

Камаев Е.Ю., Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Камаева Н.Г., Скорняков С.Н.

Этиологическая верификация туберкулезных спондилитов в различных фазах активности процесса

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения России, лаборатория диагностических и экспериментальных методов исследования, г. Екатеринбург

Kamaev E. Y., Berdnikov R. B., Grinberg L. M., Kamaeva N. G., Skorniyakov S. N.

Etiological verification of tuberculosis spondylitis at various phases of activity

Резюме

В статье приведены результаты этиологической верификации туберкулезных спондилитов у 93 больных. Показана более высокая эффективность ПЦР-исследования (на 50,5% выше) операционных биоптатов в сравнении с посевом ткани. Гистологическое исследование, проводимое на начальном этапе диагностики, у 43% пациентов выявило признаки активной фазы процесса, прогрессирующая фаза активности выявлена у 44% пациентов. При этом из образцов операционных биоптатов с морфологическими признаками активной фазы туберкулезного воспаления ДНК *M.tuberculosis* была обнаружена в 80%, с признаками прогрессирующего туберкулезного воспаления в 73,2% образцов. Молекулярно-генетические исследования позволили определить сочетание мутаций в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, характерное для множественной лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* в 53,2% случаев. При генотипировании ДНК *M.tuberculosis*, выделенных из операционного материала и культур, генотип Beijing выявлен в 89,4% и 100% образцов соответственно. При исследовании архивного гистологического материала ДНК *M.tuberculosis* выявлена в 65,6% образцов.

Ключевые слова: туберкулез, спондилит, ПЦР, фазы активности туберкулезного воспаления, *M.tuberculosis complex*

Summary

The article gives the results of etiological verification of tuberculosis spondylitis at 93 patients. It shows high efficiency of PCR study (50.5% higher) of operative biopsy material in comparison with tissue inoculation. Histological study conducted in the initial stage of diagnosing has revealed the features of active process at 43% of the patients, and the features of the progressing phase have been revealed at 44% of them. Moreover, DNA *M. tuberculosis* has been found out in 80% of the samples of operative biopsy material with morphological features of active tubercular inflammation, and in 73.2% of the samples - with the features of progressing tubercular inflammation. Molecular genetic studies allowed to identify the combination of mutation in genes *rpoB*, *katG*, *inhA* typical for multiple drug resistance of *M. tuberculosis* in 53.2% of the cases. Genetic typing of DNA *M. tuberculosis* separated from the operative material and cultures has revealed genotype Beijing in 89.4% and 100% of the samples respectively. The research of the archival histological material has revealed DNA *M. tuberculosis* in 65.6% of the samples.

Keywords: tuberculosis, spondylitis, PCR, phases of activity of a tuberculosis inflammation, *M. tuberculosis complex*

Введение

В условиях сохраняющейся неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу заболеваемость костным туберкулезом остается высокой. Среди внелегочных локализаций туберкулез костей составляет почти треть, кроме того, среди больных костным туберкулезом доля инвалидов достигает 85%[1]. В течение последнего десятилетия отмечается негативная тенденция эпидемиологической ситуации: удельный вес больных костным туберкулезом увеличился в 4 раза, на 30% чаще

регистрируются активные формы процесса, примерно в 40% случаев заболевание сопровождается специфическим поражением других органов и систем, в том числе различными формами туберкулеза легких [2].

Туберкулезные поражения костей практически всегда протекают с осложнениями, что зачастую является следствием поздней диагностики заболевания, которая может затягиваться на срок до года и более с момента появления первых симптомов. Несвоевременность диагностики бывает следствием трудности бактериологической

и гистологической верификации костного туберкулеза [3]. Известно, что внелегочные формы туберкулеза характеризуется олигобациллярностью, а это значительно затрудняет этиологическую диагностику данных процессов. Крайне важно не только обнаружить возбудителя, но и определить его характеристики, такие как лекарственная устойчивость, которая вследствие олигобациллярности костного туберкулеза может остаться не выявленной. [4]. В настоящее время доля лекарственно-устойчивых форм заболевания среди пациентов с костными поражениями туберкулезной этиологии достигает 60% и более [5,6,7]. В сложившейся ситуации гистологическое исследование, зачастую являясь основным методом верификации туберкулеза костных локализаций, иногда не позволяет достоверно подтвердить этиологию процесса при малоактивной фазе воспаления вследствие слабой выраженности морфологических признаков, характерных для туберкулеза. Специфические морфологические проявления туберкулезного воспаления уверенно определяются при активной и прогрессирующей фазах процесса [8,9,10].

Таким образом, актуальной проблемой диагностики костного туберкулеза является быстрое и достоверное обнаружение возбудителя и определение его свойств, таких как лекарственная устойчивость, что крайне важно для выбора тактики химиотерапии [11]. Однако в большинстве противотуберкулезных учреждений этиологическая диагностика туберкулезных поражений костей осуществляется методом посева диагностического материала на плотные питательные среды, дающим ответ не ранее чем через 5-8 недель [5].

Цель исследования: Этиологическая верификация туберкулезных спондилитов бактериологическим и молекулярно-генетическими методами исследования в различные фазы активности процесса.

Материалы и методы

У 93 пациентов с морфологически подтвержденным туберкулезом позвоночника, прооперированных по поводу спондилита в отделении КСТ УНИИФ в 2007-2011 гг., при гистологическом исследовании операционного материала были определены фазы активности туберкулезного воспаления. Проведено бактериологическое и комплексное молекулярно-генетическое исследование операционного материала, типирование полученных из него культур микобактерий методом ПЦР, а также исследование архивного гистологического материала (парафиновых блоков).

Метод бактериологического исследования: материал из очагов костной деструкции подвергали исследованию согласно унифицированной методике бактериологического исследования микобактерий комплекса *M. tuberculosis* (приказ Минздрава России №109 от 21.03.2003). Микробиологическое исследование операционного материала включало посев на плотные яичные среды Левенштейна-Йенсена и «Новая»;

Морфологическое исследование операционного материала от больных туберкулезными спондилитами вы-

полнено в ПАО ФГБУ «УНИИФ» заведующим – кандидатом медицинских наук, старшим научным сотрудником Р.Б. Бердниковым. В ходе исследования, в зависимости от морфологических изменений, во всех образцах определяли фазы активности туберкулезного воспаления, согласно ранее предложенной Л.М.Гринбергом, Н.А. Анисимовой классификации [12]:

- Прогрессирующая фаза характеризовалась крупными фокусами некроза без эпителиоидноклеточного вала по периферии, мелкими очагами «специфической» туберкулезной грануляционной ткани с единичными эпителиоидными клетками и незначительным количеством гигантских клеток Лангханса, некрозом и лизисом костных балок. Клинически большинство этих случаев сопровождается натечными абсцессами;

- Активная фаза характеризовалась наличием больших полей «специфической» туберкулезной грануляционной ткани с множеством эпителиоидных клеток и многочисленными гигантскими клетками Лангханса, мелкими фокусами некроза, по периферии окруженными эпителиоидноклеточным валом, пазушной остеокластической резорбцией костной ткани;

- Малоактивная фаза характеризовалась крупными полями склероза неспецифической грануляционной ткани с немногочисленными склерозирующимися эпителиоидноклеточными гранулемами

Комплекс молекулярно-генетических методов включал в себя:

1. Выявление ДНК *M. tuberculosis complex* (фрагмент IS6110) в операционном материале, микобактериальной культуре и архивном гистологическом материале (парафиновые блоки). Исследования проводили с использованием тест-систем QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Германия) и «АмплиСенс *Mycobacterium tuberculosis complex-FL*» (ИнтерЛабсервис, Москва) согласно инструкции на амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени»;

2. При выявлении в пробе ДНК *M. tuberculosis complex*, проводили тест GenoType® MTBC (HAIN Lifescience GmbH, Германия), позволяющий генетически дифференцировать (полиморфизм гена гиразы *V*) следующие виды/штаммы, относящиеся к комплексу *Mycobacterium tuberculosis*: *M. africanum*, *M. Bovis BCG*, *M. Bovis ssp. bovis*, *M. Bovis ssp. caprae*, *M. microti* и *M. tuberculosis*/"*M. canettii*";

3. Молекулярно-генетическое исследование лекарственной чувствительности выявленных в операционном материале и культурах *M. tuberculosis complex* к изониазиду и рифампицину с использованием тест-системы GenoType®MTBDRplus (Hain Lifescience GmbH, Германия), позволяющей выявить значимые мутации генов *groB*, *katG* и *inhA*. Для выявления мутаций, обуславливающих устойчивость к фторхинолонам, аминогликозидам/циклическим пептидам и этамбутолу использовали тест-систему GenoType®MTBDRsl, позволяющую выявить значимые мутации генов *gyrA*, *rrs* и *embB* соответственно;

4. Для выявления генотипа Beijing среди выделенных микобактерий туберкулеза был использован набор реагентов "Амплитуб-Beijing" (НПК "Синтол", Москва). Исследования проводили на амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) согласно инструкции производителя;

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы BioStat 2009 Professional 5.8.4.3. Для оценки статистической значимости рассчитывали показатели непараметрической статистики: критерий «хи-квадрат» для значений более либо равных 5, точный критерий Фишера для значений менее 5. Выборочная средняя (средняя арифметическая) и стандартное отклонение (SD) представлены как $M \pm m$, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Различающие возможности методов оценивали также по критерию отношения шансов и их доверительным интервалам.

Результаты и обсуждение

При изучении половозрастной структуры пациентов выявлено достоверное преобладание количества мужчин - $n=58$ (62,4%) над количеством женщин - $n=35$ (37,6%), $\chi^2=11,376$ при уровне значимости $p=0,0007$. Наибольшей по численности оказалась возрастная группа 21-40 лет (52 из 93 - 55,9%). При сравнении групп мужчин и женщин достоверных различий по социальному статусу выявлено не было. Суммарно доля неработающих лиц, а следовательно, имеющих низкий уровень доходов, среди пациентов с туберкулезными спондилитами составила 80,7% ($n=75$ из 93), что достоверно больше доли работающих - 19,4% ($n=18$ из 93), $\chi^2=69,871$, $p=0,000$.

Расчет средней продолжительности периода от момента появления первых признаков заболевания до

проведения ПЦР-исследования операционного материала, показал, что у мужчин данный период составил в среднем $26,6 \pm 28,5$ месяцев (1 месяц - 12 лет), у женщин - $30,4 \pm 36,1$ (2 месяца - 20 лет). Сведения о контакте с больным туберкулезом были получены у 29,0% пациентов ($n=27$ из 93).

При анализе преморбидного фона выявлено, что из 93 больных 14 (15,1%) являются героиновыми наркоманами, из них у 9 выявлен гепатит С, у 3 гепатиты В и С, 11 пациентов - ВИЧ-инфицированы, из 78 больных туберкулезным спондилитом не страдающих наркотической зависимостью (со слов пациентов), у 3 выявлен вирусный гепатит С, из которых два пациента - ВИЧ-инфицированы. Суммарно 14% ($n=13$ из 93) пациентов были инфицированы ВИЧ. Среди 13 ВИЧ-инфицированных больных туберкулезным спондилитом у 2 (15,4%) пациентов была констатирована III стадия ВИЧ-инфекции, у 3 (23,1%) - IV-A и у 8 (61,5%) - IV-B стадии.

Анализ данных обследования, проводимого с целью выявления туберкулеза других локализаций, показал, что у 57% (53 из 93) больных кроме туберкулезного спондилита наблюдались и другие локализации туберкулезного процесса (рис. 1).

Помимо туберкулезного поражения позвоночника у 34% пациентов (18 из 53) выявлен очаговый туберкулез в стадии инфильтрации или уплотнения, в 30,2% (16 случаев из 53) был обнаружен инфильтративный туберкулез легких, в одном из которых у больного процесс в легком сопровождался двусторонним обсеменением, кроме того, у данного пациента был констатирован туберкулезный менингоэнцефалит. У 13,2% пациентов (у 7 из 53) наблюдалась такая клиническая форма туберкулеза как ту-

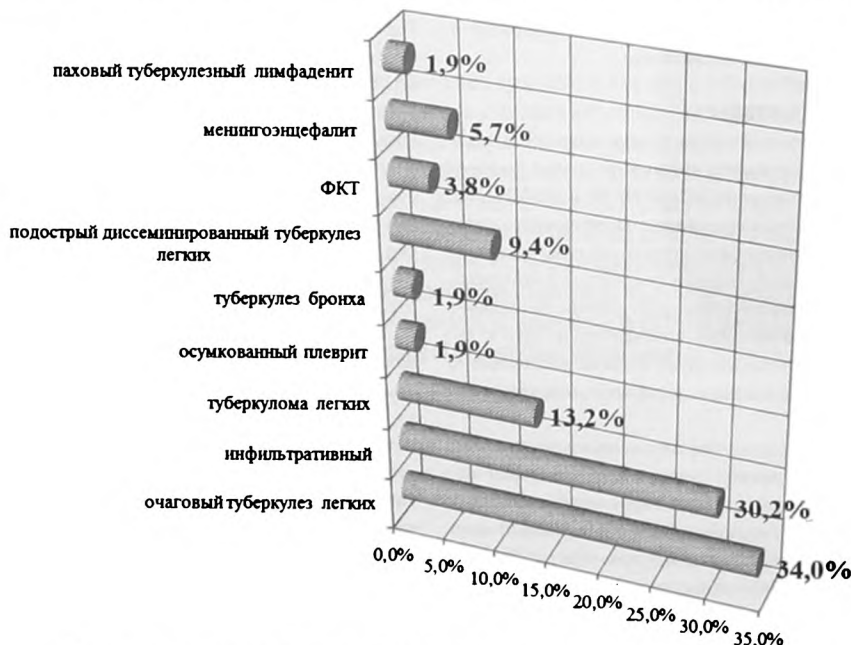


Рисунок 1. Структура внепозвоночных локализаций туберкулезного процесса у больных туберкулезным спондилитом

Таблица 1. Данные микробиологических методов исследования и ПЦР-диагностики операционного материала в зависимости от фазы активности туберкулезного процесса

Фазы Активности	Число проб		Результаты исследований				р, ОШ
			Получена культура <i>M. tuberculosis</i>		Обнаружена ДНК <i>M. tuberculosis</i>		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Прогрессирующая	41	44	15 * $\chi^2=2,826$ p=0,09	36,6	30 ** $\chi^2=0,214$ p=0,64	73,2	#p=0,0012 ОШ=4,73
Активная	40	43	7 ** $\chi^2=1,157$ p=0,28	17,5	32 *** $\chi^2=1,300$ p=0,25	80	#p<0,0001 ОШ=18,9
Малоактивная	12	13	0 *** $\chi^2=4,453$ p=0,03	-	7 *** $\chi^2=0,393$ p=0,53	58,3	#p=0,005 ОШ=34,09
Всего	93	100	22	23,7	69	74,2	#p<0,0001 ОШ=9,27

*между группой с прогрессирующей фазой и группой с активной фазой

**между группой с активной фазой и малоактивной фазой

***между группой с прогрессирующей фазой и группой с малоактивной фазой

#между методом посева и молекулярно-генетическим методом выявления

беркулома. Подострый диссеминированный туберкулез легких сопровождал туберкулезный спондилит у 5 (9,4%) пациентов. У 3 пациентов (5,7%) с туберкулезными спондилитами был выявлен менингоэнцефалит, у 2 (3,8%) туберкулез легких имел хроническое течение в виде фиброзно-кавернозного туберкулеза, у 1 (1,9%) был диагностирован осумкованный плеврит, у 1 (1,9%) – туберкулез бронха, еще у 1 (1,9%) – паховый туберкулезный лимфаденит. ВИЧ-инфицированных среди пациентов с менингоэнцефалитом не было.

Результаты лабораторных методов исследований операционного материала и культур МБТ от больных с туберкулезным спондилитом. Гистологическое исследование операционных биоптатов больных спондилитом выявило морфологические признаки туберкулезного воспаления. При этом фазы активности туберкулезного процесса были различны: прогрессирующая, активная, малоактивная (табл. 1). В 43% (n=40) образцов туберкулезное воспаление костной ткани носило признаки активного процесса, в 44% (n=41) фаза активности характеризовалась как прогрессирующая ($\chi^2=0,000$ при $p=1,000$), в 13% (n=12) – выявлена малоактивная фаза, что достоверно реже выявления активной ($\chi^2=19,460$ при $p<0,0001$) и прогрессирующей фаз ($\chi^2=20,687$ при $p<0,0001$) течения туберкулезного процесса.

Исследование методом посева на плотные питательные среды 93 образцов операционного материала от больных с морфологически подтвержденным туберкулезным спондилитом позволило получить культуру МБТ в 23,7% случаев (n=22 из 93). При исследовании методом ПЦР в режиме реального времени этих же образцов операционного материала в 74,2% (n=69 из 93) была выявлена ДНК *M. tuberculosis complex*. При сравнении результатов выявления возбудителя молекулярно-генетическим

методом и методом посева – 74,2% (n=69 из 93) и 23,7% (n=22 из 93) соответственно (ОШ=9,27 (ДИ 95%, 4,76-18,07), $p<0,0001$) определяется достоверно более высокая чувствительность метода ПЦР. Таким образом, шанс этиологической верификации туберкулезных спондилитов исследованием операционных биоптатов методом ПЦР в 9 раз выше, чем методом посева ткани.

При ПЦР-диагностике ДНК *M. tuberculosis complex* была выявлена из 73,2% (n=30 из 41) всех образцов с морфологическими признаками прогрессирующего течения туберкулезного воспаления, в 80% (n=32 из 40) образцов с признаками активного туберкулезного воспаления, при малоактивной фазе воспаления в 7 из 12 (58,3%) операционных биоптатов определена ДНК микобактерий туберкулеза.

При анализе высеваемости МБТ из операционного материала в 7 (17,5%) образцах с признаками активной фазы процесса получены культуры микобактерий. Из образцов с признаками прогрессирующей фазы получено 15 (36,6%) культур. При малоактивной фазе роста МБТ не обнаружено.

Сравнение данных культурального и ПЦР-исследования показало, что достоверно чаще возбудитель выявляется методом ПЦР в сравнении с посевом во все фазы активности процесса: в 80% (n=32 из 40) и 17,5% (n=7 из 40), $p<0,0001$, ОШ=18,9 (ДИ 95%, 6,12-58,08) – в активную фазу, в 73,2% (n=30 из 41) и 36,6% (n=15 из 41), $p=0,0012$, ОШ=4,73 (ДИ 95%, 1,85-12,09) – в прогрессирующую фазу, при малоактивной фазе роста МБТ не получено, методом ПЦР выявлено 58,3% (n=7 из 12), $p=0,005$, ОШ=34,09 (ДИ 95%, 1,64-707,96).

Применение DNA+Strip® технологии (Hain Lifescience GmbH) позволило выявить мутации в гене *rpoB* (определяющие резистентность к рифампицину) в

26 образцах (55,3%), мутации в генах *katG* и *inhA* (определяющие резистентность к изониазиду) - в 31 (65,9%) и 4 (8,5%) случаях соответственно. Сочетание мутаций в генах *groV*, *katG*, *inhA*, характеризующее множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) МБТ, определено в 24 образцах ДНК (53,2%). Отсутствие мутаций в генах *groV*, *katG*, *inhA* отмечено в 16 (34%) образцах.

Для определения генотипа Beijing среди выделенных микобактерий туберкулеза было исследовано 45 образцов ДНК *M. tuberculosis complex*, выделенных из операционного материала. В результате обнаружено, что генотип Beijing имеют 40 (88,9%) образцов выделенных МБТ. 5 (11,1%) образцов ДНК МБТ отнесены к другим генотипам ("non-Beijing").

При анализе частоты выявляемости микобактерий генотипа Beijing в различные фазы активности туберкулезного воспаления обнаружено, что в прогрессирующей фазе выявлено 23 (95,8%) образца ДНК МБТ, которые относятся к генотипу Beijing, в активной фазе туберкулезного воспаления в 17 (85%) случаях выявлены МБТ генотипа Beijing, в малоактивную фазу МБТ генотипа Beijing не выявлены. Другие генотипы ("non-Beijing") МБТ в активную фазу выявлены в 3 (15%) случаях, в прогрессирующей и малоактивной фазе выявлено по 1 образцу (4,2% и 14,3% соответственно).

Исследование ДНК 13 культур МБТ, полученных при посеве операционного материала, методом ПЦР в режиме реального времени позволило выявить во всех случаях нуклеотидную последовательность IS6110 (специфичную для *M. tuberculosis complex*). При генетической дифференциации внутри комплекса *Mycobacterium tuberculosis* определено, что все 13 культур МБТ относятся к *M. tuberculosis*. При генотипировании 13 образцов ДНК выделенных культур МБТ было обнаружено, что генотип Beijing имеют 13 (100%) культур МБТ.

При исследовании архивного гистологического материала ДНК МБТ выявлена в 65,6% образцов (n=21 из 32). Исследование операционного материала тех пациентов, от которых был исследован методом ПЦР архивный гистологический материал (в парафиновых блоках) позволило выявить ДНК МБТ в 84,4% образцов. Сравнение результатов ПЦР-исследования архивного гистологического и операционного материала больных туберкулезным спондилитом показало равные шансы выявления ДНК МБТ из этих видов материала: 65,6% (n=21 из 32) и 84,4% (n=27 из 32), p=0,09, ОШ=0,3535 (ДИ 95%, 0,10-1,17). Сравнение результатов ПЦР-исследования архивного гистологического материала и результатов посева операционного материала больных туберкулезным спондилитом показало, что шансы выявления ДНК МБТ из архивного гистологического материала в 6 раз выше, чем выделение культуры МБТ при посеве операционного материала: 65,6% (n=21 из 32) и 23,7% (n=22 из 93), p<0,0001, ОШ=6,16 (ДИ 95%, 2,57-14,73).

Выводы

1. Впервые проведено комплексное исследование операционного материала при морфологически вери-

фицированных туберкулезных спондилитах у взрослых (n=93) с использованием панели всех доступных в настоящее время микробиологических методов исследования в различные фазы активности туберкулезного процесса.

2. Молекулярно-генетическое исследование операционного материала позволило выявить *M. tuberculosis* у больных туберкулезными спондилитами достоверно чаще, чем при культуральном исследовании - в 74,2% и 23,7% случаев соответственно, p<0,0001, ОШ=9,27 (ДИ 95%, 4,76-18,07) и определить у 53,2% множественную лекарственную устойчивость. Анализ сочетаний мутаций в ДНК культур МБТ выявил у 11 (84,6%) образцов множественную лекарственную устойчивость, 1 образец (7,7%) ДНК МБТ имел сочетание мутаций, характерное для широкой лекарственной устойчивости МБТ. При генотипировании ДНК МБТ, выделенных из операционного материала и культур, полученных при посеве операционного материала, в 88,9% и в 100% соответственно идентифицирован генотип Beijing.

3. При гистологическом исследовании операционного материала больных туберкулезными спондилитами выявлено преобладание прогрессирующей - 44% (n=41) и активной фаз - 43% (n=40) воспаления, малоактивная фаза определена в 13% (n=12) образцов операционных биоптатов. Частота выявляемости микобактерий методом посева достоверно различалась в прогрессирующую и малоактивную фазы туберкулезного воспаления: 36,6% и 0% соответственно, $\chi^2=4,453$ при p=0,03. ДНК *M. tuberculosis complex* в прогрессирующую и активную фазы выявлена в 73,2% и 80% образцов соответственно, при этом, в малоактивную - в 58,3%. Во все фазы активности процесса возбудитель достоверно чаще определялся методом ПЦР в сравнении с методом посева: в прогрессирующую - в 73,2% и 36,6% соответственно, p=0,0012, ОШ=4,73 (ДИ 95%, 1,85-12,09), в активную фазу - в 80% и 17,5% соответственно, p<0,0001, ОШ=18,9 (ДИ 95%, 6,12-58,08), при малоактивной фазе - в 58,3% и 0% соответственно, p=0,005, ОШ=34,09 (ДИ 95%, 1,64 - 707,96).

4. Сравнение результатов ПЦР-исследования архивного гистологического материала и результатов посева операционного материала больных туберкулезным спондилитом показало, что шансы выявления МБТ из архивного гистологического материала методом ПЦР также достоверно выше, чем при посеве операционного материала: 65,6% (n=21 из 32) и 23,7% (n=22 из 93), p<0,0001, ОШ=6,16 (ДИ 95%, 2,57-14,73).■

Камаев Е.Ю., научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г.Екатеринбург; Бердников Р.Б., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Екатеринбург; Гринберг Л.М., д.м.н., профессор, главный научный

сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Екатеринбург; **Камаева Н.Г.**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории информационного обеспечения и организации противотуберкулезной работы ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Екатеринбу

бург, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Екатеринбург; **Скорняков С.Н.**, д.м.н., директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Екатеринбург, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Екатеринбург.; Автор, ответственный за переписку: **Камаев Е.Ю.**, 620039, г. Екатеринбург, ул. 22 партсъезда, 50, тел. +7-902-270-555-1, e-mail: kamaev@urniif.ru

Литература:

1. Вишневский А.А., Бурлаков С.В., Олейник В.В., Макаровский А.Н., Решетнева Е.В., Назаров С.С. Причины осложнений хирургического лечения туберкулезного спондилита. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: Материалы 1-го Конгресса Ассоциации "Национальная Ассоциация фтизиатров" под редакцией П.К. Яблонского 2012; 81-82.
2. Перещманас Е.О., Лавров В.Н., Салтыкова М.Е. Ошибки и сложности в диагностике туберкулезных спондилитов. Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза: Научные труды Всерос. Науч.-практ. конф. Под ред. Ю.Н. Левашева 2002; 151-153.
3. Левашев Ю.Н., Гарбуз А.Е. Внелегочный туберкулез, проблемы и перспективы. Здравоохран. Северо-Запада 2002; 1: 52-54.
4. Zhuravlev V., Vasilieva G., Vasilieva I. Actual technologies in etiologic diagnostics of tuberculous spondylitis (TS). Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2011; 15(11): 269.
5. Журавлев В.Ю., Васильева Г.Ю., Васильева И.Н., Советова Н.А., Олейник В.В. Молекулярно-генетические технологии в верификации диагноза и оптимизации терапии туберкулезного спондилита. Сборник трудов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2010» 2010; 1: 143-145.
6. Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Мокроусов И.В., Оттен Т.Ф., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезным спондилитом. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: Материалы 1-го Конгресса Ассоциации "Национальная Ассоциация фтизиатров" под редакцией П.К. Яблонского 2012; 102-103.
7. Журавлев В.Ю., Васильева Г.Ю., Васильева И.Н., Советова Н.А., Олейник В.В., Вишневский А.А. Технологии «ТБ-Биочип» в верификации диагноза туберкулезного спондилита. Туберкулез и болезни легких 2011; 4: 144-145.
8. Чулочникова М.В., Гринберг Л.М., Казак Т.Н., Чугаев Ю.П. Фазы активно-сти туберкулеза периферических лимфатических узлов. Туберкулез: проблемы диагностики, лечения и профилактики: Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. СПбНИИФ МЗ РФ 2003; 289.
9. Чулочникова М.В., Гринберг Л.М., Чугаев Ю.П. Клинико-морфологическая характеристика туберкулеза периферических лимфатических узлов в разных фазах активности. Вестник Уральской государственной медицинской академии 2004; 4: 71-74.
10. Гринберг Л.М., Чулочникова М.В., Чугаев Ю.П. Туберкулез периферических лимфатических узлов: критерии морфологической диагностики, фазы активности. Актуальные вопросы патологической анатомии. I Всероссийская научно-практическая конференция патологоанатомов: Сборник трудов 2005; 110-112.
11. Камаев Е.Ю., Гринберг Л.М., Камаева Н.Г., Бердников Р.Б., Климов М.Е., Кравченко М.А. Возможности молекулярно-генетических методов в диагностике туберкулеза костно-суставной системы. Туберкулез и болезни легких 2011; 88(4): 177.
12. Анисимова Н.А., Гринберг Л.М., Камаева Н.Г., Камаев Е.Ю., Чугаев Ю.П. Патоморфология туберкулезных оститов у детей. Уральский медицинский журнал 2009; 4(58): 71-76.