

Молекулярная эпидемиология туберкулезной инфекции в Омской области

О.А. Пасечник¹ (opasechnik@mail.ru), М.А. Дымова², М.Л. Филипенко²,
В.Л. Стасенко¹, М.П. Татаринцева³, А.А. Павлик¹

¹ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет»
Минздрава России

²ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН,
г. Новосибирск

³КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск

Резюме

В Омской области в 2005 – 2014 годах наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости населения туберкулезом (ТБ). Вместе с тем динамика распространенности ТБ с множественной лекарственной устойчивостью характеризовалась умеренной тенденцией к росту с 29,6 до 38,3 на 100 тыс. населения ($P \leq 0,05$). С целью изучения молекулярно-генетических особенностей основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Омской области, было проведено VNTR-типирование ДНК изолятов *M. tuberculosis*, полученных от 100 больных туберкулезом органов дыхания. В результате типирования было идентифицировано 36 генетических типов. В состав 10 кластеров различного размера вошли 74 изолята. К генетическому семейству Beijing относились 77,0% кластеризующихся изолятов (ОШ = 25,7, ДИ 6,87 ÷ 96,17).

Среди уникальных изолятов преобладали *M. tuberculosis* неустановленных генотипов, не относящихся к семейству Beijing (ОШ = 0,11, 95% ДИ 0,04 ÷ 0,30), а также редко встречающихся генотипов Uganda I, Haarlem, S. Частота кластеризации в данном исследовании составила 64%, что указывает на значительную долю случаев туберкулеза, связанных с активной передачей микобактерий ТБ. Полученные данные представляют интерес для оценки и выбора наиболее эффективных мер предупреждения распространения штаммов с множественной лекарственной устойчивостью на территории Омской области.

Ключевые слова: эпидемиология, распространенность, MIRU-VNTR-типирование, кластеры, генотипы, генотип Beijing

Molecular Epidemiology of Tuberculosis Infection in Omsk Region

O.A. Pasechnik¹ (opasechnik@mail.ru), M.A. Dymova², M.L. Filipenko², V.L. Stasenko¹, M.P. Tatarintseva³, A.A. Pavlik¹

¹State Funded Educational Institution for Higher Professional Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

²Federal State Funded Scientific Institution «Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine», Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

³Clinical Healthcare Institution of Omsk Region «Clinical Tuberculosis Dispensary», Omsk

Abstract

Relevance. In the Omsk region in 2005 – 2014 tended to decrease morbidity of tuberculosis infection. However, the dynamics of tuberculosis with multidrug resistance was characterized by a moderate upward trend from 29.6 to 38.3 per 100 thousand population ($P \leq 0.05$).

Goal. Characteristics of the epidemic process of tuberculosis in the Omsk region for 10 years, molecular genetic features of leading genotypes of *M. tuberculosis*, circulating in the area to evaluate and select the most effective measures to prevent the spread of multi-drug-resistant tuberculosis.

Materials and methods. Studied with MIRU-VNTR-typing *M. tuberculosis* isolates from patients with active pulmonary tuberculosis ($n = 100$). All patients were inhabitants of Omsk region and treated in health organizations of TB in 2013 – 2014.

Results. 36 genetic types have been identified in the result of typing. The composition of the 10 clusters of various sizes included 74 isolates. For genetic family Beijing treated 77.0% of isolates clustered (OR = 25.7, CI 6.87 ÷ 96.17). Among the unique isolates of *M. tuberculosis* was dominated by unidentified genotypes, non-family Beijing (OR = 0.11, 95% CI 0,04 ÷ 0,30), as well as rare genotypes Uganda I, Haarlem, S. Frequency clustering in this study was 64%, indicating that a significant proportion of cases of tuberculosis associated with active *Mycobacterium tuberculosis* transmission.

Conclusions. The data obtained are of interest for the evaluation and selection of the most effective measures to prevent the spread of strains of multi-drug resistance in the Omsk region.

Key words: epidemiology, prevalence, MIRU-VNTR-typing, clusters, genotypes, genotype Beijing

Введение

Омская область является субъектом Сибирского федерального округа, для которого характерна

сложная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу (ТБ), определяемая значительным уровнем распространенности инфекции и смертности от нее

населения. Особую актуальность туберкулез приобрел в период активного развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Западной Сибири [1].

В системе эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией изучение циркулирующих штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) позволяет адекватно воздействовать на составляющие эпидемического процесса [2]. Развитие методов молекулярно-генетической диагностики и использование их в эпидемиологии в последние годы вскрыло различные аспекты популяционной генетики возбудителя туберкулеза, позволив впервые провести надежную идентификацию и дифференциацию штаммов [3]. Генотипирование микобактерий туберкулеза позволяет изучить динамику передачи возбудителя, провести пространственный анализ клинических и эпидемиологических данных, выявить территории с высоким риском передачи МБТ [4]. Молекулярно-генетические методы исследования *Mycobacterium tuberculosis* направлены на повышение эффективности эпидемиологической диагностики, противоэпидемических мероприятий, прогнозирования в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом [5].

Цель исследования – охарактеризовать эпидемический процесс туберкулезной инфекции в Омской области за 10-летний период, выявить молекулярно-генетические особенности ведущих генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих в области для оценки и выбора наиболее эффективных мер предупреждения распространения штаммов ТБ с множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы

В основу исследования положен анализ данных форм федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и № 33 «Сведения о больных туберкулезом», позволивший охарактеризовать эпидемический процесс туберкулезной инфекции в Омской области за 10-летний период (2005 – 2014 гг.).

Проведено молекулярно-генетическое исследование изолятов *M. tuberculosis*, полученных от больных активным туберкулезом органов дыхания ($n = 100$), проживающих на территории Омской области и находившихся на лечении в противотуберкулезных медицинских организациях области в 2013 – 2014 годах.

Культивирование *M. tuberculosis* осуществлялось на питательной среде Левенштейна-Йенсена в течение 4 недель. Определение лекарственной чувствительности изолятов к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда было проведено с помощью метода абсолютных концентраций.

Выделение ДНК из полученных культур *M. tuberculosis* выполнено по ранее описанной методике [6].

Наличие эпидемиологической связи между пациентами, выявление факторов риска заболева-

ния туберкулезом было установлено в ходе эпидемиологического расследования.

VNTR – типирование (Variable Number of Tandem Repeats) по 15 локусам (MIRU2, MIRU4, MIRU10, MIRU16, MIRU20, MIRU23, MIRU24, MIRU26, MIRU27, MIRU31, MIRU39, MIRU40, ETRA, ETRB, ETRC) проводили по ранее описанной методике с некоторыми модификациями с использованием ПЦР на амплификаторе «Cycler» («Bio-Rad», США) [7, 8]. При подсчете длины ПЦР-продукта для клинических изолятов учитывалась длина фрагмента, содержащего тандемный повтор в штамме H37Rv. Генотип каждого изолята отображали как набор из 15 цифр, где цифра 15-значного номера показывала число копий соответствующего тандемного повтора.

Медико-социальная характеристика больных туберкулезом органов дыхания, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Исследование одобрено решением Локального этического комитета ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» № 66 от 30.01.2015 г.

Статистический анализ

Выравнивание динамических рядов показателей осуществлялось по методу наименьших квадратов. Уровень и структура заболеваемости и ее исходов оценивались по интенсивным (инцидентности, превалентности) и экстенсивным показателям (показателей доли).

Для определения принадлежности изолятов к генетической линии была использована база данных «MIRU-VNTRplus».

Кластерный анализ на основе профилей MIRU-VNTR с построением минимального остовного дерева проводили с использованием метода UPGMA (unweighted pair-group average – метод «средней связи») и приложения <http://miru-vntrplus.org>. Кластер представляли как 2 и более изолятов *M. tuberculosis*, имеющих одинаковый MIRU-VNTR профиль по 15 локусам.

Частота кластеризации была определена как отношение разницы между количеством кластеризующихся изолятов и количеством кластеров к общему количеству исследованных изолятов [9].

Статистическая обработка проведена с использованием программного пакета Statistica 6.0 (StatsoftInc.). Для всех статистических расчетов при $P \leq 0,05$ результат считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

На территории Омской области за анализируемый период было зарегистрировано 21 887 впервые выявленных случаев заболевания активным туберкулезом. Динамика заболеваемости населения туберкулезом имела различные тенденции: умеренную тенденцию к росту в 2005 – 2007 годах, стабильную в 2008 – 2009 годах с самым высоким уровнем заболеваемости за изученный

Таблица 1.

Медико-социальная характеристика больных туберкулезом органов дыхания, включенных в исследование

Характеристики	Абс.	%
Всего пациентов	100	100
Пол		
мужчины	85	85,0
женщины	15	15,0
Возраст (лет)		
18 – 24	10	10,0
25 – 34	37	37,0
35 – 44	42	42,0
45 – 54	5	5,0
55	6	6,0
Место проживания		
город	51	51,0
сельская местность	49	49,0
ВИЧ-инфекция	50	50,0
Клиническая форма туберкулеза органов дыхания		
Очаговый туберкулез	2	2,0
Инфильтративный туберкулез	62	62,0
Диссеминированный туберкулез	17	17,0
Фиброзно-кавернозный туберкулез	13	13,0
Другие формы	6	6,0
Лекарственная устойчивость		
Отсутствует	16	16,0
Структура лекарственной устойчивости		
Множественная лекарственная устойчивость	77	77,0
в т.ч. широкая лекарственная устойчивость	3	3,0
Полирезистентность	7	7,0
Рецидив туберкулеза	18	18,0

период и умеренно выраженную с тенденцией к снижению заболеваемости в 2010 – 2014 годах. Темп снижения заболеваемости за весь период составил – 2,09% (рис. 1).

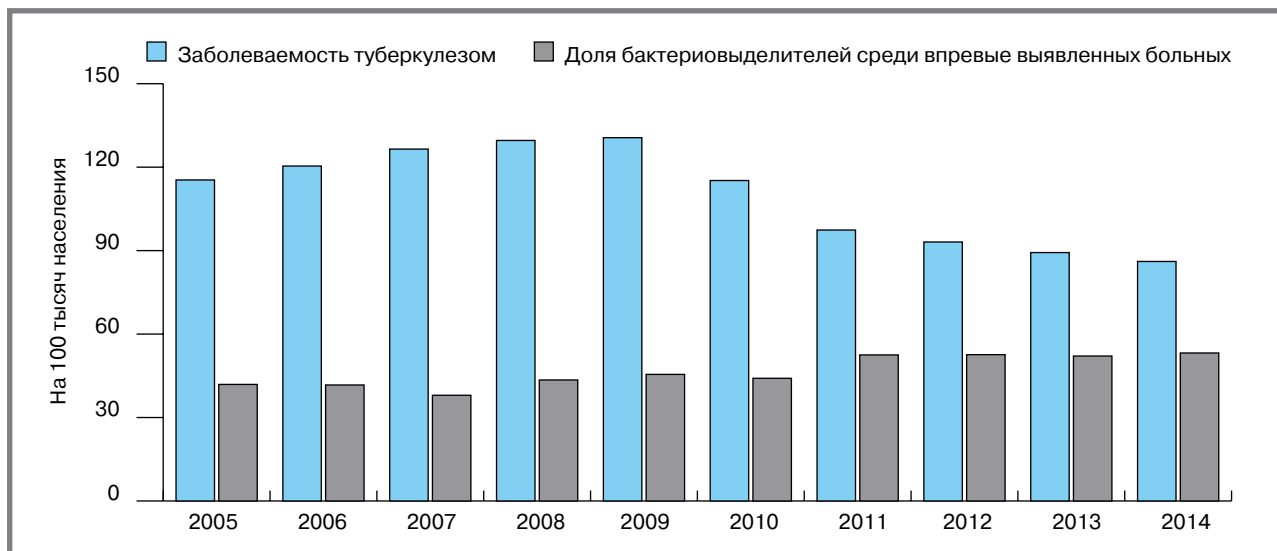
Следует отметить значительное улучшение эпидемиологической ситуации по ряду эпидпоказателей, что стало возможным в результате реализации в Омской области комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий. Так, снизилась распространенность туберкулеза с 348,2 (95% ДИ 340,17 ÷ 356,23) до 194,9 (95% ДИ 188,75 ÷ 204,05) на 100 тыс. населения. Значительно сократился показатель смертности населения от ТБ – с 27,5 (95% ДИ 26,35 ÷ 28,6) до 13,7 (95% ДИ 12,08 ÷ 15,32) на 100 тыс. населения.

Изменились показатели, характеризующие эффективность профилактических мероприятий, в частности, организации раннего выявления туберкулеза: доля деструктивных форм туберкулеза среди впервые выявленных больных уменьшилась с 43,2 до 36,9% ($P < 0,05$), доля больных фиброзно-кавернозным туберкулезом среди новых случаев заболевания составляла 1,3% (в 2005 г. – 7,0%; $P < 0,05$). В течение анализируемого периода существенно повысился и сохраняется на значительном уровне охват населения профилактическим осмотром в целях раннего выявления туберкулеза.

Выросла выявляемость больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением с 41,9 до 53,2% ($P < 0,01$), что происходило на фоне сни-

Рисунок 1.

Динамика заболеваемости туберкулезом населения Омской области и доли бактериовыделителей среди впервые выявленных больных туберкулезом (на 100 тыс. населения и в % соответственно)



жения количества больных с деструктивными изменениями в легких. Данная ситуация связана с повышением качества лечебно-диагностических мероприятий, улучшением лабораторной диагностики туберкулеза.

Вместе с тем, в регионе наблюдаются общероссийские и общемировые негативные тенденции, связанные с распространением форм туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), а также активным вовлечением в эпидемический процесс больных ВИЧ-инфекцией.

Заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением характеризовалась стабильной тенденцией, средне многолетний показатель составил 40,4 на 100 тыс. населения (95% ДИ 39,6 ÷ 41,2). Вместе с тем, за последние 5 лет доля больных с МЛУ среди обследованных возросла с 15,5 до 22,7% ($P < 0,01$).

Динамика распространенности МЛУ туберкулеза характеризовалась умеренно выраженной тенденцией к росту с 29,6 (ДИ 27,25 ÷ 31,95) до 38,3 (ДИ 35,5 ÷ 41,0) на 100 тыс. населения ($P < 0,05$).

Ежегодно регистрируемые случаи заболевания населения туберкулезом связывают как с недавним инфицированием в ходе эпидемиологических контактов с установленными или неустановленными источниками инфекции, так и с эндогенной реактивацией латентной туберкулезной инфекции с давним сроком инфицирования [10].

В результате VNTR-типирования ДНК изолятов *M. tuberculosis* было идентифицировано 36 генетических типов.

В состав 10 кластеров различного размера были включены 74 изолята, остальные 26 изолятов *M. tuberculosis* имели уникальный для данной выборки аллельный профиль. Для визуализации результатов VNTR-типирования было построено минимальное остовное дерево кластеризации изолятов *M. tuberculosis* (рис. 2).

Семейству Beijing в данной выборке принадлежали 60 изолятов, из которых 93,3% ($n = 56$) входили в состав пяти кластеров, включающих от 2 до 23 изолятов.

Генетическая группа Beijing широко распространена на территории бывшего СССР, в том числе Российской Федерации. В ряде регионов РФ штаммы этой группы характеризуются высокой степенью генетической гомогенности и высокими уровнями кластеризации в сочетании с выраженной ассоциированностью с лекарственной устойчивостью к рифампицину и изониазиду, что обуславливает их значительный вклад в эпидемический процесс [3, 8, 11].

В изученной популяции были выявлены штаммы других генетических семейств.

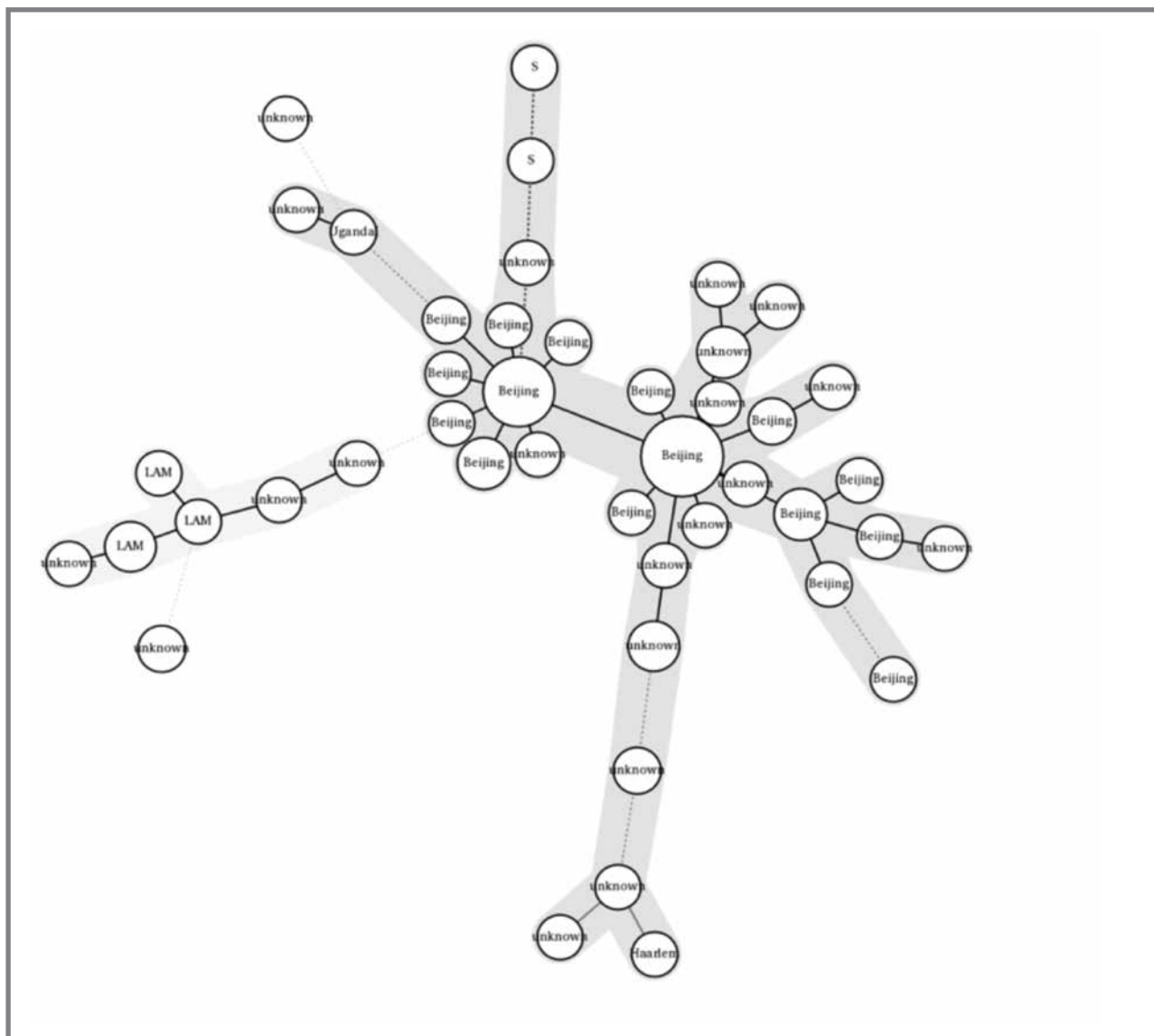
Генетическое семейство LAM (Latin American Mediterranean) в данной выборке было представлено шестью штаммами (6,0%) с различным аллельным профилем, 4 из которых входили в состав небольшого кластера. В большинстве регионов России семейство LAM по частоте встречаемости занимает второе место, часто ассоциировано с лекарственной устойчивостью к рифампицину и стрептомицину [8].

В минорном количестве (2% и менее) обнаружены штаммы семейства S – 2,0%, семейства Haarlem – 1%, семейства Uganda I – 1%. Генотип Haarlem обнаруживается практически во всех странах, наибольшее распространение встречается в Германии – около 30%, Греции – 24,5%, Бразилии – 17,2%, США – 16,3%, Франция – 11,8% [12]. Частота выявления генотипа S в Республике Саха (Якутия) составляет 16,7%, этот генотип является эндемичным для данного региона [13].

Для 30-ти изолятов принадлежность к конкретному генетическому семейству не установлена (обозначены как unknown – неклассифициру-

Рисунок 2.

Минимальное остовное дерево профилей MIRU-VNTR (15 локусов) клинических изолятов *M. tuberculosis* (Омская область) (<http://miru-vntrplus.org>, unknow – неклассифицируемый)



емые), у неклассифицируемых изолятов выявлен 21 VNTR-профиль. Неклассифицируемая группа из 13 изолятов была представлена четырьмя кластерами, включающими от 2 до 5 штаммов, показатель кластеризации составил 30,0%.

Выявление высокого уровня кластеризации штаммов свидетельствовало об интенсивной передаче возбудителя и эпидемиологическом неблагополучии по туберкулезу в регионе [15].

Для характеристики изолятов и выявления факторов, способствующих активной трансмиссии микобактерий туберкулеза мы сравнили две группы изолятов – кластеризующиеся и уникальные, не входящие в какие-либо кластеры (табл. 2).

Установлено, что в Омской области 77,0% кластеризующихся изолятов относились к генетическому семейству Beijing (ОШ = 25,7, ДИ 6,87 ÷ 96,17).

Среди уникальных изолятов преобладали *M. tuberculosis* неустановленных генотипов, не от-

носящихся к семейству Beijing (ОШ = 0,11, 95% ДИ 0,04 ÷ 0,30), а также редко встречающихся генотипов Uganda I, Haarlem, S.

Частота кластеризации в данном исследовании составила 64%, что указывает на значительную долю случаев туберкулеза, связанных с активной передачей МБТ. Можно предположить, что заболеваемость туберкулезом в Омской области связана с активной циркуляцией *M. tuberculosis* генотипа Beijing, который в свою очередь характеризуется наличием различных MIRU-VNTR-профилей с разной структурой лекарственной устойчивости и степени трансмиссии.

Данные систематического обзора результатов молекулярно-генетических исследований позволили выявить ряд факторов риска, способствующих активной трансмиссии *M. tuberculosis* и способности к кластеризации штаммов. К ним были отнесены мужской пол, бездомность, потребление алкоголя и инъекционных наркотиков [14].

Таблица 2.
Характеристика кластеризующихся и уникальных изолятов *M. tuberculosis*

Показатель	Кластеризующиеся изоляты (n = 74)		Уникальные изоляты (n = 26)		ОШ (95% ДИ)	P
	n	%	n	%		
Пол						
Мужчины	61	82,4	24	92,3	0,39 (0,08 ÷ 1,86)	0,175
Женщины	13	17,6	2	7,7	1,0	–
Возраст (лет)						
18 – 24	8	10,8	2	7,7	1,03 (0,18 ÷ 5,84)	0,65
25 – 34	31	41,9	8	30,7	1,62 (0,61 ÷ 4,21)	0,2
35 – 44	26	35,1	13	50,0	0,54 (0,21 ÷ 1,33)	0,18
45 – 54	4	5,4	1	3,8	0,5 (0,05 ÷ 4,93)	0,37
55	4	5,4	2	7,7	1,0	–
МЛУ						
да	59	79,7	18	69,2	1,74 (0,63 ÷ 4,78)	0,29
нет	5	20,1	6	30,8	1,0	–
Генотип						
Beijing	57	77,0	3	11,5	25,7 (6,87 ÷ 96,17)	0,000
LAM	4	5,4	2	7,7	0,68 (0,11 ÷ 3,98)	0,62
Неклассифицируемый	13	17,6	17	65,3	0,11 (0,04 ÷ 0,30)	0,001
Место жительства						
г. Омск	40	54,0	11	42,3	1,64 (0,65 ÷ 3,95)	0,2
Сельские районы	34	46,0	15	57,7	1,0	–
ВИЧ-инфекция						
Да	35	47,2	15	57,6	0,68 (0,26 ÷ 1,62)	0,3
Нет	39	52,8	11	42,4	1,0	–
Впервые выявленный						
Да	61	82,4	21	80,7	1,11 (0,35 ÷ 3,50)	0,7
нет	13	17,6	5	19,3	1,0	–

В нашем исследовании из 10 кластеров, сформированных 74 изолятами, 40% оставляли малые кластеры (по 2 изолята), 40% – средние кластеры, включающие от 4 до 6 изолятов, и 20% - крупные кластеры с различными MIRU-VNTR профилями, содержащими в своем составе по 23 изолята – кластер 8 и кластер 10 (табл. 3).

Дополнительно были исследованы два крупных кластера для клинической и эпидемиологической характеристики пациентов, от которых были получены изоляты, сформировавшие указанные кластеры.

Кластер № 8 объединил 23 изолята с MIRU-VNTR профилем 233325193533424, относящихся

Таблица 3.

Характеристика кластеров, сформированных по результатам VNTR-типирования изолятов *M. tuberculosis* по 15 локусам

Кластер	Профиль MIRU-VNTR	Генотип	Количество пациентов в кластере	Штаммы <i>M. tuberculosis</i> с МЛУ (абс., доля/%)	Коинфекция ВИЧ (абс., доля/%)	Жители г. Омска (абс., доля/%)
1	234326173226124	Неклассифицируемые	2	2/100	0	0
2	134325173224222	LAM	4	1/25	3/75	2/50
3	233326153323324	Неклассифицируемые	2	2/100	0	2/100
4	233325193423424	Неклассифицируемые	4	4/100	1/25	1/25
5	231325193533424	Неклассифицируемые	6	6/100	2/33,3	1/16,6
6	233325173533425	Beijing	2	0	2/100	2/100
7	233325173633424	Beijing	6	5/83,3	2/33,3	2/33,3
8	233325193533424	Beijing	23	23/100	6/26,0	10/43,4
9	233325183533424	Beijing	2	2/100	1/50	1/50
10	233325173533424	Beijing	23	15/65,2	18/78,2	18/78,2

ся к генотипу Beijing. Кластер был сформирован изолятами от больных активным туберкулезом органов дыхания (5 женщин (21,7%) и 18 мужчин (78,3%), средний возраст – $37,5 \pm 3,6$ лет). Доля изолятов от сельских жителей – 56,5% ($n = 13$), жителей г. Омска – 43,4% ($n = 10$). У 60,8% больных был диагностирован инфильтративный туберкулез легких, у 26% – фиброзно-кавернозный, у 8,6% – диссеминированный, 4,3% – прочие. В данном кластере все изоляты характеризовались лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину и стрептомицину (100%), 21,7% были устойчивы к офлоксацину и канамицину.

В ходе дополнительного эпидемиологического расследования у пациентов выявлен ряд факторов, влияющих на риск заболевания туберкулезом – ко-инфекцию ВИЧ имели 6 человек (26,0%), в прошлом находились в местах лишения свободы 7 больных (30,4%), 13% больных были потребителями инъекционных наркотиков, 14 больных (60,8%) не имели постоянной работы. Эпидемиологической связи между пациентами не выявлено.

Вошедшие в кластер № 10 изоляты, также относились к семейству Beijing с MIRU-VNTR профилем 233325173533424. Среди пациентов, изоляты от которых сформировали этот кластер, было 4 женщины (17,3%), 19 мужчин (82,7%), средний возраст $33,4 \pm 2,3$ года. Доля сельских жителей составила 21,7%, жителей г. Омска – 78,2%. Инфильтративный туберкулез легких был диагностирован у 47,8% пациентов, диссеминированный – у 26,0%, фиброзно-кавернозный и генерализованный туберкулез – по 13,0%. К изониазиду были устойчивы 73,9% изолятов, к рифампицину – 65,2% изолятов, к стрептомицину – 47,8%, офлоксацину – 13,0%, канамицину – 4,3%.

Ко-инфекция ВИЧ была выявлена в 78,2% случаев ($n = 18$). В местах лишения свободы в прошлом находились 8 больных (34,7%), инъекционные наркотики потребляли 56,5%, не работали 86,9% больных, контакт с больными туберкулезом имели 17,3% пациентов.

Выводы

1. Впервые проведенное на территории Омской области исследование молекулярно-генетических особенностей штаммов *M. tuberculosis* позволило выявить циркуляцию различных генетических семейств туберкулеза, осуществляющуюся на фоне умеренной тенденции к росту заболеваемости населения туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью.
2. Популяция возбудителя туберкулеза гетерогенна и представлена штаммами различных генетических семейств – Beijing, LAM, S, Haarlem, Uganda.
3. Выявлены преобладание изолятов семейства Beijing (60%) и гомогенность кластеров, что свидетельствует об активной передаче этого генотипа и подтверждает его повышенную трансмиссивность.
4. Неклассифицируемые штаммы, не относящиеся к семейству Beijing, характеризовались значительной степенью полиморфизма и аналогичной с генотипом Beijing структурой лекарственной устойчивости.
5. Негомогенная структура популяции микобактерий, циркулирующей на территории Омской области, свидетельствует о наличии ряда неблагоприятных факторов, способствующих распространению лекарственно устойчивых микобактерий туберкулеза.

Таким образом, полученные данные представляют интерес для оценки и выбора наиболее эффективных мер предупреждения распространения штаммов с множественной лекарственной устойчивостью на территории Омской области.

Исследование выполнено при финансовой поддержке внутривузовского гранта ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ ВГ-21-2014).

Литература

1. Пасечник О.А., Стасенко В.Л., Блох А.И. Эпидемиологические проявления туберкулезной инфекции в регионах Сибири с различной распространенностью ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015; 5 (84): 31 – 35.
2. Пасечник О.А., Астафурова Е.Д., Бокарева Р.В., Кортусова Л.Н. Особенности спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1024.
3. Мокроусов И.В. Методологические подходы к генотипированию *Mycobacterium tuberculosis* для эволюционных и эпидемиологических исследований. Инфекция и иммунитет. 2012; 2 (3): 603 – 614.
4. Ribeiro F.K., Pan W., Bertolde A., Vinhas S. A., Peres R.L., Riley L. Genotypic and spatial analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a high-incidence urban setting. Clin. Infect. Dis. 2015; 61 (5): 758 – 66. DOI: 10.1093/CID/civ365.
5. Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Лялина Л.В., Шульгина М.В., Мясникова Е.Б. и др. Молекулярно-генетические исследования возбудителя в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом. Медицинский альянс. 2014; 1: 75 – 78.
6. Embden J.D. van, Cave M.D., Crawford J.T., Dale J.W., Eisenach K.D., Giequel B. et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA Fingerprinting: Recommendations for a Standardized Methodology. J. Clin. Microbiol. 1993; 31 (2): 406 – 409.
7. Supply P., Allix C., Lesjean S., Cardoso-Oelemann M., Risch-Gerdes S., Willery E. et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J. Clin. Microbiol. 2006; 44 (12): 4498 – 4510.
8. Дымова М.А., Альховик О.И., Чередниченко А.Г., Храпов Е.А., Петренко Т.И., Филипенко М.Л. Генотипирование изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, характеризующихся широкой лекарственной устойчивостью. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2013; 11 (1): 110 – 117.
9. Nava-Aguilera E., Andersson N., Harris E., Mitchell S., Hamel C., Shea B. et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2009; 13: 17 – 26.
10. Munch Z., Van Lill S.W., Booysen C.N., Zietsman H.L., Enarson D.A., Beyers N. Tuberculosis transmission patterns in a high-incidence area: a spatial analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2003; 7: 271 – 277.
11. Концевая И.С., Николаевский В.В. Роль генетической группы Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в эпидемиологии туберкулеза в Российской Федерации. Биомика. 2014; 6 (1): 13 – 23.
12. Ляшенко А.А. Генетические варианты микобактерий туберкулеза и их эпидемиологическая значимость. Science Rise. 2015; 3/4 (8): 13 – 18.
13. Огарков О.Б., Жданова С.Н., Мокроусов И.В., Винокурова М.К., Алексеева Г.И., Баранова Ю.А. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов *M. tuberculosis* семейства S Саха (Якутия). Сибирский медицинский журнал. 2014; 6: 109 – 111.
14. Fok A., Numata Y., Schultzer M., Fitzgerald M.J. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2008; 12 (5): 480 – 492.
15. Андреевская С.Н., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Кузьмин А.В. Трансмиссия штаммов микобактерий туберкулеза, обусловленная миграционными процессами в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2006; 1: 29 – 35.

References

1. Pasechnik O.A., Stasenkov V.L., Blokh A.I. Epidemic Manifestations of Tuberculosis in Regions of Siberia with Various Prevalence of HIV Infection. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2015; 5 (84): 31 – 35 (in Russian).
2. Pasechnik O.A., Astafurova E.D., Bokareva R.V., Kortusova L.N. Characteristics of the Spectrum of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* among new cases. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2014; 6: 1024 (in Russian).
3. Mokrousov I.V. Methodological approaches to *Mycobacterium tuberculosis* genotyping for Evolutionary and Epidemiological research. Infektsiya i immunitet. [Infection and Immunity]. 2012; 3: 603 – 614 (in Russian).
4. Ribeiro F.K., Pan W., Bertolde A., Vinhas S. A., Peres R.L., Riley L. Genotypic and spatial analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a high-incidence urban setting. Clin. Infect. Dis. 2015; 61 (5): 758-66. DOI: 10.1093/CID/civ365.
5. Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Lyalina L.V., Shulgina M.V., Miasnikova E.B. et al. Causing agent molecular-genetic analysis in TB epidemiological surveillance. Medicinskij al'ians [Medical alliance]. 2014; 1:75 – 78 (in Russian).
6. Embden J.D. van, Cave M.D., Crawford J.T., Dale J.W., Eisenach K.D., Giequel B. et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA Fingerprinting: Recommendations for a Standardized Methodology. J. Clin. Microbiol. 1993; 31 (2): 406 – 409.
7. Supply P., Allix C., Lesjean S., Cardoso-Oelemann M., Risch-Gerdes S., Willery E. et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J. Clin. Microbiol. 2006; 44 (12): 4498 – 4510.
8. Dymova M. A., Alkhovik O. I., Cherednichenko A. G., Khrapov E. A., Petrenko T. I., Filipenko M. L. Genotyping of isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, characterized by extensively drug resistance. Vestnik NSU. Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskayamedicina [Herald of NSU. Series: biology, clinical medicine. 2013; 1: 110 – 117 (in Russian).
9. Nava-Aguilera E., Andersson N., Harris E., Mitchell S., Hamel C., Shea B. et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2009; 13: 17 – 26.
10. Munch Z., Van Lill S.W., Booysen C.N., Zietsman H.L., Enarson D.A., Beyers N. Tuberculosis transmission patterns in a high-incidence area: a spatial analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2003; 7: 271-7.
11. Kontsevaya I.S., Nikolayevskiy V.V. The role of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage in tuberculosis epidemiology in Russian Federation. Biomika [Biomics]. 2014; 1: 13 – 23 (in Russian).
12. Lyashenko A.A. Genetic variants of *Mycobacterium tuberculosis* and their epidemiological importance. ScienceRise. 2015; 3/4 (8): 13 – 18 (in Russian).
13. Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Mokrousov I.V., Vinokurova M.K., Alekseeva G.I., Baranova Y.A. et al. Molecular epidemiological features of *M. tuberculosis* family S in Sakha (Yakutia). Sibirskij Medicinskij Zurnal [Siberian Medical Journal]. 2014; (6):109 – 111 (in Russian).
14. Fok A., Numata Y., Schultzer M., Fitzgerald M.J. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2008; 12 (5): 480 – 492.
15. Andreevskaya S.N., Chernousova L.N., Smirnova T.G., Lariionova E.E., Kuzmin A.V. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* strains, due to migration processes in the Russian Federation. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and Lung Disease]. 2006; 1: 29 – 35 (in Russian).