

Этиологическая диагностика заболеваний, вызываемых микобактериями

М.В.Альварес Фигероа^{1,2}, Д.Т.Леви³

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация;

³Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В лекции рассмотрены вопросы систематики микобактерий, условия их сохранения в окружающей среде, пути передачи. Дается объяснение особенностям классификации туберкулеза и микобактериозов, приведены данные по эпидемиологической ситуации в России и мире, в том числе для больных ВИЧ-инфекцией. Подробно рассмотрены показания к обследованию, вопросы диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза, микобактериозов, а также осложнений вакцинации БЦЖ, обозначены группы риска. Рассмотрены проблемы резистентных к противотуберкулезным препаратам форм туберкулеза. Особое внимание уделяется лабораторным методам: микроскопии по Цилю-Нильсену и люминесцентной, в том числе при работе с тканевым материалом, иммуногистохимии, культуральному методу с использованием плотных и жидких питательных сред, молекулярно-генетическим, а также иммунологическим методам. Объясняются особенности каждого из методов при выявлении, дифференцировании и определении чувствительности микобактерий, а также интерпретации полученных с их помощью результатов с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: БЦЖ, дифференциальная диагностика, квантифероновый тест, микобактерии, микобактериоз, ПЦР, резистентность, туберкулез

Aetiological diagnostics of diseases caused by Mycobacteria

M.V.Alvarez Figueroa^{1,2}, D.T.Levi³

¹Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow, Russian Federation;

²Moscow City Research and Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow Department of Public Health, Moscow, Russian Federation;

³Scientific Center for Expertise of Medical Application Products Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The article presents an overview of taxonomy of mycobacteria, conditions of their survival and preservation in the environment and ways of transmission. Information about classification of tuberculosis and mycobacteriosis is presented as well as actual epidemiological situation in Russia and world-wide, including data on HIV-positive patients. The paper covers the topic of diagnosis and differential diagnosis of tuberculosis, mycobacteriosis and adverse reactions to BCG vaccination, indications to screening, description of the groups of risk. Special attention is paid to laboratory methods of diagnosis: Ziehl-Neelsen and fluorescent microscopy, immunohistochemistry, culture methods with the use of Löwenstein-Jensen and liquid media, molecular and immunological assays, sensitivity and specificity of given methods. Each of assays (staining, culture, molecular assays and IGRA) is explained on the standpoints of evidence-based medicine. In this paper we try to describe methods of molecular analysis regarding the early detection in specimens and isolates, identification, differentiation and detection of drug resistance.

Key words: BCG, differential diagnostics, QuantiFERON-TB, mycobacteriosis, Mycobacterium, PCR, resistance, tuberculosis

С момента открытия Р.Кохом в 1882 г. возбудителя туберкулеза и до 30-х гг. прошлого столетия патогенными для человека считались только 3 кислотоустойчивых микроорганизма – микобактерии туберкулеза человеческого и бычьего видов, а также лепры. К 50–60 гг. XX в. установлено, что и другие виды микобактерий (МБ) вызывают забо-

левание у человека, создана классификация Рауон (1963 г.) и организована международная рабочая группа по таксономии МБ. В «Определителе Берджи» (1997 г.) род *Mycobacterium* насчитывает 50 видов и комплексов МБ [1]. В настоящий момент в результате выявления и систематизации новых микроорганизмов к этому роду относят более 170 видов МБ, при этом очевидно, что список будет продолжен.

Этиологическим фактором туберкулеза (ТБ) у человека могут быть: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, объединяемые в группу, называемую *Mycobacterium tuberculosis complex*, к которой также относится вакцинный штамм *M. bovis* BCG. В 2010 г. появилась публикация об открытии нового представителя группы *M. tuberculosis complex* – *M. mungi*, а в 2012 г. – *M. orygis*. Доминирующим видом, вызывающим ТБ у челове-

Для корреспонденции:

Альварес Фигероа Мария Викторовна, руководитель научной группы разработки новых методов диагностики туберкулеза отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, врач-бактериолог Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А
Телефон: (495) 305-5423

Статья поступила 29.01.2014 г., принята к печати 02.06.2014 г.

ка, является *M. tuberculosis*, но в странах с неблагоприятной эпизоотической обстановкой *M. bovis* вызывает до 20% случаев заболевания людей. У животных возбудителями ТБ считаются *M. tuberculosis* (МБТ), *M. bovis* и *M. avium*. Кроме патогенных для человека МБ, к которым, кроме МБТ относятся микобактерия лепры, существуют еще нетуберкулезные МБ (НТМБ). Это убиквитарные (повсеместно распространенные в окружающей среде) микроорганизмы, из которых около 30 видов являются условно-патогенными для человека, остальные считаются сапрофитами.

МБТ отличаются высокой устойчивостью к воздействию физико-химических факторов. До полугода они могут сохраняться на объектах окружающей среды, в пыли, на страницах книг, в почве и воде, причем высушивание и низкие температуры способствуют сохранению их жизнеспособности. В высушенной мокроте МБТ сохраняют жизнеспособность в течение 10–12 месяцев и погибают при нагревании до 100°C только через 45 мин, а при 70°C – через 7 ч [2].

ТБ – антропозоонозное инфекционное заболевание, при котором развивается специфическое гранулематозное воспаление. В большинстве случаев передается аэрогенным (воздушно-капельным или воздушно-пылевым), но встречаются также алиментарный, контактный и трансплацентарный пути заражения. Возможно также перекрестное заражение ТБ человека и животных. Микобактериоз – заболевание, вызываемое НТМБ, основным источником инфекции служат окружающая среда, сельскохозяйственные животные или продукты питания. Имеются также сообщения о передаче заболевания от человека к человеку [3].

ТБ характеризуется политропностью, т.е. в организме человека и животных при развитии патологического процесса могут поражаться различные органы и ткани (кроме волос, ногтей и зубов). Более чем в 80% случаев развиваются легочные формы заболеваний, в остальных случаях – внелегочные или сочетанные формы.

Первичное инфицирование организма МБТ не всегда приводит к развитию туберкулезного процесса, значительную роль играет естественная резистентность человека. Внелегочный туберкулез (ВЛТ) может развиваться одновременно с процессом в легких, но чаще он отсрочен по времени с эпизодом легочного ТБ и развивается в результате распространения туберкулезной инфекции из первичного очага, локализующегося обычно в органах дыхания [4]. Диагностика легочного и внелегочного ТБ, а также микобактериозов зависит от настороженности врачей, в первую очередь общей лечебной сети, а также доступности специальных методов исследования.

Таблица. Формы лекарственной устойчивости туберкулеза

Формы ЛУ ТБ	Объяснение
Монорезистентный	ЛУ к одному противотуберкулезному препарату (ППП)
Полirezистентный	ЛУ к 2 и более ППП, но при условии сохранения чувствительности к двум основным ППП – рифампицину и изониазиду
ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)	ЛУ к рифампицину и изониазиду вне зависимости от наличия устойчивости к другим ППП
ТБ с широкой ЛУ (ШЛУ)	ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и одному из инъекционных препаратов резерва (амикацину, канамицину или капреомицину)
ТБ с тотальной ЛУ	ЛУ ко всем ППП

В мире ТБ классифицируются в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10), учитывающей лишь метод подтверждения диагноза и локализацию процесса. Эта классификация определяется кодами А15–А19 в разделе «Инфекционные и паразитарные заболевания». В России принята классификация ТБ, в основу которой положены клинико-морфологические особенности различных форм заболевания. Кроме того, в ней отражены клинико-рентгенологические проявления туберкулезного процесса, включая локализацию и распространенность, его течение (фазы), а также наличие бактериовыделения. В Приказе №109 МЗ РФ от 21.03.2009 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» представлен вариант совмещения обеих классификаций, когда к 4 знакам шифра МКБ-10 добавлено еще 6 знаков, в которых нашли отражение уточнения отечественной классификации [5]. Следует отметить, что в этом документе микобактериоз как нозологическая единица отсутствует. В МКБ-10 микобактериозы классифицируются кодом А31 в разделе «Инфекционные и паразитарные заболевания». Число микобактериозов последние годы в мире увеличивается. Однако ни в одном из документов не описан порядок оказания медицинской помощи или функционирования лабораторной службы для работы с такими больными.

Заболевания, вызванные другими, кроме рода микобактерий, представителями порядка *Actinomycetales*, такими как некоторые нокардии, родококки, коринебактерии и др., имеют сходную с ТБ локализацию, клиническую, в ряде случаев микробиологическую, и на определенных этапах патогенеза – морфологическую картину. Все они могут иметь маску ТБ, что затрудняет дифференциальную диагностику. Увеличение в последнее время случаев заболеваний, вызванных такими возбудителями, обусловлено ростом числа иммунокомпрометированных лиц, а так же, как бы парадоксально это ни звучало, усовершенствованием бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования. Вопросы диагностики и лечения таких больных в РФ четко не обозначены.

По оценкам ВОЗ, в 2012 г. в мире было около 8,6 млн новых случаев ТБ, в России в 2011 г. немногим менее – 105 тыс. [6]. Распространенность ТБ в России – 168,2 на 100 тыс. населения, смертность от ТБ выше, чем от любого другого инфекционного заболевания. В 2011 г. умерли от ТБ 20,2 тыс. больных, или 14,2 на 100 тыс. населения [7]. Таким образом, ТБ является ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний и составляет не менее 65% (2010 г.) от числа смертей, связанных с «некоторыми инфекционными и паразитарными заболеваниями» (А00-В99 по МКБ-10). Кроме того, следует подчеркнуть, что в том же году в России доля умерших в течение первого года после установления диагноза составила 20,6%, а умерших от ТБ с установленным только посмертно диагнозом среди постоянного населения – 8,9% [8]. Эти данные отражают несвоевременность выявления и недостаточную эффективность лечения впервые выявленных пациентов.

При поздней диагностике ТБ или наличии у больного лекарственно-устойчивой (ЛУ) формы заболевание часто переходит в хроническую форму. Существуют следующие формы ЛУ ТБ (таблица).

Различают также первичную и приобретенную ЛУ. Первичная ЛУ определяется как устойчивость, обнаруженная у МБ, выделенных от пациента, никогда ранее не принимавшего противотуберкулезные препараты или получавшего такое лечение менее одного месяца, т.е. больная заразился лекарственно-устойчивым штаммом МБТ. Уровень первичной ЛУ позволяет оценить степень напряженности эпидемической ситуации. Приобретенная ЛУ – устойчивость, развившаяся у МБТ в процессе лечения пациента противотуберкулезным препаратом (ПТП) (если лечение проводили при невыявленной быстрыми методами или анамнестически неустановленной первичной ЛУ к одному из назначенных препаратов, при несоблюдении больным режима лечения, монотерапии или плохой абсорбции препаратов из кишечника). Она рассматривается как косвенный показатель неэффективности проводимой терапии.

В мире в настоящее время деление на первичную и приобретенную ЛУ заменили на ЛУ, выявленную среди никогда не лечившихся пациентов или лечившихся менее 1 мес, и на прошедших курс лечения более 1 мес.

В РФ частота МЛУ среди впервые выявленных больных ТБ органов дыхания составила 17,3% (2010 г.), а среди ранее леченных – 34,2% (2011 г.) [7, 8]. В настоящее время эти показатели продолжают расти. По данным ВОЗ, стоимость лечения МЛУ-ТБ примерно в 100 раз выше, чем лекарственно-чувствительного ТБ, в то же время успех лечения таких пациентов достигается не более чем в 60% случаев.

Все большую актуальность приобретает проблема сочетания ВИЧ-инфекции с ТБ или микобактериозами. В 2010 г. в России ТБ был диагностирован в качестве вторичного заболевания у 32,8% больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях (4Б, 4В, 5), и в 60% случаев ТБ являлся причиной летального исхода [8]. В странах с невысокой распространенностью ТБ заболеваемость микобактериозами больных ВИЧ-инфекцией достигает 10–53%, в то время как для ВИЧ-негативных пациентов она составляет от 1,2 до 3,8 на 100 тыс. жителей. Во всем мире в последнее время интерес к этой проблеме постоянно растет.

Показания к обследованию на ТБ и диагностические критерии

Наиболее подвержены ТБ следующие группы населения: лица, контактирующие с больными ТБ; лица без определенного места жительства (БОМЖ); лица, проживающие в домах престарелых; беженцы; мигранты; лица, освободившиеся из мест лишения свободы; пациенты наркологических и психиатрических учреждений. Кроме того, к группе высокого риска по заболеваемости как ТБ, так и микобактериозами относятся пациенты с различными сопутствующими заболеваниями и иммуносупрессией: профессиональными заболеваниями легких, сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ВИЧ-инфицированные, лица с первичными иммунодефицитами, а также получающую цитостатическую, гормональную или лучевую терапию, женщины в послеродовом периоде.

Следует также обращать особое внимание на принадлежность пациента к группе риска или контакт с больным ТБ. Наиболее опасны семейные и производственные контакты

как при работе с больными ТБ, так и при работе в хозяйствах, неблагополучных по заболеваемости ТБ крупного рогатого скота и птиц, либо при проживании на территории этих хозяйств. У таких лиц риск заражения увеличивается не менее чем в 5 раз.

Медицинские работники любых специальностей должны уметь выявлять симптомы ТБ. Согласно Приказу Минздрава России от 15.11.2012 N932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» [9], обследованию на туберкулез подлежат:

- дети, у которых методом туберкулинодиагностики выявлены изменения, характерные для различных проявлений туберкулезной инфекции;
- лица, у которых при обследовании обнаруживаются очаговые образования в различных органах (тканях);
- лица, у которых при обследовании обнаруживаются выпоты неясной этиологии в плевральной полости, в случае обнаружения выпота в других серозных полостях – после исключения опухолевой природы выпота;
- лица с симптомами общей интоксикации (лихорадка, потливость, потеря массы тела, потеря аппетита, быстрая утомляемость), продолжающейся 2 нед и более;
- лица, у которых кашель продолжается более 3 нед, а также лица с кровохарканьем, болью в груди, одышкой;
- лица с хроническими воспалительными заболеваниями различных органов, у которых наблюдаются частые (более 2 раз в год) обострения и отсутствие выраженной положительной динамики (сохраняющиеся изменения при лабораторных исследованиях) на проводимое противовоспалительное лечение в течение более 3 нед;
- лица, при проведении диагностических исследований которых возникают сомнения в правильности установленного диагноза, или лица, которым однозначный диагноз установить не удается.

Врачам общей лечебной сети при подозрении на ТБ органов дыхания, кроме стандартных процедур обследования пациента, согласно этому же приказу, необходимо провести трехкратное исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий методом световой микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену.

Важно отметить, что изменения в крови, такие как лейкоцитоз, анемия, лейкопения, моноцитоз и эозинофилия, не патогномичны и чаще наблюдаются только при тяжелых распространенных формах ТБ. Достоверный диагноз ТБ легких основывается на обнаружении в материалах из респираторного тракта возбудителя ТБ. Однако, учитывая тканевую локализацию возбудителя, даже в наиболее часто используемом диагностическом материале – мокроте – МБТ присутствуют только в случае начавшегося распада легочной или бронхиальной ткани.

При внелегочных формах ТБ (ВТБ) установить этиологическую причину воспалительного процесса еще сложнее. Тщательный сбор анамнеза, ориентированный на выявление ТБ, с подробной информацией о нахождении больного на учете в противотуберкулезном диспансере, в т.ч. в детском и подростковом возрасте, симптомах ранней ТБ-интоксикации, плеврите, перитоните, периферическом лимфадените, затяжных пневмониях, частых ОРЗ помогает установить диагноз. Особую важность для диагностики ВЛТ пред-

ставляют сведения о болезнях опорно-двигательного аппарата и различных органных заболеваниях, за которыми, учитывая сходные клинические проявления, может скрываться ТБ. Обнаружение даже старых кальцинатов, которые уже не представляют опасности для больных, может иметь большое дифференциально-диагностическое значение и способствовать распознаванию ВЛТ. При подозрении на ВЛТ, согласно Приказу №932н, исследование биологического материала (моча, ликвор, пунктат, гной, отделяемое свищей, выпот) от больного на кислотоустойчивые бактерии из предполагаемого очага патологического процесса проводится методами микроскопии и посева, а при исследовании тканей еще и морфологически [9].

Для постановки окончательного диагноза ТБ и проведения противотуберкулезной терапии больного переводят в специализированное противотуберкулезное учреждение.

Диагностика микобактериозов не менее сложна, чем ТБ. Согласно «Руководству британского торакального общества», диагноз микобактериоза легких ставится в случае сочетания рентгенологических признаков поражения легких и получения роста культуры НТМБ из двух образцов мокроты, взятых с интервалом не менее 7 дней. При этом проявление признаков или симптомов заболевания не является обязательным условием [10].

Последние изменения в «Руководстве американского торакального общества» предлагают более строгие диагностические критерии и усовершенствованные схемы лечения [11]. Для того чтобы заподозрить у пациента микобактериоз легких, должны быть соблюдены следующие условия: найдены соответствующие изменения в легких при рентгенологическом или, в случае отсутствия каверн, компьютерно-томографическом обследовании; при микроскопическом исследовании в 3 и более образцах мокроты обнаружены кислотоустойчивые бактерии. Кроме того, необходимо исключить другие заболевания, в первую очередь ТБ. Для подтверждения – доказательной диагностики микобактериоза необходимо:

1) получить рост культуры НТМБ не менее чем из двух образцов мокроты или из одного образца бронхо-альвеолярного лаважа/промывных вод бронхов от пациента с рентгенологическими или компьютерно-томографическими признаками инфильтративных, очаговых или полостных изменений в легких;

2) гистологически выявить признаки гранулематозного воспаления или обнаружить кислотоустойчивые бактерии в образце легочной биопсии, а также получить из него рост культуры НТМБ.

Встречается смешанная форма ТБ и микобактериоза, развитие микобактериоза на фоне затихшего ТБ, а также суперинфекция ТБ на фоне микобактериоза у больного, что еще больше затрудняет диагностику и лечение больного.

Вакцинация

Вакцинация против ТБ регулируется Федеральным законодательством и отражена в национальном календаре профилактических прививок [12, 13]. Вакцина представляет собой живой аттенуированный штамм *M. bovis* BCG. По данным ВОЗ, вакцина БЦЖ защищает детей от наиболее тяжелых форм заболевания (милиарного ТБ, туберкулезного

менингита), но не предохраняет от инфицирования МБТ, перехода латентного ТБ в активный ТБ, а также взрослых от легочного ТБ.

Вакцина БЦЖ и БЦЖ-М, как любая живая вакцина, может вызывать осложнения как местного, так и генерализованного характера. Первичную диагностику осложнений после вакцинации БЦЖ проводит педиатр в условиях детской поликлиники. Основным критерием, позволяющим отнести клинические проявления к поствакцинальным осложнениям, является их развитие в сроки до 6–12 мес с момента введения вакцины. Однако на практике могут встречаться случаи развития осложнений в сроки до 3 и даже более лет после проведения вакцинации.

По классификации, предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулезом ВОЗ в 1984 г., выделяют 4 категории осложнений, возникающих при вакцинации БЦЖ:

- категория 1: локальные поражения (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, язвы) и регионарные лимфадениты;
- категория 2: персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (волчанка, оститы);
- категория 3: диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, выявляемое при врожденном иммунодефиците;
- категория 4: пост-БЦЖ-синдром (узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпи и др.).

В условиях детской поликлиники каждого ребенка, привитого БЦЖ внутрикожно, до заживления местной прививочной реакции педиатр осматривает в возрасте 1, 3, 6 мес. При осмотре педиатр обращает внимание на место введения вакцины и состояние регионарных (шейных, подмышечных, над- и подключичных) лимфатических узлов. Значительное (>10 мм) изъязвление или инфильтрат в месте введения вакцины, или увеличение одного из указанных периферических лимфатических узлов >10 мм, или длительное (>6 мес) незаживление местной прививочной реакции, или безболезненное флюктуирующее образование без изменения кожи в месте введения вакцины (холодный абсцесс), или плотный с измененной окраской рубец, возвышающийся над кожей, в месте введения вакцины БЦЖ (келоидный рубец) – показания для направления ребенка на консультацию к детскому фтизиатру [14].

Дети с развившимися поствакцинальными осложнениями получают лечение ПТП, и поэтому должны наблюдаться у фтизиатра.

Дифференциальная диагностика

Вследствие многообразия форм и локализаций дифференциальную диагностику ТБ проводят со многими заболеваниями:

- первичные формы ТБ – с поражением внутригрудных лимфатических узлов (ЛУ) с саркоидозом 1-й стадии, лимфогранулематозом, микобактериозом, лимфолейкозом, лимфосаркомой, ретикулосаркомой, центральным раком легкого;
- диссеминированный ТБ – с саркоидозом 2-й стадии, пневмонией, профессиональными заболеваниями легких – пневмокониозами: силикозом и силикатозом, металлоконниозом, карбокониозом, пневмокониозом, вызванными сме-

шанной или органической пылью, микобактериозом, канцероматозом легких, фиброзирующим альвеолитом, коллагенозами, гистиоцитозом Х, гемосидерозом, криптококкозом, аспергиллезом, гистоплазмозом, кокцидиоидозом, бластомикозом, лекарственной реакцией, гранулематозом Вегенера, хронической интерстициальной пневмонией, альвеолярным протеинозом, легочным васкулитом;

- очаговый ТБ – с очаговой пневмонией, метастатическими поражениями и паразитарными заболеваниями;

- инфильтративный ТБ и казеозную пневмонию – с внебольничной пневмонией, в т.ч. с абсцедированием, периферическим или центральным раком легкого, а также метастатическими поражениями, инфарктом легкого, эозинофильным инфильтратом, альвеолярным протеинозом, актиномикозом легкого, нокардиозом, микобактериозом, ателектазом легкого, цирротическими поражениями и пороками развития легких;

- кавернозный и фиброзно-кавернозный ТБ – с абсцессом легкого, раком легкого с распадом, солитарными кистами легкого, бронхоэктазами, пороками развития легких, микобактериозом, нокардиозом;

- цирротический ТБ – с саркоидозом 3-й стадии и пневмофиброзами различной этиологии;

- туберкулема – с различными округлыми образованиями, наблюдаемыми при рентгенологическом исследовании, с периферическим раком, метастатическими поражениями, доброкачественными опухолями, эхинококкозами, аспергиллемой, ретенционными кистами легкого, ограниченным осумкованным плевритом и артериовенозной аневризмой легкого;

- ТБ периферических лимфоузлов – с лимфаденитом, саркоидозом, токсоплазмозом, микобактериозом, поствакцинальным осложнением БЦЖ (у детей), бруцеллезом, болезнью Кикучи (гистиоцитарным некротизирующим лимфаденитом), болезнью кошачьих царапин и лимфопролиферативными заболеваниями.

Литература

1. Хоулт Дж, Криг Н, Снит П, и др. Определитель бактерий Берджи. Пер. с англ. В 2-х т. М.: Мир, 1997.
2. Хоменко АГ. Туберкулез. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1996.
3. Оттен ТФ, Васильев АВ. Микобактериоз. СПб.: Издательство «Медицинская пресса», 2005.
4. Васильев АВ. Внелегочный туберкулез. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.
5. Приказ Министерства Здравоохранения РФ №109 от 21.03. 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf
7. Шилова МВ. Туберкулез в России в 2011 году: Монография. М.; Ростов н/Д: Феникс, 2013.
8. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. М., 2011.

9. Приказ Минздрава России №932н от 15.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом».

10. British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. Thorax. 2000;55:210-8.
11. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterium diseases. Available at: [http://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/](http://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/http://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/) (accessed 17 December 2013)
12. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 31.01.2011 г. №51н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
13. Федеральный Закон от 17.09.98 №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».
14. Зверев ВВ. Национальное руководство. Вакцины и вакцинация. М.: ГЭОТАР-МЭД, 2011.

References

1. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Moscow: Mir; 1997. (In Russian).
2. Khomenko AG. Tuberculosis. Manual for physicians. Moscow: Meditsina; 1996. (In Russian).
3. Otten TF, Vasil'ev AV. Mycobacteriosis. Saint-Petersburg: Meditsinskaya pressa; 2005. (In Russian).
4. Vasiliev AV. Extrapulmonary tuberculosis. Saint-Petersburg: IKF Foliant; 2000. (In Russian).
5. Order of Russian Ministry of Health dated 21 March 2003 № 109 «On improvement of tuberculosis control activities in the Russian Federation». (In Russian).
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf (accessed 17 December 2013)
7. Shilova MV. Tuberculosis in Russia in 2011: Monography. Moscow; Rostov n/D: Feniks, 2013. (In Russian).
8. Tuberculosis in the Russian Federation, 2010. Analytical overview of statistical indicators used in the Russian Federation. Moscow; 2011. (In Russian).
9. Order of Russian Ministry of Health dated 15 November 2012 №932н «On approving the procedure of medical care for tuberculosis patients». (In Russian).
10. British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. Thorax. 2000;55:210-8.
11. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterium diseases. Available at: [http://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/](http://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/http://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/) (accessed 17 December 2013)
12. Order of Russian Ministry of Health dated 31 January 2011 №51н «On approving the national calendar of preventive vaccination and calendar of preventive vaccination on epidemic indications». (In Russian).
13. Federal Law dated 17 September 1998 №157-FZ «On immunoprophylaxis of infectious diseases». (In Russian).
14. Zverev VV. National guideline. Vaccine and vaccination. Moscow: GEOTAR-Med; 2011. (In Russian).

Информация о соавторе:

Леви Диана Тимофеевна, доктор медицинских наук, профессор, главный эксперт Управления противомикобактериальных МИБП Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России
Адрес: 119002, Москва, пер. Сивцев вражек, 41
Телефон: (499) 241-4449