

ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА *Mycobacterium tuberculosis*

О.А. Пасечник¹, А.А. Вязовая², М.А. Дымова³, А.И. Блох¹, В.Л. Стасенко¹,
М.П. Татаринцева⁴, И.В. Мокроусов²

¹ Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Омск, Россия

² ФБУН Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия

⁴ Клинический противотуберкулезный диспансер, г. Омск, Россия

Резюме. Штаммы *Mycobacterium tuberculosis*, относящиеся к разным генетическим группам или линиям, характеризуются вариабельностью ряда биологических свойств, что в известной мере определяет эпидемиологические и клинические особенности течения туберкулезного процесса у больных. Целью исследования являлась оценка риска неблагоприятного исхода заболевания у больных туберкулезом, вызванным различными генотипами возбудителя. **Материалы и методы.** В исследование были включены 425 больных туберкулезом органов дыхания, состоявших на диспансерном учете в медицинских организациях фтизиатрического профиля Омской области в период с марта 2015 г. по июнь 2017 г. Мужчины составили 73,1%, средний возраст 39,9 лет, средний возраст женщин 42 года. Культивирование *M. tuberculosis*, определение лекарственной чувствительности, выделение ДНК проведено стандартными методами. Принадлежность штаммов *M. tuberculosis* к генотипу Beijing и его эпидемиологически значимым кластерам B0/W148 и 94-32 определяли на основе анализа специфических маркеров с помощью ПЦР. Генотипирование штаммов других генотипов осуществляли методом сполитипирования. **Результаты.** 66,5% изолятов принадлежали генотипу Beijing, 12,8% — LAM, 10,1% — T, 4,7% — к генотипу Ural. Множественная лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам была обнаружена у 195 исследованных штаммов (45,9%). Штаммы генотипа Beijing чаще выделяли от больных мультирезистентным туберкулезом (PR = 2,09 (1,6–2,74) и туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией (PR = 1,14; 95% ДИ 1,01–1,31). Летальный исход в 2 раза чаще регистрировался в группе больных, инфицированных микобактериями генотипа Beijing — 28,6% против 14,0% других генотипов. Риск смерти у больных туберкулезом связан с такими факторами, как молодой возраст в диапазоне от 18 до 44 лет (RR = 1,7; 95% ДИ 1,18–2,7), наличие коинфекции ВИЧ (RR = 5,0; 95% ДИ 3,39–7,45), наличие множественной (RR = 1,7; 95% ДИ 1,14–2,55) и широкой лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (RR = 2,57; 95% ДИ 1,35–4,92), а также с генотипом Beijing штамма *M. tuberculosis*, вызвавшего заболевание туберкулезом (RR = 2,0; 95% ДИ 1,3–3,17). **Выводы.** Особенностью популяции *M. tuberculosis* на территории Омской области является значительное распространение штаммов генотипа Beijing, обладающих множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Выявленная статистическая связь неблагоприятных исходов болезни с рядом факторов, включая принадлежность возбудителя к генотипу Beijing, требует разработки новых подходов в борьбе с туберкулезом.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, генотип, Beijing, лекарственная устойчивость, летальный исход.

Адрес для переписки:

Пасечник Оксана Александровна
644050, Россия, г. Омск, ул. Мира, 9, Омский государственный
медицинский университет.
Тел.: 8 (3812) 65-06-54 (служебн.); 8 906 197-41-87 (моб.).
E-mail: opasechnik@mail.ru

Contacts:

Oksana A. Pasechnik
644050, Russian Federation, Omsk, Mira str., 9,
Omsk State Medical University.
Phone: +7 (3812) 65-06-54 (office); +7 906 197-41-87 (mobile).
E-mail: opasechnik@mail.ru

Библиографическое описание:

Пасечник О.А., Вязовая А.А., Дымова М.А., Блох А.И., Стасенко В.Л., Татаринцева М.П., Мокроусов И.В. Исходы заболевания туберкулезом в зависимости от генотипа *Mycobacterium tuberculosis* // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 531–538. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-531-538

© Пасечник О.А. и соавт., 2019

Citation:

Pasechnik O.A., Vyazovaya A.A., Dymova M.A., Blokh A.I., Stasenkov V.L., Tatarintseva M.P., Mokrousov I.V. Tuberculosis outcomes related to the *Mycobacterium tuberculosis* genotype // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 3–4, pp. 531–538. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-531-538

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-531-538>

TUBERCULOSIS OUTCOMES RELATED TO THE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* GENOTYPE**Pasechnik O.A.^a, Vyazovaya A.A.^b, Dymova M.A.^c, Blokh A.I.^a, Stasenko V.L.^a, Tatarintseva M.P.^d, Mokrousov I.V.^b**^a Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation^b St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation^c Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation^d Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Russian Federation

Abstract. *Mycobacterium tuberculosis* strains of different phylogenetic lineages and genetic families differ in biological properties that determine, to some extent, epidemiological features and clinical manifestation in tuberculosis (TB) patients. The aim of the study was to assess the risk of an adverse outcome of the disease in TB patients caused by various *M. tuberculosis* genotypes. **Materials and methods.** A total of 425 patients with respiratory TB were enrolled in this study. They were registered at phthisiatric facilities in the Omsk region from March 2015 to June 2017 period and included: males — 73.1%, mean age 39.9 years, females — 26.9%, mean age 42.0 years. *M. tuberculosis* culture and drug susceptibility testing and DNA extraction were performed in accordance with standard methods. Strains were assigned to the *M. tuberculosis* Beijing genotype and its epidemiologically relevant clusters B0/W148 and 94-32 by PCR based detection of specific markers. Non-Beijing strains were subjected to spoligotyping. **Results.** We found that 66.5% isolates belonged to the Beijing genotype, 12.8% — to LAM, 10.1% — to T, and 4.7% — to the Ural genotype. Multi-drug resistance (MDR) to anti-TB drugs was observed in 195 *M. tuberculosis* strains (45.9%). Moreover, Beijing genotype was more often isolated from patients with MDR-TB infection (PR = 2.09 (95% CI 1.6–2.74) and TB infection associated with HIV infection (PR = 1.14 (95% CI 1.01–1.31). Lethal outcome was double higher in patients infected with Beijing vs. non-Beijing strains, 28.6% vs. 14.0% (PR = 2.03; 95% CI 1.3–3.17). The risk factors were identified as follows: young age 18–44 years (RR = 1.7; 95% CI 1.18–2.7), co-morbidity with HIV (RR = 5.0; 95% CI 3.39–7.45), multiple (RR = 1.7; 95% CI 1.14–2.55) and extensive drug resistance (RR = 2.57; 95% CI 1.35–4.92), and association with the Beijing genotype (RR = 2.0, 95% CI 1.3–3.17). **Conclusion.** *M. tuberculosis* spread in the Omsk region is characterised by significant prevalence of the Beijing genotype, associated with multiple and extensive drug resistance. A significant association of adverse clinical outcomes and various factors, including association with the Beijing genotype, requires development of new approaches in the fight against tuberculosis.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, genotype, Beijing, drug resistance, lethality outcome.

Введение

По данным ВОЗ, туберкулез является одной из 10 ведущих причин смерти в мире. Согласно оценкам в 2017 г. от туберкулеза умерли 1,3 млн ВИЧ-негативных лиц и более 300 000 случаев смерти было зарегистрировано среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. В глобальных масштабах заболеваемость туберкулезом уменьшается примерно на 2% в год, при этом 16% больных туберкулезом ежегодно умирают от этого заболевания [1].

Первый этап Стратегии Всемирной организации здравоохранения по ликвидации туберкулеза предполагает достижение к 2025 г. контрольных показателей, направленных на снижение смертности больных туберкулезом на 75%, а заболеваемости на 50% в сравнении с уровнем 2015 г. [3].

Существующие стратегии борьбы с туберкулезом и модели трансмиссии возбудителя туберкулеза в значительной степени основываются на идее, что штаммы или субклоны *Mycobacterium tuberculosis* существенно не различаются по основным биологическим свойствам [9]. Однако многочисленные исследования, посвященные

изучению молекулярно-генетических особенностей циркулирующих штаммов *M. tuberculosis*, проведенные в последнее десятилетие в различных регионах мира, позволили выявить значительное генетическое разнообразие возбудителя туберкулеза. Вместе с тем было установлено, что штаммы *M. tuberculosis*, относящиеся к разным генетическим группам или линиям, характеризует вариабельность ряда биологических свойств, что в известной мере определяет эпидемиологические и клинические особенности течения туберкулезного процесса [6]. Некоторые генетические линии *M. tuberculosis*, в частности, Восточно-Азиатская (линия 2) и Евро-Американская (линия 4) линии наиболее широко распространены в мире. Штаммы Восточно-Азиатской линии, включающей генетическое семейство Beijing, преобладают в Центральной Азии, России и Южной Африке. Евро-Американскую линию представляют генетические семейства — LAM, T, Haarlem, Ural, X, S и др., распространенные в странах Азии, Европы, Африки и Америки [9, 14, 16]. Полагают, что принадлежность возбудителя к определенному генотипу *M. tuberculosis* может влиять на клиническое течение и исход туберкулезной инфекции [7, 9, 14].

Таким образом, оценка клинической и эпидемиологической значимости генотипов *M. tuberculosis* в целом и отдельных сублиний в частности способствует совершенствованию стратегии борьбы с туберкулезом [6, 9, 13].

Целью исследования являлась оценка риска неблагоприятного исхода заболевания у больных туберкулезом, вызванным различными генотипами возбудителя.

Материалы и методы

Выборка пациентов сформирована в период с марта 2015 г. по июнь 2017 г., последовательно были включены 425 больных туберкулезом органов дыхания, состоявших на диспансерном учете в медицинских организациях фтизиатрического профиля Омской области. Мужчины составили 73,1% ($n = 311$), средний возраст 39,9 лет (от 18 до 78 лет), средний возраст женщин 42 года (от 20 до 86 лет). Городскими жителями были 56,4% ($n = 250$) пациентов; у 35,2% ($n = 150$) установлено наличие ВИЧ-инфекции. Инfiltrативный туберкулез был диагностирован у 72,9% ($n = 310$), диссеминированный туберкулез — у 13,1% ($n = 56$), фиброзно-кавернозный — у 6,3% ($n = 27$), генерализованный — у 1,4% ($n = 6$) больных. Исход заболевания туберкулезом был оценен по состоянию на 01.07.2018 г.

Культивирование *M. tuberculosis* и определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) изолятов к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) были проведены стандартным непрямом методом абсолютных концентраций и/или с помощью автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) к противотуберкулезным препаратам была обнаружена у 195 исследованных штаммов (45,9%).

Образцы ДНК были выделены из чистых культур *M. tuberculosis* по ранее описанной методике [15]. Для определения принадлежности штаммов *M. tuberculosis* к генотипу Beijing использована полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая выявить специфическую вставку элемента IS6110 в локусе генома *dnaA-dnaN* [10]. Выявление кластера B0/W148 генотипа Beijing проводили с помощью мультиплексной ПЦР, определяя наличие специфической инсерции IS6110 в межгенном участке *Rv2664-Rv2665* [11].

Кластер 94–32 генотипа Beijing определяли методом ПЦР-ПДРФ (RFLP — Restriction Fragment Length Polymorphism — полиморфизм длин рестрикторных фрагментов), анализируя однонуклеотидный полиморфизм — мутация G>A в гене *sigE* кодон 98CTG>СТА, позиция в гене 294 [12]. Дифференциацию генотипа Beijing на современную и древнюю

сублинии осуществляли путем определения полиморфизма локуса NTF (наличие или отсутствие вставки IS 6110) и делеции RD181 [12]. Генотипирование штаммов non-Beijing (других генотипов) осуществляли методом сполитипирования [8]. Принадлежность штамма к определенному сполитипу, генетическому семейству (линии) устанавливали согласно международным базам данных SITVIT_WEB (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Были рассчитаны такие показатели, как отношение превалентности (PR — prevalence ratio) и относительный риск (RR — relative risk) и их доверительные интервалы. Отношение превалентности позволило провести анализ демографических и клинических данных пациентов среди двух основных групп (Beijing и non-Beijing). Для установления связи неблагоприятного исхода и ряда факторов был рассчитан относительный риск. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ОмГМУ (№ 66 от 30.01.15 г.).

Результаты

Для изучения исхода заболевания туберкулезом выделены две группы больных: I группа — 283 пациента (66,5%), от которых выделены штаммы *M. tuberculosis* семейства Beijing; II группа — 142 пациента, инфицированных микобактериями других генотипов, «non-Beijing» (LAM, T, Haarlem, Ural и др.) (табл. 1). Как видно из таблицы 1, в распределении случаев заболевания туберкулезом, вызванных штаммами генотипов Beijing и non-Beijing, по полу и месту проживания значимых различий не выявлено. Вместе с тем штаммы генотипа Beijing чаще выявляли у лиц более молодого возраста. При этом средний возраст больных туберкулезом, инфицированных штаммами Beijing, составлял $39,26 \pm 11,75$ лет против $42,92 \pm 15,18$ лет для штаммов non-Beijing, разность средней — 3,66 (95%ДИ 1,03–6,28). Доля случаев туберкулеза в возрасте 55 лет и старше была больше во II группе и составила 21,8% против 12,0% в I группе.

Штаммы генотипа Beijing чаще выделяли от больных мультирезистентным туберкулезом (PR = 2,09 (1,6–2,74) и туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией (PR = 1,14 (95%ДИ 1,01–1,31)).

Хотя структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у исследуемых больных

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных туберкулезом, вызванным штаммами *M. tuberculosis* различных генотиповTable 1. Clinical and epidemiological characteristics of patients with tuberculosis caused by *M. tuberculosis* strains belonging to diverse genotypes

Характеристики Characteristics	Генотип Beijing Beijing Genotype N, абс./abs. (%)	Генотипы non- Beijing non-Beijing Genotype N, абс./abs. (%)	PR (95% CI)
Всего/All	283 (100)	142 (100)	
Пол/Sex			
Мужчины males	205 (72,4)	106 (74,6)	0,96 (0,83–1,12)
Женщины females	78 (27,6)	36 (25,4)	1
Возраст/Age			
18–34 года 18–34 years	113 (39,9)	53 (37,3)	1,3* (1,01–1,67)
35–44 года 35–44 years	98 (34,6)	42 (29,6)	1,34* (1,01–1,67)
45–54 года 45–54 years	38 (13,4)	16 (11,3)	1,35* (1,01–1,8)
55 и старше > 55 years	34 (12,0)	31 (21,8)	1
Место проживания/Place of residence			
Городские жители Urban residents	160 (56,5)	80 (56,3)	1,0 (0,88–1,15)
Сельские жители Rural residents	123 (43,4)	62 (43,7)	1
ВИЧ-статус/HIV status			
Положительный Positive	109 (38,5)	41 (28,9)	1,14* (1,01–1,31)
Отрицательный Negative	174 (61,5)	101 (71,1)	1
Клинические формы туберкулеза/Clinical forms of tuberculosis			
Очаговый туберкулез легких Focal pulmonary tuberculosis	4 (1,4)	2 (1,4)	1,02 (0,19–5,5)
Инфильтративный туберкулез легких Infiltrative pulmonary tuberculosis	205 (72,4)	105 (73,9)	1
Фиброзно-кавернозный туберкулез Fibro-cavernous tuberculosis	18 (6,4)	9 (6,3)	1,02(0,47–2,2)
Диссеминированный туберкулез легких Disseminated pulmonary tuberculosis	39 (13,8)	17 (11,9)	1,15 (0,68–1,94)
Генерализованный туберкулез Generalized tuberculosis	5 (1,8)	1 (0,7)	2,52 (0,3–21,33)
Прочие Other	12 (4,2)	8 (5,6)	0,78 (0,33–1,86)
Структура лекарственной устойчивости <i>M. tuberculosis</i>/Structure of drug resistance in <i>M. tuberculosis</i>			
МЛУ MDR	154 (54,4)	41 (28,9)	2,09* (1,6–2,74)
Другие виды ЛУ (моно-, полирезистентность) Mono-, poly-drug resistance	48 (17,0)	11 (7,7)	3,42* (1,87–6,23)
Чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам Sensitivity to anti-TB drugs	81 (28,6)	90 (63,4)	1
Летальный исход Lethal outcome	81 (28,6)	20 (14,0)	2,03* (1,3–3,74)

Примечание. * статистически значимые различия.

Note. * significant differences are denoted.

ДИ 1,14–2,55 и 2,57; 95%ДИ 1,35–4,92), а также с генотипом Beijing штамма *M. tuberculosis*, вызвавшего заболевание туберкулезом (RR = 2,0, 95%ДИ 1,3–3,17).

Обсуждение

Сочетание молекулярно-генетических методов исследования возбудителя туберкулеза с эпидемиологическим анализом дает новый инструмент для оценки возможных ассоциаций между генотипом штаммов *M. tuberculosis* и клинико-эпидемиологическими характеристиками случаев заболевания [9].

Штаммы различных генетических линий *M. tuberculosis* демонстрируют вариабельность ряда биологических свойств (скорость роста на питательных средах, вирулентность для лабораторных животных). Установлена ассоциация генотипа некоторых штаммов линий 2 и 4 с тяжестью клинического течения заболевания и повышенной трансмиссивностью при передаче от человека к человеку [5, 6, 9, 13].

Исход заболевания туберкулезом, благоприятный или неблагоприятный, зависит от ряда факторов, действующих независимо или оказывающих сочетанное влияние — к ним относятся не только вирулентность микроорганизма,

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с риском неблагоприятного исхода заболевания туберкулезом

Table 4. Factors associated with the risk of adverse outcome in tuberculosis patients

	Умершие Deceased N = 101	Состоящие под диспансерным наблюдением Patients at the dispensary observation N = 324	RR (95%CI)
Пол Sex			
Мужчины males	74 (73,2)	237 (73,1)	1,0 (0,68–1,47)
Женщины females	27 (26,8)	87 (26,9)	1
Возраст, лет Age,			
18–44 года 18–44 years	77 (76,2)	196 (60,5)	1,7* (1,18–2,7)
45 и старше > 45 years	24 (27,3)	128 (39,5)	1
ВИЧ-статус HIV status			
Положительный positive	74 (73,2)	76 (23,4)	5,0* (3,39–7,45)
Отрицательный negative	27 (26,8)	248 (76,6)	1
Чувствительность к противотуберкулезным препаратам Sensitivity to anti-tuberculosis drugs			
ЛЧ Sensitivity	29 (28,7)	142 (43,8)	1
Полирезистентность Poly-drug resistance	12 (11,9)	43 (13,3)	1,28 (0,7–2,34)
МЛУ MDR	53 (52,5)	130 (40,1)	1,7* (1,14–2,55)
ШЛУ XDR	7 (6,9)	9 (2,8)	2,57* (1,35–4,92)
Генотипы <i>M. tuberculosis</i> Genotypes of <i>M. tuberculosis</i>			
Beijing	81 (80,1)	202 (62,3)	2,0* (1,3–3,17)
non-Beijing	20 (19,9)	122 (37,7)	1

Примечание. * статистически значимые различия.

Note. * significant differences are denoted.

но и особенности полиморфизма генов человека, наличие ВИЧ-инфекции, иммуносупрессии, длительность течения заболевания туберкулезом, своевременность его выявления, эффективность лечения, а также социальные и экологические факторы [4, 5, 7, 14, 17]. Так, у больных, выделяющих *M. tuberculosis* генотипа Beijing, достоверно чаще развивается диссеминированная, фиброзно-кавернозная формы туберкулеза, а также казеозная пневмония [2].

В нашем исследовании на территории Омской области более половины (66,5%) изолятов *M. tuberculosis* принадлежали к генотипу Beijing Восточно-Азиатской линии. При этом более молодой возраст больных, инфицированных штаммами Beijing, свидетельствует о те-

кущей передаче возбудителя данного генотипа среди населения.

Летальный исход был зарегистрирован в 28,6% случаях инфицирования штаммами генотипа Beijing, в 2 раза превышая показатель у больных, выделяющих штаммы других генетических групп. При этом удельный вес больных, умерших от туберкулеза, не зависел от принадлежности штамма к определенной сублинии генотипа Beijing.

Штаммы генотипа Beijing чаще выделяли от больных мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. Перечисленные факторы были ассоциированы с риском неблагоприятного исхода болезни.

Список литературы/References

1. ВОЗ. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2018 год. [Global tuberculosis report 2018]. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2018_executive_summary_ru.pdf?ua=1 (22.07.2019)
2. Исаева Т.Х., Васильева И.А., Черноусова Л.Н. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis* // Инфекционные болезни. 2011. Т. 9, № 2. С. 68–72. [Isaeva T.Kh., Vasileva I.A., Chernousova L.N. Specificities of the course of pulmonary tuberculosis depending on the genotype of *M. tuberculosis*. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2011, vol. 9, no. 2, pp. 68–72. (In Russ.)]
3. Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза: цели и показатели. [The End TB Strategy]. URL: <https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/ru> (22.07.2019)
4. Caws M., Thwaites G., Stepienwska K., Nguyen T.N., Nguyen T.H., Nguyen T.P., Mai N.T., Phan M.D., Tran H.L., Tran T.H., van Soolingen D., Kremer K., Nguyen V.V., Nguyen T.C., Farrar J. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with human immunodeficiency virus infection and multidrug resistance in cases of tuberculous meningitis. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 11, pp. 3934–3939. doi: 10.1128/JCM.01181-06
5. Coscolla M. Biological and epidemiological consequences of MTBC Diversity. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, vol. 1019, pp. 95–116. doi: 10.1007/978-3-319-64371-7_5
6. Coscolla M., Gagneux S. Consequences of genomic diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Semin. Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 431–444. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.012
7. Folkvardsen D.B., Norman A., Andersen Å.B., Rasmussen E.M., Lillebaek T., Jelsbak L. A major *Mycobacterium tuberculosis* outbreak caused by one specific genotype in a low-incidence country: Exploring gene profile virulence explanations. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, p. 11869. doi: 10.1038/s41598-018-30363-3
8. 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.
9. 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
10. Mokrousov I., Vyazovaya A., Zhuravlev V., Otten T., Millet J., Jiao W.W., Shen A.D., Rastogi N., Vishnevsky B., Narvskaya O. Realtime PCR assay for rapid detection of epidemiologically and clinically significant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, pp. 1691–1693. doi: 10.1128/JCM.03193-13
11. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., Otten T., Jiao W.W., Gomes L.L., Suffys P.N., Shen A.D., Vishnevsky B. Russian “successful” clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 11, pp. 3757–3759. doi: 10.1128/JCM.02001-12
12. Mokrousov I., Chernyaeva E., Vyazovaya A., Skiba Y., Solovieva N., Valcheva V., Levina K., Malakhova N., Jiao W.W., Gomes L.L., Suffys P.N., Kütt M., Aitkhozhina N., Shen A.D., Narvskaya O., Zhuravlev V. Rapid assay for detection of the epidemiologically important Central Asian/Russian strain of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *J. Clin. Microbiol.*, 2018, vol. 24, no. 56 (2): e01551-17. doi: 10.1128/JCM.01551-17
13. Ribeiro S.C., Gomes L.L., Amaral E.P., Andrade M.R., Almeida F.M., Rezende A.L., Lanes V.R., Carvalho E.C., Suffys P.N., Mokrousov I., Lasunskaja E.B. *Mycobacterium tuberculosis* strains of the modern sublineage of the Beijing family are more likely to display increased virulence than strains of the ancient sublineage. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, no. 7, pp. 2615–2624. doi: 10.1128/JCM.00498
14. Thwaites G., Caws M., Chau T.T., D’Sa A., Lan N.T., Huyen M.N., Gagneux S., Anh P.T., Tho D.Q., Torok E., Nhu N.T., Duyen N.T., Duy P.M., Richenberg J., Simmons C., Hien T.T., Farrar J. Relationship between *Mycobacterium tuberculosis* genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2008, vol. 46, no. 4, pp. 1363–1368. doi: 10.1128/JCM.02180-07

15. 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 on Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, pp. 406–409.
16. Viegas S.O., Machado A., Groenheit R., Ghebremichael S., Pennhag A., Gudo P.S., Cuna Z., Langa E., Miotto P., Cirillo D.M., Rastogi N., Warren R.M., van Helden P.D., Koivula T., Källenius G. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype is associated with HIV infection in Mozambique. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 8: e71999. doi:10.1371/journal.pone.0071999
17. Wada T., Iwamoto T., Maeda S. Genetic diversity of the Mycobacterium tuberculosis Beijing family in East Asia revealed through refined population structure analysis. *FEMS Microbiol Lett.*, 2009, vol. 291, no. 1, pp. 35–43. doi: 10.1111/j.1574-6968.2008.01431.x

Авторы:

Пасечник О.А., к.м.н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия;
Вязовая А.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Дымова М.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия;
Блох А.И., ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия;
Татаринцева М.П., главный врач БУЗОО Клинический противотуберкулезный диспансер, г. Омск, Россия;
Стасенко В.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии Омского государственного медицинского университета, г. Омск, Россия;
Мокроусов И.В., д.б.н., зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Pasechnik O.A., PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation;
Vyazovaya A.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Dymova M.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Biotechnology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Blokh A.I., Assistant Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation;
Tatarintseva M.P., Head of the Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Russian Federation;
Stasenko V.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation;
Mokrousov I.V., PhD, MD (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 21.11.2018
Отправлена на доработку 13.03.2019
Принята к печати 18.03.2019

Received 21.11.2018
Revision received 13.03.2019
Accepted 18.03.2019