$). Распределение других субтипов Beijing по ВИЧ-статусу и наличию истории лечения ТБ не имело отличий.

Разделение субтипов Beijing по профилям MIRU-VNTR (согласно номенклатуре MLVA MtbC15-9) [12, 15] и наличию кластеризации по ним свидетельствует о сохранении гетерогенности штаммов доминирующего генотипа среди больных популяции *M. tuberculosis* (табл. 3). Доля кластеризуемых по 24 локусам MIRU-VNTR-вариантов Beijing B0/W148 и Beijing Central Asian Russian не имела статистически значимых отличий по периодам ($p = 0,94$) и определялась в большинстве случаев двумя профилями – 100-32 и 94-32 – соответственно субтипам. У штаммов Beijing CAO выявлено семь профилей MIRU-VNTR; доминирующим являлся 94-32 (10/19 и 12/25 в сравниваемых выборках соответственно). Остальные были единичными случаями в коллекции 2011–2015 гг. с профилями 94-15, 99-32, 1065-32, 11427-32, 9124-32 и 9358-32. Отличием выборки 2021–2022 гг. было обнаружение пяти штаммов Beijing CAO с профилем 99-32. Важно отметить, что в состав кластеров MIRU-VNTR 99-32 и 1076-32 входили штаммы, относящиеся к разным субтипам Beijing (B0/W148, Central Asian Russian в том числе CAO и другие), что ограничило информативность MIRU-VNTR-паттернов для их идентификации.

Отличные от генотипа Beijing (non-Beijing) 168 изолятов принадлежали в основном к Евро-Американской линии (Lineage 4). Она представлена пятью ге-

ТАБЛИЦА 3
MIRU-VNTR-КЛАСТЕРЫ ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS*
В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Генотип, субтип	MLVA MtbC 15-9 ^a	2011–2015 гг., абс. (%) ^b	2021–2022 гг., абс. (%) ^b
Beijing B0/W148		134 (81,2)	59 (77,6)
	100-32	106 (64,2)	46 (60,6)
	1075-32	10 (6,1)	–
	99-32	7 (4,2)	3 (4,0)
	6827-32	5 (3,0)	2 (2,6)
	1076-32	2 (1,2)	2 (2,6)
	4737-32	2 (1,2)	2 (2,6)
	10526-32	2 (1,2)	–
	3872-32	–	2 (2,6)
	1072-32	–	2 (2,6)

TABLE 3
MIRU-VNTR CLUSTERS OF *M. TUBERCULOSIS*
IN THE IRKUTSK REGION

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

TABLE 3 (continued)

Beijing Central Asian Russian без CAO		134 (80,2)	38 (80,7)
	94-32	87 (52,1)	27 (57,4)
	99-32	12 (7,2)	5 (10,4)
	1065-32	5 (3,0)	2 (4,3)
	9356-32	7 (4,2)	–
	7308-32	4 (2,3)	–
	94-15	3 (1,8)	2 (4,3)
	407-32	3 (1,8)	–
	9125-32	3 (1,8)	–
	783-32	3 (1,8)	–
	9357-32	3 (1,8)	–
	9376-32	3 (1,8)	–
	97-32	3 (1,8)	–
	99-15	3 (1,8)	2 (4,3)
Beijing CAO		10 (52,6)	17 (68,0)
	94-32	10 (52,6)	12 (48,0)
	99-32	–	5 (20,0)
Beijing, другие		19 (38,8)	6 (12,3)
	1068-32	6 (12,2)	–
	1076-32	5 (10,2)	2 (4,1)
	10-48-32	2 (4,1)	–
	14717-15	2 (4,1)	–
	22558-32	2 (4,1)	–
	3828-32	2 (4,1)	–
	100-493	–	2 (4,1)
	1048-25	–	2 (4,1)
LAM		12 (40,0)	2 (22,2)
	121-52	3 (10,0)	–
	10411-659	3 (10,0)	–
	843-52	2 (6,6)	–
	7958-51	2 (6,6)	–
	19432-52	2 (6,6)	–
L4-unclassified		3 (10,0)	–
	6357-15	3 (10,0)	–
Haarlem		2 (22,2)	–
	335-116	2 (22,2)	–
Unknown		2 (10,0)	–
	ранее не идентифицированные профили	2 (10,0)	–

Примечания. ^a – MIRU-VNTR-профили приведены согласно номенклатуре MLVA MtbC15-9 [12, 15]; ^b – рассчитан % от общего количества изолятов генотипа/субтипа.

нетическими семействами (143 штамма): LAM (8,9 %), Ural (2,7 %), Haarlem (2,0 %), S (0,5 %), L4-unclassified (5,3 %), – определёнными по 44 паттернам MIRU-VNTR. 25 изолятов не были классифицированы по MIRU-VNTR (Unknown), Наиболее сгруппированными из них были LAM (40,0 и 22,2 % штаммов с идентичными профилями в первом и втором периодах соответственно). При этом в 2011–2015 гг. LAM встречался чаще, чем в современной выборке (10,8 % против 3,6 %; $p < 0,01$). Это не было связано ни с частотой идентичных профилей в сравниваемых периодах ($p = 0,636$), ни с частотами среди больных с разным ВИЧ-статусом ($p = 0,94$), ни с историей предыдущего лечения. Для генотипов Ural и S MIRU-VNTR-кластера не выявлены (табл. 2, 3). Кроме того, доли генотипов Ural, Haarlem, S и L4-unclassified не имели отличий в сравниваемых периодах.

Лекарственная устойчивость и генотипы

В современной выборке лекарственно устойчивые к рифампицину и изониазиду штаммы Beijing составили 72,6 % (119/164), что было значительно больше, чем среди non-Beijing – 40,6 % (13/32) ($p < 0,001$) (рис. 1). Ассоциация МЛУ и пре-ШЛУ (суммарная) со штаммами Beijing среди ранее леченных случаев (87,7 % – 57/65) была более выражена, чем среди новых случаев ТБ (54,9 % – 62/99; $p < 0,001$). В выборке 2011–2015 гг. те же связи со штаммами Beijing прослеживались на более низком уровне МЛУ и пре-ШЛУ как в общем соотношении Beijing/non-Beijing (48,0 % (192/400) против 30,9 % (42/136) соответственно; $p < 0,001$), так и в соотношении Beijing ранее леченных/новых случаев ТБ (58,7 % (74/126) против 43,1 % (118/274) соответственно; $p < 0,001$). В группе non-Beijing статистически значимого роста доли МЛУ и пре-

ШЛУ не обнаружено (30,9 % (42/136) против 40,6 % (13/32) соответственно по периодам; $p = 0,296$).

Общее увеличение уровней МЛУ и пре-ШЛУ в современной коллекции штаммов против выборки 2011–2015 гг. наиболее отчетливо проявилось среди двух субтипов Beijing и генотипа LAM, но достигло статистически значимых отличий только среди B0/W148 (93,4 % (71/76) против 66,1 % (109/165) соответственно; $p < 0,001$). Для второго по частоте МЛУ и пре-ШЛУ Beijing CAO значения этого показателя достигли 80,0 % (20/25) по сравнению с предыдущим периодом – 63,3 % (12/19) ($p = 0,360$). Остальные Central Asian Russian изоляты имели МЛУ и пре-ШЛУ в динамике от 31,1 % (52/167) до 44,7 % (21/47) ($p = 0,084$). Штаммы Beijing других субтипов также имели высокие уровни МЛУ и пре-ШЛУ (66,7 % – 10/15), в том числе два изолята ранней древней сублинии (рис. 1). Существенных отличий в частоте МЛУ среди non-Beijing генотипов не было выявлено из-за небольшого количества изолятов.

Таким образом, исследование современной выборки штаммов *M. tuberculosis* из Иркутской области показывает, что в общей структуре генотипов продолжает доминировать генотип Beijing (83,7 %), который представлен в основном двумя наиболее распространенными в России субтипами [5, 6, 16–19]. При этом сохраняется стабильное присутствие субтипа Central Asian Russian (35,2 %) и наблюдается выраженный рост доли B0/W148 (38,8 %) за счёт его накопления среди пациентов, имевших более одного эпизода лечения (52,1 %). Изменение доли Beijing B0/W148 прослеживается как среди ВИЧ-негативных больных ТБ, так и среди ВИЧ-инфицированных. Статистически значимое увеличение

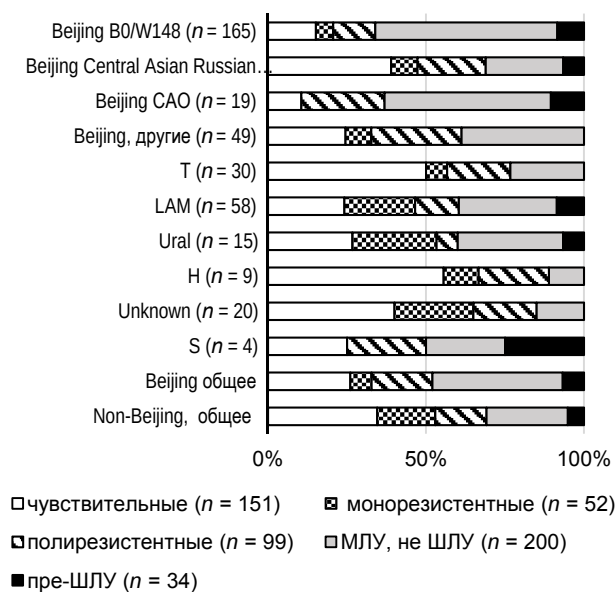


РИС. 1.

Лекарственная устойчивость изолятов *M. tuberculosis* в Иркутской области (%) в 2011–2015 гг. (а) и 2021–2022 гг. (б)

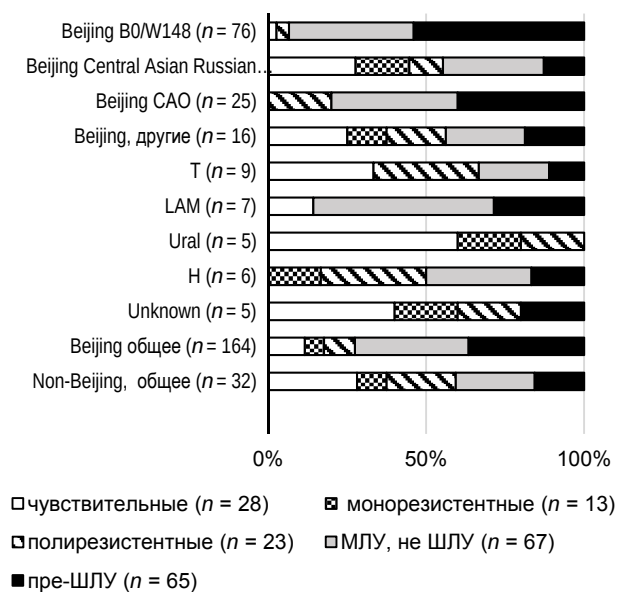


FIG. 1.

Drug resistance of *M. tuberculosis* isolates in the Irkutsk region (%) in 2011–2015 (а) and 2021–2022 (б)

доли Beijing B0/W148 в современный период отражает основные свойства этого эпидемического субтипа: наличие первичной МЛУ, снижающей как частоту излечения новых случаев ТБ, так и приверженность к длительной терапии МЛУ ТБ при повторных курсах.

Второй отличительной особенностью современной выборки стало трёхкратное увеличение доли штаммов Beijing Central Asian Outbreak (с 3,5 до 12,8 % выборки), равномерно распределённых в анализируемых группах больных. По данным настоящего исследования, частота МЛУ + пре-ШЛУ среди этих штаммов (80,0 %) уступала только таковой для Beijing B0/W148 (93,4 %). По сравнению с другими регионами России этот субтип в Иркутской области показал исключительно высокое присутствие. С момента выделения штаммов Beijing CAO в самостоятельный субтип [7] он обнаруживается как обязательный элемент генотипической структуры и в европейской, и в азиатской частях страны, составляя от 1,3 % до 9,8 % общего числа изученных коллекций [7, 8, 16, 17, 20]. Предполагаемым местом и временем возникновения Beijing CAO в Центральной Азии считается Узбекистан около 50–60 лет назад [7]. В текущее время наблюдается его успешная экспансия в Казахстане (значительный рост с 16,5 % в 2010–2015 гг. до 51,7 % в 2022 г. [21–23]). Можно предполагать, что основной путь заноса этого генотипа в Россию связан с трудовыми мигрантами из Центральной Азии [24, 25]. Для Иркутской области, в которой регулярный приток сезонных работников из Центральной Азии наблюдается в течение последних тридцати лет, этот путь появления ТБ, вызванного Beijing CAO, представляется наиболее очевидным.

Факт обнаружения в настоящем исследовании 44 случаев ТБ, вызванного Beijing CAO, среди постоянного населения Иркутской области указывает на возможное существование условий эндемичной циркуляции этих штаммов на анализируемой территории. Информация для оценки связи между случаями была недоступна, однако география проживания больных ТБ, инфицированных штаммами Beijing CAO, в периоды 2011–2015 гг. и 2021–2022 гг. предполагает, что эпидемиологическая цепь передачи между этими случаями ТБ отсутствует. Места проживания больных ТБ охватывали как крупные городские поселения вблизи областного центра, так и сельские и промышленные районы Иркутской области. Отсутствие отличий у больных ТБ с разным ВИЧ-статусом и среди новых/ранее леченных случаев по частотам Beijing CAO также может быть доводом в пользу закрепления нового субтипа Beijing на изучаемой территории. Однако для подтверждения выдвигаемой гипотезы о существовании эндемичных очагов инфекции возбудителя ТБ Beijing CAO в Иркутской области требуется их дальнейшее изучение с использованием полногеномных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Иркутской области выявлены неблагоприятные тенденции значительного распространения МЛУ и пре-ШЛУ штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing.

За десятилетний период в структуре Beijing возросла доля штаммов не только наиболее успешного субтипа B0/W148, но и ранее редко встречаемого в Сибири субтипа CAO. При этом данные субтипы Beijing характеризуются высоким уровнем МЛУ и пре-ШЛУ возбудителя туберкулёза и активным распространением во всех группах больных ТБ. Нами выдвигается гипотеза о появлении новых эндемичных очагов инфекции возбудителя ТБ Beijing CAO в Иркутской области. Планируются дальнейшие исследования с использованием полногеномных данных для подтверждения этих предположений.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121022500179-0.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Чemezova Н.Н. Коинфекция ВИЧ/туберкулёз на территории высокого риска распространения обеих инфекций. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 1(83): 56–58. [Shugayeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Chemezova NN. Coinfection of HIV/tuberculosis in the territory of high risk of spread of both infections. *Pacific Medical Journal*. 2021; (1): 56–58. (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-56-58
2. Статистические данные о заболеваемости и смертности от туберкулёза за 2023 год в Иркутской области. 2024. [Statistical data on tuberculosis incidence and mortality for 2023 in the Irkutsk region. 2024. (In Russ.)]. URL: <https://iopd.ru/smi/pokazateli-2023-goda> [дата доступа: 03.05.2024].
3. Пашкевич В.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции на территории Иркутской области. 2024. [Pashkevich VA. Epidemiology of HIV infection in the Irkutsk region. 2024]. URL: <https://aids38.ru/wp-content/uploads/2024/04/Эпидемиология-ВИЧ-инфекции-на-территории-ИО.pdf> [дата доступа: 03.05.2024].
4. Филинчук О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э., Голубчиков П.Н., Попелю Ю.С., Добкина М.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(2): 45–51. [Filinyuk OV, Alliluev AS, Amichba DE, Golubchikov PN, Popelo YuS, Dobkina MN. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: The frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(2): 45–51. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51
5. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Синьков В.В., Хромова П.А., Орлова Е.А., Кощеев М.Е., и др. Эпидемиологическое обоснование распространения основных клонов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Иркутской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 94(6): 88–94. [Zhdanova SN, Ogarkov OB, Sinkov VV, Khromova PA, Orlova EA, Koscheev ME, et al. Epidemiological study of main clones distribution genotype Beijing of *Mycobacterium tuberculosis* within Irkutsk region. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*.

2017; 94(6): 88-94. (In Russ.)). doi: 10.36233/0372-9311-2017-6-88-94

6. Жданова С.Н., Бадлеева М.В., Хромова П.А., Огарков О.Б., Орлова Е.А. Молекулярная эпидемиология туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в Монголии и Восточной Сибири: два независимых процесса распространения доминирующих штаммов. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(2): 337-348. [Zhdanova SN, Badleeva MV, Khromova PA, Ogarkov OB, Orlova EA. Molecular epidemiology of multidrug resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia: Two independent dissemination processes for dominant strains. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(2): 337-348. (In Russ.)].

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

8. Shitikov E, Vyazovaya A, Malakhova M, Guliaev A, Bespyatykh J, Proshina E, 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-e002119. doi: 10.1128/JCM.00215-19

9. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулёза. 2014. [Federal clinical recommendations for the organization and implementation of microbiological and molecular genetic diagnostics of tuberculosis. 2014]. URL: https://edu.nmrc.ru/library/clinical_recommendations/# [дата доступа: 03.05.2024].

10. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Савилов Е.Д., Кондратов И.Г. Применение молекулярно-генетических инструментов для оценки трансграничной передачи туберкулёза в Иркутской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 2(21): 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.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-59-65

11. Хромова П.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Синьков В.В., Моисеева Е.Я., Цыренова Т.А., и др. Выявление высокотрансмиссивных генотипов возбудителя в клиническом материале для прогноза неблагоприятного течения туберкулёза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(10): 622-627. [Khromova PA, Ogarkov OB, Zhdanova SN, Sinkov VV, Moiseeva EY, Tzyrenova TA, et al. The detection of highly-transmissible genotypes of agent in clinical samples for prognosis of unfavorable course of tuberculosis. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017; 62(10): 622-627. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-622-627

12. MIRU-VNTRplus web application. URL: <https://www.miru-vntrplus.org/MIRU/index.faces> [date of access: 03.05.2024].

13. Цыбикова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в период до и во время пандемии COVID-19. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022; 14(4): 29-35. [Tsybikova EB. Tuberculosis combined with HIV infection in Russia in the period before – and during the COVID-19 pandemic. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022; 14(4): 29-35. (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35

14. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. 2022. [Tuberculosis in adults: Clinical guidelines. 2022. (In Russ.)]. URL: <https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2023/07/%D0%9A%D0%A016.pdf> [дата доступа: 24.03.2024].

edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2023/07/%D0%9A%D0%A016.pdf [дата доступа: 24.03.2024].

15. Allix-Béguec C, Harmsen D, Weniger T, Supply P, Niemann S. Evaluation and strategy for use of MIRU-VNTRplus, a multifunctional database for online analysis of genotyping data and phylogenetic identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 8. doi: 10.1128/jcm.00540-08

16. Vyazovaya A, Gerasimova A, Mudarisova R, Terenteva D, Solovieva N, Zhuravlev V, et al. Genetic diversity and primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains in Northwestern Russia. *Microorganisms*. 2023; 11(2): 255. doi: 10.3390/microorganisms11020255

17. Shitikov E, Kolchenko S, Mokrousov I, Bespyatykh J, Ischenko D, Ilina E, et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 9227. doi: 10.1038/s41598-017-10018-5

18. Умпелева Т.В., Белоусова К.В., Голубева Л.А., Морозова И.М., Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В. Генетический полиморфизм возбудителя туберкулёза на территории города с ограниченной миграцией населения и высоким уровнем заболеваемости ВИЧ инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(3): 40-45. [Umpeleva TV, Belousova KV, Golubeva LA, Morozova IM, Eremeeva NI, Vakhrusheva DV. Genetic polymorphism of tuberculosis mycobacteria in the city with limited population migration and high incidence of HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(3): 40-45. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-3-40-45

19. Mokrousov I, Vyazovaya A, Pasechnik O, Gerasimova A, Dymova M, Chernyaeva E, et al. Early ancient sublineages of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: Unexpected clues from phylogenomics of the pathogen and human history. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(8): 1039.e1-1039.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.024

20. Вязовая А.А., Лебедева И.А., Ушакова Н.Б., Павлов В.В., Герасимова А.А., Соловьева Н.С., и др. Молекулярно-генетический анализ популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Вологодской области – регионе с низкой заболеваемостью туберкулёзом. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(3): 497-505. [Vyazovaya AA, Lebedeva IA, Ushakova NB, Pavlov VV, Gerasimova AA, Solovieva NS, 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. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-MAG-1545

21. Klotee BJ, Kacimi S, Costa-Conceição E, Gomes HM, Barcellos RB, Panaiotov S, et al. Genomic characterization of MDR/XDR-TB in Kazakhstan by a combination of high-throughput methods predominantly shows the ongoing transmission of L2/Beijing 94-32 central Asian/Russian clusters. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1): 553. doi: 10.1186/s12879-019-4201-2

22. Auganova D, Atavliyeva S, Amirgazin A, Akisheva A, Tsepke A, Tarlykov P. Genomic characterization of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* L2/Beijing isolates from Astana, Kazakhstan. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(10): 1523. doi: 10.3390/antibiotics12101523

23. Akhmetova A, Bismilda V, Chingissova L, Filipenko M, Akilzhanova A, Kozhamkulov U. Prevalence of Beijing Central Asian/Russian Cluster 94-32 among multidrug-resistant *M. tu-*

berculosis in Kazakhstan. *Antibiotics*. 2024; 13: 9. doi: 10.3390/antibiotics13010009

24. Рязанцев С.В. Трудовая миграция в Россию: мифы и контраргументы. *Вестник РУДН. Серия: Экономика*. 2018; 4: 718-729. [Ryazantsev SV. Labour migration to Russia: Myths and counterarguments. *RUDN Journal of Economics*. 2018; 4: 718-729. (In Russ.)]. doi: 10.22363/2313-2329-2018-26-4-718-729

25. Цыбикова Э.Б., Гадирова М.Э., Мидоренко Д.А. Заболеваемость туберкулёзом среди трудовых мигрантов в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(11): 35-41. [Tsybikova EB, Gadirova ME, Midorenko DA. Tuberculosis incidence among migrant workers in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(11): 35-41. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-11-35-41

Сведения об авторах

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

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

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

Information about the authors

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

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

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