

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

*Суркова Л.К., Слизень В.В., Залуцкая О.М., Стринович А.Л.,
Шаламовский В.В., Николенко Е.Н.*

*ГУ «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии»*

Минск, Беларусь

niipulm@tut.by

Представлены результаты генотипической характеристики популяции возбудителя туберкулеза с множественной, пре- и широкой лекарственной устойчивостью на основе изучения штаммов 152 клинических изолятов, полученных от пациентов с активным туберкулезом в период 2018-2020 гг. Среди МЛУ- и ШЛУ- штаммов МБТ, циркулирующих на территории Республики Беларусь, преобладает кластер B0/W148 генетического семейства Beijing, частота которого составляет от 49,3 до 64%.

Ключевые слова: M. tuberculosis; лекарственная устойчивость; генотип Beijing; кластер B0/W148 генотипа Beijing.

GENETIC DIVERSITY OF DRUG-RESISTANT STRAINS OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS CIRCULATING IN THE TERRITORY OF REPUBLIC OF BELARUS

*Surkova L.K., Slizen V.V., Zalutskaya A.M., Strinovich A.L.,
Shalamovsky V.V., Nikolenko A.N.*

Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology

Minsk, Belarus

The article presents the results on genotypic characteristics of 152 clinical isolates of multi-, pre- and extensively drug resistant Mycobacterium tuberculosis from patients with active pulmonary tuberculosis treated in 2018-2020 in Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology. The B0 / W148 cluster of the Beijing genetic family prevailed over other genotypes of the MDR-, pre- and XDR-MBT strains, which frequency ranged from 49.3 to 64%.

Key words: M. tuberculosis; drug resistance; Beijing genotype; B0 / W148 cluster of Beijing genotype.

В Республике Беларусь проблема высокой распространенности туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, как среди впервые выявленных (39,2%), так и ранее леченых пациентов (64,5%) остается актуальной. Доминирующим генотипом *M. tuberculosis*, циркулирующим на территории Республики Беларусь, является генотип Beijing, частота встречаемости которого составляет $61,7 \pm 7,1\%$ среди впервые выявленных пациентов. Частота выделения субтипа B0/W148 генотипа Beijing составляет $22,8 \pm 5,4\%$ среди всех изолятов [1]. Высокие показатели туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ-, ШЛУ-ТБ) могут быть связаны с распространением *M. tuberculosis* генотипа Beijing [2, 3].

Для B0/W148 генотипа Beijing *M. tuberculosis* характерен более быстрый (в 10,6 раза) рост распространения по сравнению с остальной популяцией возбудителя туберкулеза [4].

Связь генетического разнообразия популяционной структуры *M. tuberculosis* в республике с разными типами лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза остается малоизученной.

Цель исследования: изучение генетического разнообразия множественно и широко лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Республики Беларусь.

Изоляты *M. tuberculosis* с множественной, с пре- и широкой лекарственной устойчивостью были выделены от 152 пациентов с активным туберкулезом легких, проживающих на территории республики и находившихся на лечении в клинике РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии с 2018 по 2020 гг. Мужчин было 105, женщин – 47 пациентов. Средний возраст составил: мужчины – $43,66 \pm 1,23$, женщины – $35,32 \pm 1,86$ лет.

Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к рифампицину и изониазиду определяется как множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), пре-широкая лекарственная устойчивость определяется как МЛУ с устойчивостью к какому-либо фторхинолону или к какому-либо инъекционному препарату (пре-ШЛУ) и МЛУ с одновременной устойчивостью к какому-либо фторхинолону и к какому-либо инъекционному препарату определяется как широкая лекарственная устойчивость [5].

Тестирование лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к препаратам основного и резервного ряда проводили в жидкой (автоматизированная система Bactec MGIT-960, Becton Dickinson, США) и плотной питательной среде (метод абсолютных концентраций). Для быстрого определения устойчивости *M. tuberculosis* к рифампицину проводили исследования методом Xpert MTB / Rif, для определения устойчивости к изониазиду – методом LPA MTBDR plus, для выявления устойчивости к инъекционным препаратам и фторхинолонам – методом LPA MTB DR с использованием тест-систем GenoType MTBDR plus и GenoType MTBDRsl (Hain Life, Science, Германия).

Выделение ДНК *M. tuberculosis* проводили по общепринятой методике. Для детекции генотипа Beijing *M. tuberculosis* использовали экспресс метод мультиплексной ПЦР в реальном времени с парными флюоресцирующими зондами, мечеными флюорохромами RG6 (для детекции генотипа Beijing и FAM (для суммарной детекции других генотипов). Для выявления субтипа B0/W148 генотипа Beijing применяли стандартную ПЦР с праймерами INS1, RV 2665 R, W139F2.

Материалом для исследования явились данные ведомственной отчетности: «Сведения об эпидемической ситуации по туберкулезу и результатах лечения пациентов, больных туберкулезом», раздел III (Приложение 32 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 26.11.2020 №1255), за период 2018-2021 гг. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.

В республике за изучаемый период динамика заболеваемости туберкулезом с бактериовыделением, в т.ч. с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью характеризовалась снижением. Вместе с тем отмечен рост удельного веса пациентов с ШЛУ-ТБ. При снижении удельного веса пациентов с МЛУ-ТБ с 67,6 (95% ДИ: 66,1-69,1) до 64,35% (95% ДИ: 62,2-66,5) доля пациентов с ШЛУ-ТБ возросла с 32,28% (95% ДИ: 30,7-33,8) до 35,64% (95% ДИ: 33,4-37,8), $p < 0,05$. В исследуемой выборке доля штаммов с множественно-устойчивыми микобактериями составила 16,44% (25 изолятов), с пре-широко лекарственно-устойчивыми штаммами – 34,66% (52 изолята) и с широко лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ – 49,34% (75 изолятов).

Генотипический анализ штаммов МБТ показал разную степень генетического разнообразия. В исследуемой выборке множественно лекарственно-устойчивых штаммов МБТ генетическому семейству Beijing принадлежало 5 (20%) (95% ДИ: 4,3-35,7) изолятов, субтипу B0/W148 генотипа Beijing – 16 (64%) (95% ДИ: 45,2-82,8) изолятов $p < 0,01$ и другим генотипам (не Beijing) – 4 (16%) (95% ДИ: 1,6-30,3).

Популяция возбудителя туберкулеза с пре- широкой лекарственной устойчивостью была также гетерогенна и представлена преимущественно штаммами субтипа B0/W148 генотипа Beijing – 30 (57,69%) (95% ДИ: 44,3-71,1), $p < 0,01$, частота которых встречалась достоверно чаще по сравнению с генотипом Beijing (13,46%) и другими генотипами (28,88%).

Среди штаммов МБТ с широкой лекарственной устойчивостью выявлялся достоверно чаще субтип B0/W148 – 49,33% (95% ДИ: 38,0-60,6), $p < 0,01$ по сравнению с генотипом Beijing (24%) и другими генотипами (26,66%).

Таким образом, от 49,3 до 64% всех случаев МЛУ – и ШЛУ – ТБ были ассоциированы с кластером B0/W148 генотипа Beijing *M. tuberculosis*. Данные последних лет свидетельствуют о негативной тенденции в динамике распространения кластера B0/W148 генетического семейства Beijing *M. tuberculosis* на территории республики.

Список литературы

1. Слизень, В.В. Частота выделения *Mycobacterium tuberculosis* генотипа Beijing и его подтипа B0/W148 на территории Республики Беларусь / В.В. Слизень, Л.К. Суркова, Г.Л. Гуревич // *Здравоохранение*. – 2019. – № 9. – С. 62-70.
2. Генотипирование уральских изолятов *Mycobacterium tuberculosis* / С.Н. Скорняков [и др.] // *Фундаментальные исследования*. Раздел биологические науки. – 2014. – Т. 9, № 11. – С. 2485-2488.
3. Выявление эпидемических субтипов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в приморском крае. / П.А. Хромова [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 154-158.
4. Matthias, M. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage / M. Matthias [et al.] // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 242-249.

5. Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 30 мая 2017 г., № 601. – Минск. – 2014. – с.138.