

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ТЕРРИТОРИЯХ С РАЗЛИЧНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ

Межебовский В.Р.¹, Шмакова Е.В.¹, Межебовский А.В.¹, Пашкова Н.А.², Требесова А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, e-mail: mezhebovsky@yandex.ru;

²Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Оренбург

Изучены распространенность различных видов нетуберкулезных микобактерий и их чувствительность к антибактериальным химиопрепаратам среди больных туберкулезом, проживающих на территориях с различной степенью загрязненности экологической среды в Оренбургской области. Сделаны выводы, что больные микобактериозом составляют 1,2% от больных туберкулезом легких, при этом преобладают жители сельской местности (57,1%), среди которых большую долю составляют мужчины (66,4%) в возрасте 30–59 лет (68,8%). Из числа больных у 53,0% выделение нетуберкулезных микобактерий сочеталось с ВИЧ-инфекцией, у 6,7% наблюдалось на фоне туберкулеза, а у 40,0% нетуберкулезные микобактерии выделялись в отсутствие других инфекций. На территории области встречались 12 видов нетуберкулезных микобактерий, из которых в экологически благополучных районах (на западных территориях области) наиболее часто выявлялись *M. gordonae* (44,4%), а на территориях с неблагоприятной экологической обстановкой (в центральных и восточных районах области) наиболее часто обнаруживалось присутствие *M. avium* (25,8–30,0%). У больных из сельской местности чаще выявлялась *M. gordonae* (32,0%), а из городов – *M. avium* (36,7%). У всех (100,0%) исследованных больных имелись множественная лекарственная устойчивость или полирезистентность нетуберкулезных микобактерий к лекарственным химиопрепаратам.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, распространенность, экология.

DETECTION OF NON-TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA AMONG PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS LIVING IN TERRITORIES WITH DIFFERENT ENVIRONMENTAL BURDEN

Mezhebovskiy V.R.¹, Shmakova E.V.¹, Mezhebovskiy A.V.¹, Pashkova N.A.², Trebesova A.A.¹

¹FSBEI HE «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, e-mail: mezhebovsky@yandex.ru;

²Orenburg Regional Clinical TB Dispensary, Orenburg

The prevalence of various types of non-tuberculosis mycobacteria and their sensitivity to antibacterial chemotherapeutic agents among tuberculosis patients living in areas with varying degrees of environmental pollution in the Orenburg region were studied. It is concluded that patients with mycobacteriosis make up 1.2% of patients with pulmonary tuberculosis, while rural residents predominate (57.1%), among whom a large proportion are men (66.4%), aged 30–59 years (68.8%). Of the patients, 53.0% had non-tuberculosis mycobacteria combined with HIV infection, 6.7% had tuberculosis, and 40.0% had non-tuberculosis mycobacteria isolated in the absence of other infections. 12 species of non-tuberculosis mycobacteria were found on the territory of the region, of which *M. gordonae* was most often detected in ecologically safe areas (western territories of the region) (44.4%), and in territories with unfavorable ecological conditions (central and eastern regions of the region) the presence of *M. avium* was most often detected (25.8–30.0%). Patients from rural areas were more likely to have *M. gordonae* (32.0%), and from urban areas – *M. avium* (36.7%). All (100.0%) of the studied patients had multidrug resistance or polyresistance of non-tuberculosis mycobacteria to medicinal chemotherapeutic agents.

Keywords: non-tuberculosis mycobacteria, prevalence, ecology.

До недавнего времени обнаружение нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) считалось сравнительно редким явлением в силу сложности их идентификации. С введением новых методов лабораторного определения возбудителей легочных инфекций возможности выявления больных с выделением НТМБ значительно расширились [1, 2].

Значимость проблем, связанных с НТМБ, возрастает, если учесть, что туберкулезный комплекс микобактерий является составной частью всего семейства микобактерий. Изучая механизмы резистентности НТМБ, можно рассчитывать на возможность расшифровки механизма развития лекарственной устойчивости (ЛУ) у микобактерий туберкулеза (МБТ) [3].

Известно, что на различных территориях проживания спектр микобактериальной флоры существенно различается. Предполагается, что при этом имеют значение загрязнение экологической среды обитания, характер трудовой деятельности, особенности климата [4, 5].

Оренбургская область является удобным «полигоном» для изучения влияния климатических факторов, характера трудовой деятельности и состояния экологической среды в силу особенностей географического расположения территории области и инфраструктуры населения.

Область расположена на границе Европы и Азии, протяженность по широте 755 км, по долготе 320 км.

Климатические условия западных и восточных районов области существенно отличаются – континентальность климата области нарастает в восточном направлении: уменьшается количество осадков, понижается средняя температура воздуха, увеличивается средняя глубина промерзания почвы [6].

Кроме того, существенно различается степень экологической загрязненности территории области, поскольку общий показатель загрязненности (индекс загрязненности) на западе области не превышает 3,2, в то время как в центральных и восточных районах он все годы был значительно выше и превышал 7,0 [7]. Таким образом, по экологической загрязненности западные и восточные районы отличаются более чем в 2 раза.

В западных районах области проживают 425 тыс. человек, в центральных районах – 989 тыс., а в восточных районах численность населения составляет 549 тыс. человек. При этом в городах проживает около 60% населения области, в сельской местности – 40% [8]. Это обуславливает существенные различия в характере трудовой деятельности, поскольку значительная часть городского населения занята в нефте- и газодобывающей промышленности, а сельское население занимается преимущественно земледелием и животноводством.

Недостаточная изученность встречаемости НТМБ у населения, проживающего в различных экологических условиях, послужила основанием для настоящего исследования на территории Оренбургской области.

Целью исследования явилось определение видов НТМБ, частоты их встречаемости и чувствительности к различным антибактериальным средствам в зависимости от степени загрязнения экологической среды места проживания на территории Оренбургской области.

Задачи исследования:

1. Определить частоту выявления НТМБ среди больных туберкулезом легких различного пола, возраста и социальной принадлежности на территории Оренбургской области.
2. Определить виды НТМБ и частоту их выявления в зависимости от экологической обстановки в месте проживания больных.
3. Оценить чувствительность различных видов НТМБ к антибактериальным препаратам.

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились 119 больных, выявленных в период с 2011 по 2019 гг., у которых, кроме специфических изменений в легких, в бронхиальном содержимом (мокроте, бронхиальных смывах и т.п.) были обнаружены НТМБ.

Диагноз «микобактериоз» выставляли в соответствии с существующими критериями: при обнаружении одного и того же вида НТМБ в двух разных образцах бронхиального содержимого или при одном положительном результате посева бронхо-альвеолярного смыва (бронхиоло-альвеолярной лаважной жидкости) или наличии гранулематоза в биоптате легочной ткани при одновременном положительном результате посева культуры НТМБ в этой же ткани и обязательном исключении других причин [9].

Из 119 обследованных 48 составили больные МБЗ с выделением НТМБ при отсутствии других инфекций (группа 1), у 8 больных МБЗ протекал в сочетании с ТВ легких (группа 2) и у 63 больных – с ВИЧ-инфекцией (группа 3).

У всех больных в анамнезе уточняли характер трудовой деятельности и наличие других заболеваний, связанных с иммунной недостаточностью.

Всем проводили полипозиционную рентгенографию и КТ органов грудной клетки, ЭКГ, эхокардиоскопию с оценкой состояния внутрисердечной гемодинамики и АД легочной артерии и определяли показатели ФВД методом спирометрии и сатурацию крови кислородом методом пульсоксиметрии.

У всех, помимо общеклинических рутинных лабораторных исследований (общих анализов крови, мочи и мокроты), определяли уровень билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины, глюкозы, хлоридов крови.

У всех больных исследовали мокроту, назальные смывы или БАЛЖ методом прямой и люминесцентной микроскопии, посевом на среду Левенштейна–Йенсена и среду «Новая», а также ускоренным методом на среду Миддлбука в автоматизированной системе ВАСТЕС-MGIT 960 [10, 11].

Всем больным проводили молекулярно-генетические исследования биологического

материала методом ПЦР в реальном времени [12], Hain-тест [13, 14]. В выявленных культурах определяли вид НТМБ и их лекарственную чувствительность к антибактериальным препаратам.

В период с 2010 по 2014 гг. исследования дублировали в молекулярно-генетической лаборатории Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН (г. Москва).

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с определением показателя достоверности различий Стьюдента. При выборке с количеством клинических наблюдений менее 30 результаты обрабатывали непараметрическими методами критерия знаков и критерия Уайта. Различия принимались как достоверные при значении показателя $t \geq 2$ и $p < 0,05$ [15].

Результаты исследования и их обсуждение

Всего были выявлены 119 больных из 9817 пациентов, направленных в ООКПТД с подозрением на ТВ легких, из которых 61,1% (5994) составили жители городов и 38,9% (3823) – сельских районов. Таким образом, доля выявленных больных с выделением НТМБ (119) составила 1,2% от числа всех обследованных (9817).

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1 и на рисунке 1.

Таблица 1

Распределение больных с выделением НТМБ по полу и возрасту

Пол и возраст больных		Контингент больных			Всего больных % (абс.)
		Группа 1 НТМБ % (абс.)	Группа 2 НТМБ+ТВ % (абс.)	Группа 3 НТМБ+ВИЧ % (абс.)	
Пол	Муж.	64,5 ² (31)	62,5 (5)	68,2 ³ (43)	66,4 ¹ (79)
	Жен.	35,5 ² (17)	37,5 (3)	31,8 ³ (20)	33,6 ¹ (40)
Возраст	Менее 30 лет	10,4 ⁴ (5)	12,5 (1)	3,2 ⁵ (2)	6,7 ⁶ (8)
	30–59 лет	62,5 ⁴ (30)	62,5 (5)	74,6 ⁵ (47)	68,9 ⁶ (82)
	60 лет и более	27,1 ⁴ (13)	25,0 (2)	22,2 ⁵ (14)	24,4 ⁶ (29)
Всего		40,3 ⁷ (48)	6,7 ⁷ (8)	53,0 ⁷ (63)	100 (119)

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} – $p < 0,05$

Как следует из таблицы, в половой и возрастной структуре больных, выделяющих НТМБ, преобладали мужчины (66,4%), причем это наблюдалось как в группе 1 (64,5%), так и

в группе 3 (68,2%) (рис. 1).

Больше всего больных были в возрасте от 30 до 59 лет (68,9%), доля больных в возрасте 60 лет и старше составила 24,4%, а доля лиц моложе 30 лет не превышала 6,7%.

Статистически достоверное преобладание лиц данного возрастного диапазона отмечено в группах 1 и 3 – среди больных МБЗ (62,5%) и при выделении НТМБ на фоне ВИЧ-инфекции (74,6%).

Наиболее значительной была доля больных с выделением НТМБ на фоне ВИЧ-инфекции (53,0%), меньше – группа МБЗ, выделяющих НТМБ при отсутствии других инфекционных заболеваний (40,3%), менее всех была доля больных с выделением НТМБ в сочетании с ТВ (6,7%).

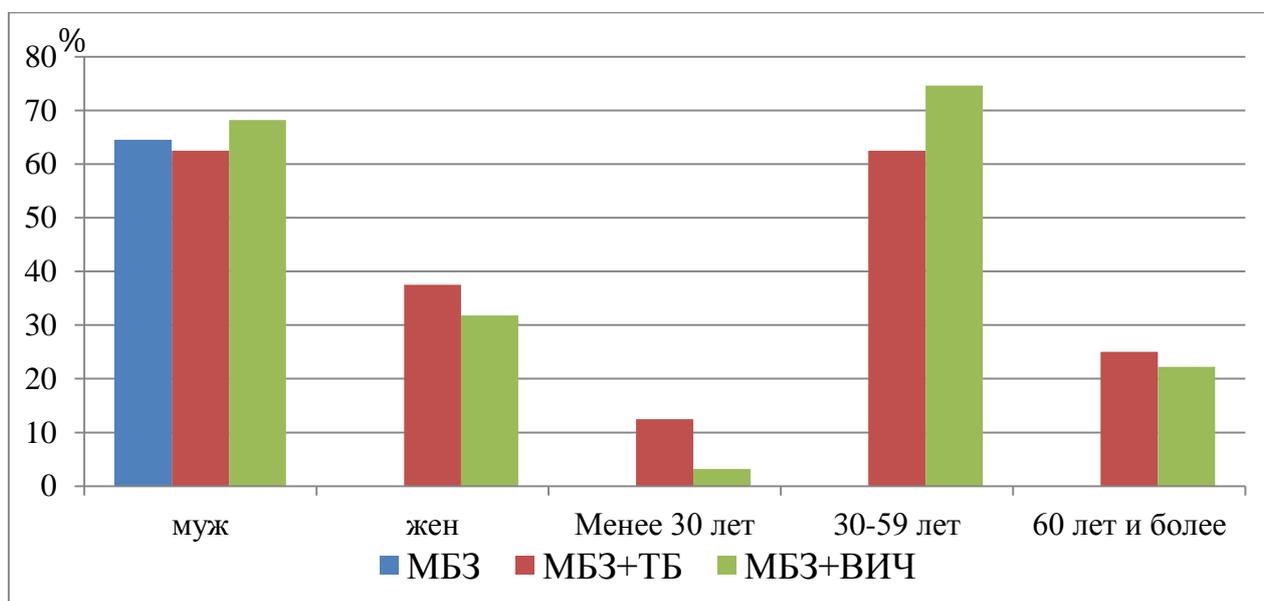


Рис. 1. Распределение больных с выделением НТМБ по полу и возрасту

Данные о распределении больных по месту проживания (город или село) и сведения о распределении больных, выделяющих НТМБ, по характеру трудовой деятельности представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Таблица 2

Распределение больных с выделением НТМБ по месту проживания и характеру трудовой деятельности

Место проживания и характер трудовой деятельности		Контингент больных			Всего % (абс.)
		Группа 1 МБЗ % (абс.)	Группа 2 МБЗ+ТВ % (абс.)	Группа 3 МБЗ+ВИЧ % (абс.)	
Место проживания	Город	41,6 (20)	25,0 (2)	46,0 (29)	42,9 (51)
	Село	58,4	75,0	54,0	57,1

		(28)	(6)	(34)	(68)
Характер трудовой деятельности	Рабочие	12,5 (6)	12,5 (1)	11,1 (7)	11,8 (14)
	Служащие	8,3 (4)	0 (0)	3,2 (2)	5,0 (6)
	Учащиеся	4,2 (2)	0 (0)	0 (0)	1,7 (2)
	Неработающие	14,6 ² (7)	50,0 (4)	54,0 ² (34)	37,8 (45)
	Предприниматели	4,2 (2)	12,5 (1)	11,1 (7)	8,4 (10)
	Полеводы	33,3 ¹ (16)	12,5 (1)	11,1 (7)	20,2 (24)
	Пенсионеры	14,6 ¹ (7)	0 (0)	6,3 (4)	9,2 (11)
	Инвалиды	8,3 (4)	12,5 (1)	3,2 (2)	5,9 (7)
Всего	40,3 ³ (48)	6,7 ³ (8)	53,0 ³ (63)	100,0 (119)	

^{1, 2, 3} – $p < 0,05$

Из таблицы 2 следует, что среди больных, выделяющих НТМБ, имелась тенденция к преобладанию жителей сельской местности, которые составили 57,1%, доля жителей городов не превышала 42,9%. Это соотношение сохранялось во всех сравниваемых группах (рис. 2).

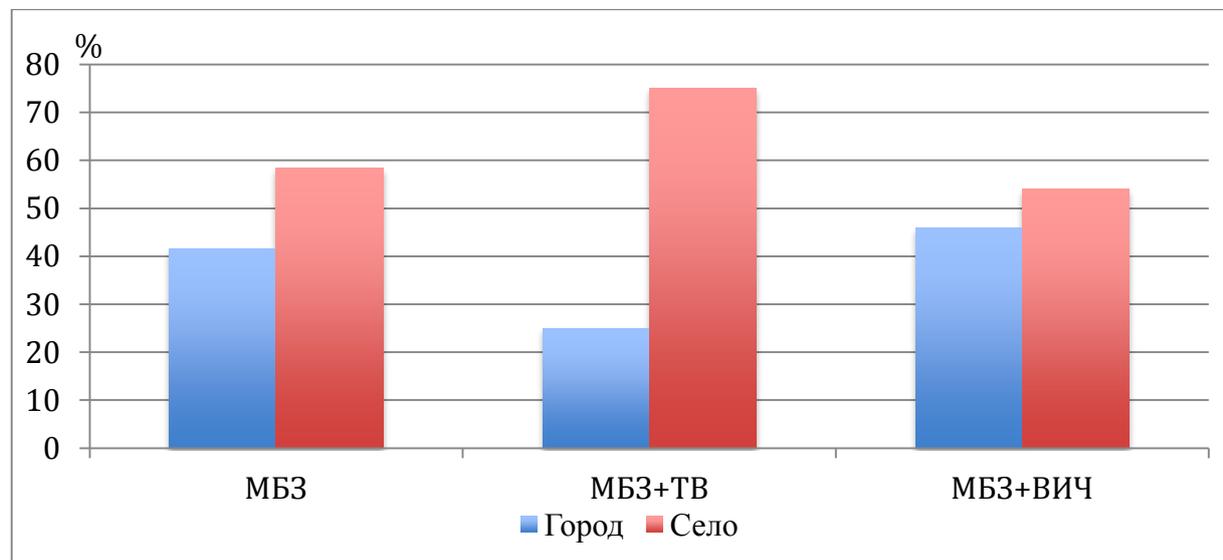


Рис. 2. Распределение больных МБЗ, МБЗ в сочетании с ТВ и МБЗ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от места проживания

Основная доля выявленных больных с МБЗ всех групп (независимо от наличия или отсутствия других инфекций) приходилась на неработающих (37,8%), полеводов (20,2%) и рабочих (11,8%).

Обращает на себя внимание, что в группе 1 (МБЗ без других инфекций) наибольшую

долю больных составили полеводы (33,3%), а в группе 3 (МБЗ в сочетании с ВИЧ-инфекцией) – неработающие (54,0%).

Распределение различных видов НТМБ в зависимости от места проживания (город или село) представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение различных видов НТМБ в зависимости от места проживания больных

Вид НТМБ	Место проживания		Всего % (абс.)
	Город % (абс.)	Село % (абс.)	
<i>M. avium</i>	36,7 (18)	15,7 (11)	24,4 (29)
<i>M. gordonae</i>	14,3 ¹ (7)	32,9 ¹ (23)	25,2 (30)
<i>M. intracellulare</i>	4,1 ² (2)	17,1 ² (12)	11,8 (14)
<i>M. specii</i>	12,3 (6)	8,6 (6)	10,0 (12)
<i>M. xenopi</i>	11,8 (6)	5,9 (4)	8,4 (10)
<i>M. fortuitum</i>	7,8 (4)	4,4 (3)	5,9 (7)
<i>M. celatum</i>	6,1 (3)	2,9 (2)	4,2 (5)
<i>M. kansasii</i>	6,1 (3)	4,3 (3)	5,0 (6)
<i>M. smegmatis</i>	0 (0)	1,4 (1)	0,9 (1)
<i>M. chelonae</i>	4,1 (2)	1,4 (1)	2,5 (3)
<i>M. abscessus</i>	0 (0)	1,4 (1)	0,9 (1)
<i>M. microti</i>	0 (0)	1,4 (1)	0,9 (1)
Всего	42,9 (51)	57,1 (68)	100 (119)

^{1, 2} – $p < 0,05$ (обработка непараметрическими методами)

Как следует из таблицы 3, у больных МБЗ на территории Оренбургской области встречается 12 видов НТМБ, среди которых преобладают *M. gordonae* (25,2%), *M. avium* (24,4%), *M. intracellulare* (11,8%) и *M. specii* (10,0%).

У больных, проживающих на сельских территориях (57,1%), наиболее часто встречаются *M. gordonae* (32,9%) и *M. intracellulare* (17,1%). У городских жителей (42,9%) наиболее часто определялись *M. avium* (36,7%), а частота обнаружения *M. gordonae* не превышала 14,3% (рис. 3).

Различий в распределении прочих форм НТМБ среди городских и сельских больных выявлено не было.

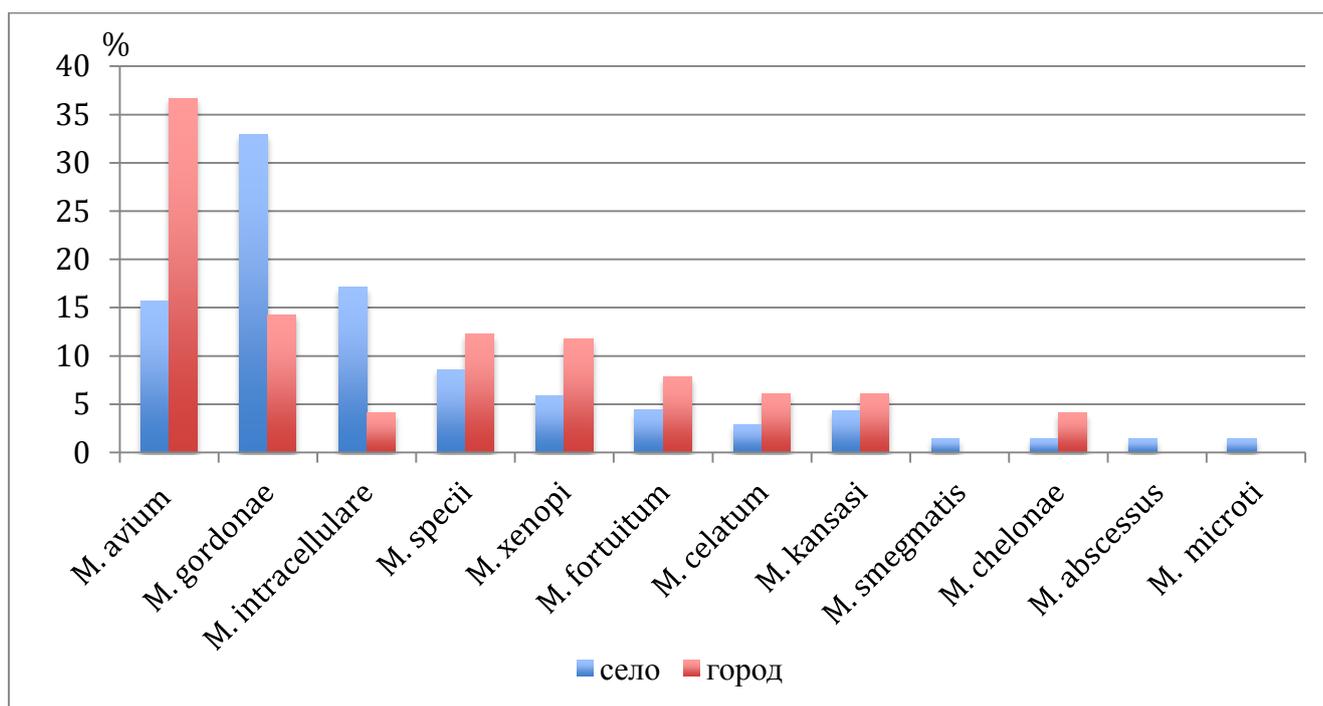


Рис. 3. Распределение различных видов НТМБ в зависимости от места проживания больных

Распределение различных видов НТМБ в зависимости от степени загрязненности экологической среды места проживания больных в пределах Оренбургской области представлено в таблице 4 и на рисунке 4.

Таблица 4

Распределение различных видов НТМБ на территории Оренбургской области

Вид НТМБ	Территориальная зона		
	Западная (индекс загрязненности 3,7, 14 районов, 425 тыс. населения) % (абс.)	Центральная (индекс загрязненности 6,8, 13 районов, 989 тыс. населения) % (абс.)	Восточная (индекс загрязненности 7,2, 8 районов, 549 тыс. населения) % (абс.)
M. avium	14,8 ¹ (4)	25,8 (16)	30,0 (9)
M. gordonae	44,4 ¹ (12)	24,2 (15)	10,0 (3)
M. intracellulare	11,1 (3)	9,7 (6)	16,7 (5)
M. specii	0 ² (0)	11,3 ² (7)	16,7 (5)
M. xenopi	7,4 (2)	11,3 (7)	3,3 (1)
M. fortuitum	3,7	8,1	3,3

	(1)	(5)	(1)
<i>M. celatum</i>	3,7 (1)	3,2 (2)	6,7 (2)
<i>M. kansasii</i>	3,7 (1)	3,2 (2)	10,0 (3)
<i>M. chelonae</i>	7,4 (2)	1,6 (1)	0 (0)
<i>M. abscessus</i>	3,7 (1)	0 (0)	0 (0)
<i>M. smegmatis</i>	0 (0)	1,6 (1)	0 (0)
<i>M. microti</i>	0 (0)	0 (0)	3,3 (1)
Всего	100 (27)	100 (62)	100 (30)

^{1,2} – $p < 0,05$ (обработка непараметрическими методами)

Из таблицы следует, что в экологически благополучных (западных) районах области наиболее часто встречалась *M. gordonae* (44,4%), а частота встречаемости *M. avium* была значительно ниже и не превышала 14,8%.

Напротив, в районах с высокой загрязненностью (центральных и восточных) имелась тенденция к увеличению доли больных с *M. avium* (25,8% и 30,0% соответственно). Частота же выявления *M. gordonae* в восточных районах была низкой (10,0%).

Все больные с *M. species* также проживали в экологически неблагополучных (центральных и восточных) районах (11,3% и 16,7% соответственно), а в западных с невысокой степенью загрязнения экологической среды не было выявлено ни одного больного с *M. species*.

Доля больных с *M. intracellulare* в различных районах проживания колебалась от 9,7% до 16,7% и не имела различий, как и с другими видами НТМБ, частота выявления которых составляла 1,6–11,3%.

Больные с *M. microtii*, *M. smegmatis* и *M. abscessus* были выявлены в единичных случаях (рис. 4).

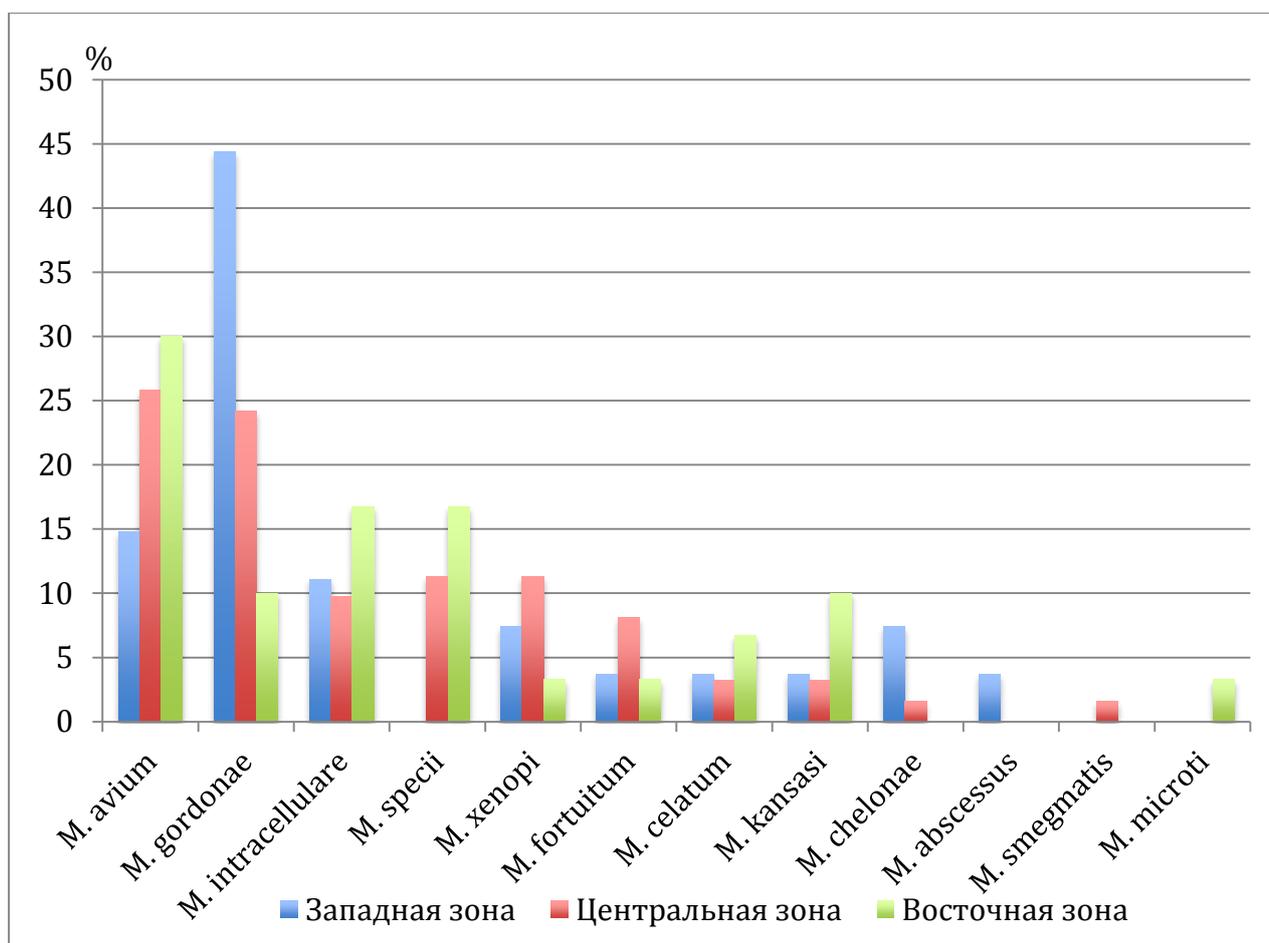


Рис. 4. Распределение различных видов НТМБ в зависимости от степени загрязнения экологической среды места проживания

Характеристика чувствительности НТМБ к АБП представлена в таблице 5.

Таблица 5

Чувствительность НТМБ к АБП

Вид НТМБ	ЛЧ % (абс.)	МР % (абс.)	ПР % (абс.)	МЛЮ % (абс.)	Всего % (абс.)
M. avium	0 (0)	0 (0)	25,0 (2)	75,0 (6)	100 (8)
M. gordonae	0 (0)	0 (0)	20,0 (2)	80,0 (8)	100 (10)
M. xenopi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100,0 (1)	100 (1)
M. intracellulare	0 (0)	0 (0)	50,0 (3)	50,0 (3)	100 (6)
M. specii	0 (0)	0 (0)	50,0 (1)	50,0 (1)	100 (2)
M. fortuitum	0 (0)	0 (0)	33,4 (1)	66,6 (2)	100 (3)
M. celatum	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100,0 (1)	100 (1)

<i>M. kansasii</i>	0 (0)	0 (0)	50,0 (1)	50,0 (1)	100 (2)
Всего	0 (0)	0 (0)	30,3 (10)	69,7 (23)	100,0 (33)

ЛЧ – лекарственная чувствительность МР – монорезистентность

ПР – полирезистентность

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ЛЧ определяли у 8 видов НТМБ. Из них у 5 видов (*M. avium*, *M. gordonaе*, *M. xenopi*, *M. fortuitum* и *M. celatum*) преобладала МЛУ, поскольку она имела у 18 из 23 культур ($P < 0,05$), у 5 отмечена полирезистентность.

У 3 видов НТМБ (*M. intracellulare*, *M. specii*, и *M. kansasii*) в 10 культурах полирезистентность и МЛУ определились в одинаковых пропорциях.

ЛЧ и МР не была обнаружена ни в одной культуре НТМБ.

Выводы

1. На территории Оренбургской области больные с микобактериозом легких составляют 1,2% среди контингента больных туберкулезом, при этом среди больных МБЗ имеется тенденция к преобладанию жителей сельских районов (57,1%).

2. На территории области определяются 12 видов НТМБ, среди которых в экологически благополучных районах (на западных территориях области) наиболее часто встречается *M. gordonaе* (44,4%), а на территориях с неблагоприятной экологической обстановкой (в восточных районах области) наиболее часто отмечается присутствие *M. avium* (30,0%).

3. У всех (100,0%) исследованных больных с микобактериозом имеются множественная лекарственная устойчивость или полирезистентность НТМБ к лекарственным химиопрепаратам.

Список литературы

1. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование) // Пульмонология. 2016. № 26 (3). С. 303-306.
2. Анисимова А.И., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Гаврилов П.В., Соколов Е.Г. Микобактериоз легких: сложности диагностики и лечения // Медицинский альянс. 2020. Т. 8. № 1. С. 25-31.
3. Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Кулабухова Е.И., Русаева Л.И., Фесенко О.В. Микобактериоз: современное состояние проблемы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 19 (4). С. 276-282.
4. Старкова Д.А., Журавлев В.Ю., Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Куликова О.Н., Нарвская

О.В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территории Северо-Западного федерального округа России // Туберкулез и болезни легких. 2019. № 97 (6). С. 16-22.

5. Falkinham J. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol. Rev.* 1996. Vol. 9. P. 177-215.
6. Яковлев И.Г., Чибилев А.А. Территориальная дифференциация геоэкологических проблем Оренбургской области // Проблемы региональной экологии. №1 20102018: Стат. сб. Оренбургстат. О65 Оренбург, 2018. 530 с.
7. Боев В.М. Микроэлементы и доказательная медицина: монография. М.: Медицина, 2005. 208 с.
8. Статистический ежегодник Оренбургской области, 2018: Сб. сб. Оренбургстат. О65 Оренбург, 2018. 530 с.
9. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS / IDSA statement diagnosis, treatment and prevention of non-tuberculosis mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Med.* 2007. Vol. 175. P. 367-416.
10. Ерохин В.В. (ред). Лабораторная диагностика туберкулеза. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования. М.: Р. Валент, 2012. С. 94, 182, 187, 194-196.
11. Salman H. Siddiqi, Sabine Rusch-Gerdes. Руководство по работе с системой MGIT 960, подготовленное Foundation for Innovative new Diagnostics (FIND), 2006. С. 11-30.
12. Инструкция по применению (Набор реагентов для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Амплитуб-РВ) по ТУ 9398-001-46395995-2008.
13. Инструкция по применению (GenoType Mycobacterium AS – молекулярно-генетические идентификации видов микобактерий из культурального материала, Hain Lifescience). VER 1.0. IFU 298-11. 02/2010.
14. Инструкция по применению (GenoType Mycobacterium CM – молекулярно-генетические идентификации клинически важных видов микобактерий выделенных культур, Hain Lifescience). VER 1.0. IFU 299-20. 01-2011.
15. Поляков И.В., Соколова Н.С. Практическое пособие по медицинской статистике. Л.: Медицина, 1975. 152 с.