

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ ВИЧ НА ЮГЕ РОССИИ

А.Н. Матузкова, А.Г. Суладзе, А.А. Рындич, Т.И. Твердохлебова

Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии,
Ростов-на-Дону, Россия

Actual issues in HIV infection and prevention of perinatal HIV transmission in the South of Russia

A.N. Matuzkova, A.G. Suladze, A.A. Ryndich, T.I. Tverdokhlebova

Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Одним из серьезных негативных последствий эпидемии ВИЧ-инфекции является вовлечение в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста и детей. Проблема вертикальной передачи ВИЧ-инфекции не теряет своей актуальности и обуславливает необходимость проведения непрерывного мониторинга мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку.

Цель: оценка эффективности комплекса мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку на Юге России.

Материалы и методы. В работе использовались общепринятые методы вариационной статистики для анализа данных отчетных форм мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» и федеральных отчетных форм № 61 «Сведения о контингентах больных болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)» за 2016 г. и 2017 г., представленных территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИДом 15 субъектов Российской Федерации Южного и Северо-Кавказского федеральных округов.

Результаты. В 2017 г. по сравнению с 2016 г. на территории Юга России прослежено снижение количества родов у ВИЧ-положительных женщин. В 2017 г. в ЮФО и СКФО достигнуты целевые уровни охвата пар мать – дитя химиопрофилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности (более 92 %) и во время родов (более 93,5 %). Выявлен высокий удельный вес женщин с определяемым уровнем репликации ВИЧ перед родами.

Заключение. Проведение рекомендованных стандартами профилактических мероприятий и обеспечение антиретровирусными препаратами позволили к 2018 г. значительно повысить охват ВИЧ-инфицированных беременных и новорожденных антиретровирусным профилактическим лечением, что позволило предотвратить заражение ВИЧ-инфекцией от матерей 8840 детей. Обозначены проблемы, препятствующие реализации полного комплекса мероприятий по профилактике вертикальной трансмиссии ВИЧ на Юге России, и предложены подходы для их решения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, химиопрофилактика передачи ВИЧ, вертикальная трансмиссия ВИЧ, приверженность терапии.

Abstract

One of the serious negative consequences of the HIV infection epidemic is the involvement of women of reproductive age and children into the epidemic process. The problem of vertical HIV infection transmission does not lose its relevance and causes the need for continuous monitoring of measures to prevent the transmission of HIV from mother to child. The aim of the study is to evaluate the effectiveness of a set of measures to prevent the transmission of HIV infection from mother to child in the South of Russia.

Materials and methods. The common methods of variation statistics were used in the work to analyze the data from the reporting forms of monitoring by Rospotrebnadzor «Information on measures for the prevention of HIV infection, hepatitis B and C, detection and treatment of HIV patients» and federal reporting forms N 61 «Information on contingents of patients with a disease caused by a human immunodeficiency virus (HIV)» for 2016 and 2017, presented by the territorial Centers for Prevention and Control of AIDS of 15 RF subjects of the Southern Federal District and the North Caucasus Federal District.

Results. In 2017, compared to 2016, the decrease in the number of births in HIV-positive women was traced on the territory of the South of Russia. In 2017, target levels of mother-child coverage with chemoprevention of mother-to-child transmission of HIV during pregnancy (over 92 %) and during childbirth (more than 93,5 %) were achieved in the Southern Federal District and the North Caucasus Federal District. A high proportion of women with a detectable level of HIV replication before birth was revealed.

Conclusion. The implementation of the recommended by standards preventive measures and the provision of antiretroviral drugs allowed to significantly increase the coverage of HIV infected pregnant women and their newborns with antiretroviral prophylactic treatment by 2018 which prevented HIV infection transmission from mothers to 8840 children. The problems that prevent the implementation of the full range of measures for the prevention of the vertical transmission of HIV in the South of Russia are identified and approaches for their solution are suggested.

Key words: HIV infection, chemoprophylaxis of HIV transmission, vertical HIV transmission, adherence to therapy.

Введение

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения России. В связи с ростом числа ВИЧ-инфицированных все большее число женщин вовлекается в эпидемический процесс. На 31.12.2017 г. на Юге России на диспансерном учете состояли 46 362 пациента, из них 44,2% женщин (в 2016 г. — 44,5%, в 2015 г. — 45,7%).

Одним из естественных механизмов распространения ВИЧ является передача его вертикальным путем от инфицированной матери к ребенку. Если не предпринимать никаких мер, риск передачи ВИЧ от матери к ребенку во время беременности и родов составляет от 15 до 30%, а в процессе грудного вскармливания — 10–20% [1]. Единственным специфическим методом профилактики вертикальной ВИЧ-инфекции на сегодняшний день является применение антиретровирусной терапии (АРВТ) у женщин с ВИЧ-инфекцией во время беременности, родов и у новорожденных [2]. Современные подходы к применению антиретровирусных препаратов (АРВП) для профилактики передачи ВИЧ от инфицированной женщины ее ребенку во время беременности и родов (при отказе от последующего грудного вскармливания молоком инфицированной женщины) значительно снижают риск заражения ребенка (с 30–40% до 0,5–1%) [3]. Основной целью применения АРВП у ВИЧ-позитивных женщин во время беременности, родов и у новорожденных является полное подавление репликации ВИЧ не позднее, чем к началу последнего триместра беременности и, что особенно важно, к моменту родов. В исследованиях показано, что вероятность инфицирования ребенка существенно возрастает после 35 недель гестации и в родах, составляя около 80% [1–2].

В соответствии с «Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 г. и на дальнейшую перспективу» целевые показатели обеспечения химиопрофилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку на 2017 г. должны составлять: во время беременности — 92%, во время родов — 93,5%, новорожденному — 99,6%, что позволит снизить риск передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку до минимальных значений [6]. Соблюдение ВИЧ-инфицированными беременными женщинами рекомендаций по приему препаратов для вертикальной профилактики является важнейшим условием реализации стратегии, направленной на минимизацию риска передачи ВИЧ от матери к ребенку. Принимая во внимание ежегодное увеличение численности ВИЧ-позитивных беременных женщин, состоящих на диспансерном учете в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИДом на Юге России, работа по удержанию

под наблюдением в период беременности и после родов требует постоянного совершенствования существующих подходов и технологий формирования приверженности в системе медицинской помощи в этой группе пациентов [4]. Контроль приверженности терапии, лабораторный мониторинг вирусной нагрузки на протяжении всей беременности и перед родами чрезвычайно важны, поскольку определяют тактику ведения родов и назначения схем химиопрофилактики ребенку.

На Юге России также сохраняется актуальность совершенствования профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. Это обусловлено увеличением масштабов и феминизацией эпидемии ВИЧ-инфекции, продолжением регистрации случаев выявления ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным контактом по ВИЧ, установленной ролью таких детей в качестве источников инфицирования в эпидемиологически расшифрованных нозокомиальных очагах, а также выявлением новых случаев заболевания у детей с поздней (после рождения) диагностикой ВИЧ-инфекции.

В этой связи в качестве важнейшего компонента системы мер по противодействию эпидемии должен стать мониторинг проводимых мероприятий с целью оценки их объема, качества и эффективности. При этом учет регионального фактора является необходимым условием для адекватной оценки постоянно меняющейся ситуации, для ее прогнозирования, а также для создания регионально адаптированной системы мер противодействия эпидемии.

Цель исследования — оценка эффективности комплекса мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку на Юге России.

Материалы и методы

В работе использовались общепринятые методы вариационной статистики для анализа данных отчетных форм мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» и федеральных отчетных форм № 61 «Сведения о контингентах больных болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)» за 2016 г. и 2017 г., представленных территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИДом субъектов Российской Федерации ЮФО и СКФО (Республика Адыгея, Республика Калмыкия, Республика Крым, г. Севастополь, Краснодарский край, Астраханская область, Волгоградская область, Ростовская область, Республика Дагестан, Республика Ингушетия, Кабардино-Балкарская Республика, Карачаево-Черкесская Республика, Республика Северная

Осетия – Алания, Чеченская Республика, Ставропольский край).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Office.

Результаты и обсуждение

По данным Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, на 1 января 2018 г. среди населения Юга России (ЮФО + СКФО) выявлено 63 406 россиян, живущих с ВИЧ/СПИД, что составляет 241,5 случаев на 100 тысяч населения. Этот показатель ниже среднероссийского в 2,7 раза (в целом по России на 31.12.2017 г. – 643,8 на 100 тыс. населения). Наиболее пораженными субъектами на Юге России были Республика Крым (743,6 на 100 тыс.), г. Севастополь (584,7 на 100 тыс.) и Волгоградская область (388,4 на 100 тыс.); наименее пораженными – Республика Дагестан (64,4 на 100 тыс.), Республика Калмыкия (77,0 на 100 тыс.), Кабардино-Балкарская Республика и Карачаево-Черкесская Республика (86,6 и 86,7 на 100 тыс. соответственно).

В 2016 и 2017 гг. на Юге России было зарегистрировано 8076 и 8622 новых случаев ВИЧ-инфекции соответственно. Показатель заболеваемости в ЮФО и СКФО в 2017 г. был более чем в 2 раза ниже, чем в целом по России (32,8 против 71,2 на 100 тыс. населения). В 2017 г. по сравнению с 2016 г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией на Юге России увеличился на 6,8%, что может быть обусловлено как активизацией эпидемиологического процесса, так и увеличением на 18,5% числа лиц, прошедших тест на ВИЧ.

Ведущими факторами эпидемиологического риска заражения ВИЧ на Юге России в 2017 г. были «незащищенные» гетеросексуальные контакты с ВИЧ-инфицированными половыми партнерами (57,8%) и нарушение правил проведения инъекций при немедицинском внутривенном употреблении наркотиков (38,3%).

Обращает на себя внимание тот факт, что в 2017 г. по сравнению с 2016 г. число новых случаев ВИЧ-инфекции у лиц, практикующих потребление инъекционных наркотиков, выросло на 10,0%, а число людей, заразившихся ВИЧ при незащищенных гетеросексуальных контактах, – на 19,9%, что свидетельствует об активизации передачи ВИЧ-инфекции как гетеросексуальным, так и наркотическим путями. Кроме того, в 2017 г. ВИЧ-инфекция была диагностирована у 169 мужчин, имеющих секс с мужчинами, что в 1,8 раза выше показателя 2016 г.

В 2017 г. по сравнению с 2016 г. на территории Юга России прослежено снижение количества родов у ВИЧ-позитивных женщин (с 1147 в 2016 г. до 1047 в 2017 г.) (рис. 1).

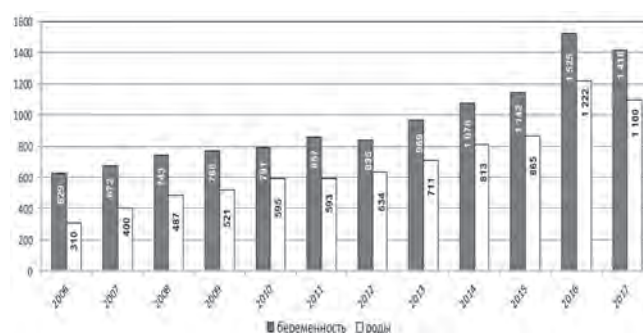


Рис. 1. Количество беременностей и родов у ВИЧ-инфицированных женщин на Юге России

Соответственно, уменьшилось и число рожденных детей (с 1227 чел. в 2016 г. до 1109 в 2017 г.). Снижение анализируемого показателя обусловлено уменьшением числа рожденных детей в ЮФО (с 1042 детей в 2016 г. до 906 детей в 2017 г.). В СКФО, напротив, в рассматриваемый период родилось больше детей (196 чел. в 2017 г. по сравнению со 183 чел. в 2016 г.).

За период с 01.01.1987 г. по 31.12.2017 г. на Юге России на диспансерном наблюдении по перинатальному контакту по ВИЧ состояло 12 970 детей, из них у 838 установлен ВИЧ-позитивный статус (табл. 1).

Таблица 1

Основные показатели эпидситуации по ВИЧ-инфекции на Юге России на 31.12.2017г.

№ п/п	Показатель	СКФО	ЮФО	Юг России
1	Кумулятивное число случаев ВИЧ-инфекции	15162	82594	97756
2	Кумулятивное число умерших больных ВИЧ-инфекцией	3872	21613	25485
3	Кумулятивное число диагностированных случаев СПИД	679	11821	12500
4	Кумулятивное число умерших больных СПИД	391	8667	9058
5	Всего детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей	1915	11055	12970
6	Всего детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, снятых с диспансерного учета	1225	7615	8840
7	Всего детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, с подтвержденным ВИЧ-позитивным статусом	144	694	838

На 31.12.2017 г. 1031 ребенок находится на диспансерном наблюдении до установления ВИЧ-статуса, 8840 детей сняты с диспансерного наблюдения в связи с отсутствием ВИЧ-инфекции.

В 2017 г. диагноз ВИЧ-инфекции был установлен 24 детям, которые заразились ВИЧ от матерей во время беременности и родов, что в 1,4 раза ниже по сравнению с аналогичными данными прошлого года (рис. 2).



Рис. 2. Динамика числа детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами на Юге России

Доказано, что наиболее важным фактором, влияющим на вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, является концентрация ВИЧ в крови женщины во время беременности и родов [5, 6]. Чрезвычайно важно обеспечить полное подавление вирусной репликации как можно раньше во время беременности. Только проведение высокоэффективной комбинированной АРВТ с профилактической или лечебной целью позволит успешно решить данную задачу.

Доля ВИЧ-инфицированных беременных женщин, которым проводилась химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери ребенку или антиретровирусная терапия, на Юге России в 2017 г. составила 95,8% (в 2016 г. – 96,5%).

Наиболее эффективной трехэтапной антиретровирусной профилактикой (прием АРВП во время беременности, в родах и новорожденному) в 2017 г. в ЮФО было охвачено 88,9% пар «мать – ребенок», по СКФО – 91,6% (в 2016 г. анализируемый показатель составлял по ЮФО – 88,4%, по

СКФО – 86,0%). В 6 субъектах Российской Федерации в ЮФО и СКФО в 2017 г. показатель охвата трехэтапной антиретровирусной профилактикой превышал 90%, в остальных субъектах – колебался между 81,3% и 88,9%. Анализ многолетней динамики этого показателя на Юге России показал, что на протяжении последних 9 лет он сохраняется на стабильно высоком уровне с колебаниями от 87,9% до 91,5% (табл. 2).

Благодаря усилению мер по совершенствованию профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), с 2008 – 2009 гг. на Юге России сохраняются высокие показатели охвата женщин химиопрофилактикой в период беременности и родов (см. табл. 2). В ЮФО в 2017 г. АРВП с профилактической и/или лечебной целью в период беременности получили 92,0% ВИЧ-инфицированных женщин, в СКФО – 93,2% (в 2016 г. 90,2% и 92,2% соответственно); в период родов: в ЮФО – 95,2% случаев, в СКФО – 95,3% (в 2016 г. 99,7% и 96,6% соответственно) (рис. 3).



Рис. 3. Охват химиопрофилактикой на различных этапах ППМР на Юге России в 2017 г. (%)

Практически все женщины (95%) получали три и более антиретровирусных препарата.

Ведущим фактором риска перинатального инфицирования является высокая вирусная нагрузка в крови матери в третьем триместре беременности и в родах. Исследование вирусной нагрузки перед родами было проведено в 2017 г. 909 женщинам – 82,6% от общего числа беременных женщин, состоящих на диспансерном учете в территориальных центрах по профилактике и борьбе

Таблица 2

Динамика охвата ВИЧ-инфицированных женщин и рожденных ими детей антиретровирусной профилактикой в ЮФО и СКФО за период с 2006 по 2017 г. (%)

Способ проведения химиопрофилактики	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
В период беременности	67,4	85,0	88,9	91,0	89,4	88,5	90,4	91,7	93,5	91,1	88,7	92,0
Во время родов	82,9	91,5	92,2	94,6	93,9	92,6	94,0	95,2	96,2	96,5	93,9	95,2
Детям	89,0	95,0	97,1	97,7	97,8	97,3	97,3	98,3	99,0	98,3	98,0	98,3
Трехэтапная	67,4	83,8	83,7	89,8	89,6	87,9	89,1	89,4	91,5	91,2	87,9	89,4

со СПИДом. Определяемый уровень репликации ВИЧ, повышающий риск инфицирования плода и новорожденного, выявлен у 253 женщин (23,0%).

Детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей, химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ в 2017 г. проводилась в ЮФО в 98,6% случаев, в СКФО — в 96,8% (в 2016 г. — 98,0% и 96,7% соответственно). В половине случаев (51,6%) химиопрофилактика детям проводилась тремя и более препаратами.

Заключение

Современная ситуация по ВИЧ-инфекции на Юге России характеризуется увеличением масштабов и феминизацией эпидемии, повышением роли полового пути передачи вируса, ежегодным ростом числа новых случаев инфицирования. Вместе с тем, имеются и позитивные результаты в области противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДа. Если в 2001 г. в Российской Федерации у каждого пятого ребенка, родившегося от ВИЧ-инфицированной матери, определен ВИЧ-положительный статус, то в 2016–2017 гг. риск перинатальной передачи составил менее 2% [8]. В ЮФО и СКФО в течение последних лет также наблюдаются определенные успехи в области усиления противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДа и реализации системы ППМР. Проведение рекомендованных стандартами профилактических мероприятий и обеспечение антиретровирусными препаратами позволили к 2018 г. значительно повысить охват ВИЧ-инфицированных беременных и новорожденных антиретровирусным профилактическим лечением. В 2017 г. на Юге России достигнуты целевые уровни охвата пар мать — дитя химиопрофилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности (более 92%) и во время родов (более 93,5%). Благодаря эффективному проведению комплекса мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку на Юге России на 01.01.2018 г. удалось предотвратить заражение ВИЧ-инфекцией от матерей 8840 детям. Однако все еще остаются проблемы, препятствующие реализации полного комплекса мероприятий ППМР и лечения детей с ВИЧ-инфекцией. Необходимо усилить проводимые мероприятия для повышения уровня обеспечения химиопрофилактикой детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, до целевого порога — 99,6%. Настораживающим фактором является высокий удельный вес женщин с определяемым уровнем репликации ВИЧ перед родами, что может быть следствием недостатков в организации работы по повышению и сохранению приверженности проводимому лечению. Для решения данной проблемы следует повысить качество диспансерного наблюдения и развивать программы по со-

проведению беременных и родивших женщин с привлечением мультидисциплинарных команд специалистов. Для дальнейшего снижения риска инфицирования плода и новорожденного необходимо обратить особое внимание на беременных с высокой вирусной нагрузкой в третьем триместре беременности и родах, обеспечить обязательное назначение таким женщинам высокоактивной антиретровирусной терапии, при необходимости с учетом устойчивости ВИЧ к применяемым лекарственным препаратам.

Литература

1. Savolainen-Kopra C. et al. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA: A Member State survey of policies and practices in the prevention of mother-to-child transmission // ECDC Technical Report. — 2016.
2. Хворостухина, Н. Ф. Антиретровирусная терапия как метод профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции от матери ребенку / Н.Ф. Хворостухина [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2015. — №. 1, Т. 9. — С. 1962–1965. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38461> (дата обращения: 25.05.2018).
3. World Health Organization et al. PMTCT strategic vision 2010-2015: preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals: moving towards the elimination of paediatric HIV, December 2009. — 2010.
4. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации. Протокол лечения. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; 3 (приложение). 24 с. URL: <http://rushiv.ru/kids-and-hiv/pregnant/primenenie-antiretrovirusnyh-preparatov-v-komplekse-mer-napravlennoy-na-profilaktiku-peredachi-vich-ot-materi-rebenku/> (дата обращения 25.05.2018).
5. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека. 2017. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/787> (дата обращения 25.05.2018).
6. Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации за период до 2020 года и дальнейшую перспективу: Распоряжение Правительства РФ от 20 октября 2016 г. № 2203-П. — URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_206267/ (дата обращения 25.05.2018).
7. Воронцов Д.В. Формирование, оценка и контроль приверженности диспансеризации и лечению у пациентов с ВИЧ-инфекцией: практическое пособие / Д.В. Воронцов, А.Н. Матузкова, С.Р. Саухат // М.: КРЕДО, 2016. — 44 с.
8. Латышева, И.Б. Профилактика, диагностика и лечение перинатальной ВИЧ-инфекции в РФ / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ: материалы Международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 5-6 июня 2017 г. — СПб., 2017. — С. 9-14.

References

1. Savolainen-Kopra, Carita, et al. «Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA: A Member State survey of policies and practices in

the prevention of mother-to-child transmission.» ECDC Technical Report (2016).

2. Hvorostuhina, N. F. Antiretrovirusnaja terapija kak metod profilaktiki vertikal'noj transmissii VICH-infekcii ot materi rebenku / N.F. Hvorostuhina [i dr.] // Fundamental'nye issledovanija. — 2015. — №. 1, T. 9. — S. 1962-1965. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38461> (data obrashhenija: 25.05.2018).

3. World Health Organization. «PMTCT strategic vision 2010-2015: preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals: moving towards the elimination of paediatric HIV, December 2009.» (2010).

4. Primenenie antiretrovirusnyh preparatov v komplekse mer, napravlennyh na profilaktiku peredachi VICH ot materi rebenku. Klinicheskie rekomendacii. Protokol lechenija. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2015; 3 (prilozhenie). 24 s. URL: <http://rushiv.ru/kids-and-hiv/pregnant/primenenie-antiretrovirusnyh-preparatov-v-komplekse-mer-napravlennyh-na-profilaktiku-peredachi-vich-ot-materi-rebenku/>

5. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. July 2016. 180 s. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/keypopulations-2016-update/en/> (data obrashhenija 25.05.2018).

6. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2016. URL: <https://aidsetc.org/resource/guidelines-use-antiretroviral-agents-hiv-1-infected-adults-and-adolescents> (data obrashhenija 25.05.2018).

7. Nacional'naja asociacija specialistov po profilaktike, diagnostike i lecheniju VICH-infekcii. VICH-infekcija: Profilaktika perinatal'noj peredachi virusa immunodeficita cheloveka. 2017. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/787> (data obrashhenija 25.05.2018).

8. Ob utverzhdenii Gosudarstvennoj strategii protivodejstvija rasprostraneniu VICH-infekcii v Rossijskoj Federacii za period do 2020 goda i dal'nejshuju perspektivu: Rasporjazhenie Pravitel'stva RF ot 20 oktjabrja 2016 g. № 2203-R. — URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_206267/ (data obrashhenija 25.05.2018).

9. Voroncov D.V. Formirovanie, ocenka i kontrol' priverzhennosti dispanserizacii i lecheniju u pacientov s VICH-infekciej; prakticheskoe posobie / D.V. Voroncov, A.N. Matuzkova, S.R. Sauhat // Moskva, KREDO, 2016. 44s.

10. Latysheva, I.B. Profilaktika, diagnostika i lechenie perinatal'noj VICH-infekcii v RF / I.B. Latysheva, E.E. Voronin // Aktual'nye voprosy VICH-infekcii. Zhenshhiny i VICH: materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Sankt-Peterburg, 5-6 ijunja 2017 g. — SPb., 2017. — S. 9-14.

Авторский коллектив:

Матузкова Анна Николаевна — врач-инфекционист поликлинического отделения Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии; тел./факс: 8(863)240-32-35, e-mail: matuzkova@yandex.ru

Суладзе Александр Георгиевич — кандидат медицинских наук, начальник Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, к.м.н.; тел.: 8(863)240-32-35, e-mail: hivrost@mail.ru

Рындич Антонина Алексеевна — заведующий отделом эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, к.м.н.; тел.: 8(863)240-32-35, e-mail: hivrost@mail.ru

Твердохлебова Татьяна Ивановна — директор Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, д.м.н.; тел.: 8(863)234-91-83, e-mail: niimicrodouble@yandex.ru

МЕТА-АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ГЕНОТИПОВ BEIJING И LATIN-AMERICAN MEDITERRANEAN В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СТРАНАХ БЛИЖНЕГО ЗАРУБЕЖЬЯ

О.А. Пасечник¹, А.И. Блох¹, А.А. Вязовая², В.Л. Стасенко¹

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Meta-analysis of the prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes Beijing and Latin-American Mediterranean in the Russian Federation and near abroad countries

О.А. Pasechnik¹, А.И. Blokh¹, А.А. Vyazovaya², V.L. Stasenko¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза создает серьезные проблемы в борьбе с туберкулезом. Генотипы Beijing и Latin-American Mediterranean (LAM) *Mycobacterium tuberculosis* являются распространенными генотипами, ответственными за туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью во многих регионах мира. Однако сведения об обобщенной распространенности этих генотипов *M. tuberculosis* в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья отсутствуют.

Цель: изучение распространенности генотипов Beijing и LAM на территории РФ и стран ближнего зарубежья с использованием систематического обзора и мета-анализа.

Для систематического обзора были отобраны публикации, в которых оценивалась распространенность различных генотипов *M. tuberculosis*, изолированных от больных туберкулезом органов дыхания в изучаемых регионах. Источниками систематического обзора были 28 публикаций (2005–2017 гг.), которые были включены в исследование после оценки 121 публикации из нескольких баз данных, включая RSCI, PubMed, Google.Scholar.

Данные оценивались с использованием модели случайных эффектов пакета программного обеспечения Open meta-analyst. В обзоре было исследовано 5627 штаммов *M. tuberculosis*, изолированных от больных туберкулезом, которые проживали в 18 субъектах РФ, странах СНГ и ближнего зарубежья – Беларуси, Украине, Эстонии, Казахстане, Кыргызстане, Узбекистане, Туркменистане, Грузии.

Обобщенная распространенность генотипов Beijing и LAM на территории России и стран ближнего зарубежья составила 56,1% (95% ДИ 50,3–62,0) и 11,8% (95% ДИ 9,5–14,1) соответственно. Результаты исследования демонстрируют значительную распространенность эпидемиологически значимого генотипа Beijing, показатель которого превышает распространенность в эндемичном азиатском регионе.

Abstract

Mycobacterium tuberculosis drug resistance poses a serious problem in fight against tuberculosis (TB). Beijing and Latin-American Mediterranean (LAM) are widespread genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* responsible for multi-drug resistant TB in many world regions. However a summarized information on their prevalence in Russian Federation and neighboring countries of the former Soviet Union (FSU) is not available.

The aim of this study was to estimate prevalence of the Beijing and LAM genotypes in Russia and other FSU countries based on the systematic review and meta-analysis methods.

The systematic review was based on publications with information on prevalence of different genotypes of *M. tuberculosis* strains from pulmonary TB patients in the studied regions. In total, 121 publications found in Russian Science Citation Index, PubMed, and Google Scholar served for initial analysis and 28 publications published in 2005-2017 were included in the systematic analysis.

Meta-analysis was performed under random effect model with Open Meta-Analyst package. A total of 5627 *M. tuberculosis* strains isolated from TB patients from 18 regions of Russian Federation and 8 FSU countries (Belarus, Ukraine, Estonia, Georgia, Kazakhstan, Uzbekistan, Kyrgyzstan and Turkmenistan).

The mean prevalence of the Beijing and LAM genotypes in the above studied areas was 56.1% (95% CI 50.3–62.0) and 11.8% (95% CI 9.5–14.1), respectively. These results demonstrate a significant prevalence of the epidemiologically important Beijing genotype, exceeding that in its endemic Asian region.

Information on prevalence of *M. tuberculosis* genotypes in Russia and neighboring countries permits an improvement of the monitoring of the particular circulating strains, prediction of dynamic changes in TB incidence and optimization of the TB control measures.

Сведения о распространенности генотипов *M. tuberculosis* в регионах РФ и странах ближнего зарубежья позволят совершенствовать систему мониторинга за особенностями циркулирующего возбудителя, прогнозировать динамику заболеваемости населения, оптимизировать профилактические мероприятия с оценкой их эффективности и качества.

Ключевые слова: туберкулез, распространенность, генотип, *M. tuberculosis*, Beijing, Latin-American Mediterranean, LAM.

Key words: tuberculosis, prevalence, genotype, *M. tuberculosis*, Beijing, Latin-American Mediterranean, LAM.

Введение

В 2016 г. в мире было выявлено 10,4 млн новых случаев заболевания и 1,7 млн случаев смерти от туберкулеза, 490 000 новых случаев туберкулеза были вызваны микобактериями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Почти половина этих случаев зарегистрирована в Индии, Китае и Российской Федерации [1].

Сохраняющаяся тенденция к росту распространенности лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая ставит под угрозу прогресс, достигнутый в борьбе с туберкулезом [2].

В ряде регионов мира повышенный уровень распространенности туберкулеза с МЛУ связан с особенностями структуры циркулирующей популяции *M. tuberculosis*, которая характеризуется преобладанием отдельных генетических линий и сублиний [3–5].

Долгое время общепринятым было утверждение, что *M. tuberculosis* характеризуется высоким уровнем генетической гомогенности [6]. Однако накопление знаний в области молекулярно-генетических исследований микобактерий продемонстрировало более высокий уровень генетической изменчивости, чем предполагалось первоначально [7, 8]. Применение современных методов молекулярного типирования (IS6110-RFLP-типирование, сполитипирование, MIRU-VNTR и др.) позволило определить филогенетическую структуру *M. tuberculosis* и структурировало большинство его основных семейств и генотипов [8–10].

В настоящее время известно 7 генетических линий *M. tuberculosis*, среди которых относительно эволюционно «молодыми» генетическими линиями являются Восточно-Азиатская, Центрально-Азиатская и Евро-Американская линии [9–11]. Восточно-Азиатская линия содержит штаммы, которые в основном принадлежат к генетическому семейству Beijing. Изоляты Beijing впервые

были обнаружены в 1992–1994 гг. в Китае (г. Пекин), в дальнейшем на территории США, Восточной Азии, России и стран бывшего СССР [4, 5, 12–14]. В отдельных географических регионах распространенность генотипа Beijing составляла от 10% до 90% анализируемых штаммов [3–5, 10, 13]. С момента первого описания генотип Beijing *M. tuberculosis* привлекает к себе все большее внимание, характеризуясь ассоциацией с МЛУ, повышенной вирулентностью и трансмиссивностью и, наряду с миграцией людей, способностью формировать глобальное распространение некоторых клонов [3, 5, 14].

Генотип LAM (Latin-American and Mediterranean, латиноамериканско-средиземноморское семейство) является частью большой и гетерогенной Евро-Американской линии *M. tuberculosis* [8, 10]. Одна из его сублиний LAM-RUS представляет собой эндемичный, исторический генотип *M. tuberculosis* в России, вероятного региона его отдаленного происхождения. Выявлена высокая распространенность изолятов LAM-RUS в странах бывшего СССР и ограниченная их циркуляция в других регионах мира как спорадических изолятов разных сполитипов [10, 15].

Использование в эпидемиологических исследованиях современных молекулярно-генетических методов позволило не только оценить генетическое разнообразие популяционной структуры *M. tuberculosis*, но и осуществлять эпиднадзор и контроль в контексте эпидемиологии туберкулеза как на глобальном, так и на региональном уровне [14].

Хотя на данный момент опубликовано определенное количество результатов молекулярно-генетических исследований популяции *M. tuberculosis* в разных регионах мира, мы не нашли попытки анализа обобщенной распространенности наиболее значимых в эпидемиологическом аспекте генотипов, циркулирующих на территории России, стран СНГ и ближнего зарубежья.

Цель исследования – оценка распространенности генотипов Beijing и Latin-American-

Mediterranean на территории Российской Федерации, стран СНГ и ближнего зарубежья с использованием мета-анализа на основе систематического обзора статей, опубликованных в период с 2005 по 2017 г.

Материалы и методы

Стратегия поиска

Систематический обзор посвящён изучению распространённости *M. tuberculosis* генотипов Beijing и LAM в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья. Для обзора были отобраны публикации результатов поперечных, когортных исследований и исследований типа случай – контроль, в которых оценивалась распространённость различных генотипов *M. tuberculosis*, изолированных от больных в изучаемых регионах. Исключались публикации, в которых не было чёткого описания изучаемой популяции, места и времени забора клинического материала.

Поиск проводился на глубину 12 лет по базе данных Russian Science Citation Index с использованием ключевых слов: tuberculosis, генотип, Beijing, LAM, распространённость. Дополнительно проводился поиск в PubMed, Google.Scholar и ручной поиск по библиографическим спискам из найденных обзорных статей. Дата последнего поиска – 10 января 2018 г.

Извлечение данных и определения

Найденные в базах данных записи оценивались на соответствие теме обзора по названию и абстракту независимо двумя авторами. После исключения дублированных статей, признанных пригодными, были получены полнотекстовые публикации, которые более детально изучались независимо двумя авторами на предмет соответствия теме обзора, и, в случае положительного решения, из них извлекались данные. Для извлечения данных из публикаций использовалась форма, содержащая следующие сведения: авторы, дата публикации, изучаемая популяция (территория), дата забора материала, дизайн, размер выборки, количество штаммов *M. tuberculosis* изучаемых генотипов. В случае, если в одной публикации представлялись результаты, полученные в разных популяциях, такие результаты учитывались раздельно.

Статистический анализ

Основные результаты исследований представлены в виде долей, поэтому данные были подверг-

нуты арксинус-трансформации, которая признана наиболее надёжной для улучшения их статистических свойств [16]. Для обобщения результатов исследований использовалась модель случайных эффектов (метод Der Simonian & Laird) в приложении Open meta-analyst [17]. Для каждого мета-анализа вычислялся критерий Хиггинса – Томпсона (I^2), при величине которого свыше 75% гетерогенность результатов исследований считалась высокой [18]. Был запланирован и проведен анализ распространённости генотипов Beijing и LAM в подгруппах (федеральные округа РФ и страны ближнего зарубежья). Подгруппы федеральных округов РФ (Дальневосточный, Уральский, Северо-Западный, Центральный, Сибирский, Приволжский) составляли исследования, проведённые с участием населения регионов, входящих в состав соответствующего федерального округа РФ. Для стран СНГ и ближнего зарубежья были запланированы три подгруппы: Среднеазиатская, Закавказская и Европейская.

Не исключена значительная вероятность публикационного смещения ввиду относительно небольшого количества опубликованных данных по изучаемым регионам.

Результаты и обсуждение

Из 121 найденной в базах данных записи 83 были исключены (не соответствовали теме обзора), из оставшихся 38 публикаций были исключены 10 (из-за отсутствия необходимой информации). Таким образом, в мета-анализ были включены 28 публикаций, характеристики которых представлены в таблице.

В общей сложности было исследовано 5627 штаммов *M. tuberculosis*, изолированных от больных активным туберкулезом, проживающих в 18 субъектах РФ, странах СНГ – Беларуси, Казахстане, Кыргызстане, Туркменистане, Узбекистане, Украине и ближнего зарубежья – Грузии и Эстонии.

В изученной популяции *M. tuberculosis* в большинстве географических регионов преобладали 2 генотипа – Beijing ($n = 3263$) и LAM ($n = 601$).

Обобщённая распространённость генотипов Beijing и LAM на территории России и стран ближнего зарубежья составила 56,1% (95% ДИ 50,3–62,0) и 11,8% (95% ДИ 9,5–14,1%) соответственно (рис. 1, 2).

Таблица

Характеристика исследований, включенных в систематический обзор и мета-анализ

Авторы	Период		Территория сбора материала	Подгруппа	Количество обследованных пациентов	Генотип Beijing	Генотип LAM	Методы генотипирования M.tuberculosis	Ссылка
	публикации	сбора материала от больных							
Российская Федерация									
Альварес Фигероа М.В. с соавт.	2017	2008–2009	г. Москва,	Центральный ФО	95	62	12	ПЦР, сполитотипирование	[19]
Afanas'ev M.V. et al.	2011	2005–2006	г. Москва	Центральный ФО	115	76	18	24MIRU-VNTR, сполитотипирование	[20]
Маничева О.А. с соавт.	2013	2005–2012	г. Санкт-Петербург	Северо-Западный ФО	108	57	22	ПЦР, сполитотипирование	[21]
Вязовая А.А. с соавт.	2017	2013–2014	Республика Карелия	Северо-Западный ФО	78	43	8	ПЦР, сполитотипирование, 12MIRU-VNTR	[22]
Вязовая А.А. с соавт.	2012	2008–2009	Псковская область	Северо-Западный ФО	90	40	19	ПЦР, сполитотипирование, 12MIRU-VNTR	[23]
Вязовая А.А. с соавт.	2016	2015	Калининградская область	Северо-Западный ФО	93	61	11	ПЦР, сполитотипирование	[24]
Вязовая А.А. с соавт.	2017	2010–2014	Ленинградская область	Северо-Западный Ф	68	51	7	Сполитотипирование, 12MIRU-VNTR	[25]
Салина Т. Ю. с соавт.	2017	2015–2016	г. Саратов	Приволжский ФО	152	68	3	Сполито-блочн-типирование	[26]
Концевая И.С. с соавт.	2014	2008–2010	г. Самара	Приволжский ФО	1304	934	116	Сполитотипирование, 9 и 17 MIRU-VNTR	[27]
Микова О.Е. с соавт.	2016	2010–2015	г. Пермь	Уральский ФО	64	59	2	24MIRU-VNTR	[28]
Умпелева Т.В. с соавт.	2016	2009–2011	Уральский ФО	Уральский ФО	256	161	30	Сполитотипирование, 15MIRU-VNTR	[29]
Панов Г.В. с соавт.	2015	2012–2013	Свердловская область	Уральский ФО	264	180	24	Сполитотипирование	[30]
Лац А.А. с соавт.	2013	2012	Республика Бурятия	Сибирский ФО	31	21	5	24MIRU-VNTR	[31]
Жданова С.Н. с соавт.	2014	2010–2012	Республика Бурятия	Сибирский ФО	283	188	37	12MIRU-VNTR	[32]
Зоркальцева Е.Ю. с соавт.	2014	2012–2013	Иркутская область	Сибирский ФО	233	159	16	12MIRU-VNTR	[33]
Дьмова М.А.	2011	2006–2007	Новосибирская область	Сибирский ФО	106	45	17	15MIRU-VNTR	[34]
Пасечник О.А. с соавт.	2017	2017	Омская область	Сибирский ФО	120	77	14	ПЦР, сполитотипирование	[35]

Окончание таблицы

Авторы	Период		Территория сбора материала	Подгруппа	Количество обследованных пациентов	Генотип Beijing	Генотип LAM	Методы генотипирования <i>M.tuberculosis</i>	Ссылка
	публикации	сбора материала от больных							
Отарков О.Б. с соавт. Дымова М.А. Винокурова М.К. с соавт.	2014	2010–2013	Республика Якутия (Саха)	Дальневосточный ФО	215	70	11	24MIRU-VNTR	[36]
	2011	2005	г. Владивосток	Дальневосточный ФО	104	48	13	15MIRU-VNTR	[34]
	2015	2010–2012	Республика Якутия (Саха)	Дальневосточный ФО	343	158	16	24MIRU-VNTR	[37]
Страны СНГ и ближнего зарубежья									
Rustovyi Yu. G. et al.	2014	2013	Украина, Луганская область	Европейская	85	54	7	ПЦР, сполитотипирование	[38]
Дупова М.А. et al.	2011	2004	Украина, Харьковская область	Европейская	98	32	23	15MIRU-VNTR	[39]
Залудкая О.М.	2013	2009–2011	Беларусь, г. Минск	Европейская	163	59	13	ПЦР, сполитотипирование	[40]
Василенко Н.В. с соавт.	2006	2004–2005	Беларусь, Витебская, Могилевская, Минская, Брестская, Гродненская области	Европейская	194	85	83	ПЦР, сполитотипирование	[41]
Уязовауа А.А. et al.	2017	2014	Эстония	Европейская	92	37	12	ПЦР, сполитотипирование	[42]
Niemann S. et al.	2010	2006	Грузия	Закавказская	183	46	34	24MIRU-VNTR	[43]
Исакова Ж. Т. с соавт.	2014	2012	Кыргызстан	Среднеазиатская	103	61	9	ПЦР, сполитотипирование	[44]
Дымова М.А. с соавт.	2011	2004	Казахстан, г. Астана	Среднеазиатская	46	32	2	15MIRU-VNTR	[45]
Skiba Y. et al.	2015	2013	Казахстан	Среднеазиатская	159	109	17	24MIRU-VNTR сполитотипирование	[46]
Cox H. S. et al.	2005	2001–2003	Узбекистан, Туркменистан	Среднеазиатская	382	190	н/а	ПЦР, сполитотипирование	[13]

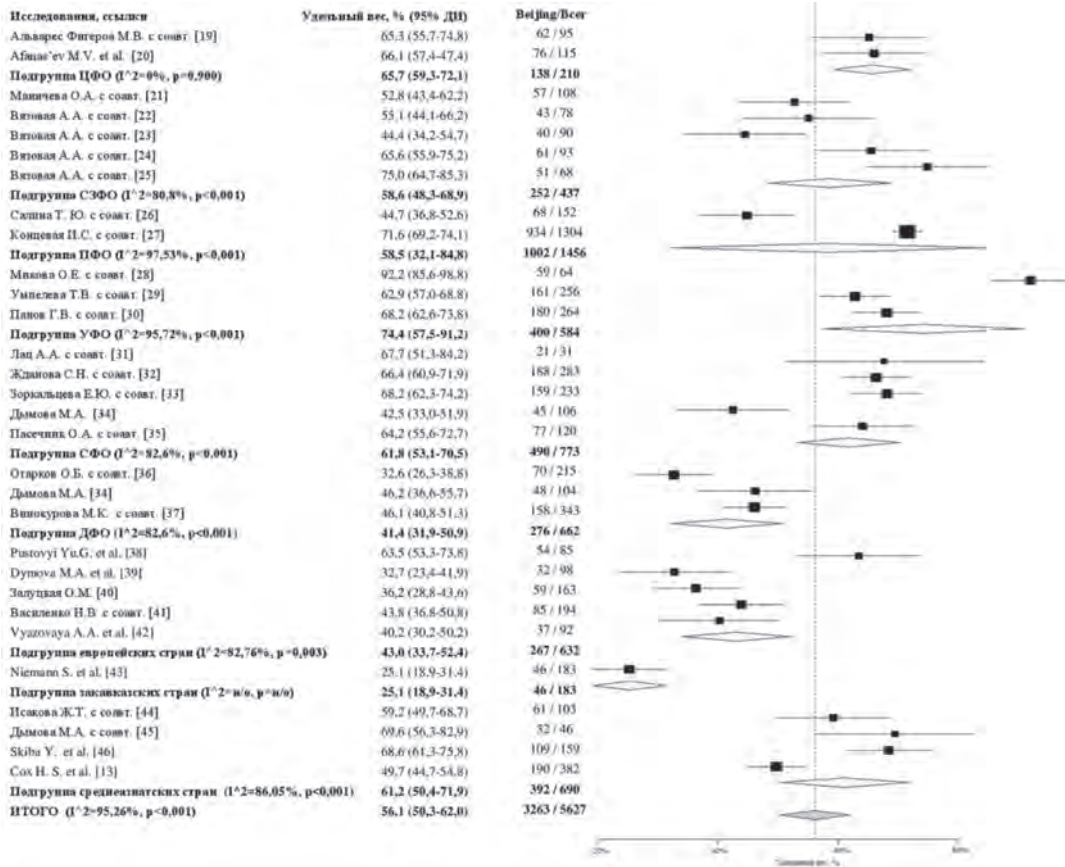


Рис. 1. Мета-анализ распространенности *M. tuberculosis* генотипа Beijing на территории РФ и стран ближнего зарубежья

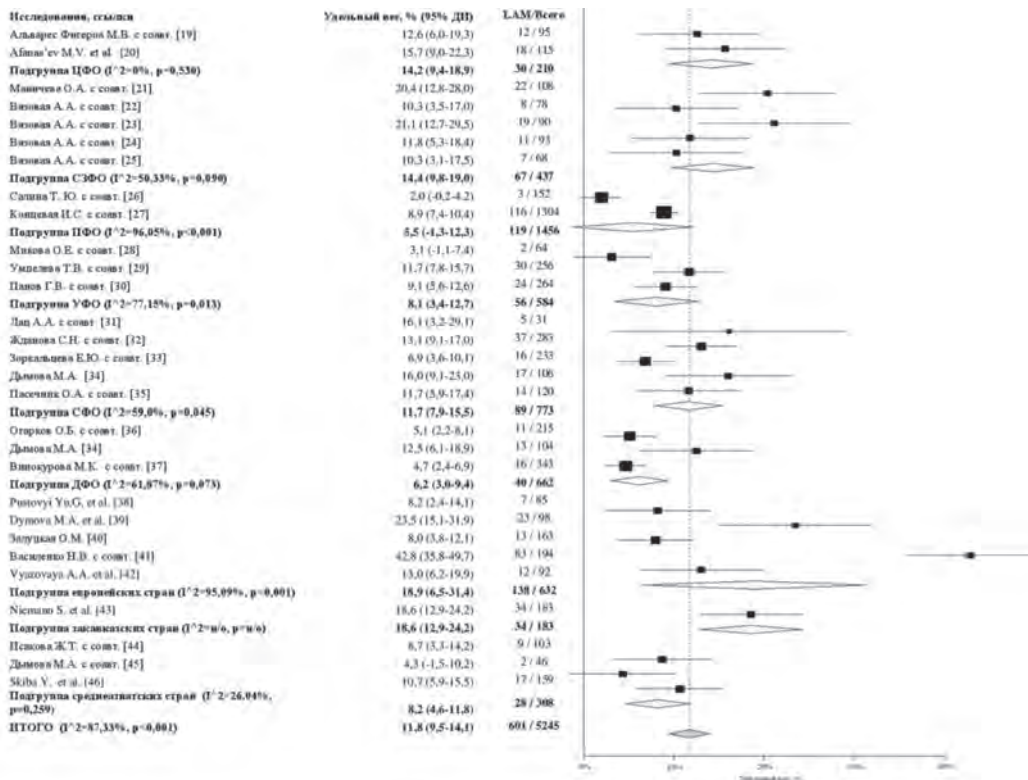


Рис. 2. Мета-анализ распространенности *M. tuberculosis* генотипа LAM на территории РФ и стран ближнего зарубежья

Анализ в подгруппах

Подгруппа Центрального федерального округа (ЦФО) была представлена двумя исследованиями [19, 20], обобщённая распространённость генотипа Beijing в ЦФО составляла 65,7% (95% ДИ 59,3 – 72,1) и генотипа LAM – 14,2% (95% ДИ 9,4 – 18,9).

В подгруппе Северо-Западного федерального округа (СЗФО), представленной пятью исследованиями [21 – 25], обобщённая распространённость генотипа Beijing составляла 58,6% (95% ДИ 48,3 – 68,9) с гетерогенностью $I^2 = 80,8\%$ ($p < 0,001$) и генотипа LAM 14,4% (95% ДИ 9,8 – 19,0) с гетерогенностью $I^2 = 50,3\%$ ($p = 0,09$).

В подгруппе Приволжского федерального округа (ПФО), представленной двумя исследованиями [26 – 27], обобщённая распространённость генотипа Beijing составляла 58,5% (95% ДИ 32,1 – 84,8) с гетерогенностью $I^2 = 97,53\%$ ($p < 0,001$) и генотипа LAM 5,5% (95% ДИ 1,3 – 12,3) с гетерогенностью $I^2 = 96,0\%$ ($p < 0,001$).

В подгруппе Уральского федерального округа (УФО), представленной тремя исследованиями [28 – 30], обобщённая распространённость генотипа Beijing составляла 74,4% (95% ДИ 57,5 – 91,2) с гетерогенностью $I^2 = 95,7\%$ ($p < 0,001$) и генотипа LAM 8,1% (95% ДИ 3,4 – 12,7) с гетерогенностью $I^2 = 77,15\%$ ($p = 0,013$).

В подгруппе Сибирского федерального округа (СФО), представленной пятью исследованиями [31 – 35], обобщённая распространённость генотипов Beijing и LAM составляла 61,8% (95% ДИ 53,1 – 70,5) с гетерогенностью $I^2 = 82,6\%$ ($p < 0,001$) и 11,7% (95% ДИ 7,9 – 15,5) с гетерогенностью $I^2 = 59,0\%$ ($p = 0,045$) соответственно.

В подгруппе Дальневосточного федерального округа (ДФО), представленной тремя исследованиями [34, 36, 37], обобщённая распространённость генотипов Beijing и LAM составляла 41,4% (95% ДИ 31,9 – 50,9) и 6,2% (95% ДИ 3,0 – 9,4) соответственно с гетерогенностью $I^2 = 82,7\%$ ($p = 0,003$) и $I^2 = 61,8\%$ ($p = 0,073$).

Европейскую подгруппу стран СНГ и ближнего зарубежья составило пять исследований [38 – 42]. Обобщённая распространённость генотипа Beijing составляла 43,0% (95% ДИ 33,7 – 52,4%) с гетерогенностью $I^2 = 83,1\%$ ($p = 0,000$) и генотипа LAM 18,9% (95% ДИ 6,5–31,4) с гетерогенностью $I^2 = 95,0\%$ ($p = 0,000$).

Закавказскую подгруппу стран ближнего зарубежья составило единственное исследование в Грузии [43], что исключило проведение в ней мета-анализа.

Среднеазиатскую подгруппу стран СНГ составили четыре исследования [13, 44 – 46]. Обобщённая распространённость генотипа Beijing составляла 62,1% (95% ДИ 50,4 – 71,9) с гетерогенностью

$I^2 = 86,0\%$ ($p < 0,001$) и генотипа LAM 8,2% (95% ДИ 4,6 – 11,8) с гетерогенностью $I^2 = 26,0\%$ ($p = 0,259$).

Данный систематический обзор был направлен на обобщение существующих сведений о распространённости основных генотипов *M. tuberculosis* в Российской Федерации, странах СНГ и ближнего зарубежья.

В обзоре были рассмотрены 28 релевантных публикаций, описывающих молекулярно-генетические особенности циркулирующей популяции *M. tuberculosis* в различных регионах России и стран ближнего зарубежья с использованием различного набора методов генотипирования. Обобщённая распространённость генотипов Beijing и LAM на территории России и стран ближнего зарубежья составила 56,1% (95% ДИ 50,3 – 62,0) и 11,8% (95% ДИ 9,5 – 14,1) соответственно. Полученная обобщённая оценка характеризовалась высокой гетерогенностью ($I^2 = 95,2\%$, $p = 0,000$) в отношении генотипа Beijing и 87,3% ($p = 0,000$) в отношении генотипа LAM, связанной, в частности, с различными подходами к формированию исследуемых выборок больных туберкулезом, в которые входили впервые выявленные случаи, рецидивы, больные с резистентными формами туберкулеза, случаи туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Эпидемиологические проявления туберкулеза во многом зависят от наличия значительного биогеографического разнообразия возбудителя. Генотипические линии комплекса *M. tuberculosis* возникли в течение последних нескольких тысяч лет в результате совместной адаптации с организмом человека [47]. Штаммы *M. tuberculosis* генотипа Beijing стали эндемичными в Восточной Азии, Южной Африке и Северной Евразии [5, 14, 46]. Опубликованные данные систематического обзора, посвященного изучению распространённости генотипа Beijing в мировой популяции [4], свидетельствуют об активной циркуляции указанного генотипа в мире, обобщённая распространённость которого составляла 33,2% (95% ДИ 31,4 – 35,2). Самая высокая распространённость наблюдалась в странах Азии – 44,7% (95% ДИ 35,9 – 49,8), Европы – 27,9% (95% ДИ 25,6 – 30,1), Африки – 12,5% (95% ДИ 8,9 – 16,2). Наименьшая распространённость генотипа Beijing обнаружена в Америке – 8,9% (6,9 – 10,9). Кроме того, 81,3% штаммов были ассоциированы с множественной лекарственной устойчивостью.

Распространение отдельных клонов генотипа Beijing, характеризующихся множественной лекарственной устойчивостью по всей Центральной Азии и России, происходило одновременно с изменением системы общественного здравоохранения в бывшем Советском Союзе [13]. В нашем исследовании, проведенном на территории России и ближнего зарубежья, обобщённая распростра-

ненность генотипа Beijing превышала не только мировую распространенность, но и распространенность в наиболее эндемичном азиатском регионе. По данным официальной статистики, в Российской Федерации в 2016 г. распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя составляла 25,8 на 100 тысяч населения, в том числе в Дальневосточном федеральном округе — 51,8 на 100 тысяч населения, в Сибирском — 46,0 на 100 тысяч населения, в Уральском — 33,0, Приволжском — 25,9, Северо-Западном — 16,4, в Центральном федеральном округе — 11,5 на 100 тысяч населения [48].

На территории Северной и Южной Америки в общей сложности 80,8% циркулирующих штаммов принадлежат Евро-Американской линии, среди которой более 30% занимает генотип LAM, имеющий в своей структуре более 11 сублиний [49]. В нашем исследовании обобщенная распространенность генотипа LAM составляла 11,8% с преобладанием сублинии LAM-RUS. В иберо-американском и карибском регионах обнаружена высокая распространенность сублинии LAM RD-Rio [15].

Полученные нами данные могут представлять определенный интерес в системе эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией в аспекте мониторинга за циркуляцией генотипов *M. tuberculosis*, а также прогнозирования динамики заболеваемости населения, совершенствования профилактических мероприятий, оценки их эффективности и качества.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-04-00367.

Литература

1. WHO. Global tuberculosis report 2017. — Режим доступа: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Ссылка активна на 20.03.2018г.
2. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, et al. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8: 843–9.
3. Ramazanzadeh R, Sayhemiri K. Prevalence of Beijing family in *Mycobacterium tuberculosis* in world population: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mycobacteriol.* 2014; 3 : 41-5.
4. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis.* 2015; 95(Suppl 1): S167–76.
5. Musser JM, Amin A, Ramaswamy S. Negligible genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* host immune system protein targets: evidence of limited selective pressure. *Genetics.* 2000; 155:7–16.
6. Sola C, Filliol I, Legrand E, et al. Genotyping of the *Mycobacterium tuberculosis* complex using MIRUs: association with VNTR and spoligotyping for molecular epidemiology and evolutionary genetics. *Infect. Genet. Evol.* 2003 Jul;3(2):125-33.
7. Mokrousov I, Vyazovaya A, Narvskaya O. *Mycobacterium tuberculosis* Latin American-Mediterranean Family and Its Sublineages in the Light of Robust Evolutionary Markers. *Journal of Bacteriology.* 2014;196(10):1833-41.
8. Sebban M, Mokrousov I, Rastogi N, et al. A data-mining approach to spacer oligonucleotide typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioinformatics.* 2002; 18: 235–43.
9. Mokrousov I. Molecular structure of *Mycobacterium tuberculosis* population in Russia and its interaction with neighboring countries. *Int.J. Mycobacteriol.* 2015; 4 (Suppl.1) :56-7.
10. Gagneux S, DeRiemer K, Van T, et al. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103(8): 2869-73.
11. Van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. *J. Clin Microbiol.* 1995;33 (12):3234–38.
12. Cox HS, Kubica T, Doshetov D, et al. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia. *Respiratory Research.* 2005; 6(1):134.
13. Devi KR, Bhutia R, Bhowmick S, et al. Genetic Diversity of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Assam, India: Dominance of Beijing Family and Discovery of Two New Clades Related to CAS1_Delhi and EAI Family Based on Spoligotyping and MIRU-VNTR Typing. *PLoS ONE.* 2015; 10 (12): e0145860.
14. Mokrousov I, Vyazovaya A, Iwamoto T, et al. Latin-American-Mediterranean lineage of *Mycobacterium tuberculosis*: Human traces across pathogen's phylogeography. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2016; 99:133–43.
15. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, et al. Meta-analysis of prevalence. *J. Epidemiol. Community Health.* 2013; 67 (11): 974-8.
16. Brodley CE, Lau J, Schmid CH. Open meta-analyst. http://www.cebm.brown.edu/openmeta/downloads/open_meta_analyst_win8.zip.
17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analysis. *British Medical Journal.* 2003;327:557-60.
18. Альварес Фигероа, М.В. Изучение популяции *Mycobacterium tuberculosis* complex, циркулирующей на территории московского мегаполиса / М.В. Альварес Фигероа [и др.] // Молекулярная диагностика 2017: сб. труд. Т.1.-М.: 2017.- С. 501-502.
19. Afanas'ev MV, Ikryannikova LN, Il'ina EN, et al. Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* circulated in Moscow, Russian Federation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30:181–91.
20. Маничева, О.А.. Клиническая значимость комплексной характеристики возбудителя туберкулеза / О.А. Маничева [и др.] // Медицинский альянс. — 2013. — № 2. — С. 29–35.
21. Вязовая, А.А. Характеристика популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Карелия / А.А. Вязовая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2016. — № 8. — С. 48–53.
22. Вязовая, А.А. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Псковской области / А.А. Вязовая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 6. — С. 35–39.
23. Вязовая, А.А. Структура популяции *Mycobacterium tuberculosis* на территории Калининградской области / А.А. Вязовая [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2016. — № 3, Т. 6. — С. 16.
24. Вязовая, А.А. Характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (по материалам 15-летнего наблюдения в Ленинградской области) / А.А. Вязовая [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2017. — № 1, Т. 7. — С. 34–40.
25. Салина, Т.Ю. Распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза семейства

Naarlem среди больных туберкулезом Саратовской области / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. — 2017. — № 5, Т. 95. — С. 60-64.

27. Концевая, И.С. Распространенность генетических групп *Mycobacterium tuberculosis* по районам Самарской области / И.С. Концевая [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 317–320.

28. Микова, О.Е. Высокая распространенность генотипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в Пермском крае и Иркутской области / О.Е. Микова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2016. — № 5, Т. 1. — С. 142–145.

29. Умпелева, Т.В. Генетические особенности возбудителя туберкулеза в Уральском федеральном округе России / Т.В. Умпелева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2016. — № 8, Т. 94. — С. 60–65.

30. Панов, Г.В. Генетический полиморфизм изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от ранее не леченных больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Г.В. Панов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 6. — С. 111–112.

31. Лац, А.А. Исследование филогенетических взаимоотношений основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* по 24 локусам MIRU-VNTR / А.А. Лац [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — № 2, ч. 2. — С. 144–147.

32. Жданова, С.Н. Выявление убиквитарных и эндемичных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на территории Республики Бурятия / С.Н. Жданова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2014. — № 2. — С. 12–16.

33. Зоркальцева, Е.Ю. Генетическая характеристика и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Иркутской области / Е.Ю. Зоркальцева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 6. — С. 42–45.

34. Дымова, М.А. Выявление генетического разнообразия *Mycobacterium tuberculosis* на территории стран СНГ: автореф. дис. ... канд. биол. наук / М.А. Дымова. — Новосибирск, 2011. — 20 с.

35. Пасечник, О.А. Популяционная структура *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области / О.А. Пасечник [и др.] // VI Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (23–25 октября 2017 г., Санкт-Петербург) [Электронный ресурс] : тезисы докладов / под ред. П.К. Яблонского. — СПб., 2017. — С. 173–175.

36. Огарков, О.Б. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов *M. tuberculosis* семейства S в Саха (Якутия) / О.Б. Огарков [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2014. — Т. 129, № 6. — С. 109–111.

37. Винокурова, М.К. Основные генотипы *M. tuberculosis*, циркулирующие в Республике Саха (Якутия) / М.К. Винокурова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 6. — С. 38–39.

38. Pustovyi YG, Baranova VV, Manohina OY. Results of spoligotyping in the study of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes circulating in Lugansk region. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2014; 9 (1):89–6.

39. Dumova MA, Liashenko OO, Poteiko PI, et al. Genetic variation of *Mycobacterium tuberculosis* circulating in Kharkiv Oblast, Ukraine. BMC Infect Dis. 2011; 11:77.

40. Залуцкая, О.М. Молекулярная характеристика штаммов *M. Tuberculosis* в г. Минске / О.М. Залуцкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2013. — № 11, Т. 90. — С. 47–51.

41. Василенко, Н.В. Споліготи́пування лікарствено-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Беларуси / Н.В. Василенко [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2006. — № 4. — С. 70–74.

42. Vyazovaya AA, Levina K, K tt M, et al. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from TB patients in Estonia. 38 Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, 25th – 28th June 2017 ibenik, Croatia, Scientific Program including Abstracts. P.74.

43. Niemann S, Diel R, Khechinashvili G, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Lineage Favors the Spread of Multi-drug-Resistant Tuberculosis in the Republic of Georgia. Journal of clinical microbiology. 2010; 10:3544–50.

44. Исакова, Ж.Т. Генетическая структура и лекарственная устойчивость популяции *Mycobacterium tuberculosis* в гражданском секторе Кыргызской Республики / Ж.Т. Исакова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — Т. 91, № 3. — С. 54–58.

45. Дымова, М.А. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов *M. tuberculosis* у больных туберкулезом легких г. Астана / М.А. Дымова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. — 2011. — Т. 31, № 1. — С. 107–112.

46. Skiba Y, Mokrousov I, Ismagulova G, et al. Molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kazakhstan: a country-wide study. Tuberculosis . 2015; 95(5):538-46.

47. Merker M, Blin C, Mona S, et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. Nat. Genet. 2015; 47 (3): 242–9.

48. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. — Режим доступа: <http://mednet.ru/images/stories/files/СМТ/2016tb.pdf>. Ссылка активна на 08.08.2018г.

49. Reynaud Y, Millet J, Rastogi N. Genetic Structuration, Demography and Evolutionary History of *Mycobacterium tuberculosis* LAM9 Sublineage in the Americas as Two Distinct Subpopulations Revealed by Bayesian Analyses. PLoS ONE. 2015; 10 (10) : e0140911.

References

1. WHO. Global tuberculosis report 2017. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ [cited 2018 March 20].

2. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. Lancet. 2010; 375:1830–43.

3. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, et al. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. Emerg. Infect. Dis. 2002; 8: 843–9.

4. Ramazanadeh R, Sayhemiri K. Prevalence of Beijing family in *Mycobacterium tuberculosis* in world population: Systematic Review and Meta-Analysis. Int. J. Mycobacteriol. 2014; 3 : 41-5.

5. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. Tuberculosis. 2015; 95(Suppl 1): S167–76.

6. Musser JM, Amin A, Ramaswamy S. Negligible genetic diversity of *mycobacterium tuberculosis* host immune system protein targets: evidence of limited selective pressure. Genet. 2000; 155:7–16.

7. Sola C, Filliol I, Legrand E, et al. Genotyping of the *Mycobacterium tuberculosis* complex using MIRUs: association with VNTR and spoligotyping for molecular epidemiology and evolutionary genetics. Infect. Genet. Evol. 2003 Jul;3(2):125-33.

8. Mokrousov I, Vyazovaya A, Narvskaya O. Mycobacterium tuberculosis Latin American-Mediterranean Family and Its Sublineages in the Light of Robust Evolutionary Markers. *Journal of Bacteriology*. 2014;196(10):1833-41.
9. Sebban M, Mokrousov I, Rastogi N, et al. A data-mining approach to spacer oligonucleotide typing of Mycobacterium tuberculosis. *Bioinformatics*. 2002; 18: 235 – 43.
10. Mokrousov I. Molecular structure of Mycobacterium tuberculosis population in Russia and its interaction with neighboring countries. *Int.J. Mycobacteriol*. 2015; 4 (Suppl.1) :56-7.
11. Gagneux S, DeRiemer K, Van T, et al. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103(8): 2869-73.
12. Van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. *J. Clin Microbiol*. 1995;33 (12):3234 – 38.
13. Cox HS, Kubica T, Doshetov D, et al. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia. *Respiratory Research*. 2005; 6(1):134.
14. Devi KR, Bhutia R, Bhowmick S, et al. Genetic Diversity of Mycobacterium tuberculosis Isolates from Assam, India: Dominance of Beijing Family and Discovery of Two New Clades Related to CAS1_Delhi and EAI Family Based on Spoligotyping and MIRU-VNTR Typing. *PLoS ONE*. 2015; 10 (12): e0145860.
15. Mokrousov I, Vyazovaya A, Iwamoto T, et al. Latin-American-Mediterranean lineage of *Mycobacterium tuberculosis*: Human traces across pathogen's phylogeography. *Mol. Phylogenet. Evol*. 2016; 99:133 – 43.
16. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, et al. Meta-analysis of prevalence. *J. Epidemiol. Community Health*. 2013; 67 (11): 974-8.
17. Brodley CE, Lau J, Schmid CH. Open meta-analyst. http://www.cebm.brown.edu/openmeta/downloads/open_meta_analyst_win8.zip.
18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analysis. *British Medical Journal*. 2003;327:557-60.
19. Alvarez Figueroa MV, Ludanii RI, Vyazovaya AA, et al. Izucheniye populyatsii Mycobacterium tuberculosis complex, tsirkuliruyushchey na territorii moskovskogo megapolisa. [Study of the population of Mycobacterium tuberculosis complex, circulating on the territory of the Moscow metropolis]. In *Molekulyarnaya diagnostika 2017 [Molecular diagnostics 2017]*. Vol.1. Moscow; 2017.P. 501-2 (In Russian).
20. Afanas'ev MV, Ikryannikova LN, Il'ina EN, et al. Molecular typing of Mycobacterium tuberculosis circulated in Moscow, Russian Federation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30:181 – 91.
21. Manicheva OA, Zhuravlev V.Yu, Barnaulov AO, et al. *Meditzinskiy al'yans*. 2013; 2:29-5 (In Russian).
22. Vyazovaya AA, Solov'yeva NS, Sunchalina TV, et al. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 8:48-3 (In Russian).
23. Vyazovaya AA, Mokrousov IV, Otten TF, et al. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2012; 6: 35-9 (In Russian).
24. Vyazovaya AA, Solov'yeva NS, Akhmedova GM, et al. *Infektsiya i immunitet*. 2016; 6 (3):16(In Russian).
25. Vyazovaya AA, Vetrov VV, Lyalina LV, et al. *Infektsiya i immunitet*. 2017; 1 (7):34-40 (In Russian).
26. Salina TY, Morozova TI. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 5(95): 60-64 (In Russian).
27. Kontsevaya IS, Nikolayevskiy VV, Sadykhova AV, et al. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2014; 16 (1):317-20 (In Russian).
28. Mikova OE, Zhdanova SN, Sergevnik VI, et al. *Byulleten' VSNTS SO RAMN*. 2016; 5 (1):142-5 (In Russian).
29. Umpeleva TV, Vyazovaya AA, Yeremeyeva NI, et al. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 8(94):60-5 (In Russian).
30. Panov GV, Tsvetkov AI, Larionova YY, et al. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015;6:111-2 (In Russian).
31. Lats AA, Ogarkov OB, Zhdanova SN, et al. *Byulleten' VSNTS SO RAMN*. 2013;2 (2):144-7 (In Russian).
32. Zhdanova SN, Ogarkov OB, Lats AA, et al. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2014; 2: 12-6 (In Russian).
33. Zorkal'tseva YY, Ograkov OB, Zhdanova SN, et al. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 6:42-5 (In Russian).
34. Dymova M.A. Vyyavleniye geneticheskogo raznoobraziya Mycobacterium tuberculosis na territorii stran SNG [Identification of the genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis on the territory of the CIS countries] [authors abstract]. Novosibirsk (Russia), 2011. 20p. (In Russian).
35. Pasechnik OA, Vyazovaya AA, Vitriv SV, et al. Populyatsionnaya struktura Mycobacterium tuberculosis v Omskoy oblasti [Population structure of Mycobacterium tuberculosis in the Omsk region]. In: VI Kongress Natsional'noy assotsiatsii ftiziatrov s mezhdunarodnym uchastiyem [VI Congress of the National Association of Phthisiatrists with International Participation], St. Petersburg (Russia): 2017, P.173-175. (In Russian).
36. Ogarkov OB, Zhdanova SN, Mokrousov IV, et al. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2014; 129 (6): 109-11 (In Russian).
37. Vinokurova MK, Yevdokimova NY, Alekseyeva GI, et al. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; 6:38-9 (In Russian).
38. Pustovyi YG, Baranova VV, Manohina OY. Results of spoligotyping in the study of Mycobacterium tuberculosis genotypes circulating in Lugansk region. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2014; 9 (1):89 – 6.
39. Dymova MA, Liashenko OO, Poteiko PI, et al. Genetic variation of Mycobacterium tuberculosis circulating in Kharkiv Oblast, Ukraine. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:77.
40. Zalutskaya OM, Viykander M, Skryagina YM, et al. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013; 11 (90): 47-51 (In Russian).
41. Vasilenko NV, Vyazovaya AA, Mokrousov IV, et al. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2006 ;4: 70-4. (In Russian).
42. Vyazovaya AA, Levina K, K tt M, et al. Molecular characterization of Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from TB patients in Estonia. 38 Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, 25th – 28th June 2017 ibenik, Croatia, Scientific Program including Abstracts. P.74.
43. Niemann S, Diel R, Khechinashvili G, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing Lineage Favors the Spread of Multi-drug-Resistant Tuberculosis in the Republic of Georgia. *Journal of clinical microbiology*. 2010; 10:3544 – 50.
44. Isakova ZT, Mokrousov IV, Rastogi N, et al. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 91 (3): 54-8. (In Russian).
45. Dymova MA, Kushugulova AR, Rakhimova SY, et al. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 31(1): 107-12. (In Russian).
46. Skiba Y, Mokrousov I, Ismagulova G, et al. Molecular snapshot of Mycobacterium tuberculosis population in Kazakhstan: a country-wide study. *Tuberculosis*. 2015; 95(5):538-46.
47. Merker M, Blin C, Mona S, et al. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage. *Nat. Genet*. 2015; 47 (3): 242 – 9.
48. Nechaeva O.B. The epidemiological situation of tuberculosis in Russia. Available from: <http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/2016tb.pdf>. [cited 2018 August 08].
49. Reynaud Y, Millet J, Rastogi N. Genetic Structuration, Demography and Evolutionary History of *Mycobacterium tuberculosis* LAM9 Sublineage in the Americas as Two Distinct Subpopulations Revealed by Bayesian Analyses. *PLoS ONE*. 2015; 10 (10) : e0140911.

Авторский коллектив:

Пасечник Оксана Александровна — доцент кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3812)650-654, e-mail: opasechnik@mail.ru

Блох Алексей Игоревич — ассистент кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета; тел.: 8(3812)650-654, e-mail: spy_spirit@mail.ru

Вязовая Анна Александровна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)233-21-49, e-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru

Стасенко Владимир Леонидович — заведующий кафедрой эпидемиологии Омского государственного медицинского университета; д.м.н., профессор; тел.: 8(3812)650-654, e-mail: vlstasenko@yandex.ru