

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СПОНДИЛИТА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Л.С. Лавренчук, Т.В. Миногина, Д.В. Вахрушева, С. Н. Скорняков, Л.А. Голубева, Е.М. Одинцева

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель исследования. Совершенствование алгоритмов этиологической диагностики туберкулезного спондилита в современных реалиях распространения лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза и сочетанных вирусных инфекций.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лабораторных исследований диагностических материалов, полученных от 300 пациентов с диагнозом «туберкулезный спондилит». Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия ВИЧ и вируса гепатита С (ВГС): 20% пациентов не имели вирусных инфекций, 8% пациентов были инфицированы только ВГС, 6% – только ВИЧ; 66% пациентов были инфицированы и ВИЧ, и ВГС. Операционный костный материал был исследован с помощью классической триады этиологической диагностики туберкулеза – методами микроскопии, посева на плотные питательные среды и молекулярно-генетическими методами (ПЦР).

Результаты. Наиболее информативными при диагностике туберкулезного спондилита являются молекулярно-генетические методы – выявляемость микобактерий туберкулеза (МБТ) составила 83% ($p < 0,001$). МБТ, выделенные от пациентов с сочетанными вирусными инфекциями, характеризуются широким спектром лекарственной устойчивости: наличие ВИЧ у пациентов с туберкулезным спондилитом в 4,16 раза (95%ДИ 2,11-7,67) увеличивало шансы выявления лекарственной устойчивости микобактерий в очаге поражения (как минимум к изониазиду и рифампицину), а наличие ВГС – в 2,29 раза (95% ДИ 1,36-4,86). В связи с этим при наличии сочетанных вирусных инфекций у пациента с ТС его следует рассматривать как относящегося к группе риска множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ и назначать соответствующий режим химиотерапии даже при отсутствии результатов бактериологического исследования.

Ключевые слова: туберкулезный спондилит, вирус иммунодефицита человека, туберкулез, диагностика, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза

MODERN OPPORTUNITIES OF ETIOLOGIC DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS SPONDYLITIS (POTT'S DISEASE) IN PATIENTS WITH COMBINED VIRAL INFECTIONS

L. S. Lavrenchuk, T.V. Minogina, D.V. Vakhrusheva, S.N. Skornyakov, L.A. Golubeva, E.M. Odintseva

Ural research Institute of Phthisiopulmonology – a branch of Federal State Institution «National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Purpose. Improvement of algorithms of etiologic diagnostics of tuberculous spondylitis in modern realities of mycobacteria drug resistance and combined viral infections.

Materials and methods. Laboratory results of diagnostic materials obtained from 300 patients diagnosed with tuberculous spondylitis were analyzed; patients were divided into groups according to the presence of HIV and hepatitis C virus (HCV): 20% of patients had no viral infections, 8% of patients were infected with HCV only, 6% were infected with HIV only; 66% of patients were infected with both HIV and HCV. The surgical bone material was examined by the classical triad of etiologic diagnostics of tuberculosis – microscopy, culture on solid growth media and molecular genetic methods (PCR).

Results. Molecular genetic methods are the most informative methods for diagnosing tuberculous spondylitis – the detection rate of MBT is 83% ($p < 0.001$). These methods should be the main ones in the study of biological material from patients diagnosed with tuberculous spondylitis, while bacteriological methods should be used to verify the diagnosis. MBTs isolated from patients with co-infections are characterized by a wide spectrum of drug resistance: the presence of HIV in patients with tuberculous spondylitis 4.16 times (95% CI 2.11-7.67) increased the chance that mycobacteria in the focus of lesions are resistant to at least rifampicin and isoniazid, and the presence of HCV – 2.29 times (95% CI 1.36-4.86). Therefore, if viral infections are present in a patient with TC, he/she should be considered as a patient at risk of MDR/XDR TB and an appropriate chemotherapy regimen should be administered even in the absence of bacteriologic results.

Keywords: tuberculous spondylitis, HIV, tuberculosis, diagnostics, multidrug resistance of Mycobacterium tuberculosis

Введение

В Российской Федерации наблюдается тенденция к снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза, в том числе при внелегочных локализациях. Внелегочные формы туберкулеза (ТБ) составляют 10–20% всех форм. Среди случаев внелегочного ТБ растет частота костно-суставного ТБ. В особенности это касается туберкулезного спондилита (ТС), доля которого может достигать 50% от всех случаев внелегочного ТБ. В мире доля ТС среди всех случаев ТБ составляет 0,5–1% [10]; у пациентов с иммуносупрессией она возрастает [7]. Комбинированная противотуберкулезная терапия является основным методом лечения ТС, поэтому задача лабораторной службы противотуберкулезных учреждений – не только подтвердить этиологию ТС, но и своевременно предоставить данные о лекарственной устойчивости возбудителя для назначения адекватного режима химиотерапии.

Классический набор методов лабораторного подтверждения ТБ включает микроскопию, посев на плотные и жидкие питательные среды и молекулярно-генетические методы исследования диагностического материала. Метод микроскопии обладает низкой чувствительностью, и количество микобактерий туберкулеза (МБТ) в биологических образцах часто бывает недостаточным для подтверждения положительного результата [6]. При использовании культуральных методов высеваемость микобактерий из биоматериалов пациентов с ТС остается на низком уровне (менее 30%) [1,5]. Это связано с олигобактериальностью биоматериалов, наличием ингибиторов роста микобактерий, а также с биологическими свойствами самих микобактерий – длительная противотуберкулезная терапия снижает их жизнеспособность, что приводит к ложноотрицательным результатам посева. Кроме того, к минусам бактериологических методов следует отнести длительный срок получения результата – от 3 до 8 недель. В связи с этим бактериологические методы следует использовать как методы верификации результатов, полученных экспресс-методами.

Молекулярно-генетические методы (МГМ) обладают более высокой чувствительностью по сравнению с классическими бактериологическими методами. На их результативность не влияет предшествующая химиотерапия, но они не дают информации о жизнеспособности МБТ. По данным разных исследователей, чувствительность полимеразной цепной реакции (ПЦР) колеблется в пределах от 87% [11] до 100% [8,9].

Часто пациенты с ТС также инфицированы ВИЧ и вирусом гепатита С (ВГС). Это связано с тем, что развитие ТС в результате гематогенной диссеминации МБТ особенно часто наблюдается при иммуносупрессии, вызванной ВИЧ. В современной литературе недостаточно данных о связи между свойствами МБТ у больных ТС (в том числе их лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам) с наличием вирусных инфекций в организме пациента.

Цель исследования

Совершенствование алгоритмов этиологической диагностики туберкулезного спондилита в современных реалиях лекарственной устойчивости МБТ и распространения сочетанных вирусных инфекций.

Материалы и методы

В Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии (УНИИФ) – филиале ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России – в период с 2016 по 2021 год проведено проспективное когортное исследование, посвященное анализу результатов исследования различных видов операционного биоматериала пациентов с диагнозом ТС.

Проанализированы 399 протоколов операций, выполненных у 300 пациентов. Среди пациентов 76 (25,3%) были женского пола, 224 (74,7%) – мужского. По возрастным группам распределение было следующим: 14 (4,7%) пациентов – от 21 до 30 лет, 114 (38%) пациентов – от 31 до 40 лет, 132 (44%) – от 41 до 50 лет, 25 (8,3%) пациентов от 51 до 60 лет и 15 (5%) пациентов возрастом 60 лет и старше.

ТС являлся моноинфекцией у 50 (16,7%) пациентов, у 154 (51,3%) сопровождался туберкулезом легких, у 31 (10,3%) – внелегочным туберкулезом других локализаций. Еще у 65 (21,7%) пациентов выявлено поражение трех и более локализаций (включая легкие в 63 случаях).

Таким образом, у 217 пациентов ТС сопровождался туберкулезом легких: диссеминированным – у 63 (29%), инфильтративным – у 56 (25,8%), очаговым – у 42 (19,4%), фиброзно-кавернозным – у 5 (2,3%) пациентов; у 8 (3,7%) выявлена туберкулема, у 43 (19,8%) имели место посттуберкулезные изменения.

Пациенты были разделены на 4 клинико-эпидемиологические группы. Принцип разделения, а также количество пациентов в каждой группе представлены в таблице 1.

Все биоматериалы для выявления МБТ доставляли в отделение микробиологии и ПЦР-диагностики УНИИФ в день их получения. Биоматериал гомогенизировали и деконтаминировали по стандартной процедуре [2–4].

Окрашивание препарата по методу Циля – Нильсена осуществляли с помощью набора красителей для окрашивания кислотоустойчивых микроорганизмов (HiMedia, Индия).

Посев осуществляли на две плотные питательные среды: Левенштейна – Йенсена и Финна II. Учет роста проводили в соответствии с нормативными документами [2–4].

Выделение и амплификацию ДНК производили с помощью магнитных частиц с использованием набора реагентов для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом ПРЦ-РВ («Амплитуб-РВ», «Синтол», Россия).

В зависимости от количества ДНК в образце спектр мутаций определяли с использованием набора реагентов

Таблица 1. Распределение пациентов по клинико-эпидемиологическим группам

Table 1. Distribution of patients by clinical and epidemiological groups

Название Title	Критерии включения Inclusion criteria	Количество пациентов абс./отн. Number of patients abs./rel.
ТС • TS	Пациент с туберкулезным спондилитом и без вирусных инфекций Patient with tuberculous spondylitis and without viral infections	60 / 20%
ТС+ВГС TS+HCV	Пациент с туберкулезным спондилитом и гепатитом С, без ВИЧ Patient with tuberculous spondylitis and hepatitis C, without HIV	24 / 8%
ТС+ВИЧ TS+HIV	Пациент с туберкулезным спондилитом и ВИЧ, без гепатита С Patient with tuberculous spondylitis and HIV, without hepatitis C	18 / 6%
ТС+ВИЧ+ВГС TS+HIV+HCV	Пациент с туберкулезным спондилитом, с ВИЧ и с гепатитом С Patient with tuberculosis spondylitis, HIV, and hepatitis C	198 / 66%

ТС – туберкулезный спондилит, ВГС – вирусный гепатит С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
TS – tuberculous spondylitis, HCV – viral hepatitis C, HIV – human immunodeficiency virus

«ТБ-ТЕСТ» (ООО «Биочип-ИМБ», Россия) или «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-Ф-РВ» («Синтол», Россия). В первом случае выявляли мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, фторхинолонам и аминокликозидам, а также идентифицировали генотип возбудителя. В случае, если ДНК для этой методики в образце было недостаточно, мутации выявляли с помощью наборов реагентов для определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулезного комплекса к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам методом ПЦР-РВ (тесты «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-Ф-РВ», «Синтол», Россия).

Амплификацию ДНК проводили в амплификаторах CFX96 (Biorad, США), результаты анализировали с помощью программного обеспечения BioRad CFX Manager. Детекцию результатов биочипов осуществляли с помощью чип-детектора и программного обеспечения Imageware.

Анализ на ВИЧ проводили с помощью иммуноферментной тест-системы «МилаЛаб-ИФА-ВИЧ-АГ+А» для выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена р24 ВИЧ-1 (чувствительность по антигену ВИЧ-1 (р24) ≤ 20,0 пг/мл). Анализ

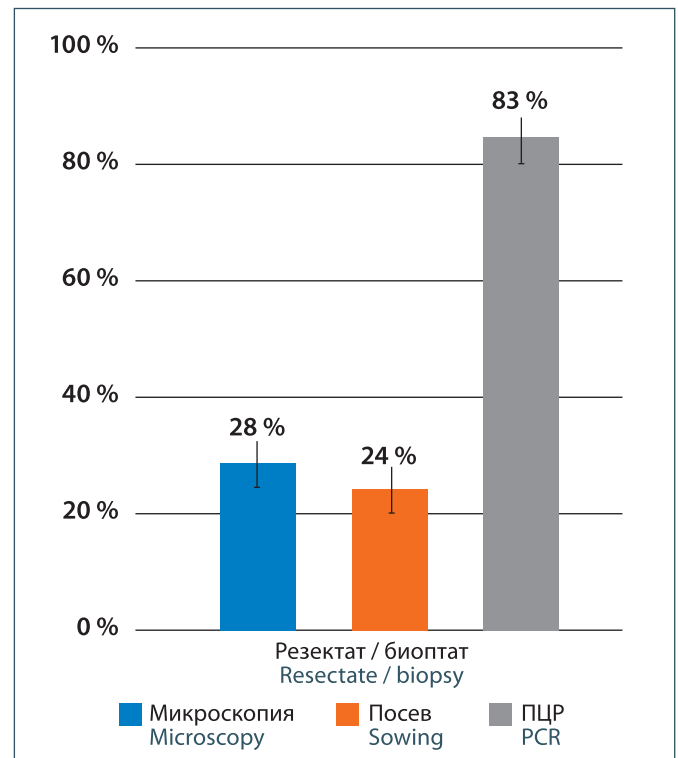


Рис. 1. Выявляемость МБТ в операционном костном материале различными методами

Fig. 1. The detectability of MBT in the surgical bone material by various methods

на наличие вируса гепатита С проводили с помощью набора «Экспресс Мануфактура», ООО «ПрофиЛабТест», Россия (чувствительность 98,1%).

Результаты и обсуждение

Выявляемость МБТ в операционном материале

Характерной чертой при исследовании зараженного костного материала является низкая выявляемость микобактерий в связи со сложностью гомогенизации и техническими особенностями забора биоптата костной ткани. Операционный костный материал был исследован с помощью классической триады этиологической диагностики туберкулеза – микроскопии, посева на плотные питательные среды – и молекулярно-генетических методов (ПЦР). Выявляемость микобактерий различными методами показана на рис. 1.

В операционном материале ДНК МБТ удалось обнаружить в 83% случаев, в то время как микроскопически микобактерии удалось выявить в 28%, а культивированием на плотных питательных средах – лишь в 24% случаев.

Молекулярно-генетические методы оказались наиболее эффективными при оценке статистически значимых различий диагностической чувствительности с помощью критерия χ^2 : при сравнении частоты положительных результатов микроскопии и ПЦР $\chi^2 = 14,2$, $p < 0,001$, посева и ПЦР – $\chi^2 = 278,4$, $p < 0,001$.

Спектр лекарственной устойчивости МБТ

Из 93 случаев выявления МБТ с помощью посева (24% всех исследований) тестирование лекарственной чувствительности удалось провести в 84 (90%) случаях. Из 324 случаев выявления ДНК МБТ с помощью ПЦР (83% всех исследований) в 226 (82%) удалось протестировать наличие мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Таким образом, фенотипическая устойчивость была определена в 84 (22%) случаях от общего числа исследований операционного материала, а генотипическая – в 266 (67%) случаях.

Таким образом, для своевременного назначения адекватной антибиотикотерапии первостепенную важность имеет анализ полученной из диагностического материала ДНК микобактерий на наличие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ПТП. В данной работе было проанализировано 267 ПЦР-положительных образцов, концентрация ДНК в которых была достаточна для выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к ПТП (68,2% от всех образцов, исследованных с помощью ПЦР).

В табл. 2 представлены данные о доле образцов, в ДНК которых были выявлены мутации, ассоциированные с устойчивостью МБТ к разным группам ПТП.

Данные о спектре мутаций, выявленных в ДНК МБТ, были сопоставлены с данными о наличии сочетанных с ТС вирусных заболеваний у пациентов выборки (рис. 2). Дефиниции множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивости

Таблица 2. Частота мутаций, ассоциированных с устойчивостью *M. tuberculosis* к разным противотуберкулезным препаратам

Table 2. Frequency of mutations associated with *M. tuberculosis* resistance to various anti-tuberculosis drugs

Препарат Drug	Количество образцов ДНК с мутациями ЛУ (абс. / отн.) Number of DNA samples with DR mutations (abs. / rel.)	Мутация и ее частота в гене (абс. / отн.) Mutation and its frequency in the gene (abs. / rel.)
Рифампицин Rifampicin	193/267 72,3%	Ser531->Leu <i>rpob</i> 167 / 86,5%
Изониазид Isoniazid	212/267 79,4%	S315T(1) <i>katG</i> 204 / 96,2%
Фторхинолоны Fluoroquinolones	80 / 253 31,6%	<i>gyrA</i> 76 / 95%
		<i>gyrB</i> 4 / 5%
Аминогликозиды Aminoglycosides	94 / 182 51,6%	<i>eis</i> 21 / 22,3%
		<i>rrs</i> 73 / 77,7%

(МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ) возбудителя туберкулеза были взяты из клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» 2020 года [2], так как все данные, включенные в исследование, были получены до 2021 года включительно.

Из рис. 2 видно, что у пациентов без ВИЧ-инфекции (группы ТС и ТС+ВГС) доля МБТ без мутаций ЛУ выше, а доля МБТ

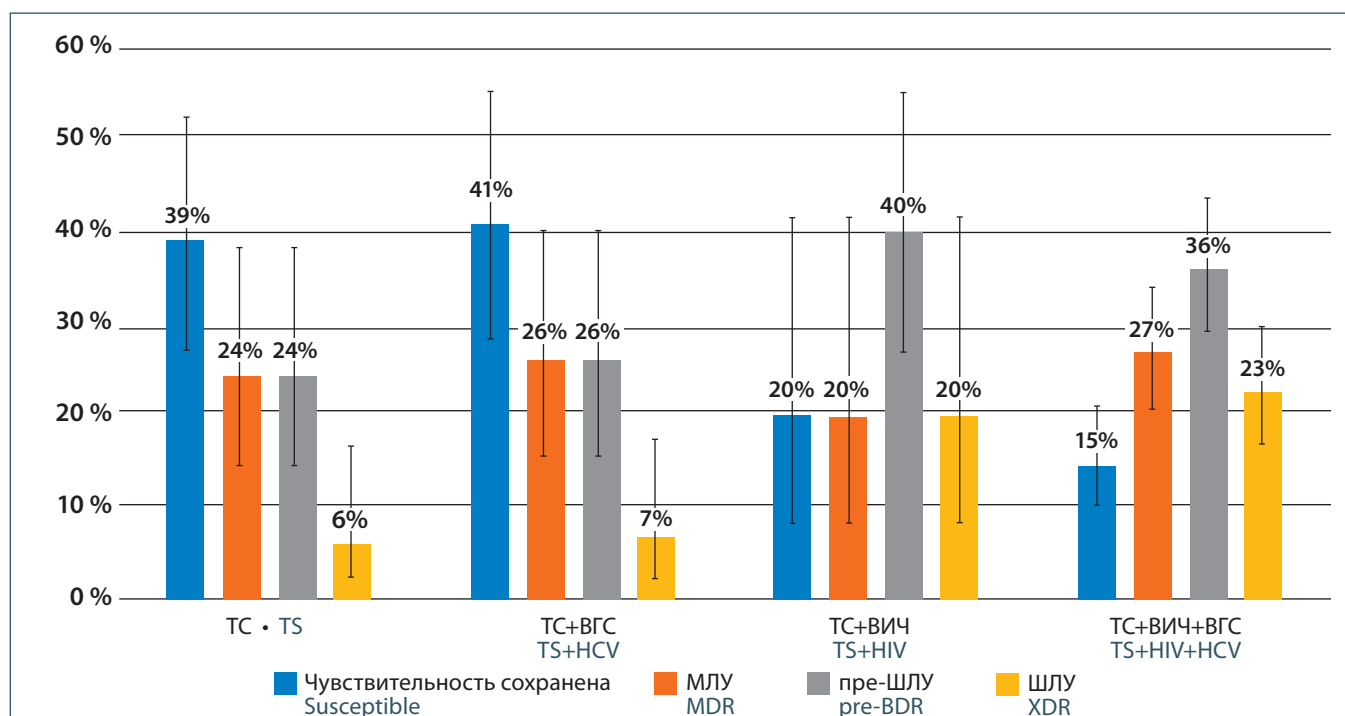


Рис. 2. Доля образцов ДНК микобактерий с мутациями, ассоциированными с различными категориями ЛУ, в каждой из клинико-эпидемиологических групп пациентов, включенных в выборку

Fig. 2. The proportion of mycobacterium DNA samples with mutations associated with various categories of DR in each of the clinical and epidemiological groups of patients included in the sample

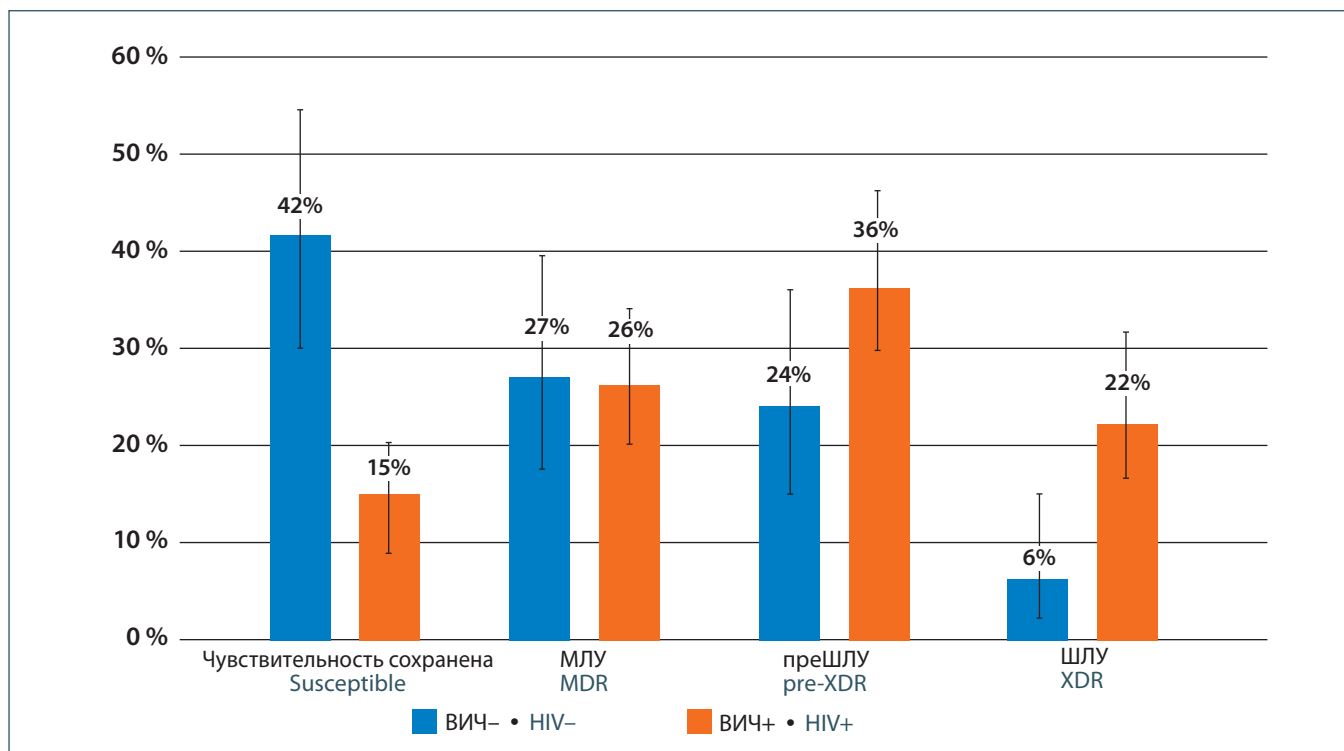


Рис. 3. Спектр лекарственной чувствительности МБТ на основе анализа ДНК, выделенной от ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов

Fig. 3. The spectrum of drug susceptibility of MBT based on the analysis of DNA isolated from HIV-positive and HIV-negative patients

Таблица 3. Доля штаммов *M. tuberculosis* с сохраненной лекарственной чувствительностью при парном сравнении клинко-эпидемиологических групп пациентов

Table 3. Proportion of *M. tuberculosis* strains with preserved drug susceptibility in paired comparison of clinical and epidemiological groups of patients

№ пары # pair	Группы сравнения Comparison groups	Доля штаммов с сохраненной ЛЧ МБТ (% 95% ДИ) Proportion of strains with preserved DS MBT (% 95% CI)	χ^2	p с поправкой Бонферрони p with Bonferroni's correction
1	ТС • ТС	38,8%	15,7	< 0,001
	ТС+ВГС+ВИЧ TS+HCV+HIV	14,6%		
2	ТС • ТС	38,8%	1,9	0,303
	ТС+ВИЧ TS+HIV	20,0%		
3	ТС+ВГС TS+HCV	41,3%	6,7	0,018
	ТС+ВГС+ВИЧ TS+HCV+HIV	14,6%		
4	ТС+ВГС TS+HCV	41,3%	1,4	0,424
	ТС+ВИЧ TS+HIV	20,0%		

ЛЧ – лекарственная чувствительность, МБТ – микобактерия туберкулеза, ТС – туберкулезный спондилит, ВГС – вирусный гепатит С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.
DS – drug susceptibility, MBT – Mycobacterium tuberculosis, TS – tuberculous spondylitis, HCV – viral hepatitis C, HIV – human immunodeficiency virus

с мутациями ШЛУ ниже по сравнению с пациентами с ВИЧ-инфекцией (группы ТС+ВИЧ и ТС+ВИЧ+ВГС). Статистически удалось доказать, что доля чувствительных МБТ была значительно выше в группах ТС и ТС+ВГС по сравнению с группой ТС+ВИЧ+ВГС (табл. 3).

Проанализирована связь между наличием ВИЧ в организме пациента с ТС и спектром мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью выделенных от пациента штаммов МБТ (рис. 3). Положительная связь между наличием ЛУ МБТ и ВИЧ в организме была статистически значима ($\chi^2 = 25,43$, $p < 0,01$), так же как и в случае с наличием ВГС ($\chi^2 = 8,12$, $p < 0,05$). Таким образом, наличие ВИЧ у пациентов с туберкулезным спондилитом в 4,16 раза увеличивало шанс того, что микобактерии в очаге поражения являются устойчивыми как минимум к рифампицину и изониазиду.

Также был проведен анализ связи спектра мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью МБТ, с наличием ВГС у пациентов (рис. 4). Положительная связь между спектром ЛУ МБТ и наличием ВГС в организме была статистически значима ($\chi^2 = 8,12$, $p < 0,05$). Наличие ВГС увеличивало шанс того, что микобактерии в очаге поражения являются устойчивыми как минимум к рифампицину и изониазиду, в 2,29 раза.

Алгоритм исследования биоматериала

На основании анализа полученных результатов был составлен алгоритм исследования диагностического материала

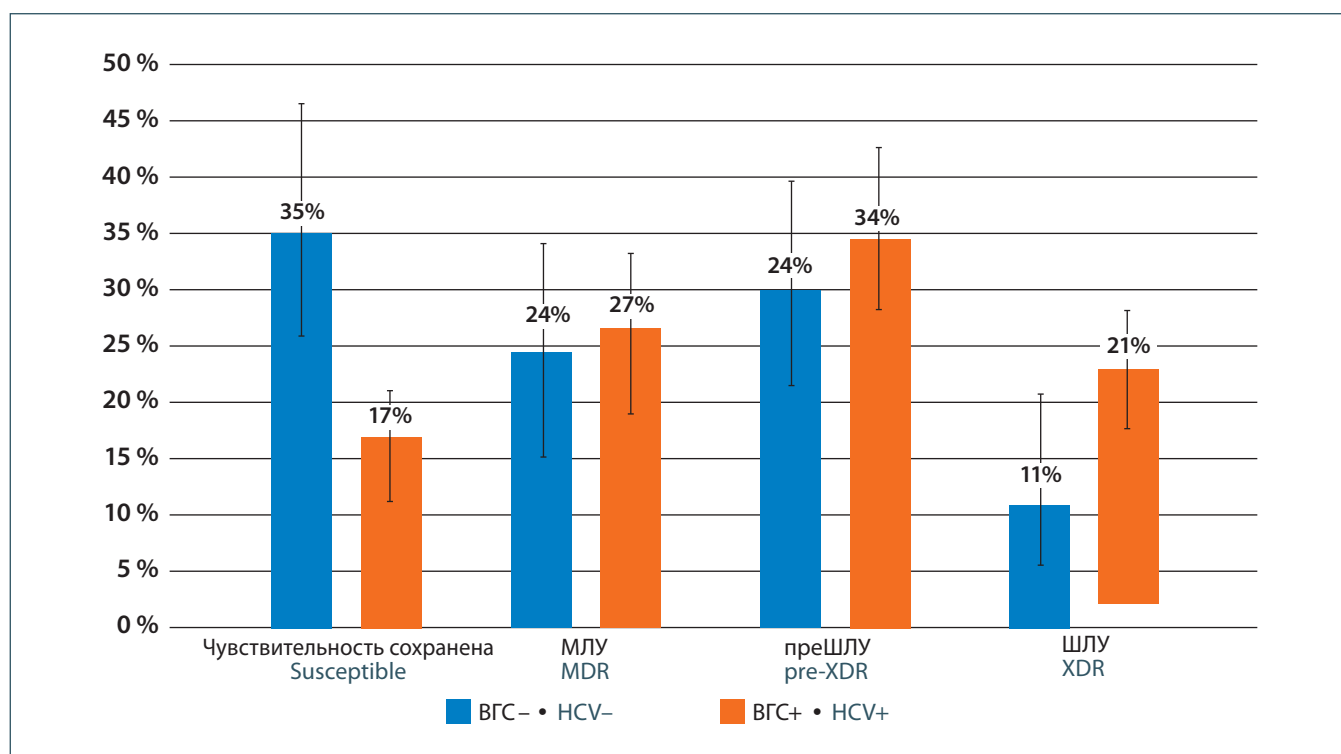


Рис. 4. Спектр лекарственной чувствительности, на основе анализа ДНК МБТ, выделенной от ВГС-положительных и ВГС-отрицательных пациентов

Fig. 4. Spectrum of drug susceptibility, based on the analysis of MBT DNA isolated from HCV-positive and HCV-negative patients

с целью этиологической диагностики туберкулезных спондилитов и назначения режима химиотерапии пациентам с сочетанными вирусными инфекциями (рис. 5).

В предложенном алгоритме основными методами являются молекулярно-генетические в силу высокой чувствительности, специфичности и сроков выполнения. Получение результата в случае их использования занимает от одного до двух дней, выявление генетических детерминант устойчивости – также один-два дня. Таким образом, в течение одной недели можно получить необходимые данные для назначения адекватной противотуберкулезной терапии пациентам с ТС.

С учетом специфики бактериологических методов исследования в большинстве случаев у лечащего врача не будет данных культурального и микроскопического методов. В тех же случаях, когда посев окажется положительным, результаты его появятся лишь через несколько недель, а данные об устойчивости микобактерий – еще спустя несколько недель. Таким образом, бактериологические методы целесообразно использовать в качестве метода верификации диагноза, предполагаемого по результатам МГМ.

Как указано в федеральных клинических рекомендациях [3], при назначении режима химиотерапии необходимо учитывать данные об устойчивости МБТ к ПТП, полученные бактериологическими или молекулярно-генетическими методами. Согласно имеющейся статистике, данные о мутациях, ассоциированных с устойчивостью возбудителя, будут отсутствовать

в 50% случаев, а данные о фенотипической устойчивости – в 82% случаев. В соответствии с клиническими рекомендациями [3], в случае отсутствия данных о ЛЧ возбудителя пациентам следует назначать режим химиотерапии для ТБ с лекарственной чувствительностью возбудителя. Исходя из наших данных, это оправдано в случае отсутствия у пациента с ТС сочетанной вирусной патологии. Но при наличии ВИЧ или ВГС у пациента его следует рассматривать как относящегося к группе риска МЛУ/ШЛУ ТБ. Эта рекомендация обусловлена тем, что шанс обнаружить возбудитель ТБ как минимум с МЛУ в диагностическом материале пациентов с ВИЧ-инфекцией и гепатитом С в 3,89 раза выше, чем у пациентов без сопутствующих вирусных инфекций. В таком случае, при отсутствии данных о фенотипической устойчивости МБТ к ПТП, целесообразно рассмотреть вопрос о назначении пациенту режима химиотерапии для туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Заключение

Наиболее информативными при диагностике туберкулезного спондилита являются молекулярно-генетические методы – выявляемость МБТ при их использовании составила 83% ($p < 0,001$). Эти методы должны быть основными при исследовании биологического материала от пациентов с диагнозом ТС, бактериологические же методы следует использовать для верификации диагноза. МБТ, выделенные от пациентов с сочетанными вирусными инфекциями, характеризуются

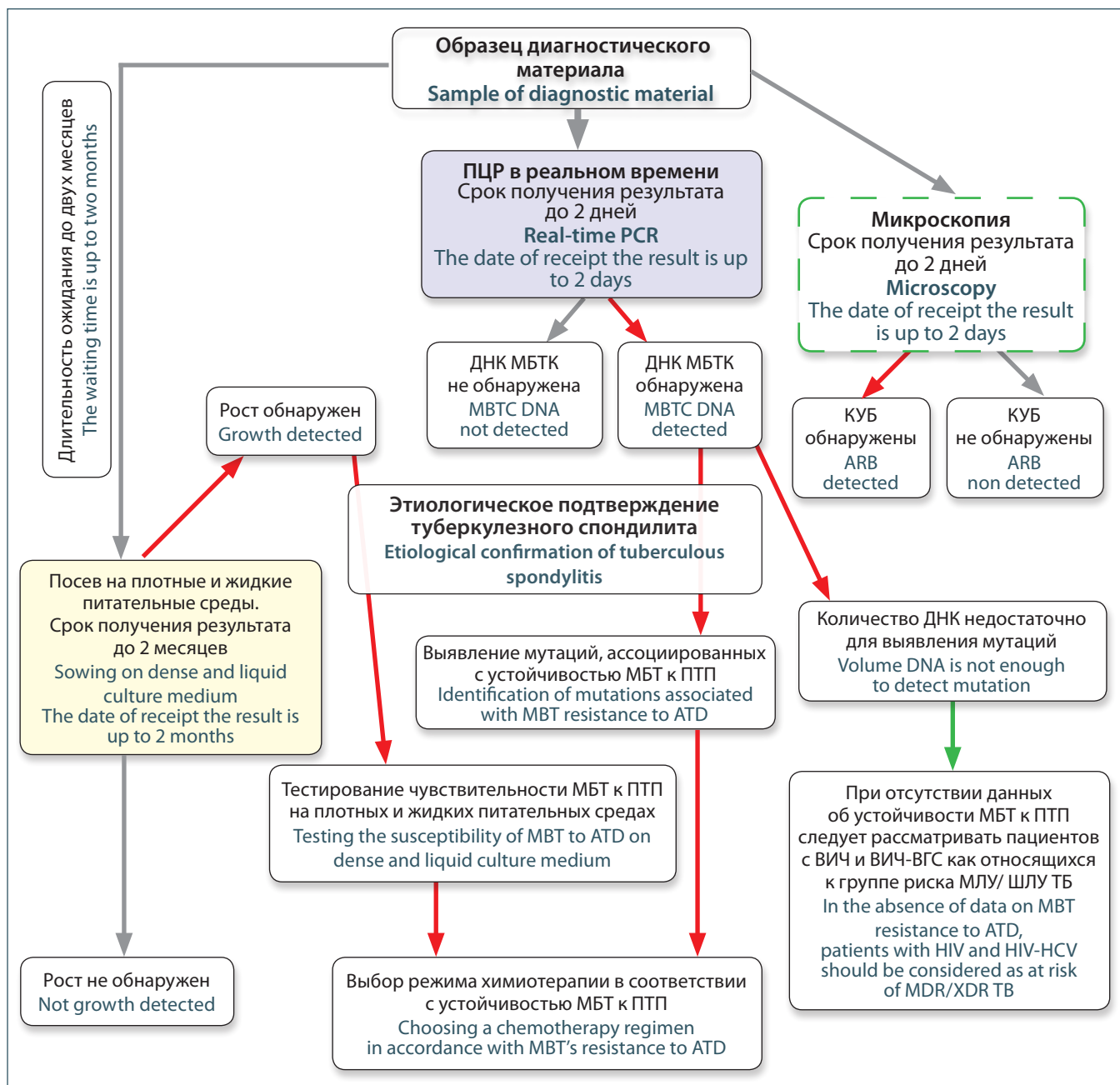


Рис. 5. Алгоритм исследования диагностического материала при этиологической диагностике туберкулезных спондилитов и назначения режима химиотерапии у пациентов с сочетанными вирусными инфекциями

Fig. 5. Algorithm for the study of diagnostic material for the etiological diagnosis of tuberculous spondylitis and the appointment of a chemotherapy regimen in patients with combined viral infections

различным спектром лекарственной устойчивости: наличие ВИЧ у пациентов с туберкулезным спондилитом в 4,16 раза увеличивало шанс обнаружения множественной лекарственной устойчивости микобактерий в очаге поражения, а наличие ВГС – в 2,29 раза. В связи с этим при наличии вирусных инфек-

ций у пациента с ТС его следует рассматривать как пациента, относящегося к группе риска МЛУ/ШЛУ ТБ и назначать соответствующий режим химиотерапии даже при отсутствии результатов бактериологического исследования.

Литература

1. Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В., Маничева О.А., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезным спондилитом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 5. – С. 20-26.
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» / Российское общество фтизиатров. – 2020. – 79 с.

3. Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – 2003. – 163 с.
4. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза / Российское общество фтизиатров. – 2015. – 36 с.
5. Chakravorty S., Tyagi J.S. Novel multipurpose methodology for detection of mycobacteria in pulmonary and extrapulmonary specimens by smear microscopy, culture, and PCR // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, № 6. – P. 2697-2702.
6. Masood S. Diagnosis of tuberculosis of bone and soft tissue by fine-needle aspiration biopsy // Diagn. Cytopathol. – 1992. – Vol. 8, № 5. – P. 451-455.
7. Moon M.S. Tuberculosis of the spine. Controversies and a new challenge // Spine (Phila Pa 1976). – 1997. – Vol. 22, № 15. – P. 1791-1797.
8. Negi S.S., Khan S.F., Gupta S., Pasha S.T., Khare S., Lal S. Comparison of the conventional diagnostic modalities, BACTEC culture and polymerase chain reaction test for diagnosis of tuberculosis // Indian J. Med. Microbiol. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 29-33.
9. Noussair L., Bert F., Leflon-Guibout V., Gayet N., Nicolas-Chanoine M.H. Early diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by a new procedure combining broth culture and PCR // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47, № 5. – P. 1452-1457.
10. Polley P., Dunn R. Noncontiguous spinal tuberculosis: incidence and management // Eur. Spine J. – 2009. – Vol. 18, № 8. – P. 1096-1101.
11. Van der Spoel van Dijk A., McLeod A., Botha P.L., Shipley J.A., Kapnoudhis M.A., Beukes C.A. The diagnosis of skeletal tuberculosis by polymerase chain reaction // Cent. Afr. J. Med. – 2000. – Vol. 46, № 6. – P. 144-149.

Об авторах

Лавренчук Леонид Сергеевич – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела микробиологии и доклинических исследований Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (автор для переписки)

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8-922-152-97-27

E-mail: leon5d@list.ru

Миногоина Татьяна Вячеславовна – аспирант Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8 (343) 333-44-59

E-mail: t.minogina1@gmail.com

Вахрушева Диана Владимировна – заведующая научно-исследовательским отделом микробиологии и доклинических исследований Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, кандидат биологических наук, доцент

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8 (343) 333-44-59

E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Скорняков Сергей Николаевич – заведующий научно-исследовательским клиническим отделом Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8 (343) 333-44-59

E-mail: sns@urniif.ru

Голубева Людмила Андреевна – заведующая отделением микробиологии и ПЦР-диагностики Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8 (343) 333-44-59

E-mail: golubeva.luda2010@yandex.ru

Одинцева Елена Михайловна – биолог отделения микробиологии и ПЦР-диагностики Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8 (343) 333-44-59

E-mail: odintsevaalena@yandex.ru