

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ *Mycobacterium tuberculosis* ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

П.К. Яблонский, Б.И. Вишневский, Н.С. Соловьева, О.А. Маничева,
М.З. Догондзе, Н.Н. Мельникова, В.Ю. Журавлев

ФГБУ НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлены данные многолетнего мониторинга лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*, полученные в СПб НИИ фтизиопульмонологии на протяжении четырех периодов наблюдений (I: 1984–1988 гг. (стартовый период); II: 1996–2000 гг. (период обострения эпидемической обстановки и резкого роста лекарственной устойчивости); III: 2007–2011 гг. (период относительной стабилизации); IV: 2012–2014 гг. (заключительный)). Всего исследовано 2267 штаммов от больных туберкулезом легких, ранее леченных и с хроническим процессом, и 691 — от больных внелегочным туберкулезом. Исследования лекарственной устойчивости произведены непрямым методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна–Йенсена и в автоматизированной системе VASTEC™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, США). Показан неуклонный рост суммарной лекарственной устойчивости при легочном туберкулезе, достигший в последние три года 90,1%. Одновременно с этим происходило резкое утяжеление структуры лекарственной устойчивости за счет роста множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивости, которые к 2014 г. составили 81,9 против 28,5% в 1984–1988 гг. При внелегочном туберкулезе рост лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* продолжался опережающими темпами: суммарная лекарственная устойчивость возросла с 39,4% (1984–1988 гг.) до 80,2% (2012–2014 гг.), достигая показателей, сравнимых с таковыми при туберкулезе легких. При этом наблюдалось еще более быстрое утяжеление ее структуры за счет прироста МЛУ/ШЛУ штаммов: с 10,5% в первый период до 69,5% в четвертый. Это объясняется большой частотой вегетирования в очагах внелегочного туберкулеза высоко адаптивных мультирезистентных штаммов генотипа Beijing: при туберкулезном спондилите — наиболее тяжелой и частой форме костно-суставного туберкулеза из 78 изолятов МБТ с профилем устойчивости МЛУ/ШЛУ 70 (89,7%) принадлежали к этому генотипу. Темпы прироста ШЛУ при легочном туберкулезе превышают таковые при внелегочном туберкулезе: с 26,8% (III период) до 39,5% (IV период) и, соответственно, — с 8,0 до 8,6%. Ситуацию с лекарственной устойчивостью МБТ при всех локализациях заболевания можно охарактеризовать как чрезвычайно напряженную; она может (если своевременно не принять соответствующих мер) привести к непредсказуемым последствиям.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, лекарственная устойчивость, тенденции развития, генотип Beijing, туберкулез легких, внелегочный туберкулез.

Адрес для переписки:

Вишневский Борис Израилевич
194064, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 32,
НИИ фтизиопульмонологии, отдел лабораторной диагностики.
Тел.: 8 (812) 297-86-31 (служебн.).
Факс: 8 (812) 237-16-26.
E-mail: bivish@rambler.ru

Contacts:

Boris I. Vishnevskiy
194064, Russian Federation, St. Petersburg,
Politekhnikeskaya str., 32, Research Institute of Phthisiopulmonology,
Department of Laboratory Diagnostics.
Phone: +7 (812) 297-86-31 (office).
Fax: +7 (812) 237-16-26.
E-mail: bivish@rambler.ru

Библиографическое описание:

Яблонский П.К., Вишневский 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.
doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140

Citation:

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 //
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2016,
vol. 6, no. 2, pp. 133–140. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140

DRUG RESISTANCE OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN DIFFERENT LOCALIZATIONS OF THE DISEASE

Yablonskii P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyeva N.S., Manicheva O.A., Dogonadze M.Z., Melnikova N.N., Zhuravlev V.Yu.

Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The long-term *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance monitoring data were obtained in St. Petersburg Research Institute Phthisiopulmonology for four periods of observation (I — 1984–1988 years, start period; II — 1996–2000 years, the period of acute epidemic situation and the sharp rise in drug resistance; III — 2007–2011 years, the period of relative stabilization; IV — 2012–2014 years, the final period). Totally 2267 strains from patients with pulmonary tuberculosis, treated previously and with chronic process, and 691 strains from patients with extrapulmonary tuberculosis were studied. Researches of drug resistance were made by indirect method of absolute concentrations in the medium Lowenstein–Jensen and in the automated system BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, USA). It shows a steady increase of the overall drug resistance, which has reached in the last three years 90.1% in pulmonary tuberculosis. At the same time there was a sharp worsening of the structure of drug resistance due to the growth of multidrug (MDR) and extensively drug-resistant (XDR), which by 2014 accounted for 81.9 vs 28.5% in 1984–1988. In extrapulmonary tuberculosis the growth of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* continues to outpace: overall drug resistance increased from 39.4% (1984–1988) to 80.2% (2012–2014), reaching figures that are comparable to those of pulmonary tuberculosis. At the same time there was an even more rapid change for the worse of its structure due to the increase of MDR/XDR strains: from 10.5% in the first period to 69.5% in the fourth. This is due to the more frequency of existing in locus of extrapulmonary tuberculosis of highly adaptive multiresistant strains of genotype Beijing: in tuberculous spondylitis, which is the most severe and frequent form of osteoarticular tuberculosis, 70 of the 78 (89.7%) *Mycobacterium tuberculosis* isolates with MDR/XDR belong to this genotype. In pulmonary tuberculosis the XDR growth rate exceed those in extrapulmonary tuberculosis: from 26.8% (III period) to 39.5% (IV period) and, accordingly, from 8.0 to 8.6%. The situation with drug resistance in all localizations of the disease may be characterized as extremely tense, which can lead to unpredictable consequences, if promptly one not take appropriate measures.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, drug resistance, development trends, Beijing genotype, pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis.

Введение

Проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) и особенно множественной резистентности (МЛУ) признана ВОЗ глобальной угрозой (Emergence of MT with extensive resistance, 2006), тем более, что в последние годы причиной смерти больных туберкулезом в 98% случаев являются мультирезистентные штаммы [18]. Подавляющее большинство исследований ЛУ МБТ относится к туберкулезу легких (ТЛ). При внелегочном туберкулезе (ВТ) подобные работы крайне немногочисленны: в них указано, что частота ЛУ МБТ при экстрапульмональном туберкулезе существенно ниже, чем при ТЛ, но имеется тенденция к ее нарастанию [5, 12, 29, 34, 36], более выраженная у предварительно леченных больных [31]. Несмотря на невысокий удельный вес ВТ в структуре туберкулеза в России (3,2%, причем эта цифра явно занижена из-за особенностей официальной статистики [16]) проблема ВТ, а главное — доминирующего в настоящее время костно-суставного туберкулеза (КСТ), — имеет большое значение, поскольку КСТ сопровождается чрезвычайно тяжелыми осложнениями и в 70–90% приводит к инвалидизации [3, 17].

Поэтому выяснение особенностей ЛУ возбудителя при экстрапульмональных локализациях туберкулезного процесса и тенденций ее развития в сравнении с ЛУ при ТЛ является актуальной задачей.

Помимо этого, особую актуальность исследованиям ЛУ при различных локализациях туберкулеза придают выявленные компенсаторные мутации лекарственной резистентности МБТ («secondary mutations»), в результате которых сохраняется не только скорость роста, часто замедленная у лекарственно-устойчивых штаммов, но и показатели вирулентности [24].

Более того, Casali N. и соавт. [23] в широкомасштабном исследовании показали особенности именно российских мультирезистентных штаммов. При полногеномном секвенировании 1000 штаммов МБТ, отобранных от больных Самарской области, в 65% у мультирезистентных изолятов была выявлена ранее неизвестная компенсаторная мутация, позволяющая бактериям преодолеть связанный с развитием устойчивости эффект снижения способности к быстрому размножению и способствующая повышению вирулентности микроорганизмов и заразности инфекции. Не вдаваясь в подробный анализ причин этого явления, можно ут-

верждать, что выявленные мутации являются важным биологическим фактором, способствующим распространению мультирезистентного туберкулеза в России.

В этом отношении большой интерес представляют результаты длительного динамического мониторинга лекарственной устойчивости МБТ при различных локализациях туберкулеза. Подобных исследований в доступной нам литературе найти не удалось. Именно поэтому приведены данные мониторинга ЛУ МБТ, проведенного в бактериологической лаборатории СПб НИИ фтизиопульмонологии с 1984 по 2014 гг. по материалам клиники института, где находились на лечении не только больные из СПб и Ленинградской области, но и из многих других регионов России.

Материалы и методы

Анализ проводился по материалам когорт больных: 1984–1988 гг. (первый, стартовый период), 1996–2000 гг. (второй период, который характеризуется чрезвычайным обострением эпидемической ситуации по туберкулезу и резким, «взрывным» ростом лекарственной устойчивости возбудителя), 2007–2011 гг. (третий период — стабилизации и снижения заболеваемости туберкулезом), 2012–2014 гг. (четвертый, заключительный период).

Всего исследовано 2967 штаммов МБТ от больных различными формами туберкулеза легких (ТЛ), в основном с тяжелым распространенным процессом, и 691 штамм от больных внелегочным туберкулезом (ВТ). У больных ТЛ исследован респираторный, биопсийный и операционный диагностический материал, у больных ВТ в исследование включен, в основном, биопсийный и операционный материал.

Для культивирования *M. tuberculosis* использовали плотные яичные питательные среды Левенштейна–Йенсена и Финн-П, приготовленные в бактериологической лаборатории в соответствии с Инструкцией № 11 Приказа № 109, и сертифицированные наборы реагентов для работы с автоматизированной системой ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, США).

Чувствительность культур МБТ к противотуберкулезным препаратам (рифампицину, изониазиду, стрептомицину, этамбутолу, пипразинамиду, этионамиду, офлоксацину, канамицину, амикацину, циклосерину, капреомицину, ПАСК) определяли непрямой методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна–Йенсена (Приказ № 109) а, начиная с 2001 г., еще и модифицированным методом пропорций в жидкой среде Middlebrook 7H9 с противотуберкулезными препаратами с детекцией роста на системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960.

Генотипирование 124 штаммов МБТ из очагов туберкулезного спондилита (ТС) осуществляли с помощью методов сполиготипирования [27] и IS6110-RFLP [37]. Исследования проведены в лаборатории молекулярной микробиологии СПб НИИЭМ им. Пастера.

Результаты

В таблице 1 приведены сведения о результатах тридцатилетнего мониторинга частоты ЛУ МБТ и ее структуры при различных локализациях туберкулеза по данным клиники СПб НИИФ.

Из приведенных данных видно, что за 30-летний мониторинг резистентности суммарная ЛУ при ТЛ увеличилась в 1,3 раза, МЛУ+ШЛУ почти в 3 раза (2,9), при ВТ суммарная ЛУ — в 2 раза, МЛУ+ШЛУ — в 6,6 раза.

Таким образом, суммарная ЛУ при ВТ почти сравнялась с резистентностью при ТЛ, а МЛУ+ШЛУ всего на 12,4% меньше. Однако структура ЛУ при ТЛ остается значительно более тяжелой: ШЛУ наблюдается в 4 раза чаще.

Более наглядно эти данные представлены на графике (рис. 1).

При рассмотрении графика обращают на себя внимание однонаправленные тенденции возрастания частоты ЛУ МБТ при обеих локализациях туберкулеза (за исключением стабилизации суммарной ЛУ при ТЛ в третий период). Это логично, так как патогенез внелегочного туберкулеза подразумевает (за редкими исключениями) первичные локальные туберкулезные изменения в легких, после чего происходит лимфогематогенная диссеминация возбудителя по всем органам и тканям организма-хозяина; то есть МБТ попадают в очаги экстрапульмональной локализации из легких [2]. Однако прослеживается тенденция, что рост суммарной ЛУ и МЛУ при ВТ происходит опережающими темпами. Как видно из рисунка, помимо нарастания суммарной ЛУ, носящей достаточно плавный характер, наблюдается резкое возрастание частоты МЛУ/ШЛУ МБТ, особенно выраженное при экстрапульмональном туберкулезе, что наглядно иллюстрирует рисунок 2.

Обсуждение

Для объяснения феномена более высоких темпов развития ЛУ при ВТ надо учесть, что вегетация МБТ в очагах внелегочного туберкулеза происходит в неблагоприятных условиях при повышенном ацидозе и анаэробии [8]. В наших ранних работах показано, что вегетация МБТ в неблагоприятных условиях очагов ВТ приводит к сниженной жизнеспособности

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ЧАСТОТЫ И СТРУКТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ ТУБЕРКУЛЕЗА

Периоды, годы, число штаммов МБТ	Туберкулез легких				Внелегочный туберкулез					
	Чувствительные штаммы, абс./%	Моно-/поли-резистентные штаммы, абс./%	МЛУ, абс./%	Суммарная ЛУ, абс./%	Всего штаммов	Чувствительные штаммы, абс./%	Моно-/поли-резистентные штаммы, абс./%	МЛУ, абс./%	Суммарная ЛУ, абс./%	Всего штаммов
I: 1984–1988 n = 549	136/31,0	178/40,5	125/28,5	303/69,0	439	67/60,5	31/28,9	12/10,5	43/39,4	110
II: 1996–2000 n = 1286	170/13,8	252/20,5	808/65,7	1060/86,2	1230	80/31,2	58/22,8	118/46,0	176/68,8	256
III: 2007–2011 n = 912	108/14,0	90/15,6	576/74,4	666/86,0	774	36/26,1	18/13,0	84/60,9	102/73,9	138
IV: 2012–2014 n = 711	52/9,9	43/8,2	429/81,9	472/90,1	524	37/19,8	20/10,7	130/69,5	150/80,2	187

и ферментативной активности, а также к повышенной частоте L-трансформации возбудителя: так, при КСТ L-формы были выделены в 63,0%, а классические клеточные — в 24,2% [5]. Для выживания в таких очагах требуется повышенная адаптивная способность возбудителя, которой отличаются МБТ широко распространенного семейства Beijing с высокой долей мультирезистентных и высоковирулентных штаммов [13, 26, 30, 33]. Резкий подъем частоты ЛУ, особенно МЛУ, в 1996–2000 гг. совпадает по времени с периодом широкой циркуляции генотипа Beijing в России [7, 20, 21].

Что касается ВТ, то известны лишь единичные работы по генотипированию штаммов МБТ из очагов экстрапульмональной локализации. Так, по данным Е.Ю. Камаева [9], 83,6% (40 из 46) изолятов из операционного материала больных КСТ принадлежали генотипу Beijing. По данным Y. Kong [28], у больных экстрапульмональным туберкулезом штаммы генотипа Beijing встречаются в три раза чаще, чем штаммы других генотипов. Генотипирование 125 изолятов из очагов ВТ больных Северной Индии показало, что при КСТ Beijing выявлен в 28% [35].

По нашим совместным данным с СПб НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, сполиготипирование 124 штаммов МБТ из очагов туберкулезного спондилита — наиболее тяжелой и частой формы КСТ — в период 2007–2011 гг. выявило 23 варианта сполиготипов, большинство из которых (73,4%) были отнесены к генотипу Beijing. Кроме того, сполиготипирование 78 изолятов из очагов ТС с типом устойчивости МЛУ/ШЛУ показало, что 70 из них (89,7%) принадлежали генотипу Beijing. Более того, в 37% изолятов от больных ТС был выявлен подтип В0/В148 [6], наиболее вирулентный и контагиозный, часто связанный с распространенным прогрессирующим течением туберкулеза [1, 4, 14].

Приведенные данные многолетнего мониторинга ЛУ МБТ при различных локализациях заболевания совпадают с результатами исследования П.К. Яблонского и соавт. [38], которые показали, что, несмотря на достижения российского здравоохранения в области фтизиатрии, экстраполяция тенденций роста мультирезистентного туберкулеза прогнозирует к 2015 г. наличие МЛУ-туберкулеза у каждого второго пациента. Это коррелирует с данными Bifani P. и соавт. [22] об имеющейся тенденции глобального распространения в основном мультирезистентных штаммов МБТ семейства Beijing с повышенной вирулентностью и трансмиссивностью. Наши исследования характеризуют в основном ситуацию с лекарственной устойчивостью сохраняющегося во многих ре-

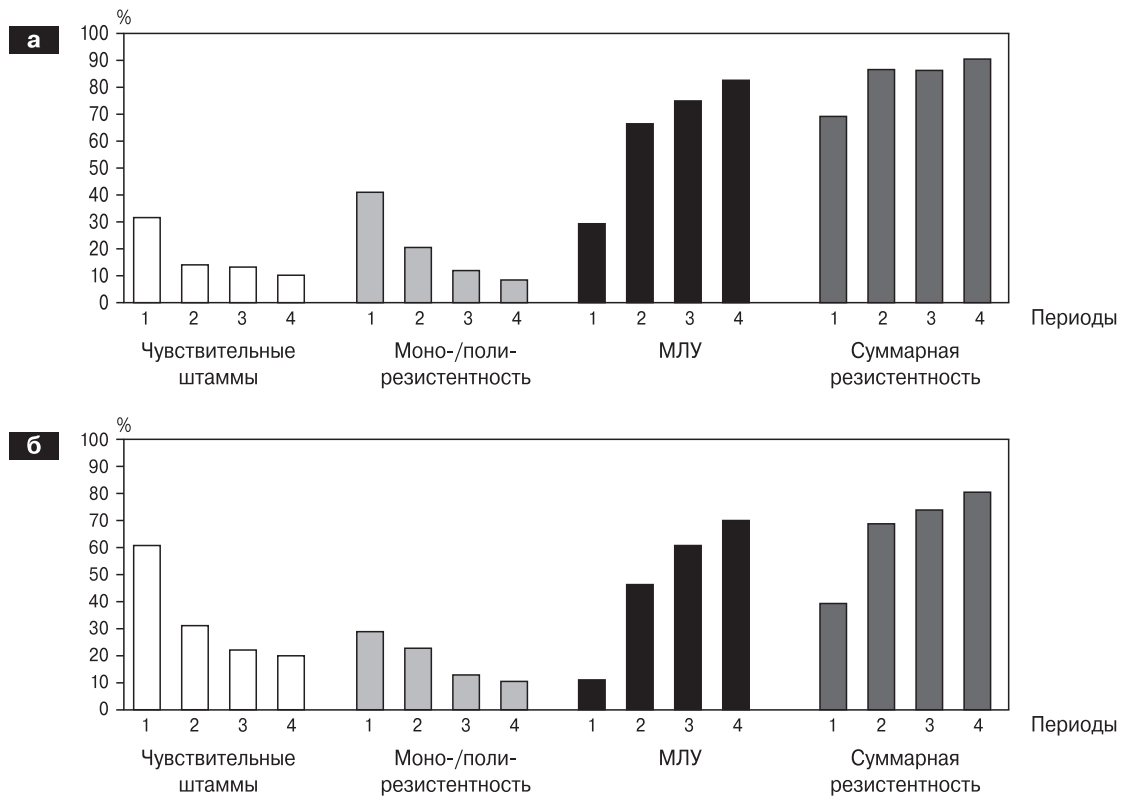


Рисунок 1. Изменения структуры лекарственной устойчивости МБТ при туберкулезе легких (а) и внелегочном туберкулезе (б)

гионах России так называемого «бациллярного ядра» — постоянного источника заражения мультирезистентным туберкулезом, и эта проблема требует своего решения. Внушает оптимизм лишь то обстоятельство, что правильно построенные в отдельном регионе противотуберкулезные мероприятия могут остановить неконтролируемый рост мультирезистентного туберкулеза [38], о чем свидетельствует приведенный в данной публикации опыт работы Архангельской и Томской областей.

Заключение

Многолетний мониторинг ЛУ МБТ среди тяжелого контингента больных ТЛ в клинике СПб НИИФ показал, что наблюдается ее неуклонный рост, и суммарная резистентность в последние 3 года достигла 90,1%. Одновременно с этим, происходит резкое утяжеление структуры ЛУ за счет роста мультирезистентности и ШЛУ, что объясняется широким распространением штаммов МБТ семейства Beijing и наи-

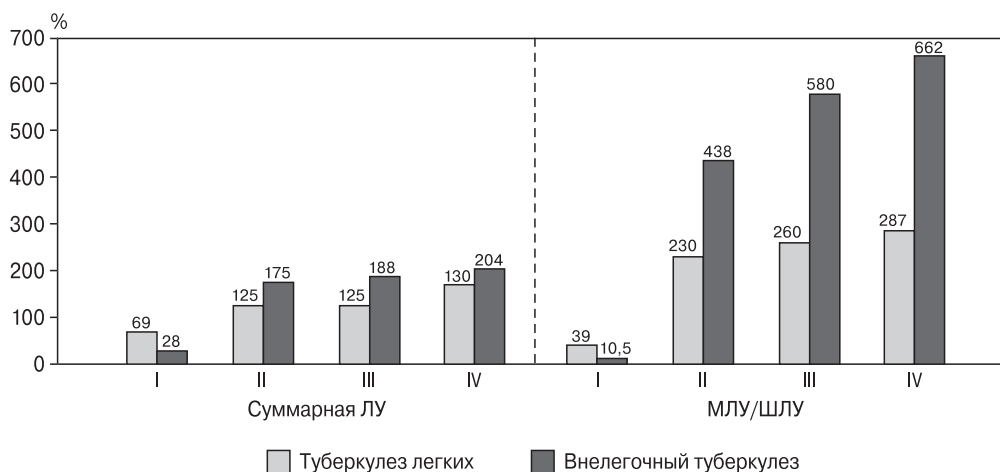


Рисунок 2. Темпы прироста частоты суммарной и множественной, включая ШЛУ, лекарственной устойчивости МБТ во 2–4 периодах при ТЛ и ВТ (в процентах по отношению к 1 периоду)

более вирулентного подтипа B0/W148. Можно полагать, что большое значение имеет также выявленная среди российских штаммов МБТ ранее неизвестная компенсаторная мутация МЛУ, приводящая к повышению вирулентности и контагиозности лекарственно-устойчивых штаммов.

По данным официальной статистики [10], в России за период 2005–2012 гг. частота МЛУ у впервые выявленных больных возросла с 6,7 до 16,3%, а среди контингентов — с 10,5 до 37,5%; причем, по мнению автора, эти показатели нельзя считать достоверными вследствие неполноты бактериологического обследования в ряде регионов и несовершенства расчетов показателей МЛУ. По нашим данным, ситуация еще более тревожная, поскольку уже в 2011 г. МЛУ/ШЛУ у контингентов при ТЛ составила 74,4%, а в 2014 г. — 81,9%.

При ВТ на всех этапах исследования продолжается опережающими темпами рост ЛУ МБТ

(суммарная ЛУ уже достигла показателей, сравнимых с таковой при ТЛ) и еще более ускоренное утяжеление ее структуры за счет прироста МЛУ/ШЛУ штаммов.

Следует отметить, что нарастание ЛУ при внелегочной локализации процесса сопровождается увеличением доли вновь выявленных больных с распространенными и осложненными поражениями. Рост частоты ЛУ-возбудителя также находит отражение в снижении эффективности, в том числе хирургического этапа лечения, с нарастанием послеоперационных осложнений, прогрессирования и выявления рецидивов в данной группе пациентов [11, 19].

Таким образом, ситуацию с лекарственной устойчивостью МБТ при всех локализациях заболевания можно охарактеризовать как чрезвычайно напряженную, что требует дальнейших углубленных исследований, и может, если своевременно не принять соответствующих мер, привести к непредсказуемым последствиям.

Список литературы/References

1. Андреевская С.Н., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е. Особенности экспрессии генов *isl* и *hspX*, индуцируемых при выживании в организме хозяина, у штаммов *M. tuberculosis* кластера W // Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91, № 1. С. 37–41. [Andreevskaya S.N., Chernousova L.N., Smirnova T.G., Larionova E.E. Expression of the *icl* and *hspX* genes induced during survival in the host in *Mycobacterium tuberculosis* W cluster strains. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 1, pp. 37–41. (In Russ.)]
2. Ариэль Б.М., Беллендир Э.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза // Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. Гл. 4. С. 82–87. [Ariel B.M., Bellendir E.N. Patologicheskaya anatomiya i patogenez tuberkuleza [Guidelines on pulmonary and extrapulmonary tuberculosis]. *Rukovodstvo po legochnomu i vnelegochnomu tuberkulezu* [Pathological anatomy and pathogenesis of tuberculosis]. Ed. by Yu.N. Levashov, Yu.M. Repin. *St. Petersburg: ELBI-SPb, 2008. Chapt. 4, pp. 82–87.*]
3. Бурлаков С.В., Олейник В.В., Вишневецкий А.А. Влияние длительности заболевания туберкулезным спондилитом на развитие осложнений // Травматология и ортопедия России. 2013. Т. 1, № 67. С. 61–66. [Burlakov S.V., Oleynik V.V., Vishnevskiy A.A. Influence of duration of tuberculous spondylitis on the development of postoperative complications. *Traumatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2013, vol. 1, no. 67, pp. 61–66. (In Russ.)]
4. Вишневецкий Б.И., Маничева О.А., Яблонский П.К. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis* virulence // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 4. С. 319–330. [Vishnevskiy B.I., Manicheva O.A., Yablonskiy P.K. *Mycobacterium tuberculosis* virulence. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, vol. 4, no. 4, pp. 319–330. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-319-330 (In Russ.)]
5. Вишневецкий Б.И., Маничева О.А., Вишневская Е.Б., Мельникова Н.Н., Оттен Т.Ф. Особенности бактериовыделения и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при внелегочном туберкулезе // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. Т. 83, № 11. С. 18–21. [Vishnevskiy B.I., Manicheva O.A., Vishnevskaya E.B., Melnikova N.N., Otten T.F. The specific features of bacteria excretion and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in extrapulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkikh = Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2006, vol. 83, no. 11, pp. 18–21. (In Russ.)]
6. Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В., Маничева О.А., Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезным спондилитом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013. № 5. С. 20–27. [Vyazovaya A.A., Solovieva N.S., Zhuravlev V.Yu., Mokrousov I.V., Manicheva O.A., Vishnevskiy B.I., Narvskaya O.V. Molecular-genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from patients with tuberculous spondylitis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, no. 5, pp. 20–27. (In Russ.)]
7. Вязовая А.А., Мокроусов И.В., Оттен Т.Ф., Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Псковской области // Туберкулез и болезни легких. 2012. Т. 89, № 6. С. 35–39. [Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Otten T.V., Vishnevskiy B.I., Narvskaya O.V. Molecular-genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the Pskov region. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 6, pp. 35–39. (In Russ.)]
8. Драбкина Р.О. Микробиология туберкулеза. М.: Медгиз, 1963. 255 с. [Drabkina R.O. *Mikrobiologiya tuberkuleza* [Microbiology of tuberculosis]. *Moscow: Medgiz, 1963. 255 p.*]
9. Камаев Е.Ю., Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Камаева Н.Г., Скорняков С.Н. Этиологическая верификация туберкулезных спондилитов в различных фазах активности процесса // Уральский медицинский журнал. 2013. № 2. С. 54–59.

- [Kamaev E.Y., Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Kamaeva N.G., Skornyakov S.N. Etiological verification of tuberculosis spondylitis at various phases of activity. *Ural'skii meditsinskii zhurnal = Ural Medical Journal*, 2013, vol. 2, no. 107, pp. 54–59. (In Russ.)]
10. Капков П.Л. Почему больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью становится больше? // Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91, № 11. С. 11–17. [Kapkov P.L. Why do patients with drug-resistant *Mycobacteria* become more? *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 94, no. 11, pp. 11–17. (In Russ.)]
 11. Картавых А.А., Борисов С.Е., Матвеева М.В., Белиловский Е.М. Туберкулез внелегочных локализаций по данным персональных регистров впервые выявленных больных // Туберкулез и болезни легких. 2009. Т. 86, № 10. С. 17–26. [Kartavykh A.A., Borisov S.Ye., Matveyeva M.V., Belilovsky Ye.M. Extrapulmonary tuberculosis according to the data of personal registries of new tuberculosis cases. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, vol. 86, no. 10, pp. 17–26. (In Russ.)]
 12. Лавров В.Н. Диагностика и лечение больных туберкулезным спондилитом // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2001. Т. 78, № 4. С. 30–32. [Lavrov V.N. Diagnosis and treatment of patients with tuberculous spondylitis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2001, vol. 78, no. 4, pp. 30–32. (In Russ.)]
 13. Маничева О.А., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Барнаулов А.О., Догонадзе М.З., Оттен Т.Ф., Вишневецкий Б.И. Лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность in vitro штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 4. С. 341–348. [Manicheva O.A., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.U., Barnaulov A.O., Dogonadze M.Z., Otten T.F., Vishnevskiy B.I. Drug resistance, viability and virulence in vitro of *Mycobacterium tuberculosis* strains of different genotypes. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 4, pp. 341–348. doi: 10.15789/2220-7619-2011-4-341-348 (In Russ.)]
 14. Мокроусов И.В., Нарвская О.В., Вязовая А.А., Оттен Т.Ф., Вишневецкий Б.И. Геноидентификация эпидемиологически и клинически значимого варианта *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148 // Туберкулез и болезни легких. 2012. Т. 89, № 10. С. 33–36. [Mokrousov I.V., Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A., Otten T.F., Vishnevskiy B.I. Gene identification of the epidemiologically and clinically important *Mycobacterium tuberculosis* Beijing variant B0/W148. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 10, pp. 33–36. (In Russ.)]
 15. Нарвская О.В. Молекулярная микробиология и перспективы контроля инфекционных болезней. СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2007. 27 с. [Narvskaya O.V. Molekulyarnaya mikrobiologiya i perspektivy kontrolya infektsionnykh boleznei [Molecular microbiology and prospects of infectious disease control]. *SPh.: Pasteur Institute*, 2007. 27 p.]
 16. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Кучерявая Д.А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2013. Т. 90, № 12. С. 49–50. [Nechaeva O.B., Skachkova E.I., Kucheryaeva D.A. Monitoring of tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 12, pp. 49–50. (In Russ.)]
 17. Павлов Л.А., Слепцов М.В., Мьярокуанов Т.А. Проблема заболеваемости костно-суставным туберкулезом в Якутии // Туберкулез и болезни легких. 2010. Т. 87, № 7. С. 48–53. [Pavlov L.A., Slepsov M.V., Myarokuanov T.A. Problem of osteoarticular tuberculosis morbidity in Yakutia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, vol. 87, no. 7, pp. 48–53. (In Russ.)]
 18. Прозоров А.А., Даниленко В.Н. Микобактерии туберкулезного комплекса: геномика, молекулярная эпидемиология, пути эволюции // Успехи современной биологии. 2011. Т. 131, № 3. С. 227–243. [Prozorov A.A., Danilenko V.N. *Mycobacterium tuberculosis* complex: genomics, molecular epidemiology, evolutionary path. *Uspekhi sovremennoi biologii = Successes of Modern Biology*, 2011, vol. 131, no. 3, pp. 227–243. (In Russ.)]
 19. Советова Н.А., Васильева Г.Ю., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Баулин И.А. Туберкулезный спондилит у взрослых (клинико-лучевые проявления) // Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91, № 2. С. 10–14. [Sovetova N.A., Vasilyeva G.Yu., Solovyeva N.S., Zhuravlev V.Yu., Baulin I.F. Tuberculous spondylitis in adults (clinical and radiological manifestations). *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 2, pp. 10–14. (In Russ.)]
 20. Умпелева Т.В., Кравченко М.А., Еремеева Н.И., Вязовая А.А., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Уральского региона России // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 1. С. 21–28. [Umpeleva T.V., Kravchenko M.A., Eremeeva N.I., Vyazovaya A.A., Narvskaya O.V. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the Ural region, Russia. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 21–28. doi: 10.15789/2220-7619-2013-1-21-28 (In Russ.)]
 21. Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Земскова З.С., Ларионова Е.Е. Биологические свойства штаммов *M. tuberculosis* кластера W // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. Т. 85, № 10. С. 45–50. [Chernousova L.N., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Zemskova Z.S., Larionova E.E. Biological properties of *M. tuberculosis* strains cluster W. *Problemy tuberkuleza i bolezni legkih = Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2008, no. 10, pp. 45–50. (In Russ.)]
 22. Bifani P., Mathema B., Kurepina N., Kreiswirth B.N. Global dissemination of the *M. tuberculosis* W/Beijing family strains. *Trends Microbiol.*, 2002, vol. 10, no. 1, pp. 45–52.
 23. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., Harris S.R., Ignatyeva O., Kontsevaya I., Corander J., Bryant J., Parkhill J., Nejentsev S., Horstmann R.D., Brown T., Drobniewski F. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet.*, 2014, vol. 46, no. 3, pp. 279–286. doi: 10.1038/ng.2878
 24. Cohen T., Becerra M.C., Murray M.B. Isoniazid resistance and the future of drug-resistant tuberculosis. *Microb. Drug Resist.*, 2004, vol. 10, no. 4, pp. 280–285. doi: 10.1089/mdr.2004.10.280
 25. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000–2004. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2006, vol. 55, no. 11, pp. 301–305.
 26. Glynn J.R., Whiteley J., Bifani P.J., Kremer K., Van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, vol. 8, no. 8, pp. 843–849. doi: 10.3201/eid0808.020002
 27. 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. doi: 0095-1137/97/\$04.0010

28. Kong Y., Cave M.D., Zhang L., Foxman B., Marrs C.F., Bates J.H., Yang Z.H. Association between Mycobacterium tuberculosis Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis: insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of M. tuberculosis clinical isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, vol. 45, no. 2, pp. 409–414. doi: 10.1128/JCM.01459-06
29. Lai C.C., Liu W.L., Tan C.K., Huang Y.C., Chung K.P., Lee M.R., Hsueh P.R. Differences in drug resistance profiles of Mycobacterium tuberculosis isolates causing pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in a medical centre in Taiwan, 2000–2010. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2011, vol. 38, no. 2, pp. 125–129. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.03.016
30. Lasunskaja E., Ribeiro S.C., Manicheva O., Gomes L.L., Suffys, P.N., Mokrousov I., Ferrazoli L., Andrade M.R., Kritski A., Otten T., Kipnis T.L., Da Silva W.D., Vishnevsky B., Oliveira M.M., Gomes H.M., Baptista I.F., Narvskaya O. Emerging multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence. *Microbes Infect.*, 2010, vol. 12, no. 6, pp. 467–475. doi: 10.1016/j.micinf.2010.02.008
31. Maurya A.K., Kant S., Nag V.L., Kushwaha R.A., Kumar M., Dhole T.N. Comparative evaluation of IS6110 PCR via conventional methods in rapid diagnosis of new and previously treated cases of extrapulmonary tuberculosis *Tuberk. Toraks*, 2011, vol. 59, no. 3, pp. 213–220. doi: 10.5578/tt.2680
32. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., Zhuravlev V., Pavlova E., Tarashkevich L., Krishevich V., Vishnevsky B., Narvskaya O. Mycobacterium tuberculosis population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7, e:41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318
33. Parwati I., Van Crevel R., Van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains. *Lancet Infect. Dis.*, 2010, vol. 10, no. 2, pp. 103–111. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70330-5
34. Pawar U.M., Kundnani V., Agashe V., Nene A. Multidrug-resistant tuberculosis of the spine — is it the beginning of the end? A study of twenty-five culture proven multidrug-resistant tuberculosis spine patients. *Spine*, 2009, vol. 34, no. 22, pp. 806–810. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181af7797
35. Sankar M.M., Singh J., Diana S.C., Singh S. Molecular characterization of Mycobacterium tuberculosis isolates from North Indian patients with extrapulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, 2013, vol. 93, no. 1, pp. 75–83. doi: 10.1016/j.tube.2012.10.005
36. Suarez-Garcia I., Noguerado A. Drug treatment of multidrug-resistant osteoarticular tuberculosis: a systematic literature review. *Int. J. Inf. Dis.*, 2012, vol. 16, no. 11, pp. 774–778. doi: 10.1016/j.ijid.2012.07.011
37. Van Embden J.D., Cave M.D., Crawford J.T., Dale J.W., Eisenach K.D., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T.M. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, no. 2, pp. 406–409.
38. Yablonskii P.K., Vigel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 4, pp. 372–376. doi: 10.1164/rccm.201305-0926OE

Авторы:

Яблонский П.К., д.м.н., профессор, декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; директор НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

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

Соловьева Н.С., зав. бактериологической лабораторией НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

Маничева О.А., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории этиологической диагностики НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

Догондзе М.З., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории этиологической диагностики НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

Мельникова Н.Н., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории этиологической диагностики НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

Журавлев В.Ю., к.м.н., зав. отделом лабораторной диагностики НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Yablonskii P.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Dean of the Medicine Faculty, St. Petersburg State University; Director of the Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

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

Solovyeva N.S., Head of the Bacteriological Laboratory, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

Manicheva O.A., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of the Etiological Diagnostics, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

Dogonadze M.Z., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of the Etiological Diagnostics, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

Melnikova N.N., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of the Etiological Diagnostics, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

Zhuravlev V.Yu., PhD (Medicine), Head of the Department of Laboratory Diagnostics, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation.