



Мониторинг мутаций, ассоциированных с устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

П.И. ЕЛИСЕЕВ^{1,2}, В.В. ЗОРИНА², Т.А. ГАНДЖАЛЯН², А.Л. БАЙРАКОВА¹, Г.А. БАЛАНЦЕВ³,
А.О. МАРЬЯНДЫШЕВ^{2,4}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

² ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, РФ

³ ГБУЗ АО «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Архангельск, РФ

⁴ ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», Архангельск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить виды и распространенность мутаций ДНК МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, фторхинолонам и инъекционным препаратам у больных МЛУ ТБ в Архангельской области.

Материалы и методы. В Архангельской области всем больным для тестирования лекарственной чувствительности выполнялись МГМ и фенотипические методы. В 2010–2017 гг. в Архангельской области было зарегистрировано 1064 случая первого эпизода МЛУ ТБ. Всего за указанный период было зарегистрировано 1340 случаев МЛУ ТБ, в том числе 276 случаев с повторным эпизодом МЛУ. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину (ген *rpoB*) и изониазиду (гены *inhA*, *katG*), выявляли методом GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience); мутации, ассоциированные с устойчивостью к фторхинолонам (ген *gyrA*), инъекционным препаратам (ген *rrs*) и этамбутолу (ген *embB*), выявляли методом GenoType MTBDRsl (Hain Lifescience) в соответствии с рекомендациями производителя.

Результаты. За 2010–2017 гг. среди 1064 пациентов с впервые выявленным МЛУ ТБ мутации МБТ, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину и изониазиду одновременно, были обнаружены в 922/1064 (87%) случаях, дополнительно у 2/1064 человек были обнаружены мутации только к изониазиду. Метод GenoType MTBDRsl был выполнен у 1196/1340 (89%) пациентов с МЛУ ТБ. Преобладающей мутацией в гене *rpoB* была мутация S531L (86,6%), второй и третьей по частоте были мутации D516V (5,3%) и L511P (2,6 %) соответственно. Реже остальных встречались мутации в кодоне 526. Во всех случаях МЛУ ТБ были обнаружены мутации в гене *katG*, которые в 85 (9,2%) случаях сочетались с мутациями в гене *inhA*. Только в двух случаях присутствовали изолированные мутации в гене *inhA*. Преобладающей мутацией среди изолятов МБТ, ассоциированной с устойчивостью к изониазиду, была в гене *katG* S315T1 (98,8%), в гене *inhA* – С15Т. В нашем исследовании мутации в гене *gyrA* присутствовали в 13,6% (163/1196; ДИ 95% 11,7–15,7%) случаев, в гене *embB* – в 49,7% (594/1196; ДИ 95% 46,8–52,5%), в гене *rrs* – в 7,1% (85/1196; ДИ 95% 5,7–8,7%). Среди всех исследованных изолятов с устойчивостью к фторхинолонам наиболее часто в гене *gyrA* встречалась мутация D94G (79/163; 48,5%), включая случаи без выпадения «дикого типа». В 19% случаев присутствовала мутация A90V. Мутация S91P выявлена у 11,7% изолятов. Мутации D94N и D94A встречались в 9,2% и 7,4% случаях соответственно. В 3 случаях одновременно присутствовали две мутации. У всех изолятов в нашем исследовании в гене *rrs* были обнаружены мутации, ассоциированные с высоким уровнем устойчивости к инъекционным препаратам (A1401G и G1484T). В гене *rrs* чаще других встречалась мутация *rrs* A1401G (81/85; 95,3%), включая случаи одновременного выявления «мутантных проб» и проб «дикого типа». В 4,7% случаях обнаруживалась мутация G1484T. В Архангельской области в 81,5% (95% ДИ 78,1–84,5%) случаев мутаций в гене *embB* были мутации M306V, в 18,5% (95% ДИ 15,5–21,9%) – M306I.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии, лекарственная устойчивость, мутации ДНК.

Для цитирования: Елисеев П.И., Байракова А.Л., Ганджальян Т.А., Зорина В.В., Баланцев Г.А., Марьяндышев А.О. Мониторинг мутаций, ассоциированных с устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам // Туберкулез и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 45–53. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-45-53>

Monitoring of Mutations Associated with Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

P.I. ELISEEV^{1,2}, V.V. ZORINA², T.A. GANDZHALYAN², A.L. BAYRAKOVA¹, G.A. BALANTSEV³,
A.O. MARYANDYSHEV^{2,4}

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Northern State Medical University, Russian Ministry of Health, Arkhangelsk, Russia

³ Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

⁴ Northern (Arctic) Federal University, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the types and prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA mutations associated with resistance to rifampicin, isoniazid, ethambutol, fluoroquinolones and injectable drugs in MDR TB patients in Arkhangelsk Oblast.

Subjects and Methods. In Arkhangelsk Oblast, all patients underwent examination by molecular genetic testing and phenotypic methods for drug susceptibility. In 2010–2017 in Arkhangelsk Oblast, 1064 new MDR TB cases were registered. A total of 1340 cases of MDR TB were registered during this period, including 276 cases with recurrent MDR. Mutations associated with resistance to rifampicin (*rpoB* gene) and isoniazid (*inhA*, *katG* genes) were identified by GenoType MTBDR^{plus} (Hain Lifescience); mutations associated with resistance to fluoroquinolones (*gyrA* gene), injectable drugs (*rrs* gene) and ethambutol (*embB* gene) were identified using GenoType MTBDR^{sl} (Hain Lifescience) in accordance with the manufacturer's recommendations.

Results. In 2010–2017 among 1064 new MDR TB cases, *Mycobacterium tuberculosis* mutations associated with simultaneous resistance to rifampicin and isoniazid were detected in 922/1064 (87%) cases; mutations associated with monoresistance to isoniazid were found in 2/1064 people. 1196/1340 (89%) MDR TB cases underwent examination with GenoType MTBDR^{sl}. The predominant mutation in the *rpoB* gene was the S531L mutation (86.6%), the second and third most frequent mutations were D516V (5.3%) and L511P (2.6%), respectively. Mutations in codon 526 were less frequent than the others. In all MDR TB cases, mutations in the *katG* gene were detected, which were combined with mutations in the *inhA* gene in 85 (9.2%) cases. Only two cases had isolated mutations in the *inhA* gene. The predominant mutation among *M. tuberculosis* isolates associated with resistance to isoniazid was S315T1 (98.8%) in the *katG* gene, and C15T in the *inhA* gene. According to the results of our study, mutations in the *gyrA* gene were present in 13.6% (163/1196; 95% CI 11.7–15.7%) of cases, in the *embB* gene – in 49.7% (594/1196; 95% CI 46.8–52.5%), in the *rrs* gene – in 7.1% (85/1196; CI 95% 5.7–8.7%). Among all studied isolates with resistance to fluoroquinolones, the most common mutation in the *gyrA* gene was D94G (79/163; 48.5%), including cases without wild-type dropout. The A90V mutation was present in 19% of cases. The S91P mutation was detected in 11.7% of isolates. The D94N and D94A mutations occurred in 9.2% and 7.4% of cases, respectively. In 3 cases, two mutations were present simultaneously. All isolates in our study had mutations in the *rrs* gene associated with high levels of resistance to injectable drugs (A1401G and G1484T). In the *rrs* gene, the *rrs* A1401G mutation was most common (81/85; 95.3%), including cases of simultaneous detection of “mutant samples” and “wild type” samples. In 4.7% of cases, the G1484T mutation was detected. In Arkhangelsk Oblast, 81.5% (95% CI 78.1% to 84.5%) of mutations in the *embB* gene were M306V mutations and 18.5% (95% CI 15.5% to 21.9%) were M306I mutations.

Key words: tuberculosis, mycobacteria, drug resistance, DNA mutations.

For citation: Eliseev P.I., Bayrakova A.L., Gandzhalyan T.A., Zorina V.V., Balantsev G.A., Maryandyshev A.O. Monitoring of mutations associated with drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 45–53. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-45-53>

Для корреспонденции:
Елисеев Платон Иванович
E-mail: peditrics@yandex.ru

Correspondence:
Platon I. Eliseev
Email: peditrics@yandex.ru

Введение

Согласно данным ВОЗ, в Российской Федерации в 2022 г. туберкулезом (ТБ) заболели 56 тыс. человек, заболеваемость составила 39 на 100 тыс. человек [19]. В Российской Федерации число больных с множественной лекарственной устойчивостью возбу

дителя (МЛУ) ТБ снизилось с 50 тыс. в 2015 до 31 тыс. в 2022 г., что составило 7,5% от общего числа больных ТБ с МЛУ в мире в 2022 г. МЛУ ТБ в Российской Федерации в 2022 г. среди новых случаев составил 37%, среди ранее получавших лечение – 68%.

В настоящее время устойчивость *M. tuberculosis* (МБТ) к основным противотуберкулезным препа-

ратам первого ряда (ПТП), таким как рифампицин и изониазид, можно определять молекулярно-генетическими методами (МГМ) [11]. МГМ позволяют выявить мутации в генах МБТ, ассоциированные с лекарственной устойчивостью [2, 10]. Поиск мутаций МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, остается важным и сложным вопросом фтизиатрии [16]. При этом, по данным исследователей, уровень устойчивости к определенному препарату, т.е. значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК), может отличаться у МБТ с разными мутациями, ассоциированными с устойчивостью к данному препарату, а наличие мутации может сопровождаться или не сопровождаться лекарственной устойчивостью, определяемой фенотипическими методами [6]. Различные исследования, в том числе проведенное The CRyPTIC Consortium, выявили большое количество мутаций с различными уровнями МИК ПТП, включая рифампицин [15]. Критические концентрации ПТП для фенотипических методов тестирования лекарственной чувствительности МБТ регулярно пересматриваются. Так, например, была изменена МИК для рифампицина при тестировании методом Bactec MGIT с 1 мг/л до 0,5 мг/л для уменьшения числа расхождений результатов МГМ и фенотипических тестов [20]. В 2021 г. ВОЗ был опубликован каталог мутаций МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью [18], второе издание вышло в 2023 г. [17]. В данных публикациях представлена информация о мутациях ДНК МБТ и ассоциированных с ними уровнях МИК, и, соответственно, определены уровни лекарственной устойчивости в зависимости от мутаций. Таким образом, представляет интерес регистрация и учет результатов МГМ не только в формате наличия или отсутствия мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ПТП, но и регистрация вида выявленных мутаций.

Цель исследования

Определить виды и распространенность мутаций ДНК МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, фторхинолонам и инъекционным препаратам в Архангельской области у больных МЛУ ТБ.

Материалы и методы

В Архангельской области всем больным для тестирования лекарственной чувствительности выполнялись МГМ и фенотипические методы. В 2010–2017 гг. в области было зарегистрировано 1064 случая первого эпизода МЛУ ТБ. Всего за указанный период было зарегистрировано 1340 случаев МЛУ ТБ, в том числе 276 случаев с повторным эпизодом МЛУ. Для выявления мутаций,

ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, в исследование были включены пациенты с впервые выявленным МЛУ ТБ. Для анализа мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, инъекционным препаратам и этамбутолу, в исследование были включены все случаи МЛУ ТБ.

Мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину (ген *rpoB*) и изониазиду (гены *inhA*, *katG*), выявляли методом Genotype MTBDRplus (Hain Lifescience); мутации, ассоциированные с устойчивостью к фторхинолонам (ген *gyrA*), инъекционным препаратам (ген *rrs*) и этамбутолу (ген *embB*), выявляли методом GenoType MTBDRsl (Hain Lifescience) согласно инструкциям производителя. Данные методы используют ДНК-стрипы с зондами, которые соответствуют пробам «дикого типа» (wild types) и «мутантным» пробам для выявления мутаций ДНК МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью. Пробы «дикого типа» охватывают участки устойчивости исследуемых генов, а «мутантные» пробы определяют вид мутаций. При наличии лекарственной устойчивости МБТ на ДНК-стрипе отсутствовал сигнал хотя бы в одной пробе «дикого типа» и присутствовал сигнал «мутантной» пробы, что позволяло определить вид мутации согласно инструкции. При этом в некоторых случаях отмечалось одновременное отсутствие сигнала в пробах «дикого типа» и в «мутантных» пробах, что также указывало на устойчивость к соответствующему ПТП, однако у отдельных МБТ это не позволяло определить вид мутации. В редких случаях регистрировалось одновременное присутствие проб «дикого» типа и «мутантных» проб, что могло быть объяснено в том числе одновременным присутствием как устойчивых, так и чувствительных МБТ.

Результаты

За 2010–2017 гг. среди 1064 пациентов с впервые выявленным МЛУ ТБ мутации МБТ, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину и изониазиду одновременно, были обнаружены в 922/1064 (87%) случаях, дополнительно у 2/1064 пациентов были обнаружены мутации МБТ только к изониазиду. В остальных случаях были выполнены фенотипические методы или МЛУ ТБ был зарегистрирован клинически при отсутствии результатов ТЛЧ. Всего за указанный период было зарегистрировано 1340 случаев МЛУ ТБ, в том числе с повторным эпизодом МЛУ у 276 пациентов. Метод GenoType MTBDRsl был выполнен у 1196/1340 (89%) пациентов с МЛУ ТБ.

Выявленные мутации в гене *rpoB* МБТ, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, представлены в табл. 1. Преобладающей мутацией в данном гене была мутация S531L (86,6%; 95% ДИ 84,2% – 88,7%), реже остальных встречались мута-

Таблица 1. Мутации в гене *rpoB* МБТ среди случаев МЛУ ТБ

Table 1. Mutations in the rpoB gene of Mycobacterium tuberculosis among MDR TB cases

Мутация	Годы								Итого	% среди случаев МЛУ	95% ДИ (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017			
Выполнено исследований	152	140	132	117	100	108	106	67	922		
S531L	137	115	118	101	91	92	83	61	798	86,6%	84,2–88,7
D516V	10	12	3	6	3	4	9	2	49	5,3%	3,9–6,9
L511P	2	6	0	3	3	6	4	0	24	2,6%	1,7–3,9
S531Q/S531W/L533P*	0	1	4	2	0	3	2	0	12	1,3%	0,7–2,2
D516Y/del515*	0	1	3	0	2	3	2	0	11	1,2%	0,6–2,1
H526*	0	3	1	1	0	0	0	4	9	1,0%	0,5–1,8
H526Y	1	1	0	1	0	0	2	0	5	0,5%	0,2–1,3
Отсутствует WT3*	0	0	2	1	0	0	2	0	5	0,5%	0,2–1,3
H526D	1	0	1	1	1	0	0	0	4	0,4%	0,1–1,1
Отсутствуют пробы WT2, WT3 и WT4*	0	1	0	0	0	0	2	0	3	0,3%	0,1–0,9
Q513L/Q513P/del514-516*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0,1%	0–0,6
Отсутствуют пробы WT2 и WT7*	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0,1%	-0,6

* Вид мутаций не определен согласно инструкции производителя (одновременно отсутствовали сигналы «дикого типа» и «мутантных» проб)

* Mutation type not determined according to manufacturer's instructions (wild-type and mutant samples were missing signals simultaneously)

Таблица 2. Мутации в генах *katG* и *inhA* МБТ среди случаев МЛУ ТБ

Table 2. Mutations in the katG and inhA gene of Mycobacterium tuberculosis among MDR TB cases

Ген	Мутация	Годы								Итого	%	95% ДИ (%)
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017			
	Выполнено исследований	152	142	132	117	100	108	106	67	924		
<i>katG</i>	S315T1	152	140	131	117	100	108	106	66	920	99,6%	98,9–99,9
	S315T2	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0,2%	0,03–0,8
<i>inhA</i>	C15T	13	17	5	9	10	12	13	3	82	8,9%	7,1–10,9
	T8C	1	1	0	0	0	0	1	0	3	0,3%	0,1–0,9
	T8A	0	1	0	0	1	0	0	0	2	0,2%	0,03–0,8

Таблица 3. Мутации в гене *GyrA* МБТ среди случаев МЛУ ТБ

Table 3. Mutations in the GyrA gene of Mycobacterium tuberculosis among MDR TB cases

Сведения о мутациях	Годы								Итого	1196	95% ДИ (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017			
Нет мутаций	157	152	139	132	119	121	120	66	1006/1196	84,1%	81,9–86,1
Мутации	20	21	20	27	20	28	17	10	163/1196	13,6%	11,7–15,7
D94G	8	8	10	15	6	9	10	2	68/163	41,7%	34,1–49,7
A90V	5	6	5	3	3	4	3	2	31/163	19,0%	13,3–25,9
S91P	2	4	1	0	3	3	3	3	19/163	11,7%	7,2–17,6
D94N	1	0	3	5	4	2	0	0	15/163	9,2%	5,2–14,7
D94A	2	2	0	2		4	0	2	12/163	7,4%	3,9–12,5
D94G*	0	0	0	2	4	3	1	0	10/163	6,1%	2,9–10,9
92-97**	1	0	1	0		3	0	0	5/163	3,1%	1–7
A90V+D94N	1	1	0	0	0	0	0	0	2/163	1,2%	0,2–4,4
D94N+D94G	0	0	0	0	0	0	0	1	1/163	0,6%	0–3,4
Результат не оценить из-за слабых сигналов ДНК-стрипов	5	7	3	1	3	4	2	2	27/1196	2,3%	1,5–3,3

* Одновременное присутствие проб «дикого» типа и «мутантных» проб

** Вид мутаций не определен согласно инструкции производителя (одновременно отсутствовали сигналы «дикого типа» и «мутантных» проб)

* Simultaneous presence of wild-type and mutant samples

** Mutation type not determined according to manufacturer's instructions (wild-type and mutant samples were missing signals simultaneously)

Таблица 4. Мутации гена *rrs* МБТ среди случаев МЛУ ТБ

*Table 4. Mutations the *rrs* gene of *Mycobacterium tuberculosis* among MDR TB cases*

Сведения о мутациях	Годы								Итого		95% ДИ (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	абс.	%	
Нет мутаций	157	153	143	147	128	136	126	72	1062/1196	88,8%	86,9–90,5
Мутации	9	15	16	10	10	12	9	4	85/1196	7,1%	5,7–8,7
A1401G	7	12	16	9	8	11	9	2	74/85	87,1%	78–93,4
A1401G*	1	1	0	1	1	1	0	2	7/85	8,2%	3,4–16,2
G1484T	1	2	0	0	1	0	0	0	4/85	4,7%	1,3–11,6
Результат не оценить из-за слабых сигналов ДНК-стрипов	16	12	3	3	4	5	4	2	49/1196	4,1%	3,1–5,4

* Одновременное присутствие проб «дикого» типа и «мутантных» проб

*Simultaneous presence of wild-type and mutant samples

Таблица 5. Мутации в гене *embB* МБТ среди случаев МЛУ ТБ

*Table 5. Mutations in the *embB* gene of *Mycobacterium tuberculosis* among MDR TB cases*

Сведения о мутациях	Годы								Итого		95% ДИ (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	абс.	%	
Нет мутаций	74	79	74	73	71	71	74	40	556/1196	46,5%	43,6–49,4
Мутации	97	90	84	81	67	76	62	37	594/1196	49,7%	46,8–52,5
M306V	73	67	71	67	55	65	48	30	476/594	80,1%	76,7–83,3
M306I ¹	18	20	8	13	10	8	13	2	92/594	15,5%	12,7–18,7
M306I ²	6	2	2	1	1	2	0	4	18/594	3,0%	1,8–4,8
M306V*	0	1	3	0	1	1	1	1	8/594	1,4%	0,5–2,6
Результат не оценить из-за слабых сигналов ДНК-стрипов	11	11	4	6	4	6	3	1	46/1196	3,8%	2,8–5,1

* Одновременное присутствие проб «дикого» типа и «мутантных» проб

¹ Замена основания ATG→ATA

² Замена основания ATG→ATC/ATT

*Simultaneous presence of wild-type and mutant samples

¹ Base change ATG→ATA

² Base change ATG→ATC/ATT

ции в кодоне 526 (1,9%; 95% ДИ 1,2–3,1%), а также неопределенные мутации, когда одновременно отсутствовали сигналы «дикого типа» и «мутантных» проб.

Мутации МБТ, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду, представлены в табл. 2. Во всех случаях МЛУ ТБ были обнаружены мутации в гене *katG*, которые в 85 (9,2%; 95% ДИ 7,4–11,3%) случаях сочетались с мутациями в гене *inhA*. Только в двух случаях присутствовали изолированные мутации в гене *inhA*.

Преобладающей мутацией среди изолятов МБТ, ассоциированной с устойчивостью к изониазиду, была S315T1 в гене *katG* (99,6%; 95% ДИ 98,9–99,9%), в гене *inhA* – C15T (8,9%; 95% ДИ 7,1–10,9%). Среди всех исследованных изолятов с устойчивостью к фторхинолонам наиболее часто в гене *gyrA* встречалась мутация D94G (79/163; 48,5%, 95% ДИ 40,6–56,4%), включая случаи одновременного при-

сутствия проб «дикого» типа и «мутантных» проб (табл. 3). В 19% случаев присутствовала мутация A90V. Мутация S91P выявлена у 19/163 (11,7%; 95% ДИ 7,2–17,6%) изолятов. Мутации D94N и D94A встречались в 15/163 случаев (9,2%; 95% ДИ 5,2–14,7%) и 7,4% (95% ДИ 3,9–12,5%) случаях соответственно. В 3 случаях одновременно присутствовали две мутации.

В гене *rrs* чаще других встречалась мутация A1401G (81/85; 95,3%; 95% ДИ 88,4–98,7%). В 4/85 (4,7%; 95% ДИ 1,3–11,6%) случаях обнаруживалась мутация G1484T (табл. 4).

Среди всех мутаций в гене *embB*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к этамбутолу, преобладающей была мутация M306V, встречавшаяся в 484/594 случаях (81,5%; 95% ДИ 78,1–84,5%) (табл. 5). В 110/594 (18,5%; 95% ДИ 15,5–21,9%) случаях присутствовала мутация M306I.

Обсуждение

Известно, что уровень устойчивости МБТ к ПТП может варьировать в зависимости от вида мутаций в ДНК МБТ [15, 17, 20]. Он может быть низким, умеренным и высоким при возрастании МИК [8]. В свою очередь, наличие мутаций, ассоциированных с низким уровнем МИК, может приводить к расхождению результатов МГМ и фенотипических ТЛЧ. Для некоторых ПТП (изониазид, моксифлоксацин) существует возможность применения в повышенных дозировках при наличии данных мутаций [12].

Мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, чаще всего располагаются в так называемом «регионе, определяющим устойчивость к рифампицину» (rifampicin resistance determining region, RRDR), при этом не исключается клиническая значимость мутаций, находящихся за пределами данного региона, а также в других генах (*rpoA*, *rpoC*, *rpoZ*, *Rv2752c*) [15, 17]. Некоторые мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к рифампицину, не включены в используемые тест системы [5], что может приводить к распространению ТБ с лекарственной устойчивостью [13]. ВОЗ выделены мутации в гене *rpoB* с пограничными значениями МИК (L430P (L511P), D435Y (D516Y), H445L (H526L), H445N (H526N), L452P (L533P), H445S (H526S), I491F (I572F) – нумерация по H37Rv и *E. coli*), при наличии которых отмечаются низкие уровни МИК [17, 20]. При обнаружении других мутаций, например, S531L и D516V, МИК рифампицина при которых может быть 10 мг/л и более, уровень лекарственной резистентности считается высоким. По данным литературы, самой распространенной мутацией гена *rpoB* является S531L [15]. Нумерация кодонов гена *rpoB* в документах ВОЗ отличается от нумерации, которая используется во многих тест-системах выявления мутаций (например, Genotype MTBDRplus, Амплитуб МЛУ-РВ). Для обозначения кодонов гена *rpoB* используется нумерация кодонов по штамму *M. tuberculosis* H37Rv, в отличие от часто используемой нумерации по *E. coli* [7]. Как правило, для большинства кодонов *rpoB* в двух системах разница составляет 81 пар-оснований, например, кодон 531 в системе нумерации по *E. coli* соответствует кодону 450 в системе нумерации по штамму *M. tuberculosis* H37Rv. Мы в настоящей публикации приводим нумерацию кодонов по *E. coli*.

В нашем исследовании в гене *rpoB* преобладала мутация МБТ S531L (86,6%; 95% ДИ 84,2–88,7%), что соответствует данным из других регионов России [3, 4]. Второй и третьей по частоте были мутации D516V (5,3%; 95% ДИ 3,9–6,9%) и L511P (2,6%; 95% ДИ 1,7–3,9%) соответственно. Необходимо отдельно выделить случаи обнаружения мутации L511P, которая характеризуется низким

уровнем устойчивости к рифампицину. По данным различных исследований, МИК при данной мутации может быть ниже критической концентрации в системе Bactec MGIT даже с учетом снижения концентрации до 0,5 мг/л, что может приводить к различиям в результатах МГМ и фенотипического метода [20].

Мутации, ассоциированные с возможной устойчивостью к изониазиду, возникают в генах *katG*, *fabG1-inhA*, *inhA*, *oxyR-ahpC*, *ahpC*, *kasA*, *ndh*, *nat*, *mshA* и *fabG*, при этом чаще всего выявляют мутации в генах *katG* и *inhA* [20]. По данным ВОЗ, все мутации гена *katG* в положении S315, среди которых чаще всего встречается мутация S315T, ассоциированы с высоким уровнем устойчивости к изониазиду, при этом МИК варьирует от 3 до 10 мг/л, [15].

В Архангельской области в гене *katG* в подавляющем большинстве случаев встречалась мутация S315T1 (99,6%; 95% ДИ 98,9–99,9%), что соответствует общероссийским показателям [3, 4]. У 9,4% (95% ДИ 7,6–11,5%) МБТ с устойчивостью к изониазиду в Архангельской области выявлены мутации в гене *inhA*, однако данная мутация в большинстве случаев сочеталась с мутациями в гене *katG*, что повышает уровень устойчивости к изониазиду [20], а также может быть дополнительным маркером устойчивости к этионамиду [14]. Среди всех больных с МЛУ ТБ в нашем исследовании мутации в гене *gyrA* присутствовали в 13,6% (163/1196; ДИ 95% 11,7–15,7%) случаев, в гене *embB* – в 49,7% (594/1196; ДИ 95% 46,8–52,5%), в гене *rrs* – в 7,1% (85/1196; ДИ 95% 5,7–8,7%). По данным ВОЗ, мутации в гене *gyrA* G88C, D94N, D94G, D94H и D94Y ассоциированы с высоким уровнем устойчивости к фторхинолонам, при этом все остальные мутации ассоциированы с низким уровнем лекарственной устойчивости к этой группе препаратов [17].

Среди всех исследованных МБТ с мутациями в гене *gyrA* в Архангельской области в 58,9% (95% ДИ 50,9–66,5%) случаев встречались МБТ с мутациями, ассоциированными с высоким уровнем устойчивости (D94G и D94N). В 38% (95% ДИ 30,6–45,9%) отмечались мутации A90V, S91P и D94A, ассоциированные с низким уровнем устойчивости к фторхинолонам. В 3,1% (95% ДИ 1–7%) случаев одновременно отсутствовали сигналы «дикого типа» и «мутантных» проб в гене *gyrA*, что не позволило определить вид мутации.

Мутации в генах *rrs* и *eis* встречаются у МБТ, устойчивых к инъекционным ПТП. При определении устойчивости к инъекционным ПТП мутации гена *rrs* A1401G, G1484T и C1402T характеризуются высоким уровнем лекарственной устойчивости к канамицину и капреомицину, при этом C1402T характеризуется низким уровнем устойчивости к амикацину [16].

У всех МБТ в нашем исследовании в гене *rps* были обнаружены мутации, ассоциированные с высоким уровнем устойчивости к инъекционным ПТП (A1401G и G1484T). Мутация, ассоциированная с низким уровнем устойчивости к амикацину, при сохраненном высоком уровне к канамицину и капреомицину (C1402T), которая может быть выявлена использованной тест-системой, не была обнаружена. В Архангельской области не исключается присутствие МБТ с мутациями в гене *eis*, данный ген был в дальнейшем добавлен в обновленный вариант тест-системы GenoType MTBDRsl [9]. В каталоге ВОЗ приводятся 13 мутаций в гене *embB*, ассоциированных с устойчивостью к этамбутолу, однако чувствительность и специфичность определения лекарственной чувствительности относительно низкая. В связи с этим этамбутол был в дальнейшем исключен из тест-системы GenoType MTBDRsl [9]. В Архангельской области в 81,5% (95% ДИ 78,1–84,5%) случаев в гене *embB* были мутации M306V, в 18,5% (95% ДИ 15,5–21,9%) – M306I. Данные мутации чаще всего встречаются при фенотипической устойчивости к этамбутолу [1, 17].

В Архангельской области большинство выявленных мутаций ДНК МБТ ассоциированы с высоким уровнем лекарственной устойчивости, однако встречались мутации с низким уровнем устойчивости, например, к рифампицину и фторхинолонам. Представляет интерес оценка возможности использования ПТП в высоких дозировках при наличии мутаций, ассоциированных с различными уровнями лекарственной устойчивости. Мониторинг различных видов мутаций ДНК МБТ необходим для правильной интерпретации результатов тестирования лекарственной чувствительности молекулярно-генетическими и фенотипическими методами. Дополнительно спектр мутаций МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, может отличаться в зависимости от территории циркуляции МБТ, поэтому, несмотря на наличие каталога ВОЗ, изучение региональных особенностей мутационного профиля МБТ и его связь с фенотипической устойчивостью имеет важное эпидемиологическое и клиническое значение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляпкина Ю.С., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Алексеев Я.И., Черноусова Л.Н., Владимирский М.А. Изучение спектра и частоты встречаемости мутаций гена *embB* микобактерий туберкулезного комплекса, ассоциируемых с устойчивостью к этамбутолу, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 27-35. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-27-35>
2. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., Ваниев Э.В., Баласанянц Г.С., Васильева И.А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 54-61. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>
3. Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В., Оттен Т.Ф., Павлова Е.П., Кришевич В.В. и др. Характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Псковской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – №. 6. – С. 27-31.
4. Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н. Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами // Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. – 2023. – Т. 25. – №. 4. – С. 421-427.
5. Мазурина Е.А., Умпелева Т.В., Голубева Л.А., Лавренчук Л.С., Вахрушева Д.В., Васильева И.А. Генетические детерминанты устойчивости МБТ к рифампицину, не включенные в состав отечественных молекулярно-генетических тест-систем // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 69-77. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-69-77>
6. Abubakar I., Zignol M., Falzon D., et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership // Lancet Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13, № 6. – P. 529-535.
7. Andre E., Goeminne L., Cabibbe A., Beckert P., Kabamba Mukadi B., et al. Consensus numbering system for the rifampicin resistance-associated *rpoB* gene mutations in pathogenic mycobacteria // Clinical Microbiology and Infection. – 2017. – Vol. 23, №. 3. – P. 167-172.

REFERENCES

1. Alyapkina Yu.S., Larionova E.E., Smirnova T.G., Alekseev Ya.I., Chernousova L.N., Vladimirovskiy M.A. Investigation of ranges and frequency of mutations in the *embB* gene in *Mycobacterium tuberculosis* associated with resistance to ethambutol using real time polymerase chain reaction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 27-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-27-35>
2. Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasanyants G.S., Vasilyeva I.A. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 54-61. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>
3. Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Mokrousov I.V., Otten T.F., Pavlova E.P., Krishevich V.V. et al. Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Pskov Region. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2011, no. 6, pp. 27-31. (In Russ.)
4. Lavrenchuk L.S., Minogina T.V., Vakhrusheva D.V., Skorniyakov S.N. Antimicrobial resistance of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from patients with tuberculous spondylitis. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2023, vol. 25, no. 4, pp. 421-427. (In Russ.)
5. Mazurina E.A., Umpeleva T.V., Golubeva L.A., Lavrenchuk L.S., Vakhrusheva D.V., Vasilyeva I.A. Genetic determinants of rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis* not included in the Russian molecular genetic test systems. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 3, pp. 69-77. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-69-77>
6. Abubakar I., Zignol M., Falzon D. et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, vol. 13, no. 6, pp. 529-535.
7. Andre E., Goeminne L., Cabibbe A., Beckert P., Kabamba Mukadi B. et al. Consensus numbering system for the rifampicin resistance-associated *rpoB* gene mutations in pathogenic mycobacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 167-172.

8. Chiang C.Y., Centis R., Migliori G.B. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 413-432.
9. Gardee Y., Dreyer A.W., Koornhof H.J., et al. Evaluation of the GenoType MTBDR sl version 2.0 assay for second-line drug resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa // *Journal of clinical microbiology*. – 2017. – Vol. 55, №. 3. – P. 791-800.
10. Gygli S.M., Borrell S., Trauner A., Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives // *FEMS Microbiol Rev.* – 2017. – Vol. 1, № 41. – P. 354-373.
11. Lagutkin D., Panova A., Vinokurov A., Gracheva A., SamoiloVA A., Vasilyeva I. Genome-Wide study of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and its intra-host evolution during treatment // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10, №. 7. – P. 1440.
12. Maitre T., Baulard A., Aubry A., Veziris N. Optimizing the use of current antituberculosis drugs to overcome drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Infectious Diseases Now*. – 2024. – Vol. 54, № 1. – P. 104807.
13. Makhado N.A., Beckert P., Niemann S., et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa undetected by WHO-endorsed commercial tests: an observational study // *Lancet Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 12. – P. 1350-59. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30496-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30496-1)
14. Malinga L., Brand J., Jansen van Rensburg C., et al. Investigation of isoniazid and ethionamide cross-resistance by whole genome sequencing and association with poor treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa // *The International Journal of Mycobacteriology*. – 2016. – Vol. 5. – № 1. – P. S36-S37.
15. The CRyPTIC Consortium. Quantitative measurement of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* reveals genetic determinants of resistance and susceptibility in a target gene approach // *Nat. Commun.* – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44325-5>
16. WHO. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide, 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/> [Accessed Oct 01, 2024].
17. WHO. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, second edition, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/> [Accessed Oct 01, 2024].
18. WHO. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/> [Accessed Oct 01, 2024].
19. WHO. Global tuberculosis report, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/> [Accessed Oct 01, 2024].
20. WHO. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine), 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/> [Accessed Oct 01, 2024].
8. Chiang C.Y., Centis R., Migliori G.B. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. *Respirology*, 2010, vol. 15, no. 3, pp. 413-432.
9. Gardee Y., Dreyer A.W., Koornhof H.J. et al. Evaluation of the GenoType MTBDR sl version 2.0 assay for second-line drug resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, 2017, vol. 55, no. 3, pp. 791-800.
10. Gygli S.M., Borrell S., Trauner A., Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiol Rev.*, 2017, vol. 1, no. 41, pp. 354-373.
11. Lagutkin D., Panova A., Vinokurov A., Gracheva A., SamoiloVA A., Vasilyeva I. Genome-Wide study of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and its intra-host evolution during treatment. *Microorganisms*, 2022, vol. 10, no. 7, pp. 1440.
12. Maitre T., Baulard A., Aubry A., Veziris N. Optimizing the use of current antituberculosis drugs to overcome drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infectious Diseases Now*, 2024, vol. 54, no. 1, pp. 104807.
13. Makhado N.A., Beckert P., Niemann S. et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa undetected by WHO-endorsed commercial tests: an observational study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 12, pp. 1350-59. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30496-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30496-1)
14. Malinga L., Brand J., Jansen van Rensburg C. et al. Investigation of isoniazid and ethionamide cross-resistance by whole genome sequencing and association with poor treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa. *The International Journal of Mycobacteriology*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. S36-S37.
15. The CRyPTIC Consortium. Quantitative measurement of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* reveals genetic determinants of resistance and susceptibility in a target gene approach. *Nat. Commun.*, 2024, vol. 15, no. 1, pp. 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44325-5>
16. WHO, The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide, 2018. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/> Accessed October 01, 2024
17. WHO, Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, second edition, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/> Accessed October 01, 2024
18. WHO. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/> Accessed October 01, 2024
19. WHO, Global tuberculosis report, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/> Accessed October 01, 2024
20. WHO. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine), 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/> Accessed October 01, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. +7 (495) 631-15-15

Елисеев Платон Иванович

К. м. н., ведущий научный сотрудник
лаборатории микробиологии, вирусологии
и молекулярно-биологических методов исследования,
доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО
«Северный государственный медицинский университет»
E-mail: pediatrics@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
4 Build. 2 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Platon I. Eliseev

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
of Scientific Laboratory of Microbiology,
Virology and Molecular Biological Research Methods,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department,
Northern State Medical University
Email: pediatrics@yandex.ru

Байракова Александра Львовна

К. м. н., научный сотрудник лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования
E-mail: alexandrabl@mail.ru

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
163069, г. Архангельск, проспект Троицкий, д. 51
Тел.: + 7 (8182) 66-05-64

Зорина Виктория Викторовна

Ассистент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: vikakuklina@yandex.ru

Ганджалая Татьяна Андреевна

Ассистент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: t.deryagina2018@yandex.ru

Марьяндышев Андрей Олегович

Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, ведущий научный сотрудник департамента научных исследований ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова»
E-mail: maryandyshov@mail.ru

ГБУЗ АО «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
163002, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28

Баланцев Григорий Андреевич

К. т. н., специалист
E-mail: limenda@mail.ru

Aleksandra L. Bayrakova

Candidate of Medical Sciences, Researcher of Scientific Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods
Email: alexandrabl@mail.ru

Northern State Medical University,
51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069
Phone: + 7 (8182) 66-05-64

Viktoria V. Zorina

Assistant of Phthiopulmonology Department
Email: vikakuklina@yandex.ru

Tatiana A. Gandzhalyan

Assistant of Phthiopulmonology Department
Email: t.deryagina2018@yandex.ru

Andrey O. Maryandyshov

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthiopulmonology Department, Leading Researcher of Research Department, Northern (Arctic) Federal University
Email: maryandyshov@mail.ru

Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary
28 Novgorodsky Ave., Arkhangelsk, 163002

Grigory A. Balantsev

Candidate of Technical Sciences, Specialist
Email: limenda@mail.ru

Поступила 29.05.2024

Submitted as of 29.05.2024