



RĪGAS
STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Anda Nodieva

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS
TRANSMISIJA UN ATKĀRTOTU
TUBERKULOZES GADĪJUMU RAŠANĀS IEMESLI
LATVIJĀ

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna
Apakšspecialitāte – pneimonoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

RSU Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras vadītāja profesore, Latvijas Zinātņu

akadēmijas korespondētājlocekle, *Dr.habil.med.* **Ludmila Vīksna**

Habilitētais medicīnas zinātņu doktors, *Dr. habil. med.* **Oļģerts Marga**

Rīga, 2012

ANOTĀCIJA

Latvija pasaulē vēl joprojām ir to valstu skaitā, kurās sastopami daudz multi-zāļu, tai skaitā ekstensīvi-zāļu rezistenti tuberkulozes (TB) gadījumi. Lai izsekotu šo, apkārtējiem īpaši bīstamo, TB formu rašanās un izplatības apstākļus, pirmo reizi Latvijā mēs izmantojām TB molekulārās epidemioloģijas metodes, to skaitā: *M.tuberculosis* (MT) spoligotipēšanu un IS 6110 RFLP tipēšanu. Veicot nesenās TB transmisijas riska analīzi laika posmā no 1995. līdz 2002. gadam, multi-zāļu rezistentas (MR) TB epidēmijas attīstība Latvijā bija saistīta ar nozokomiālu MR MT reinfekciju pacientiem, kuri ilgstoši TB ārstēšanu bija saņēmuši stacionāros. Tika konstatēti arī divi tam laikam raksturīgie cirkulējošie MR MT genotipi: *Beijing* un LAM9.

TB infekcijas kontrole var efektīvi ierobežot nozokomiālo TB transmisiju. Infekcijas kontroles pasākumi Latvijas TB stacionāros pakāpeniski tika ieviesti jau no 1997. gada. Pilnībā to ieviešana tika pabeigta 2003. gadā, izstrādājot un ieviešot pirmo tuberkulozes infekcijas kontroles programmu slimnieku hospitalizācijas vietās. Lai samazinātu TB nozokomiālās transmisijas risku: TB stacionāros stingri jāievēro infekcijas kontroles pasākumi un jāveicina TB ārstēšana ambulatori.

Atkārtojot TB transmisijas riska analīzi pēc infekcijas kontroles pasākumu ieviešanas, mēs konstatējam nesenās MR TB transmisijas apjoma mazināšanos un, atšķirībā no iepriekšējā perioda, pārliecinoši netika apstiprināts neviens nozokomiāls MR TB transmisijas gadījums. Kā papildus atradne šajā pētījumā noteikti atzīmējama 2,8% laboratorijas krusteniskās kontaminācijas konstatācija, kā arī izpratnes rašanās par MT genotipēšanas nozīmi TB diagnostikā, gadījumu vadīšanā un epidemioloģijā.

TB infekcijas kontroles pasākumu rezultātā Latvijā ir mainījusies TB, tai skaitā arī MR TB epidemioloģija. Ja līdz 2002. gadam MR TB epidēmijas galvenais riska faktors bija nozokomiāla MR MT transmisija, īpaši konstatējot MR starp iepriekš ārstētiem gadījumiem, tad pēdējos gados kā zāļu jutīgas TB transmisijas riska faktori iezīmējas māsasimniecības un sadzīves kontakti, tai skaitā bezpajumtnieku patversmēs.

Promocijas darbā tiek pierādīta infekcijas kontroles pasākumu, to skaitā arī ambulatorās TB slimnieku diagnostikas un ārstēšanas efektivitāte un to nepieciešamība arī turpmāk būt svarīgai sastāvdaļai Latvijas Nacionālajā tuberkulozes programmā, lai nepieļautu TB epidemioloģiskās situācijas pasliktināšanos patreizējos grūtajos sociāli-ekonomiskajos apstākļos un arī turpmāk būtiski uzlabotu sabiedrības veselību.

ANNOTATION

Latvia is among these countries in the world where there still are many cases of multi-drug resistant (MDR) tuberculosis (TB), including extensively-drug resistant TB. To follow emergency and spread of these extremely dangerous TB forms, for the first time in Latvia we used methods for molecular epidemiology of TB, like spoligotyping and *IS 6110* RFLP typing of *M.tuberculosis* (*MT*). By providing the risk assessment of recent TB transmission from 1995 to 2002, we found that the epidemic of MDR TB was associated with nosocomial MDR *MT* reinfection among patients, previously continuously treated in TB hospitals. We identified two MDR *MT* genotypes, i.e., Beijing and LAM9, spread in the community during that period of time.

TB infection control is an effective tool for limitation of nosocomial TB transmission. The gradual implementation of the infection control measures in TB hospitals was started in 1997 and completed by 2003 with the development of the first TB infection control plan and its implementation in TB hospitals. To decrease the risk of nosocomial TB transmission, a strict adherence to infection control measures in hospitals and ambulatory treatment is required.

TB transmission risk analysis was repeated and reviewed after the implementation of infection control measures in prospective cohort study, including patient interviews. This study was performed from 2007 to 2010 and as a result of it we found the decrease of range of recent MDR TB transmission, but we did not find definite links (certain relation) among hospitalized MDR TB patients. *MT* laboratory cross-contamination in 2.8% was detected as collateral, but very important finding, which helps to understand necessity of *MT* genotyping for improvement of TB diagnostics and case management.

As a result of implemented infection control strategy the epidemiology of TB, especially MDR-TB, has changed. Until 2002 the most important risk factor for MDR-TB epidemic was nosocomial MDR *MT* transmission, especially among previously treated cases. After implementation of infection control program, a reduction of recent transmission of MDR *MT* was observed and within recent years household and social contacts, including social contacts in centers for homeless, were identified as the risk factors for recent TB transmission.

The effectiveness of TB infection control measures, including the necessity and promotion of TB diagnostics and treatment on ambulatory basis were demonstrated in

this doctoral thesis. To preclude the worsening of TB epidemiological situation in current complicated socio-economic conditions in Latvia and for improvement of public health in future it is also essential to maintain the TB infection control measures as an important component in Latvian National TB program.

SATURS

1.	SAĪSINĀJUMI.....	8
2.	VISPĀRĪGĀS DEFINĪCIJAS.....	10
3.	IEVADS	12
4.	DARBA AKTUALITĀTE	18
5.	DARBA MĒRĶIS.....	19
6.	DARBA UZDEVUMI.....	20
7.	AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS HIPOTĒZES	21
8.	LITERATŪRAS APSKATS	22
	8.1. <i>MT</i> genotipi un nesena transmisija.....	22
	8.2. Zāļu rezistentas, tai skaitā MR TB riska faktori un nesena transmisija	28
	8.3. <i>Mycobacterium tuberculosis Beijing</i> genotipa saimes izplatība	
	pasaulē.....	29
	8.4. <i>MT</i> reinfekcijas nozīme atkārtotu TB gadījumu izcelsmē,	
	nozokomiāla transmisija un infekcijas kontrole.....	30
9.	DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME	34
10.	SADARBĪBAS PARTNERI	35
11.	DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS.....	36
12.	ĒTISKIE APSVĒRUMI	37
13.	MATERIĀLS UN METODES.....	38
	13.1. Pētījuma materiāls.....	38
	13.2. <i>MT</i> kultivēšana	38
	13.3. <i>MT</i> molekulārā tipēšana.....	38
	13.3.1. RFLP tipēšana.....	38
	13.3.2. Spoligotipēšana	39
	13.4. Statistiskās metodes.....	39
14.	IEGŪTĀS MR TB RISKA FAKTORI	41
	14.1. Aktualitāte.....	41
	14.2. Materiāls un metodes	41
	14.3. Rezultāti	42
	14.4. Secinājumi.....	45
15.	NOZOKOMIĀLA MR TB TRANSMISIJA.....	46

15.1.	Aktualitāte.....	46
15.2.	Materiāls un metodes.....	46
15.3.	Rezultāti.....	48
15.4.	Secinājumi.....	54
16.	ATKĀRTOTO TB GADĪJUMU RAŠANĀS IEMESLI	55
16.1.	Aktualitāte.....	55
16.2.	Materiāls un metodes.....	55
16.3.	Rezultāti.....	57
16.4.	Secinājumi.....	60
17.	INFEKCIJAS KONTROLE	61
17.1.	Mērķis.....	61
17.2.	Infekcijas kontroles pasākumu saturs.....	61
17.3.	Administratīvo infekcijas kontroles pasākumu ieviešana, uzraudzība un kontrole	62
17.3.1.	Riska novērtējums.....	63
17.3.2.	Infekciozo TB slimnieku ātra diagnostika, savlaicīga izolācija un ārstēšana, hospitalizācijas laika saīsināšana.....	63
17.3.3.	Pacientu sadale un izolācija nodaļā	64
17.3.4.	Pacientu plūsma palīgdienestos	66
17.3.5.	Izolācijas noteikumi un ilgums krēpu iztriepē ARB(+) TB pacientiem.....	66
17.3.6.	Pacientu izglītošana	67
17.3.7.	Infekciozo aerosolu rašanos veicinošu procedūru ierobežošana un kontrole.....	67
17.3.8.	Personāla izglītošana un apmācība	68
17.3.9.	Personāla veselības pārbaužu veikšanas kārtība un darba attiecības TB slimības laikā	69
17.4.	Vides infekcijas kontroles pasākumi.....	69
17.4.1.	Ventilācija.....	70
17.4.2.	HEPA filtrācija	70
17.4.3.	Ultravioletais apgaismojums.....	71
17.5.	Personu elpceļu aizsardzība	72
18.	INFEKCIJAS KONTROLE SAMAZINĀ TB NOZOKOMIĀLO	

TRANSMISIJU.....	74
18.1. Aktualitāte.....	74
18.2. Materiāls un metodes.....	74
18.3. Rezultāti.....	75
18.4. Secinājumi.....	79
19. DISKUSIJA.....	80
20. KOPĒJAIS SLĒDZIENS.....	87
21. PRAKTISKAS REKOMENDĀCIJAS.....	88
22. IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	89
23. PROMOCIJAS DARBA APROBĀCIJA	106
24. PUBLIKĀCIJAS.....	109
24.1. Raksti.....	109
24.2. Tēzes.....	109
25. PATEICĪBAS	113

SAĪSINĀJUMI

AIDS	-	iegūts imūndeficīta sindroms
ARB	-	acidorezistentas baktērijas
BCG	-	Kalmeta Gerēna baktērijas vakcīnas celms (<i>Bacillus Calmette-Guerin</i>)
B genotips	-	<i>Beijing</i> saimes genotips
CDC	-	ASV slimību kontroles un profilakses centrs (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CI	-	ticamības intervāls (<i>Confidence Interval</i>)
DNS	-	dezoksiribonukleīnskābe
DOTS	-	tuberkulozes apkarošanas stratēģija
DOTS-Plus	-	multi-zāļu rezistentas tuberkulozes apkarošanas stratēģija
<i>embB</i>	-	gēns <i>MT</i> genomā, kurš nosaka tā jutību pret etambutolu
GeneXpert	-	(MTB Rif) rt-PCR komerciāls tests <i>MT</i> DNS noteikšanai
<i>HIV</i>	-	cilvēka imūndeficīta vīruss (<i>Human immunodeficiency virus</i>)
HEPA	-	augstas efektivitātes gaisa filtri (<i>High Efficiency Particulate Air</i>)
<i>IS6110</i>	-	insercijas segments 6110 <i>MT</i> genomā
Jut	-	zāļu jutīga <i>M.tuberculosis</i>
<i>katG</i>	-	gēns <i>MT</i> genomā, kurš nosaka tās jutību pret izoniazīdu
LAM 9	-	aprakstīts <i>MT</i> genotips Latīņamerikas reģionā
LIC	-	Valsts aģentūra „Latvijas Infektoloģijas centrs”
LU	-	Latvijas Universitāte
<i>MT, MTc</i>	-	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> komplekss
MR-TB	-	multizāļu rezistentā tuberkuloze
OR	-	krusteniskā attiecība (<i>Odds ratio</i>)
<i>pncA</i>	-	gēns <i>MT</i> genomā, kurš nosaka tās jutību pret pirazinamīdu
PVO	-	Pasaules Veselības organizācija (<i>WHO – World Health Organisation</i>)
RFLP	-	restrikcijas garuma fragmentu polimorfisms (<i>Restriction fragment length polymorphism</i>)
RSU	-	Rīgas Stradiņa universitāte
rt-PCR/PQR	-	procesa laikā kontrolējamās polimerāzes ķēdes reakcijas metode
<i>rpoB</i>	-	gēns <i>MT</i> genomā, kurš nosaka jutību pret rifampicīnu
<i>rpsL</i>	-	gēns <i>MT</i> genomā, kurš nosaka jutību pret streptomcīnu

<i>rrs</i>	-	gēns <i>MT</i> genomā, kurš nosaka jutību pret streptomicīnu
ST vai SIT	-	ar īpašu metodi noteikts genotipa (spoligotipa) variants. Spoligotips pēc SIT VIT starptautiskās datubāzes
TB	-	tuberkuloze
TPSVA	-	Tuberkulozes un Plaušu Slimību valsts aģentūra
TPSK	-	Tuberkulozes un Plaušu Slimību klīnika
XR-TB	-	ekstensīvi zāļu rezistenta tuberkuloze
ZJ	-	zāļu jutīgi

VISPĀRĪGĀS DEFINĪCIJAS

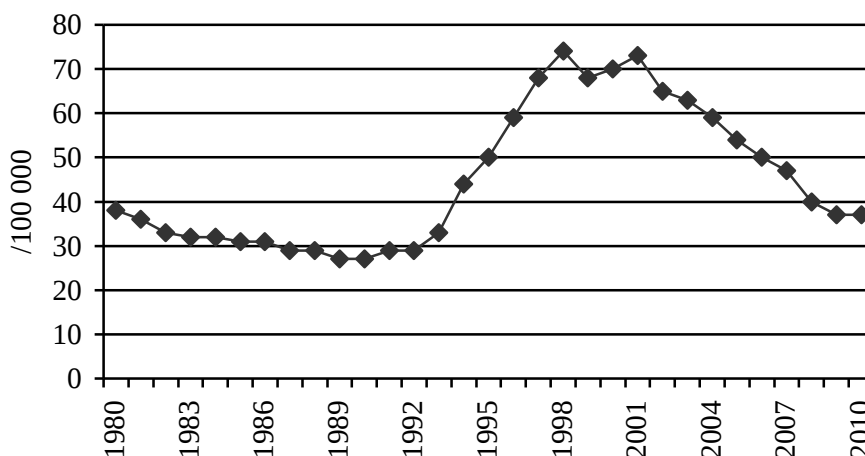
1. Apstiprināts TB gadījums: pacients, no kura klīniskā materiāla ir identificēts *M.tuberculosis* komplekss, izmantojot kultūru vai molekulārās izmeklēšanas metodes [1].
2. TB gadījumu reģistrācijas definīcijas pirms ārstēšanas uzsākšanas [1].
 - 2.1. Pirmreizējs TB gadījums: pacients, kurš iepriekš nav saņēmis TB ārstēšanu vai saņēmis to īsāku laiku kā 1 mēnesis.
 - 2.2. Atkārtoti TB gadījumi: TB recidīvs, atkārtots kurss pēc neveiksmes un atkārtots kurss pēc pārtraukuma.
 - 2.3. TB recidīvs: atkārtoti bakterioloģiski apstiprināta TB pēc iepriekš izārstētas TB vai pabeigtas TB ārstēšanas.
 - 2.4. Atkārtots kurss pēc neveiksmes: bakterioloģiski apstiprināts atkārtots TB gadījums pēc iepriekšējās ārstēšanas neveiksmes.
 - 2.5. Atkārtots kurss pēc pārtraukuma: bakterioloģiski apstiprināts atkārtots TB gadījums pēc iepriekšējās ārstēšanas 2 mēnešu un ilgāka pārtraukuma.
3. *MT* fenotipa gadījumu definīcijas [1].
 - 3.1. Zāļu jutīgas TB gadījums: pacients ar aktīvu TB, kura *MT* nav konstatēta rezistence pret rifampicīnu, izoniazīdu, etambutolu un streptomīcinu.
 - 3.2. Mono-zāļu rezistentas TB gadījums: pacients ar aktīvu TB, kura *MT* ir rezistentas pret vienu TB medikamentu.
 - 3.3. Poli-zāļu rezistentas TB gadījums: pacients ar aktīvu TB, kura *MT* ir rezistentas pret diviem un vairāk TB medikamentiem, ja tie vienlaicīgi nav izoniazīds un rifampicīns.
 - 3.4. Multi-zāļu rezistentas TB gadījums: pacients ar aktīvu TB, kura *MT* ir rezistentas vienlaicīgi pret rifampicīnu un izoniazīdu.
 - 3.5. Primāras multi-zāļu rezistentas TB gadījums: pacients ar aktīvu TB, kurš agrāk nav saņēmis TB ārstēšanu vai saņēmis to mazāk par vienu mēnesi un kura *MT* ir rezistentas vienlaicīgi pret rifampicīnu un izoniazīdu.
 - 3.6. Iegūtas multi-zāļu rezistentas TB gadījums: pacients ar aktīvu TB, kurš agrāk saņēmis TB ārstēšanu un kura *MT* ir rezistentas vienlaicīgi pret rifampicīnu un izoniazīdu.

- 3.7. Ekstensīvi-zāļu rezistenta *MT*: *MT*, kura ir multi-zāļu rezistenta un vēl vienlaicīgi rezistenta pret fluorhinoloniem un vienu no otrās rindas injicējamiem TB medikamentiem (amikacīns, kanamicīns, kapreomicīns).
4. TB gadījumu ārstēšanas iznākumu definīcijas [1].
- 4.1. Izārstēts: ja ārstēšanas kursa beigās krēpās bakterioloģiski neatrod *MT*.
- 4.2. TB ārstēšana pabeigta: ja ārstēšanās kursa beigās nav bakterioloģiska apstiprinājuma par *MT* atradni krēpās, bet pacients ir saņēmis pilnu plānoto ārstēšanas kursu.
- 4.3. TB ārstēšanas neveiksme: ja pacients turpina būt vai kļuvis krēpu paraugā *MT* pozitīvs 5 mēnešus un ilgāk pēc ārstēšanas uzsākšanas.
- 4.4. TB ārstēšanas pārtraukums: ja pacients pārtraucis nozīmēto ārstēšanas kursu 2 mēnešus pēc kārtas un ilgāk.
5. Grupēšanās definīcijas.
- 5.1. Līdzinieku saime: divi un vairāk TB gadījumi, kuru *MT* ir 60% un augstāka līdzība pēc DNS *IS6110* RFLP ainas.
- 5.2. Grupa vai grupēti gadījumi: divi un vairāk TB gadījumi, kuru *MT* ir identiska DNS *IS6110* RFLP aina un spoligotips.
- 5.3. Negrupēti gadījumi: TB gadījumi, kuru *MT* DNS pēc *IS6110* RFLP un/vai spoligotipa ainas ir atšķirīga, t.i. unikāla.
- 5.4. Nesena TB transmisija: inficēšanās vai reinficēšanās ar *MT* pēdējo 2 līdz 5 gadu laikā.

3. IEVADS

Tuberkuloze (TB) ir sena slimība un pasaulē vēl joprojām tā ir plaši izplatīta, lai arī tikko panākta saslimstības ar TB samazināšanās globāli: 2009. gadā atklāti 9,4 miljoni pirmreizēji TB gadījumi, t.i. 137 uz 100 000 pasaules populācijas. Visvairāk TB gadījumu tiek atklāts D-A Āzijā (35%), Āfrikā (30%) un Klusā okeāna rietumu reģionā (20%) [2].

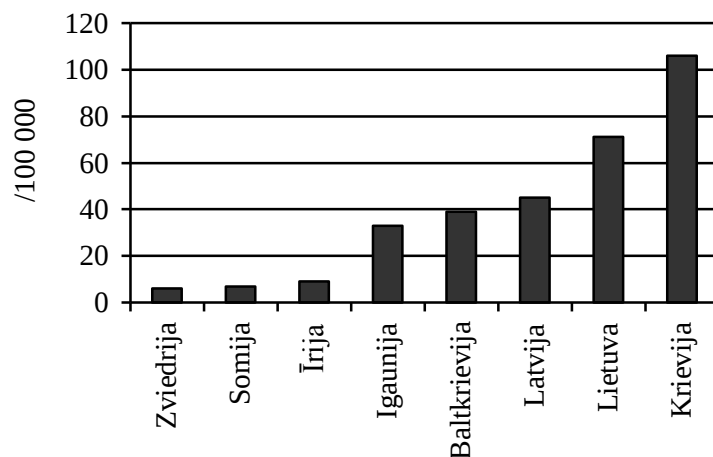
TB mūsu valstī ir sena vēsture, bet detalizēts epidemioloģiskās situācijas raksturojums Latvijā datēts tikai ar 1950. gadu, kad saslimstība ar TB bija 607 uz 100 000 iedzīvotājiem. Turpmākos gadus līdz pat 1989. gadam saslimstība mazinājās līdz rādītājam 26,9/100 000, bet sākot ar deviņdesmitajiem gadiem epidemioloģiskā situācija krasī mainījās [3], līdz 1998. gadā pirmreizēji reģistrēto TB gadījumu rādītājs jau bija 74 uz 100 000 (3.1.att.) un kopā ar reģistrētajiem slimības recidīviem 2001. gadā bija 80 uz 100 000 iedzīvotāju. Turpmākajos gados saslimstība ar TB mazinās par 3-10% gadā, 2009. un 2010. gados sasniedzot rādītāju 36,6 uz 100 000 iedzīvotāju.



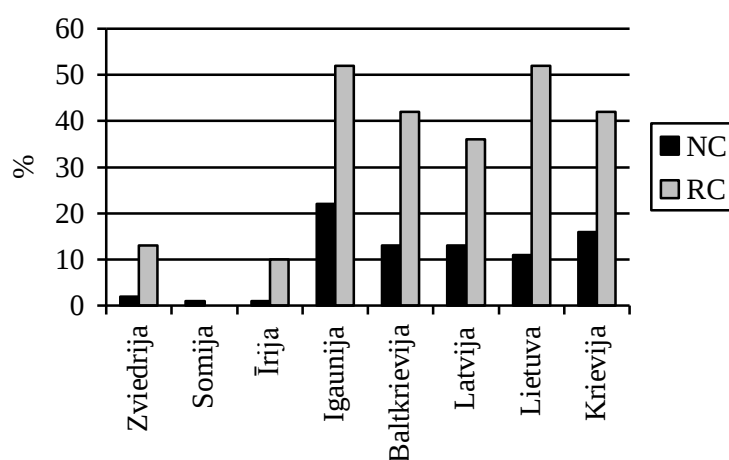
3.1. att. Pirmreizēji diagnosticēto TB gadījumu rādītāji Latvijā no 1980. līdz 2010.gadam

Tomēr jāatzīmē, ka saslimstība ar TB Latvijā joprojām pārsniedz Eiropas Savienības valstu vidējo līmeni. Saslimstība Latvijā ir ievērojami augstāka kā Ziemeļu valstīs - viszemākā Islandē, tikai 2 uz 100 000 iedzīvotājiem, bet Latvijai tuvajās kaimiņvalstīs ir atšķirīga saslimstība ar TB, tai skaitā MR TB epidemioloģiskā situācija

(3.2.att. un 3.3.att.). Ņemot vērā sarežģīto sociāli-ekonomisko situāciju valstī, jāreķinās, ka saslimstība tuvākajā laikā var pieaugt.



3.2.att. Pirmreizēji diagnosticēto TB gadījumu un recidīvu rādītāji Latvijas kaimiņvalstīs 2009. gadā [2]



3.3.att. MR TB gadījumu % starp pirmreizēji diagnosticētiem un atkārtotiem TB gadījumiem Latvijas kaimiņvalstīs 2009. gadā [2]

NC- pirmreizējs gadījums, RC- atkārtots gadījums

TB gadījumu noteikšanas rādītājs 2000. gadā, vērtējot visus diagnosticētos TB gadījumus, bija 89%, bet 2009. gadā jau 103% [2], kas varētu liecināt par bakterioloģiski nepierādītas plaušu vai ārpusplaušu TB hiperdiagnostiku pēdējos gados. Pasaules Veselības Asamblejā 1991. gadā uzstādītais mērķis diagnosticēt 70% un izārstēt 85% no pirmreizējiem krēpu iztriepē ARB pozitīviem tuberkulozes slimniekiem

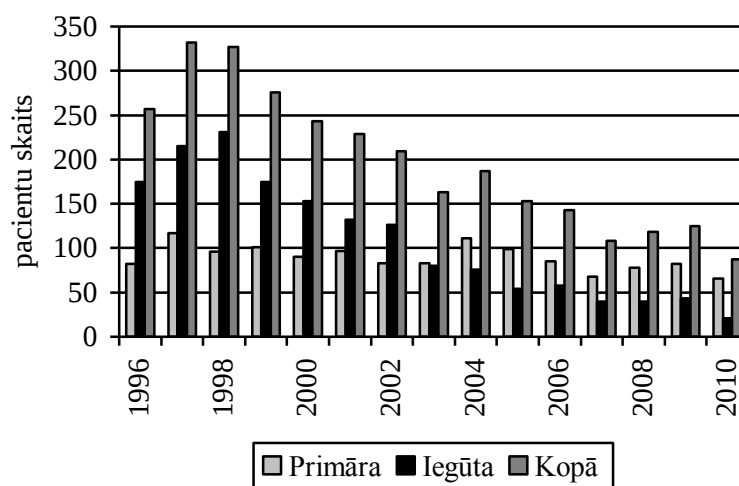
[4] Latvijā tiek izpildīts diagnostikas jomā, bet kopējā mērķa īstenošana ir aktuāla arī šajā laikā un tā atkārtoti tiek uzsvērtā arī pēdējā Globālajā Plānā „TO STOP TB” 2006-2015 [5]. Kopš DOTS stratēģijas ieviešanas, pakāpeniski uzlabojas arī ārstēšanas rezultāti: no 2000. gadā diagnosticētajiem krēpu iztriepē ARB pozitīvajiem plaušu TB slimniekiem pozitīvs ārstēšanas rezultāts tika sasniegts tikai 72% gadījumu, bet no 2007. gadā ārstētajiem pacientiem veiksmīgs ārstēšanas rezultāts ir jau 82% gadījumu, kas ir ļoti tuvu PVO uzstādītajam mērķim. Ne tik labie ārstēšanas rezultāti šī gadsimta sākumā galvenokārt ir saistāmi ar mirstību (12%) un ārstēšanas pārtraukšanu (7%), sava loma ir arī ārstēšanas neveiksmēm (3%) un multi-zāļu rezistentai tuberkulozei (6%) [2].

Ja infekciozas jeb krēpu iztriepē ARB pozitīvas TB gadījumu var diagnosticēt īsā laika periodā: no 1 stundas līdz 3 dienām, tad *Mycobacterium tuberculosis* (MT) izolācijai un zāļu jutības testa noteikšanai, izmantojot tradicionālās Lēvenšteina-Jensena barotnes nepieciešami vismaz 2 mēneši. Ja ar zāļu jutības testu tiek konstatēta MT rezistence vienlaicīgi pret izoniazīdu un rifampicīnu, tad tā ir multi-zāļu rezistentā (MR) MT. Latvijā MR TB ir īpaši nozīmīga problēma, kas noskaidrojās, kad laika periodā no 1994. līdz 1996. gadam Latvija kopā ar citām valstīm piedalījās pirmajā PVO Globālajā TB zāļu rezistences uzraudzības projektā. Iegūtie rezultāti Latviju iezīmēja visnelabvēlīgākajā epidemioloģiskajā situācijā, jo starp 35 valstīm, kuras piedalījās pētījumā, primāru MR TB konstatēja 14,4% un iegūto MR TB - 54,4% gadījumu [6].

No 1995. gada valstī tika ieviesta DOTS stratēģija [5]. No 1997. gada ieviesta DOTS-Plus stratēģija un pastāvīga zāļu rezistences uzraudzības sistēma. Līdztekus aizsākās TB infekcijas kontroles pasākumu ieviešana. Visa iepriekš minētā rezultātā stabili gadu no gada tika panākta MR TB, īpaši iegūtās MR TB gadījumu skaita samazināšanās. Visvairāk, t.i. 117 primāras MR TB gadījumi tika diagnosticēti 1997. gadā, ļoti pakāpeniski tie samazinājās līdz 68 gadījumiem 2007. gadā (7,2%), bet pēdējos 3 gadus, mijoties ar nelielu pieaugumu, vērojama stabilizācija, par ko liecina 66 MR TB gadījumi, kas bija 11% starp pirmreizēji diagnosticētiem TB slimniekiem 2010. gadā (3.4. attēls) [7]. Laika periodā no 2000. līdz 2003. gadam veiksmīgs ārstēšanas rezultāts, proti, izārstēti un ārstēšanu pabeiguši [8], tika sasniegts 67% MR TB gadījumu [9].

Agrīno recidīvu, t.i. 4 gadu laikā pēc TB ārstēšanas kursa pabeigšanas, struktūrā Latvijā no 1995. līdz 1997. gadam konstatēts ļoti augsts MR TB īpatsvars (~73%). Kā vienīgais nozīmīgais agrīnu recidīvu riska faktors tika konstatēts alkoholisms (OR 16,63 $p<0,01$). Citi pētījumā analizētie faktori: vecums, ārstēšanas pārtraukumi, bezdarbs un

ārstēšanas vieta kā riski neapstiprinājās [10]. Latvijā reģistrēto TB recidīvu skaits pēdējos gadus turpina mazināties no 271 gadījuma 2001. gadā līdz 102 gadījumiem 2010. gadā. Vērojama arī MR mazināšanās atkārtoto gadījumu vidū. Tā 2003. gadā no 245 atkārtotiem gadījumiem MR bija 42,5%, bet 2007. gadā no 172 gadījumiem jau tikai 24,2%. Pēdējos 3 gados vērojama diagnosticēto iegūtās MR gadījumu skaita stabilizācija. Par to liecina fakts, ka no 173 atkārtotajiem gadījumiem 2009. gadā 35,8% tika konstatēta MR. Analizējot iegūtās MR dinamiku absolūtos skaitļos, viennozīmīgi redzam strauju šo bīstamo TB gadījumu skaita mazināšanos. Ja 1998. gadā bija reģistrēts 231 MR TB gadījums iepriekš ārstētiem TB pacientiem, tad kopš 2007.- 2009. gadu stabilizācijas, 2010. gadā panākta mazināšanās: tikai 21 iepriekš ārstētam TB pacientam tika diagnosticēta MR [7].



3.4.att. Pacientu skaits ar primāru un iegūtu MR TB Latvijā no 1996. līdz 2010.gadam

TB ārstēšana prasa ilgu laiku. Zāļu jutīgas TB ārstēšana, pielietojot pirmās rindas medikamentus, ilgst vismaz 6 līdz 8 mēnešus, MR TB jāārstē pat 2 gadus un vēsturiski līdz pat 90-to gadu beigām šo formu ārstēšana galvenokārt notika stacionāros, tieši tajos no 1995. gada tika uzsākta DOTS stratēģijas ieviešana. Kā zāļu jutīgā, tā arī zāļu rezistentā un multi-zāļu rezistentā TB tika ārstētas stacionāros, kur sākotnēji pilnībā netika ievēroti visi infekcijas kontroles pasākumi. Tādēļ bija iespējama nozokomiāla TB transmisija. Infekcijas kontroles pasākumi Latvijas stacionāros pakāpeniski tika ieviesti jau no 1997. gada. Pilnībā to ieviešana tika pabeigta 2003. gadā, izstrādājot un ieviešot

pirmo tuberkulozes infekcijas kontroles plānu tieši Tuberkulozes un Plaušu slimību valsts aģentūrā.

Atkārtotie TB gadījumi, proti, recidīvi, atkārtoti kursi pēc neveiksmes un pārtraukuma, šī gadsimta sākumā bija nopietna problēma TB aprūpē Latvijā, jo bija reāls drauds arī sabiedrības veselībai. Tā 2000. gadā tika diagnosticēti 375 atkārtoti TB gadījumi. Pozitīvs ārstēšanās rezultāts, t.i. izārstēšanās un ārstēšanas pabeigšana, šiem pacientiem tika panākts tikai 41% gadījumu, pārējie 19% nomira, 3% ārstēšana bija neveiksmīga, 8% to pārtrauca, bet 20% tika pārreģistrēti MR TB kohortā. Jau 2007. gada kohortā reģistrēti tikai 176 gadījumi, no kuriem izārstēti vai ārstēšanu pabeiguši jau krietni vairāk pacientu un tas ir 58%. Šis panākums saistīts ar savlaicīgāku atkārtoto gadījumu diagnostiku, kuru vērtē pēc mirušo skaita samazināšanās: 9% un ārstēšanas neveiksmju samazināšanās: 1%. Joprojām Latvijā 2009. gadā bija augsts MR TB slimnieku skaits (22%) un ārstēšanu pārtraukušo skaits (11%) [2]. Novēlotā atkārtoto MR TB gadījumu atklāšana, un ārstēšanās pārtraukšana, īpaši, ja netiek panākta abacilēšanās, pagarina šo slimnieku infekciozitātes laiku, vienlaicīgi arī MR TB tālākas transmisijas laiku un apjomu. Tādēļ nepieciešami pētījumi ar situācijas analīzi un papildus profilaktisko pasākumu izstrādāšanu un ieviešanu Nacionālās Tuberkulozes programmas ietvaros.

HIV infekcija ir visnozīmīgākais TB riska faktors. Pasaules problēma visvairāk fokusējas uz Āfriku, kur vidēji 37% diagnosticētie TB gadījumi ir vienlaicīgi *HIV* koinficēti [2]. Pēdējos gados ir ievērojami pieaudzis *HIV* inficēto TB slimnieku skaits arī Latvijā: ja 1999. gadā tie bija tikai 9, tad 2010. gadā jau 71 un šis rādītājs pēdējo 3 gadu laikā ir stabils. Ievērojami straujāk pieaug *HIV* seroprevalence TB slimniekiem no 0,5% 1999. gadā līdz 7,6% 2010. gadā [7]. Diagnosticējot un ārstējot šos pacientus ir īpaši svarīgi ievērot infekcijas kontroles pasākumus, lai pasargātu *HIV* inficētos no eksogēnas *MT* infekcijas ārstniecības iestādēs.

Jo ilgstošāk pacienti atrodas stacionārā, jo lielāka iespēja paveras nozokomiālai TB transmisijai. Pagājušā gadsimta 90-to gadu vidū pirmreizējie zāļu jutīgie TB pacienti Latvijā stacionārā ārstējās vidēji 110 dienas, bet pacienti ar multi-zāļu rezistenci pat 166 dienas. Jau tajā laikā sāka ieviest infekcijas kontroles pasākumus, 1997. gadā atsevišķās nodaļās nodalot MR TB slimniekus, bet vēlāk 2001. gadā atsevišķi nodalot arī MR TB riska pacientus. Jau 2003. gadā tika pabeigta infekciozo TB slimnieku stingra izolācija nodaļas robežās. Pēdējos gados, līdz ar TB slimnieku ambulatorās aprūpes uzlabošanos, TPSK stacionārā ārstēto TB pacientu skaits un

ārstēšanas ilgums samazinās. Pirmreizēji TB pacienti stacionārā ārstējas vidēji 50 - 60 dienas, pacienti ar TB recidīvu 60 – 70 dienas, bet MR TB pacienti 80 – 90 dienas. Tomēr, jāņem vērā, ka lielākā daļa slimnieku ir infekciozi, bieži ar rezistentām TB formām, kas nosaka augstu transmisijas riska pakāpi personālam un pārējiem pacientiem. Ar gandarījumu jākonstatē, ka saslimstība ar tuberkulozi medicīnas darbinieku vidū Latvijā 2009. gadā 19 / 100 000 nepārsniedz saslimstību ar TB sabiedrībā kopumā. TPSVA stacionārā saslimstība ar TB darbinieku vidū visaugstākā bija 2000. un 2002. gados, kad tika reģistrēti 9 saslimšanas gadījumi, t.i. 1800 / 100 000 darbinieku, kas ievērojami pārsniedza vidējos rādītājus valstī un tuberkulozes aprūpē strādājošos medicīnas darbiniekus ierindoja augsta TB transmisijas riska grupā. 1997. gadā pēc CDC speciālistu vizītes tika izstrādātas pirmās infekcijas kontroles rekomendācijas, bet no 2001. gada TPSVA stacionāram jau bija infekcijas kontroles plāns, pateicoties kuram darbinieku saslimstība ar TB mazinājās un no 2005. līdz 2007. gadam netika reģistrēts neviens saslimšanas gadījums, bet no 2008. gada pēdējos trīs gadus pa vienam saslimšanas gadījumam gada laikā [7], kas liecina par ieviesto infekcijas kontroles pasākumu efektivitāti.

4. DARBA AKTUALITĀTE

TB ir aerogēna infekcija un tās ierobežošana ir balstīta uz savlaicīgu un ātru gadījumu atklāšanu un atklāto gadījumu adekvātu tieši uzraugamu ārstēšanu. Latvija pasaulē vēl joprojām ir to valstu skaitā, kurā sastopami daudz multi-zāļu, tai skaitā ekstensīvi-zāļu rezistentās TB gadījumi. Lai izsekotu šo, apkārtējiem īpaši bīstamo, TB formu rašanās un izplatības apstākļus, talkā nāk mūsdienu zinātnes sasniegumi molekulārās bioloģijas jomā. Nosakot *MT* genotipu, mums paveras iespēja atdiferencēt, vai pacients ir inficējies ar jaunu *MT* celmu vai notikusi agrāk iegūtās infekcijas reaktivācija, kā arī veicot riska faktoru analīzi genotipisko līdzinieku grupās, mēs varam noskaidrot TB nesenās transmisijas riska faktorus un apjomu. Līdz ar to mēs varam noskaidrot, vai TB epidēmijas galvenais risks ir saistīts ar nepareizu TB ārstēšanu vai arī reinfekciju ar citu *MT*, iespējams iepriekšējās hospitalizācijas laikā.

Pierādot MR TB nozokomiālo transmisiju, nepieciešams izstrādāt un ieviest TB infekcijas kontroles plānu ar sekojošu atkārtotu šo transmisijas riska līmeņa noteikšanu un infekcijas kontroles pasākumu efektivitātes izvērtēšanu. Kā efektīva TB aprūpes darba, tai skaitā TB infekcijas kontroles, rādītājs ir strauja iegūtās MR TB gadījumu skaita samazināšanās jau no 1999. gada. Panākt primārās MR TB gadījumu skaita samazināšanos ir daudz grūtāk, jo tā atspoguļo MR TB infekcijas pastāvēšanu sabiedrībā, bet pēdējo 4 gadu laikā to vismaz ir izdevies stabilizēt ~70 gadījumu apjomā gada laikā. Promocijas darbā ir iekļauti pirmie TB molekulārās epidemioloģijas pētījumi Latvijā. Tie ļauj identificēt TB, īpaši MR TB izplatības riska faktorus, kur viens no svarīgākajiem ir nozokomiāla transmisija. Ieviešot infekcijas kontroles pasākumus un atkārtojot riska analīzi, tiek pierādīta infekcijas kontroles pasākumu efektivitāte un tādējādi – to nepieciešamība būt svarīgai sastāvdaļai Latvijas Nacionālajā tuberkulozes apkarošanas programmā šodien un turpmāk, lai būtiski uzlabotu arī sabiedrības veselību. Bez tam darbam ir arī vēl daudz plašāka nozīme, jo līdz šim pasaulē nav tikuši publicēti molekulārās TB epidemioloģijas pētījumi, ar kuru palīdzību būtu iespējams izvērtēt un salīdzināt divu dažādo, proti, uz stacionāro un ambulatoro aprūpi balstīto, TB ierobežošanas sistēmu ietekmi uz TB transmisiju.

5. DARBA MĒRĶIS

Izvērtēt tuberkulozes nozokomiālas transmisijas nozīmi Latvijas multizāļu rezistentas tuberkulozes epidēmijas attīstībā un atrast iespējamus risinājumus tās mazināšanai.

6. DARBA UZDEVUMI

1. Noteikt iegūtās MR tuberkulozes attīstības riska faktorus.
2. Noteikt nesenas TB transmisijas, tai skaitā MR *M.tuberculosis* transmisijas riska faktorus, izvērtēt nozokomiālas transmisijas nozīmi MR TB epidemioloģijā, izmantojot *M.tuberculosis* molekulārās genotipēšanas un epidemioloģiskās izpētes datus.
3. Noteikt atkārtotu TB gadījumu rašanās apstākļus, izvērtēt atkārtotas reinfekcijas riska faktorus un ieviesto infekcijas kontroles pasākumu efektivitāti.
4. Izstrādāt rekomendācijas TB infekcijas kontroles pasākumu nodrošināšanai tuberkulozes ārstēšanas iestādēs. Pacientu izolācijas un adekvātas ārstēšanas pamatošanai pielietot ātrās *M.tuberculosis* molekulārās un zāļu rezistences diagnostikas metodes.
5. Izvērtēt ieviesto infekcijas kontroles pasākumu efektivitāti un to ietekmi uz tuberkulozes nozokomiālo transmisiju.

7. AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS HIPOTĒZES

1. Tuberkulozes stacionārajās ārstniecības iestādēs ir augsts TB transmisijas risks. Īpaši augsts tajās varētu būt MR *MT* transmisijas risks.
2. Atkārtotu TB gadījumu risks ir saistīts ar multi-zāļu rezistenci un konkrētu *MT* genotipu.
3. Visaptveroša, uz pierādījumiem balstīta infekcijas kontroles plāna izstrādāšana un ieviešana, balstīta uz apzinātajiem pastāvošajiem riskiem, samazina nozokomiālo TB transmisiju.

8. LITERATŪRAS APSKATS

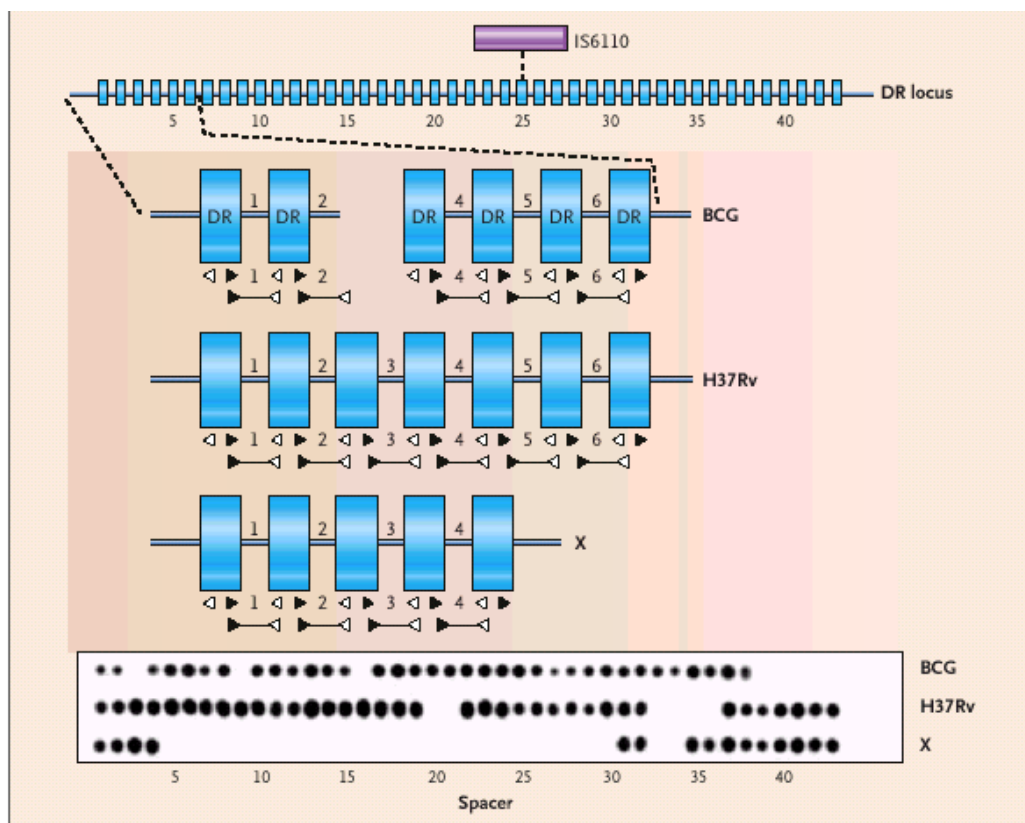
Publikācijas par tuberkulozes molekulārās epidemioloģijas tēmu pasaulē ir aktuālas jau no 90-to gadu sākuma [11], bet, tā kā *MT* genotipēšana daudzās pasaules valstīs nav plaši pieejama metode, tad TB molekulārās epidemioloģijas pasaules aina veidojas ļoti pakāpeniski. Īpaši nozīmīgi šie pētījumi un epidemioloģiskā uzraudzība, ir pēdējā gadu desmitā, kad pasaulē turpina plaši izplatīties multi-zāļu rezistentās TB formas [12]. Tādēļ ar promocijas darba tēmu saistīto jautājumu strukturētā apskatā tuvāk apskatīsim gan biežāk pielietojamās *MT* genotipēšanas metodes, gan arī nesenas vai pašreiz noritošas transmisijas noteikšanas veidu. Aplūkosim arī transmisijas riska faktoru analīzi, īpašu akcentu veltot uz multi-zāļu rezistentas tuberkulozes transmisijas riska faktoru analīzei un Latvijā tik bieži sastopamā fenotipiski multi-zāļu rezistentā *Beijing* saimes genotipa izplatībai pasaulē. Ir apkopota literatūra arī par nozokomiālas infekcijas vai reinfekcijas iespējām un no tās izrietošo faktu par TB infekcijas kontroles pasākumu nepieciešamību.

8.1. *MT* genotipi un nesena transmisija

Pašlaik *Mycobacterium tuberculosis* raksturošanai un diferencēšanai starptautiski ieteiktas un izmantotas ir galvenokārt 3 genotipēšanas metodes: spoligotipēšana, *IS6110* RFLP un MIRU-VNTR (mainīgo atkārtojumu daudzuma tandēmisko atkārtojumu) metodes (8.1.att. un 8.2.att).

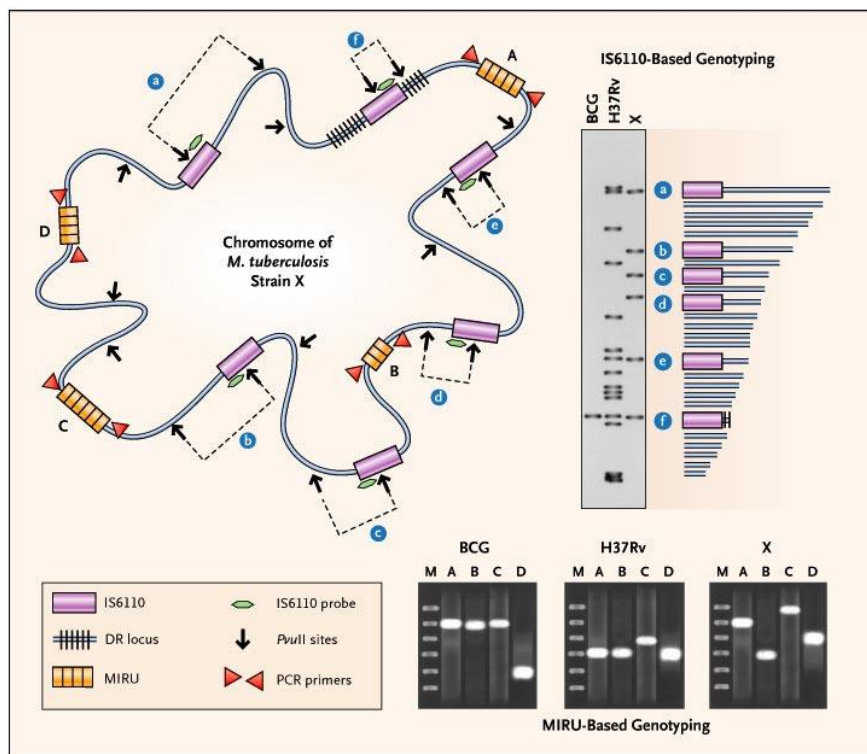
Spoligotipu pamatā ir dažādības genoma tiešo atkārtojumu rajonā. Tas sastāv no konservatīviem tiešiem atkārtojumiem, starp kuriem atrodas 35-41 bāzu pāru gari, unikāli neatkārtojošies starpfragmenti. Homologu rekombināciju, kā arī insercijas elementa *IS6110* pārvietošanās rezultātā tuberkulozes mikobaktēriju kompleksa (*MTC*) evolūcijā ir radušās baktēriju līnijas ar dažādu tiešo atkārtojumu un tiem piegulošo starpfragmentu skaitu. Uzskata, ka genoma tiešo atkārtojumu rajona evolūcija galvenokārt notiek, izšķēloties vienam vai vienlaikus vairākiem kaimiņapgabaliem. *MTC* baktērijās atrasti 94 dažādi starpfragmenti, no tiem starptautiski pieņemtajā spoligotipēšanā izmanto 43 [13, 14]. Tika izveidota spoligotipu datubāze SpolDB4 (tagad SITVIT) vairāk nekā 39 tūkstošiem *MTC* izolātu no 121 valsts, atrasti vairāk par

1900 spoligotipu, kurus var iedalīt 62 līnijās vai apakšlīnijās. Pasaulē ir 6 visizplatītākās līnijas (*Beijing*, EAI, CAS, *M.bovis*, *Haarlem*, LAM) ar atšķirīgu izplatību dažādos ģeogrāfiskos rajonos [15]. *MT* spoligotipēšanu daudz izmanto tuberkulozes epidemioloģiskos pētījumos, parasti kopā ar vēl otru metodi, jo viena pati šī metode var pietiekami neparādīt transmisijas [16,17].



8.1. att. Spoligotipēšanas, t.i. starp iesprauduma sekvencēm esošo fragmentu struktūru genotipēšanas attēls [18]

IS6110 RFLP metode pamatojas uz insercijas elementa *IS6110* klātbūtni dažādā skaitā un vietās *Mt* genomā. Evolūcijas gaitā mikobaktērijas klons translokāciju rezultātā var gan pazaudēt kādu insercijas elementu, gan tas var arī iesprausties citā vietā genomā. Ir atklāts, ka vidējais vienas insercijas izmaiņu ātrums ir 3,5 gadi [19]. *IS6110* RFLP aina tiek iegūta kā dažāda skaita un garuma DNS fragmentu – *IS6110* 3' daļas ar turpinājumu līdz *PvuII* restriktāzes pazīšanas vietai genomā – elektroforegramma [20]. Tā jau gandrīz 20 gadus tiek uzskatīta par „zelta standarta” metodi *MT* genotipēšanai un epidemioloģiskajiem pētījumiem.



8.2. att. Divas *M.tuberculosis* genotipēšanā plašāk lietotās metodes: ar restriktāzi *PvuII* šķeltu DNS fragmentu polimorfisma analīzes attēls (*IS6110*- based genotyping) un mainīgo atkārtojumu daudzuma tandēmisko atkārtojumu metode (*MIRU*)[18]

MIRU-VNTR ir mikobaktērijās izkaisīto atkārtoto vienību – mainīgā daudzuma tandēmisko atkārtojumu metode. Šīs metodes ģenētiskie marķieri atrodas daudzās dažādās vietās mikobaktēriju genomā, atšķiras savā starpā ar nelielām sekvenču izmaiņām, bet stingru sekvenču saglabāšanos katrā atsevišķā lokusā. *MT* celmi cits no cita atšķiras ar atkārtojumu skaitu katrā lokusā. Genotipējot izmanto 12 līdz 24 lokusus un atkārtojumu skaits katrā lokusā veido skaitļu rindu, ko lieto klīnisko *MT* izolātu salīdzināšanai. Metode ir jauna, pašlaik arī standartizēta [21], un to pastiprināti rekomendē. Iespējams, ka tā būs nākotnes metode kopā ar spoligotipēšanu.

Kā jau iepriekš minēts, nesenas un pašreiz noritošas TB transmisijas noteikšanai un izvērtēšanai pasaulē plaši pielieto *M.tuberculosis* DNS *IS 6110* RFLP tipēšanu. *MT* klonu *IS 6110* RFLP ainas stabilitāti transmisijas procesā analizēja S. Niemanns (*Niemann*) ar līdzautoriem un konstatēja, ka katrā transmisijas epizodē 29 mēnešu periodā RFLP aina var mainīties maz, tikai par ~1,9%. Tas apliecina augstu transmisijai pakļauto *MT IS 6110* RFLP ainas stabilitātes pakāpi, līdz ar to metode izmantojama kā adekvāts indikators nesenas transmisijas izvērtēšanai populācijā pat ilgāk kā pēdējo 2

gadu laikā [22]. Analizējot *MT IS6110* RFLP ainas stabilitāti atkārtotos slimības gadījumos vienam pacientam un atklājot tās ļoti nenožīmīgu mainību 4,6% gadījumu, arī A. de Boera (*de Boer*) secina, ka šī metode ir izmantojama epidemioloģiskos pētījumos par nesenu tuberkulozes transmisiju [23]. Līdzīgus rezultātus ieguva arī R. Varena (*Warren*) un T. Lillebeka (*Lillebaek*) pētnieku komandas [24, 25]. Citā prospektīvā molekulārās epidemioloģijas pētījumā, kas norisinājās Nīderlandes teritorijā laika posmā no 1998. līdz 2000. gadam, autori pierādīja epidemioloģiskās saites starp 86% pēc *MT IS 6110* RFLP ainas grupētiem gadījumiem [26].

Tuberkulozes slimnieku kontaktu izmeklēšana izsenis un līdz šim laikam ir bijis ļoti svarīgs pasākums agrīnā gadījumu atklāšanā un TB ierobežošanā, tomēr jau vairākus gadus precīzākas TB kontaktu ķēdes izdodas atklāt ar *MT* molekulārās tipēšanas palīdzību, kas vienlaicīgi ir arī ļoti svarīgi nesen notikušas vai pašreiz noritošas TB transmisijas apstākļu noskaidrošanā. Vairāki šādi pētījumi veikti San Francisko, ASV laika posmā no 1991. līdz 1996. gadam. Tā P.Smols (*Small*) secina, ka no 191 grupēta pacienta ar tradicionālajām metodēm tikai 10% tika atrastas savstarpējās saites [27] un M.Bērs (*Behr*), analizējot 54 kontaktu pāru *MT* genotipus, atklāj, ka tikai 70% kontaktu pāru *MT* bija identiskas pēc *IS6110* RFLP ainas, kas nozīmē, ka TB transmisija pārējos gadījumos ir notikusi nezināmos apstākļos [28]. Izmantojot *MT IS6110* RFLP tipēšanu 34-66% tika atklātas jaunas epidemioloģiskās saites pētījumos dažādos ASV štatos [29, 30, 31]. Nīderlandē, izmantojot RFLP tipēšanu, ir izdevies pierādīt pat TB transmisiju, kur infekcijas avots tika atrasts citā valstī [32].

Lai vēl precīzāk varētu identificēt genotipiski identiskās grupas, R.Varens (*Warren*) norāda uz nepieciešamību izmantot vairākas metodes, pierādot to ar *MT* DNS RFLP papildināšanu ar fingerprinta MTB484(1) un MTB484(2K4) metodēm, kur ar intervijām apstiprinātas epidemioloģiskās saites tika konstatētas tikai starp *IS6110* RFLP apakšgrupām [24]. Arī P.Farnia (*Farnia*) savā publikācijā uzsver vairāku genotipēšanas metožu pielietošanas lietderību, jo tieši MR *MT* izolātiem tika novērota *IS 6110* RFLP ainas nestabilitāte (16% 1 līdz 63 mēnešu laikā) [33].

Pēc tā, cik liela daļa TB gadījumu ietilpst *MT IS6110* grupās, var spriest par nesen vai pašreiz noritošās TB transmisijas apjomu. Visapjomīgākā grupēšanās tiek novērota valstīs ar augstu TB saslimstību: tādās kā Franču Gvinejā 79% [34], Malāvijā 72% [35], Ķīnā 67% [36], Ugandā 54% [37], kā arī atsevišķos augsta riska reģionos valstīs ar zemu TB saslimstību: Manitobā, Kanādā 68% [38]. Jau mazāka apjoma grupēšanās tiek novērota valstīs ar zemāku TB saslimstību: 51% San Francisko, ASV

1999. gadā (saslimstība 28,8 / 100 000) [39], 43% Teherānā, Irānā [40], 42% Madridē, Spānijā [41], 41% Alabamā [42] un 37% Marilandē, ASV [43], Brazīlijas dienvidos 34% [44], Anglijā (12-28%) [45] un Japānā 28% [46]. Analizējot pētījumus, konstatējām atšķirības zāļu jutīgas un zāļu rezistentas, tai skaitā MR TB nesenās transmisijas apjomā. Starp zāļu rezistentiem, tai skaitā MR TB gadījumiem, to grupēšanās ir biežāka, salīdzinot ar zāļu jutīgiem gadījumiem un tas ir pierādīts vairākās publikācijās, kuras ataino šo situāciju Norvēģijā un Ņujorkā, ASV. Šajos pētījumos konstatēts, ka MR *MT* grupējas 53-73%, bet zāļu jutīgas *MT* tikai 16-33% [47, 48]. Pētījumu rezultāti norāda uz to, ka lielāka nozīme nesenai transmisijai ir tieši MR TB izplatībā, salīdzinot ar zāļu jutīgas TB izplatību. Taču S.Jošida (*Yoshida*) pētījumā Japānā nekonstatē atšķirības nesenās transmisijas apjomā starp MR TB (43,1%) un zāļu jutīgas TB gadījumiem (43,8%) [49].

Visiem vai vismaz lielākai daļai grupēto gadījumu teorētiski vajadzētu būt epidemioloģiski saistītiem, bet joprojām visaugstāko (86%) epidemioloģisko saistību pierādīja H.van Deutekoms (*van Deutecom*) Nīderlandē [26]. Pārējos pētījumos Spānijā, Arkanzasā, ASV, un Žirondē, Francijā, epidemioloģiskās saites starp grupētiem gadījumiem tika pierādītas tikai no 27% līdz 35% pacientu [41, 30, 40].

Aplūkojot pētījumu rezultātus par nesenās tuberkulozes transmisijas riska faktoriem, visbiežāk sastopami tādi sociāli un demogrāfiski faktori kā: jaunības sociālā aktivitāte, proti, fleksibilitāte, melnā rase, vīriešu dzimums, dzīvošana pilsētās, īpaši kā bezpajumtniekiem un bezdarbniekiem, atrašanās ieslodzījumu vietās; kā arī tādas slimības kā *HIV/AIDS*, narkomānija, alkoholisms, plaušu slimības un iepriekšēja tuberkulozes ārstēšana, tai skaitā destruktīvu TB formu [27, 29, 35, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 51, 52, 53, 54]. Pētījumos Teherānā, Irānā kā nesenās transmisijas riska faktori parādās arī ciešs sadzīves vai ģimenes kontakts ar TB slimnieku [40]. Manitobā, Kanādā lielāks TB risks ir starp aborigēniem, kuri dzīvo rezervātos [38]. Inficēšanās ar zāļu rezistentu un īpaši MR *MT* tiek konstatēta pētījumā Norvēģijā [47].

Daudzi pētnieki, īpaši Spānijā, analizējuši migrācijas ietekmi uz nesenu TB transmisiju. Kā reģioni vai valstis, kurās tuberkuloze galvenokārt izplatās starp pamatpopulācijas iedzīvotājiem bez augstāka riska vairāk slimot imigrantiem, atzīmējamas San Francisko, ASV [27, 54], Manitoba, Kanāda [38] un Norvēģija [48]. Nesen izplatījušās TB pārsvars pamatiedzīvotāju vidū konstatēts arī divās citās valstīs: Franču Gvinejā [34] un no 2002. līdz 2004. gadam Barselonā un Madridē, Spānijā. Tomēr Spānijā liela, nesen transmitējušās TB daļa attiecināma arī uz imigrantiem. Tieši

Barselonā nesenās transmisijas risks šajā imigrantu populācijas daļā tika saistīts ar *HIV* infekciju un alkoholismu, bet Madridē tā vairāk izplatījās bezpajumtnieku vidū. Abās lielajās Spānijas pilsētās TB iebrāucējiem galvenokārt attīstījās pirmo 2 gadu laikā pēc ieceļošanas valstī [55, 56]. Taču vēlākā laika periodā no 2003. līdz 2006. gadam Almerijā, Spānijā, kur vērojama visaugstākā saslimstība ar TB iebrāucēju vidū, būtiska statistiski atšķirīga *MT* grupēšanās pamatpopulācijas un iebrāucēju vidū netika konstatēta, par ko liecina attiecīgi rādītāji: 42% un 33%, tomēr jau tika novērota *MT* transmisija no iebrāucējiem uz pamatpopulāciju [57].

Arī pēdējo divu gadu laikā publicētajos sistemātiskajos pārskatos kā nesenās transmisijas riska populācijas dažādās valstīs tiek minētas gan etniskās minoritātes, gan valstu pamatiedzīvotāji, arī pilsētnieki, narkomāni, alkoholiķi, bezpajumtnieki, iepriekš apcietinātie, *HIV/AIDS* slimnieki, jauni cilvēki, vīrieši, kā arī krēpu iztriepē ARB pozitīvi TB gadījumi [58, 59]. Šie riska faktori analizētajos pārskatos figurē pastāvīgi. Kā viens no svarīgākajiem faktoriem, kas īpaši veicina tuberkulozes transmisiju, ir novēlota TB diagnoze un ārstēšana [60]. Tas vairāk raksturīgs valstīm ar zemu TB saslimstību, tai pat laikā mūsu kaimiņvalstī Igaunijā tika pētīta ar veselības aprūpes sistēmu saistītā TB diagnozes novēlošana un secināts, ka TB diagnostika arī primārās veselības aprūpes dienestā ir apmierinoša, bez īpašas krēpu iztriepē ARB pozitīvu TB gadījumu novēlošanas. Taču ilgāk kā 40 dienas bija nepieciešamas krēpu iztriepē ARB negatīvas TB diagnostikā [61]. Krēpu iztriepē ARB negatīvu gadījumu nozīme TB transmisijā tikusi pētīta Nīderlandē, ASV un Kanādā. Visos šajos pētījumos līdzīgi konstatēta krēpu iztriepē negatīvo gadījumu loma 13-17% no visām transmisijām [62, 63, 64]. Arī J.Kamerers (*Kammerer*) ar līdzautoriem apraksta netradicionālo transmisiju nozīmi TB tālākā izplatībā, kā dēļ īpaša nozīme šo transmisijas ķēžu atklāšanā ir tieši visu TB gadījumu genotipēšanas tīkla izveidei [65]. Ir aprakstīti vairāki gan zāļu jutīgas, gan multi-zāļu rezistentas *MT* transmisijas gadījumi ilgstoša (ilgāk kā 8 stundas) lidojuma laikā [66, 67], tomēr tik radikāli pasākumi kā iespējamo aviopasažieru pārbaude uz latentu TB infekciju vai TB slimību netiek ieteikta. Ir norādījums, ka lidot drīkst tikai nebacilāri vai abacilēti TB slimnieki [68]. Autori aprakstījuši arī tāds retus gadījumus kā TB transmisiju no pacienta ar ādas tuberkulozi [69], no *HIV* inficēta TB slimnieka liķa balzamētājam [70] un no orgānu donora nieres un aknām recipientiem [71].

8.2. Zāļu rezistentas, tai skaitā MR TB riska faktori un nesena transmisija

Kā nozīmīgākais riska faktors MR TB attīstībā Eiropā atzīts iepriekšēja TB gadījumu ārstēšana, kuram seko vecums pēc 65 gadiem. Rietumeiropā MR TB slimnieki biežāk ir vīrieši, bet Austrumeiropā šāda sakarība vairs nav vērojama. Diskutabla ir arī *HIV* ko-infekcijas ietekme uz MR TB attīstību [72].

Sakarā ar problēmas svarīgumu, daudz biežāk literatūrā tiek apskatīta nesenas zāļu rezistentas, tai skaitā MR TB transmisija. Zāļu rezistentu TB gadījumu grupēšanās tādās valstīs ar zemu saslimstību kā, piemēram, ASV (Teksasā), Somijā un Polijā aprakstīta no 20 līdz 25% gadījumu [73, 74, 75]. Arī ASV gan Teksasā, gan Kalifornijā, gan Losandželosā aprakstīta zema grupēšanās starp MR TB gadījumiem (8-18%) [76, 73], bet šī grupēšanās jau palielinās, proti, 39% Teksasā Meksikas pierobežā, ASV un vēl lielāka, t.i. 52% tā jau ir Tamaulipas rajonā Meksikā [77]. Tomēr redzam, ka arī vienā valstī dažādos reģionos un pētījumos šie dati var atšķirties, jo daudz zemāku grupēšanos starp zāļu rezistentiem gadījumiem, tikai 16% apraksta Z.H.Jangs (*Yang*) ar līdzautoriem Monterejā, Meksikā, visi konstatētie MR TB gadījumi bija grupēti, kas norāda uz nesenas MR TB transmisijas nozīmi šajā reģionā [78]. Nesenas MR TB apjoms pētīts arī Brazīlijas dienvidos ar 34% gadījumu grupēšanos [44] un lokāli MR TB uzliesmojumi Papua Jaungvinejā, Austrālijā, kur no 15 MR TB gadījumiem 10 (75%) bija grupēti 2 klāstros un piederēja *Beijing* saimei [79] un Norvēģijā 73%, kur šis MR TB uzliesmojums galvenokārt bijis starp iebraucējiem no Somālijas [47]. Epidemioloģiskās saites starp grupētiem MR TB gadījumiem dažādiem autoriem Meksikā, Irānā un Afganistānā ir izdevies atrast no 27-30% gadījumu [78, 80], kas vērtējams kā salīdzinoši zems rādītājs un liecina par nepieciešamību uzlabot epidemioloģisko izmeklēšanu. Rezultatīvāks ir bijis epidemioloģisko saišu meklēšanas darbs Norvēģijā un Nīderlandes ziemeļu rajonos, kur saites tika atrastas starp 42-86% grupēto gadījumu [81, 26].

Nesenas zāļu rezistentas TB transmisijas riska faktori analizēti vairākās publikācijās un kā biežākie riska faktori 2 pētījumos tiek minēta rase (āfrikāņi), gados jaunāki cilvēki un valstu pamatiedzīvotāji. Vienā pētījumā kā riski uzskatīti arī *HIV* infekcija un imigrācija [73, 77, 82]. Atsevišķi aplūkojamie nesenas MR TB transmisijas riska faktori visbiežāk ir saistīti ar iepriekšējās TB epizodes ārstēšanu. Tāpat konstatēti arī tādi riska faktori kā iepriekšējās ārstēšanas neveiksme, ciešs kontakts ar TB slimnieku, *Beijing* un *Haarlem I* genotipi, pie kam pēdējais biežāk sastopams ASV [44,

80]. Turpretī MR TB transmisijas risks ASV Losandželosā saistās vairāk ar spāņu un Āzijas izcelsmes iebraucējiem, kuri kā infekcijas avoti 92% gadījumu ir krēpu iztriepē ARB pozitīvi un bieži slimo ar destruktīvu plaušu TB formu [76]. MR un XR TB transmisija analizēta arī Šanhajā, Ķīnā, kur šī bīstamā TB forma galvenokārt (57%) tika konstatēta pirmreizējiem TB pacientiem, kas liecina par nesen notikušu vai pašreiz noritošu MR un XR TB transmisiju [83]. MR TB transmisiju T. Kenions (*Kenyon*) ar līdzautoriem apraksta arī pavisam netradicionālā izplatīšanās ceļā – ilgstoša lidojuma laikā [66]. Sporādiska izoniazīda rezistenta *MT* celma izplatība aprakstīta Londonā, Apvienotajā Karalistē ar 13 klīniskajiem TB gadījumiem un daudz plašāka Zviedrijā ar 102 gadījumiem. Abos pētījumos attiecīgi 69-56% gadījumu atrastas arī epidemioloģiskās saites [84, 85].

8.3. *Mycobacterium tuberculosis Beijing* genotipa saimes izplatība pasaulē

MT Beijing saimes genotips pēdējā desmitgadē ir pētīts visplašāk. Izmantojot molekulārās izmeklēšanas metodes, tiek definēta šī celma identitāte, kā arī identiskums ar ASV aprakstīto W genotipu [20, 86, 87]. Visbiežāk *Beijing* / W saimes genotipa izplatība vērojama Āzijas valstīs, piemēram, Taipejā, Taivānā un Pekinas apkaimē Ķīnā 53-92% [36, 88], bet zema Rietumeiropā: Spānijā 0% [89], Dānijā, Vācijā un Nīderlandē tikai 2,5-6,1% no visiem izolātiem [90, 91, 92]. Daudz augstāka ir *Beijing* genotipa *MT* sastopamība Austrumeiropas un bijušajās Padomju Savienības teritorijas valstīs, kur vēl bez tam vērojama šī celma saistība ar zāļu rezistenci, tai skaitā multi-zāļu rezistenci. Tā pētījumos Igaunijā un Krievijas ziemeļrietumos *Beijing* genotips tika konstatēts 29,2-56,4% no visiem *MT* celmiem [93, 94, 95]. Lielākā daļa MR *MT* izolātu Latvijā, Arāla Jūras reģiona valstīs un Singapūrā 58-76% [96, 97, 98], kā arī Japānā 77%, ir *Beijing* molekulārais tips, bet Japānā vēl biežāk *Beijing* tips sastopams starp zāļu jutīgiem *MT* celmiem (85%) [99]. MR *Beijing* tipa *MT* transmisija aprakstīta Papua Jaungvinejā [79], bet zāļu jutīga *Beijing* tipa ļoti strauja izplatība Lielajās Kanāriju salās, Spānijā [100]. Retāk *Beijing* genotips atrasts starp MR *MT* Irānā un Afganistānā (21%) un starp zāļu rezistentām *MT* Somijā (9%) [80, 74].

Beijing tipa *MT* saistība ar zāļu rezistenci, tai skaitā MR arī galvenokārt aprakstīta bijušās Padomju Savienības teritorijas valstīs: Igaunijā 34%, Uzbekistānā un Turkmenistānā 27%, Azerbaidžānā 61% [93, 97, 101], kā arī Taipejā, Taivānā [36] un

Singapūrā, kur arī konstatēta šī celma augstāka transmisijas spēja, salīdzinot ar ne-*Beijing* celmiem [98]. Turpretī citās Āzijas valstīs, piemēram, Japānā un Vjetnamā *Beijing* genotips nav saistāms ar MR [99, 102]. Pētījums Pekinas apkaimē Ķīnā atklāj svarīgu *Beijing* genotipa evolūcijas aspektu, proti: tieši vecākie genotipi vairāk bija saistīti ar zāļu rezistenci, salīdzinot tos ar jaunākas evolūcijas genotipiem [88].

B. de Jonga (*de Jong*) pētījumā Gambijā tika konstatēts, ka kontaktpersonām, kurām bija ekspozīcija ar *Beijing* tipa *MT*, tuberkulozes infekcija daudz biežāk progresēja līdz slimībai, salīdzinot gan ar ne-*Beijing MT*, gan *M.africanum* celmiem [103]. *MT Beijing* celmam ir augstāka virulence, spēcīgāka augšana uz barotnēm, kas var maskēt vēl citu celmu klātbūtni cilvēka organismā [104].

MT Beijing genotipa izraisīta tuberkuloze biežāk sastopama jauniem pacientiem [36], ar mazāk izteiktiem klīniskiem simptomiem un destrukcijas dobumiem plaušās [105]. Pētījumā Indonēzijā, uzsākot TB ārstēšanu, biežāk tika novērota febrila ķermeņa temperatūras paaugstināšanās, salīdzinot ar ne-*Beijing MT* celmu izraisītu TB [106]. *MT Beijing* genotips tika aprakstīts kā nozīmīgs riska faktors TB recidīviem [107] un arī ārstēšanas neveiksmēm Vjetnamā (OR 2,8; CI 1,5-5,2) [108]. Autori norāda, ka šie pacienti veido riska grupu, kuru ārstēšanai un recidīvu ierobežošanai veltāma īpaša uzmanība, lai ierobežotu tālāku TB transmisiju.

Nozīmīgākajos literatūras pārskatos par *Beijing/W* genotipa izplatību tiek norādīts uz tā izplatību galvenokārt Āzijā, arī bijušajās Padomju Savienības teritorijas valstīs un Dienvidāfrikā, turklāt tur tiek akcentēta tā saistība ar zāļu rezistenci [109, 110, 111].

8.4. *MT* reinfekcijas nozīme atkārtotu TB gadījumu izcelsmē, nozokomiāla transmisija un infekcijas kontrole

Daudz pētījumu pēdējos gados veikti pasaulē, lai analizētu atkārtoto TB gadījumu patogēnēzi. Eksogēna reinfekcija starp atkārtotiem saslimšanas gadījumiem valstīs, kur saslimstība ar TB ir zema (ASV, Kanādā, Norvēģijā, Japānā, Itālijā, Nīderlandē un Spānijā līdz 32/100 000) notiek retāk (4-44%) [112, 113, 114, 115, 116, 117], nekā valstīs ar augstu TB saslimstību (Dienvidāfrikā 225/100 000), kur to konstatē 75-77% no atkārtotiem gadījumiem [118, 119].

Kompleksā pētījumā Dienvidāfrikā ir pierādīts, ka arī *HIV*-1 infekcija ir riska faktors TB reinfekcijai (riska rādītājs 18,7; CI 2,4-143), nevis reaktivācijai (riska rādītājs 0,58; CI 0,24-1,4) [120]. Savukārt 32 literatūras avotu pārskatā ir secināts, ka *HIV* infekcija, īpaši ar zemu iniciālo CD4 šūnu skaitu un pacienti, kuriem pēc tuberkulozes ārstēšanas saglabājušies dobumi plaušās, ir riski atkārtotiem TB gadījumiem. Tādēļ šo pacientu regulāra novērošana vismaz 12 mēnešu laikā pēc ārstēšanas kursa pabeigšanas būtu vērtīgs pasākums agrīnai atkārtotu TB gadījumu atklāšanai, līdz ar to TB transmisijas ierobežošanai [121].

M. Lamberts (*Lambert*) ar līdzautoriem 188 pētījumu pārskatā 2003. gadā reinfekciju kā riska faktoru atkārtotiem TB gadījumiem nekonstatēja. Minētajā pārskatā reinfekcijas risks tika saistīts ar *HIV* infekciju un imigrāciju [122]. Bet jau 2005. gadā, starp atkārtotiem MR TB gadījumiem Irānā un Afganistānā grupēšanos novēroja 25% gadījumu, no kuriem 41% gadījumu tika atrastas epidemioloģiskās saites sabiedrībā, liecinot par nesenās reinfekcijas nozīmi atkārtotu TB gadījumu patogēnēzē [80].

Jau 90-tajos gados bija aprakstīta reinfekcija ar zāļu jutīgām un zāļu rezistentām, tai skaitā MR *MT* medicīnas iestādēs TB ārstēšanas laikā [11, 12, 123, 124]. T. Kenions (*Kenyon*) ar līdzautoriem, aprakstot MR *MT* nozokomiālu izplatīšanos, saista to ar infekcijas kontroles pasākumu trūkumu medicīnas iestādēs [125]. Arī invazīvās manipulācijas, tādas kā bronhoskopija, var būt par iemeslu nozokomiālai MR *MT* transmisijai [126]. Īpaši jutīgi uz MR *MT* transmisiju ir *HIV* inficēti slimnieki ar zemu CD4 šūnu skaitu (zem 50/ μ L) [11, 127].

Tuberkulozes aerobioloģijas pētījumi aizsākti jau pagājušā gadsimta 30-os gados, kad V. F. Velss (*Wells*) ASV atklāja no gaisa kultivējamas *MT* un, balstoties uz eksperimentiem laboratorijā, noteica iespējamo infekciozo gaisa pilienu lielumu: 1-3 μ m [128, 129, 130]. Nedaudz vēlāk, 60-tajos gados R. Railejs (*Riley*) pirmais mēģināja izmērīt infekciozo, *MT* saturošo gaisa pilienu koncentrāciju gaisā, saskaitot granulomatozos bojājumus eksperimentālā tuberkulozes nodaļā eksponēto jūrascūciņu plaušās. Pētījumā noskaidroja, ka TB pacientu infekciozitāte ir ļoti atšķirīga un tā mazinās pēc TB ārstēšanas uzsākšanas, kā arī konstatēja ultravioletā apgaismojuma nozīmi transmisijas mazināšanā un noteica, ka aerosolizētas virulentas *MT* pusdzīves periods ir 6 stundas [131, 132]. Pēdējo, aptuveni 10 gadu laikā, tuberkulozes aerobioloģijas pētījumos turpina izmantot dzīvnieku modeļus, sāk pielietot *MT* molekulārās izmeklēšanas metodes un ļoti sarežģīti projektētas sistēmas aerosolizētu *MT* kultivēšanai. Savukārt, A. Eskombe (*Escombe*) ar līdzautoriem ar gaisu no *HIV*

inficētu TB slimnieku palātām eksponēja jūscūciņas, kuras pēc ekspozīcijas testēja uz TB infekciju, secēja un no TB skartajiem audiem kultivēja *MT*. Pētījumā tika secināts, ka *HIV* inficēti TB slimnieki ir ļoti atšķirīgi infekciozitātes ziņā un tie, kas ir īpaši infekciozi, pakļauj augstam TB transmisijas riskam gan personālu, gan citus slimniekus [133]. S. Mastorides (*Mastorides*) ar līdzautoriem aprakstīja iespēju noteikt *MT* slimnieku izelpojamā gaisā, tā savākšanai izmantojot mikroporu membrānas un slimības ierosinātāja klātbūtni nosakot ar polimerāzes ķēdes reakciju. Autori secina, ka šī varētu būt laba un ātra metode TB diagnostikai pacientiem, kuriem ir grūtības ar krēpu savākšanu tradicionālai izmeklēšanai uz *MT*, kas ļautu ievērojami samazināt tālāku TB transmisiju [134]. Jau daudz sarežģītāka gaisa savākšanas un kultivēšanas sistēma tiek aprakstīta K. Fenelija (*Fennely*) pētījumā, kur analizēts izklepotais gaiss no MR TB slimniekiem. Šajā ierīcē tika izmērīts arī infekciozo aerosolu diametrs, kas variēja no 0,65 līdz 7 μm un vairāk, bet lielākoties bija no 1,1 līdz 3,3 μm , kas arī ir optimālais izmērs dziļai inhalācijai. Tāpat pētījumā tika secināts, ka infekciozāki ir pacienti ar stiprāku klepu un ka infekciozitāte krasi mazinās pirmo 3 nedēļu laikā no TB ārstēšanas uzsākšanas [135]. Gan tuberkulozes, gan arī citu gaisa-pilienu infekcijas transmisijas jautājumus slimnīcās aktualizē C. Begs (*Beggs*) un norāda, ka transmisijas iespēja visdrīzāk ir par zemu novērtēta [136] un kā risinājumu nozokomiālas TB transmisijas ierobežošanai iesaka izmantot *MT* molekulārās izmeklēšanas metodes, un galvenais – vērtēt un ievērot tās līdzestīgi ar CDC un PVO izstrādātajām TB infekcijas kontroles vadlīnijām [137, 138, 139, 140, 141]. Pēdējos gados apzinoties MR un tai skaitā ekstensīvi rezistentas TB izplatīšanās draudus, izstrādātas arī rekomendācijas šīs ļoti bīstamās un grūti ārstējamās TB formas transmisijas ierobežošanai, īpašu uzmanību veltot pasākumiem, kas pasargātu veselības aprūpes personālu [142]. Daudz darīts, lai CDC un PVO rekomendācijām dotu praktisku ievirzi to realizācijā ar J. McGovana (*McGowan*) pārskatu jau 1995. gadā [143], bet pavisam nesen publicētajā E. Nardela (*Nardell*) pārskatā doti praktiski padomi zāļu rezistentas TB transmisijas ierobežošanai, kur vienā no rekomendācijām autors pieskaras MR TB slimnieku ambulatorai ārstēšanai, kas būtu gan lētāka, gan samazinātu MR TB transmisijas apjomu [144]. Infekcijas kontroles programmu efektivitāte atspoguļota vairākos pētījumos ASV slimnīcās laika posmā no 1992. līdz 1996. gadam, kuros secināts, ka svarīgākie ir administratīvie infekcijas kontroles pasākumi [145, 146]. Augstu tuberkulozes transmisijas risku un sliktu infekcijas kontroli, kā rezultātā inficējas un saslimst

medicīnas personāls, autori apraksta arī medicīnas iestādēs Limā, Peru [147], Henan provincē Ķīnā [148] un Indijā [123, 149, 150].

9. DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME

Pirmo reizi Latvijā ir veikti TB molekulārās epidemioloģijas pētījumi, kas saistīti ar tuberkulozes transmisijas riska analīzi. Šo pētījumu rezultāti, identificējot augsta TB transmisijas riska vietas un faktorus, izmantoti infekcijas kontroles pasākumu formulēšanā un ieviešanā, kuri vērsti uz transmisijas riska mazināšanu. Pēc infekcijas kontroles pasākumu ieviešanas varēs izvērtēt šo pasākumu efektivitāti, atkārtoti izvērtējot tuberkulozes transmisijas apstākļus. Pēc infekcijas kontroles plāna ieviešanas promocijas darbā tiek pierādīta būtiska MR TB nozokomiālas transmisijas ierobežošana. Izmantojot *MT* molekulārās izmeklēšanas metodes, arī turpmāk varēs izvērtēt TB transmisijas apstākļus un īpaši: nozokomiālas TB transmisijas faktus un apstākļus ar mērķi tos novērst. Darbam ir arī vēl daudz plašāka nozīme, jo līz šim pasaulē nav tikuši publicēti molekulārās TB epidemioloģijas pētījumi, ar kuru palīdzību būtu iespējams izvērtēt un salīdzināt divu dažādo, proti, uz stacionāro un ambulatoro aprūpi balstīto, TB ierobežošanas sistēmu ietekmi uz TB transmisiju.

Kopumā medicīnas sabiedrībai darbs dotu mūsdienu izpratni un zināšanas par TB un īpaši MR TB transmisiju un epidēmijas attīstību gan daudzās valstīs pasaulē, kur TB aprūpe vēl līdz šim balstīta galvenokārt uz stacionāro aprūpi, gan Latvijā kopumā, gan arī atsevišķās ārstniecības iestādēs. Transmisijas riska faktoru atkārtota analīze dos iespējas Nacionālo tuberkulozes programmu vadītājiem un politikas veidotājiem veidot augsta standarta TB apkarošanas virzienus, tai skaitā TB infekcijas kontroles stratēģiju, pacientu ārstēšanas vietas izvēli un sistēmu, kas nodrošinās pēc iespējas lētāku un ar mazāku TB nozokomiālas transmisijas risku saistītu TB slimnieku izmeklēšanu, izolēšanu un ārstēšanu.

10. SADARBĪBAS PARTNERI

1. VA „Latvijas Infektoloģijas centrs”, Tuberkulozes un plaušu slimību klīnika.
2. VA „Latvijas Infektoloģijas centra” laboratorijas mikobakterioloģijas nodaļa.
3. Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra.
4. Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs.

11. DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS

Promocijas darbā ir anotācija, ievads, formulēts mērķis, uzdevumi un hipotēzes, ir literatūras apskats, kopējā un atsevišķās metodoloģiju sadaļas, rezultāti, secinājumi un diskusija. Praktiskā rekomendāciju daļa atainota 3. uzdevumā un atsevišķā sadaļā aiz diskusijas. Literatūras sarakstā ir 168 autoru un autoru kolektīvu darbi. Promocijas darbs uzrakstīts uz 113 A4 formāta lapaspusēm datora rakstā ar 12 izmēra simboliem un 1,5 rindu atstarpēm, satur 6 tabulas un 24 attēlus.

12. ĒTISKIE APSVĒRUMI

Tuberkulozes un plaušu slimību valsts aģentūras Medicīnas Ētikas Komisijas 15.03.2006. lēmums Nr.23 un 22.04.2009. lēmums Nr. 102: doti pozitīvi un pētījumus atbalstoši slēdzieni. RSU Ētikas komitejas 10.06.2010. lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam.

13. MATERIĀLS UN METODES

13.1. Pētījuma materiāls

Aprakstīts atsevišķi katram uzdevumam, atkarībā no pētījuma uzbūves un atlases kritērijiem.

13.2. MT kultivēšana

Klīniskais materiāls, proti, krēpas, bronhu skalojums, pleiras punktāts u.c. tika savākts un apstrādāts ar N-acetil-L-cisteīna-NaOH, inokulēts un kultivēts uz cietajām Lēvenšteina-Jensena barotnēm. Zāļu jutība tika noteikta ar absolūtās koncentrācijas metodi uz Lēvenšteina-Jensena barotnēm un BACTEC kultivācijas metodi. Zāļu rezistences noteikšanai izmantotas sekojošas medikamentu koncentrācijas: streptomicīns 4,0 µg/ml - LJ un 2,0 µg/ml - BC, izoniazīds 0,2 µg/ml un 2,0 µg/ml – LJ un 0,1 µg/ml - BC, rifampicīns 40,0 µg/ml - LJ un 2,0 µg/ml - BC, etambutols 2,0 µg/ml - LJ un 7,5 µg/ml - BC, kanamicīns 30,0 µg/ml - LJ un 5,0 µg/ml - BC, paraaminosalicilskābe 0,5 µg/ml - LJ un 4,0 µg/ml - BC, cikloserīns 30,0 µg/ml - LJ, tiacetazons 2,0 µg/ml - LJ un 2,0 µg/ml - BC, etionamīds 20,0 µg/ml - LJ un 5,0 µg/ml - BC, kapreomicīns 30,0 µg/ml - LJ un 10,0 µg/ml - BC, ofloksacīns 2,0 µg/ml - BC, pirazinamīds 100,0 µg/ml - BC. Par ZJ MT laboratorijas standartu tika lietots H37Rv celms.

13.3. MT molekulārā tipēšana

13.3.1. RFLP tipēšana

Ar *PvuII* restriktāzi šķelto MT genomisko DNS fragmentu RFLP tipēšanu var noteikt *IS6110* insercijas fragmenta variācijas. Transpozīcijas procesā insercijas elementi ir spējīgi veidot pašu kopijas un ievietot šo kopiju jebkurā genoma vietā. MT izolāti var atšķirties gan ar *IS6110* skaitu, gan izvietojumu MT DNS. Uz *IS6110* balstītā RFLP tipēšana tiek veikta, izmantojot starptautiski standartizētu protokolu [151]. DNS

izolēšanai izmanto uz cietās Lēvenšteina-Jensena barotnes izaudzētu *Mycobacterium tuberculosis* kultūru. To suspendē trīs HCl etilendiamīntetraacetāta buferī, inaktivē, karsējot 80°C temperatūrā 20 minūtes, šūnas lizē ar lizocīmu, apstrādā ar proteināzi K, acetiltrimetilamonija bromīda NaCl, hloroformu. DNS izgulsnē ar propanolu, mazgā ar etanolu un šķīdina trīs HCl etilendiamīntetraacetāta buferī. Pēc šķelšanas ar *PvuII* restriktāzi un elektroforēzes agarozes gēlā foregrammu ar DNS fragmentiem pārnēs uz Hybond N+ membrānas. *IS6110* 3' daļu saturošos fragmentus (no vienīgās *PvuII* vietas līdz nākošajai *PvuII* šķelšanas vietai genomā) iezīmē, hibridizējot ar 245 bāzu pāru garu fragmentu no *IS6110*, izmantojot Amersham ECL nukleīnskābju iezīmēšanas un detektēšanas sistēmu (Ge Healthcare). Rezultatā iegūst *IS6110* RFLP specifisko fragmentu elektroforegrammas ainu uz fotofilmas (Hyperfilm ECL, Amersham Biosciences). RFLP ainu analīze veikta ar datorprogrammas GelCompar versiju 4.2 (Applied Maths, Belgium). *Mycobacterium tuberculosis* klīnisko izolātu RFLP tika normalizēti pret *MT14323* celma joslām kā ārējo atsauci, grupēti ar aritmētiski vidējo nesvērto pušu grupēšanas metodi (UPGMA), izmantojot *Dice* līdzības koeficientu [20, 151]. Par grupētiem tiek uzskatīti tie *MT* izolāti, kuriem ir vienāda *IS-6110* RLFP aina.

13.3.2. Spoligotipēšana

Uz polimerāzes ķēdes reakciju balstītā spoligotipēšana tika veikta saskaņā ar standarta protokoliem [152]. Spoligotipēšana galvenokārt ir nepieciešama, lai ātri noteiktu *Beijing* genotipu, kā arī gadījumos, kad ar *IS 6110* tipēšanu atrastas tikai 6 un mazāk joslas [86].

Droši gadījumi tiek grupēti, ja abas genotipēšanas metodes dod līdzīgu genotipa ainu un grupētie gadījumi tad tiek uzskatīti par nesenās, t.i., galvenokārt pēdējo 2 līdz 5 gadu laika, TB transmisijas rezultāta atainojumu [22, 23, 26].

13.4. Statistiskās metodes

Visā darbā tika noteikta primitīvā krusteniskā attiecība (OR), *Cornfield* 95% ticamības intervāls (CI) un p-vērtība programmā *Epi info 1993 StatCalc, 2x2 tables*. Riska faktori ar $p < 0,05$ vai CI, kurš neietver 1 tika uzskatīti par statistiski nozīmīgiem un asociētiem ar risku. Nosakot nesenas TB transmisijas, tai skaitā MR MT transmisijas riska faktorus izmantota SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA*) binārās loģistiskās regresijas sistēma, krusteniskā attiecība noteikta, izmantojot Vulfa (*Woolf*) metodi.

14. IEGŪTĀS MR-TB ATTĪSTĪBAS RISKA FAKTORI

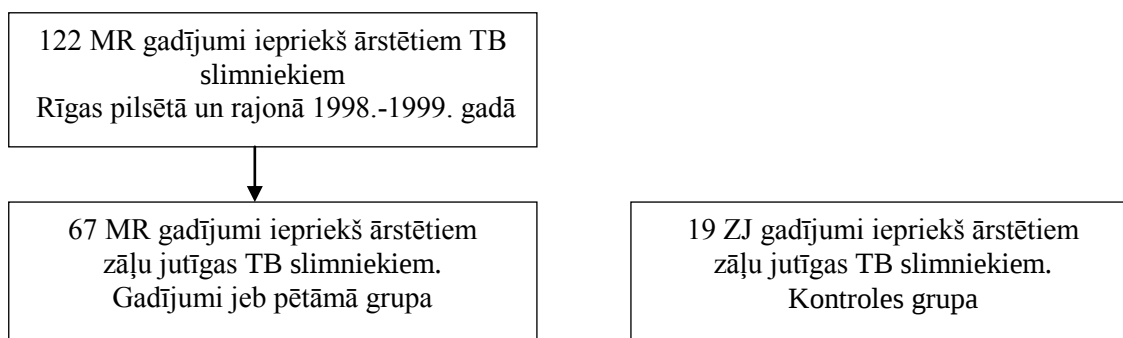
1. uzdevums: noteikt iegūtās multi zāļu rezistentās tuberkulozes attīstības riska faktorus.

14.1. Aktualitāte

Visvairāk iegūtās zāļu rezistentās TB gadījumu Latvijā tika diagnosticēti laika posmā no 1996. līdz 1999. gadam ar maksimālo saslimušo skaitu 231 tieši 1998. gadā, tādēļ ļoti aktuāla bija MR TB riska faktoru analīze iepriekš TB ārstēšanas kursu saņēmušiem TB slimniekiem ar mērķi novērst šos riskus. Iegūtā zāļu rezistence joprojām ir nozīmīga problēma gan Latvijā, gan pasaulē, kas ar tālāku infekcijas transmisiju būtiski iespaido gan sabiedrības veselību, gan arī pašu TB slimnieku ārstēšanas rezultātus.

14.2. Materiāls un metodes

Retrospektīvs gadījuma kontroles pētījums.



14.1.att. Pirmā pētījuma uzdevuma dizains

No 1998. gada janvāra līdz 1999. gada decembrim Rīgas pilsētā un rajonā tika diagnosticēti 122 atkārtoti MR TB gadījumi (recidīvi, atkārtoti kursi pēc neveiksmes un atkārtoti kursi pēc pārtraukuma). Veicot pacientu slimības dokumentācijas analīzi TPSVA ambulatorajā daļā Rīgā, pētījumam atlasīti 67 no 122 pacientiem, kuriem,

pirmreizēji saslimstot ar tuberkulozi, *MT* bija zāļu jutīga, pārējiem tika konstatēta zāļu rezistence, zāļu jutības tests nebija pieejams vai arī *MT* netika izdalītas. Tajā pat laika periodā Rīgas pilsētā un rajonā tika diagnosticēti 19 pacienti, kuriem tika konstatēts tuberkulozes procesa recidīvs vai atkārtots kurss, bet ar saglabātu *MT* jutību pret tuberkulozes medikamentiem, t.i. kontroles gadījumi. Atkārtotie TB gadījumi ar cita profila zāļu jutības testu no pētījuma tika izslēgti. Gadījumu un kontroles attiecība 1 : 0,3.

Pētāmās grupas gadījumu definīcija: pacients, kurš diagnosticēts kā TB recidīvs, atkārtots kurss pēc neveiksmes vai atkārtots kurss pēc pārtraukuma, *MT* kultūrā pozitīvs MR vai zāļu jutīgs un ar zināmu zāļu jutības testu kā iepriekšējā, tā patreizējā TB epizodē, diagnosticēts Rīgas pilsētā un rajonā laika posmā no 1998. gada janvāra līdz 1999. gada decembrim.

Atkarīgie mainīgie lielumi: atkārtoti MR un zāļu jutīgas TB gadījumi.

Neatkarīgie mainīgie lielumi: dzīvesvieta, dzimums, vecums, pirmreizējā TB gadījuma diagnosticēšanas gads, ārstēšanas vieta, pielietotā ārstēšana līdz rezistences vai atkārtotā slimības gadījuma attīstībai un tās rezultāti, kontakts ar TB slimnieku, atrašanās cietumā, sociālais stāvoklis un blakusslimības.

Gadījumi jeb pētāmā grupa: atkārtoti MR TB gadījumi.

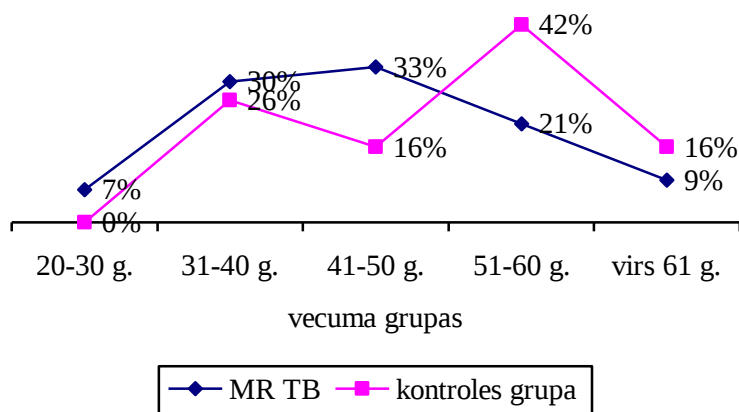
Kontroles grupa: atkārtoti zāļu jutīgas TB gadījumi.

14.3. Rezultāti

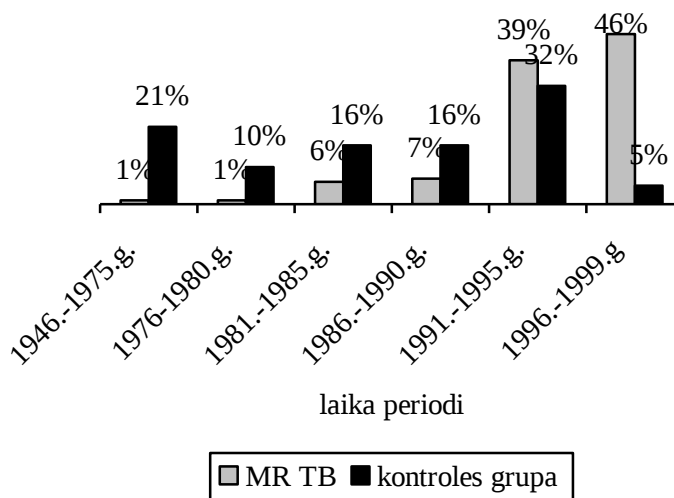
Kā redzams attēlā 14.2., iegūtās MR tuberkulozes slimnieki kopumā ir jaunāki par kontroles grupas slimniekiem un augstāks risks saslimt ar iegūtu MR TB ir vecumā no 20 līdz 30 gadiem (OR 1,31; $p<0,05$), īpaši Rīgas rajona iedzīvotājiem (OR 1,50; $p<0,05$).

Analizējot iepriekšējo saslimšanas epizodi atkārtotajiem gadījumiem, tika novērotas būtiskas atšķirības starp abām grupām iepriekšējās slimības diagnosticēšanas laikā. Kā redzams no 14.3.att., zems MR TB risks atkārtotā saslimšanas epizodē bija pacientiem, kuri pirmreizēji ar TB saslimuši laika posmā no 1946. līdz 1975. gadam (OR 0,25; 95%CI 0,04-1,43). Šie dati atbilst tā laika TB epidemioloģiskai situācijai, kad saslimstība ar MR TB netika reģistrēta vispār, diemžēl šiem datiem nav pārliecinoša statistiskā ticamība. Turpretī divas reizes augstāks MR TB risks ir cilvēkiem, kuri

pirmreizēji ar TB saslimuši laika posmā no 1994. līdz 1999. gadam (OR 1,98; $p<0,05$), augstāks risks vīriešiem (OR 2,14; $p<0,05$) un lauciniekiem (OR 3,00; $p<0,05$), kas arī atbilst tā laika TB epidemioloģiskajai situācijai ar plašu MR TB izplatību. Šie fakti varētu norādīt uz atšķirīgo atkārtotas tuberkulozes gadījumu patogēnētisko variantu abās grupās. Iepriekš ārstētas TB gadījumā tas varētu būt saistīts ne tikai ar MR-TB attīstību nepareizas ārstēšanas rezultātā, bet arī ar pieaugošu eksogēnu MR MT reinfekciju, kas ir kā rezultāts pieaugošajam infekciozas MR TB pacientu skaitam kā stacionāros, tā sabiedrībā. Tuberkulozes recidīvs ar jutīgām MT ar lielāko varbūtību attīstījies pēc endogēnas reaktivācijas tipa, progresējot infekcijai, ar kuru pacients slimojis iepriekšējā saslimšanas epizodē.



14.2.att. MR TB gadījumu (n=67) un kontroles (n=19) sadalījums pa vecuma grupām

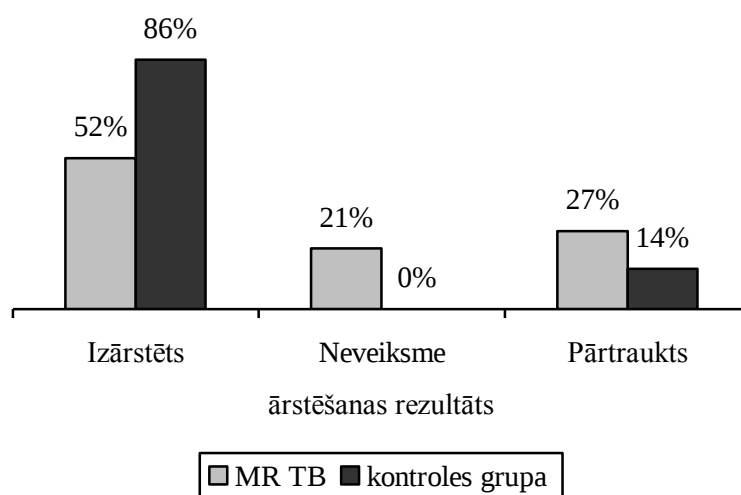


14.3.att. Iepriekšējo saslimšanas epizožu sadalījums laika periodos MR TB (n=67) un kontroles grupas (n=19) gadījumiem

Par nozīmīgu transmisijas lomu MR TB attīstībā atkārtotiem gadījumiem liecina vēl sekojoši rezultāti: no analizētajiem 67 MR TB pacientiem 45 bija rezistence pret medikamentiem, kurus pacienti iepriekšējā ārstēšanas laikā nebija lietojuši. Iegūtā zāļu rezistence, kas attīstās nepareizas ārstēšanas rezultātā, var rasties tikai pret tiem medikamentiem, kurus pacients ir saņēmis ārstēšanas laikā. Tika izslēgti 7 gadījumi, ar iespējamu krustenisko rezistenci streptomicīns / kanamicīns, 6 gadījumi ar iespējamu primāru rezistenci pret otrās rindas tuberkulozes medikamentiem un 4 gadījumi ar abu iepriekš minēto iespēju kombināciju. Tā 28 no 67 analizētajiem pacientiem (42 %) iegūtās MR TB attīstība varētu būt saistīta ar MR *MT* reinfekciju.

No saslimšanas ar TB līdz atkārtota slimības gadījuma konstatēšanai, MR TB slimnieki vidēji tika atkārtoti stacionēti (1,6 reizes, kontroles grupa 1,1 reizi).

Pacientiem, kuriem ģimenē vai sabiedrībā bija ciešs kontakts ar TB, tai skaitā MR, ir augstāks risks saslimt ar MR TB (OR 1,30; 95%CI $p < 0,05$).



14.4.att. Iepriekšējo TB gadījumu ārstēšanas rezultāti

Neskatoties uz dažādiem pielietotās ārstēšanas režīmiem, abās grupās ir atšķirīgi ārstēšanas rezultāti saslimšanas gadījumiem pirms atkārtotā slimības gadījuma konstatācijas, kas attēlots 14.4. att. Slimniekiem, kuriem ir izārstēta zāļu jutīga tuberkuloze, ir zemāks risks saslimt ar MR TB (OR 0,75; $p < 0,05$), nekā tiem, kuriem iepriekšējā tuberkulozes ārstēšana beigusies ar neveiksmi (OR 1,32; $p < 0,05$). Vēl

augstāks saslimšanas risks ar MR TB ir lauku cilvēkiem, kuriem iepriekšējie ārstēšanas kursi ir bijuši neveiksmīgi (OR 1,60; $p < 0,05$) un pretēji tam - divreiz zemāks risks MR TB, ja tuberkuloze izārstēta (OR 0,45; $p < 0,05$). Ārstēšanas pārtraukšana kā nozīmīgs riska faktors MR TB attīstībā netika konstatēts.

Kā iespējamie multi-zāļu rezistences riska faktori jāmin tādas blakusslimības kā cukura diabēts (OR 1,31; $p < 0,05$), hroniskas nieru slimības, un ilgstoša radiācijas ietekme (OR 1,29; $p < 0,05$). Ne cilvēku sociālais stāvoklis un nodarbinātība, ne alkoholisms, ne arī gremošanas trakta, hroniskas nespecifiskas elpceļu un citu sistēmu slimības kā nozīmīgi riska faktori MR TB attīstībā netika konstatēti.

14.4. Secinājumi

Pētījuma rezultāti ir devuši norādi, ka straujais MR TB pieaugums iepriekš ārstētiem TB gadījumiem ir iespējams divu galveno iemeslu dēļ un tie ir: nekvalitatīva ārstēšana un nozokomiāla MR *MT* transmisija.

1. Uz nozokomiālas MR *MT* transmisijas lomu MR TB attīstībā norāda:
 - 1.1. Iepriekšējo zāļu jutīgo TB epizožu diagnosticēšana un ārstēšana stacionāros galvenokārt laika posmā no 1994. līdz 1999. gadam.
 - 1.2. Gandrīz pusei MR TB gadījumu rezistences konstatēta pret medikamentiem, kurus pacienti ārstēšanā nekad nav saņēmuši.
2. Eksogēna reinfekcija ar MR *MT* kā iespējami nozīmīgs riska faktors varētu būt jaunu un vidēja vecuma cilvēku grupā, kā arī pacientiem ar ciešu ģimenes vai sociālu kontaktu ar MR TB slimniekiem.
3. Augstāks iegūtās MR TB attīstības risks endogēnas reaktivācijas rezultātā saglabājas slimniekiem, īpaši laukos dzīvojošiem, kuriem iepriekšējā tuberkulozes ārstēšana bijusi ar sliktiem ārstēšanas rezultātiem – zemu izārstēšanos un augstu neveiksmīgu ārstēšanos.
4. Augstāks MR TB risks ir pacientiem ar cukura diabētu, hroniskām urīnceļu infekcijām un ilgstošu radiācijas ietekmi.

15. NOZOKOMIĀLA MR TB TRANSMISIJA

2. uzdevums: noteikt nesenās tuberkulozes transmisijas, tai skaitā multi-zāļu rezistentas *M.tuberculosis* transmisijas riska faktorus, izvērtēt nozokomiālas transmisijas nozīmi MR TB epidemioloģijā.

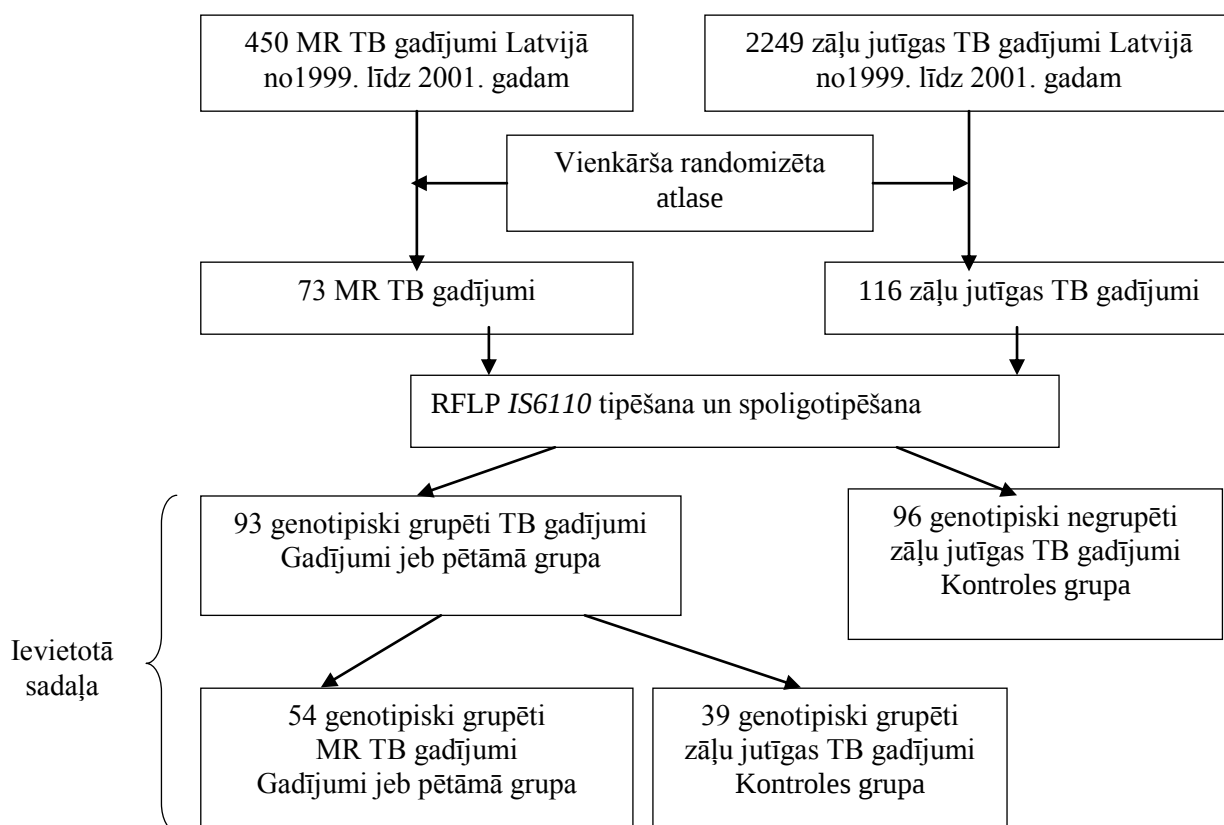
15.1. Aktualitāte

Pasaulē vēl joprojām ļoti aktuāla tēma ir nozokomiāla tuberkulozes transmisija. Gan pasaulē, gan Latvijā svarīgi zināt multi-zāļu rezistentas TB transmisijas ceļus un vērtējot promocijas darba 1. uzdevuma rezultātus, kur tika norādīts uz nozokomiālas MR TB transmisiju, MR *MT* transmisijas riska faktoru izvērtēšana notiks, izmantojot molekulārās izmeklēšanas metodes.

15.2. Materiāls un metodes

Retrospektīvs gadījuma kontroles pētījums ar ievietotu sadaļu.

Laika posmā no 1999. gada janvāra līdz 2001. gada decembrim Latvijā tika diagnosticēti 450 pacienti ar bakterioloģiski apstiprinātu MR un 2249 pacienti ar bakterioloģiski apstiprinātu zāļu jutīgu TB. Tika veikta vienkārša randomizēta gadījumu atlase (vidēji 20 gadījumi 4 mēnešos), kuras rezultātā ieguvām 73 MR un 116 zāļu jutīgas *MT* izolātus no 189 pacientiem (viens *MT* izolāts no katra pacienta), kura slimības ierosinātājs iepriekš minētajā laika posmā tika izolēts Tuberkulozes un Plaušu slimību Valsts aģentūras bakterioloģiskajā laboratorijā. Tie šajā laika periodā pārstāvēja 16,2% no MR un 5,2% no zāļu jutīgas TB pacientiem Latvijā.



15.1. att. Otrā pētījuma uzdevuma dizains

Pētāmo gadījumu definīcija: pacients, kurš diagnosticēts kā pirmreizējs TB gadījums, recidīvs, atkārtots kurss pēc neveiksmes vai atkārtots kurss pēc pārtraukuma, *MT* kultūrā pozitīvs, MR vai zāļu jutīgs, diagnosticēts Latvijā laika posmā no 1999. gada janvāra līdz 2001. gada decembrim.

Atkarīgie mainīgie lielumi: grupētie un negrupētie TB gadījumi.

Atkarīgie mainīgie lielumi ievietotajai pētījuma sadaļai: grupētie MR un grupētie zāļu jutīgas TB gadījumi.

Neatkarīgie mainīgie lielumi: vecums, dzimums, dzīvesvieta, zāļu rezistences dati, *HIV* statuss, narkomānija un citas atkarības, blakusslimības, iespējamā TB infekcijas avota raksturojums, atrašanās apcietinājumā un tā ilgums, darba nespēja vai nodarbinātība, iepriekšējās TB epizodes raksturojuma (diagnozes laiks, gadījuma reģistrācija pirms ārstēšanas, hospitalizācija, tās ilgums, saņemtā ārstēšana, ambulatorās ārstēšanās vieta un ilgums, ārstēšanas iznākums), patreizējā TB epizode, kuras raksturojumā ietverti iepriekš minētie parametri, bet papildus vēl veikta *MT* genotipēšana.

Gadījumi: grupēti TB gadījumi.

Gadījumi ievietotajai pētījuma sadaļai: grupēti MR TB gadījumi.

Kontrole: negrupēti TB gadījumi ar dažādu izolēto *MT* DNS RFLP un spoligotipa ainu.

Kontrole ievietotajai pētījuma sadaļai: grupēti zāļu jutīgas TB gadījumi.

15.3. Rezultāti

15.3.1. Pētījuma populācijas demogrāfiskais raksturojums

Pētījumā iekļauti 189 pacienti, kuru *MT* veikts genotipisks un fenotipisks raksturojums. Pētījumā dominēja vīriešu kārtas pārstāvji (n=141; 75%). Pacientu vidējais vecums bija 42 gadi (intervālā no 15 līdz 84 gadiem). Vairums pētījuma populācijas bija pilsētnieki (n=120; 64%), mazāk laucinieki (n=63; 33%), bet 6 pacienti (3%) bija bezpajumtnieki. Iepriekš atradušies apcietinājumā bija 35 (19%) pacienti.

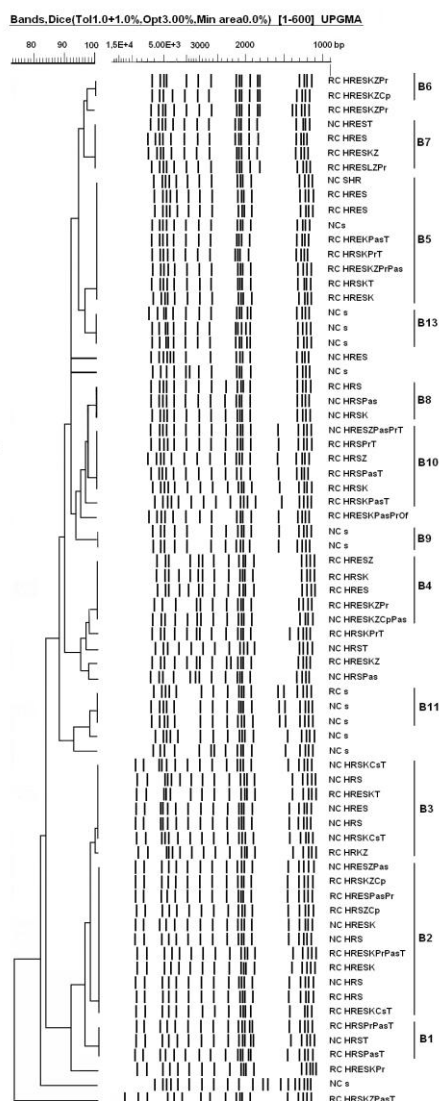
15.3.2. *MT* DNS *IS6110* RFLP tipēšanas rezultāti un to grupēšanās

M.tuberculosis izolāti no 189 TB gadījumiem pēc genotipiskās ainas sadalījās vairākās līdzinieku saimēs un arī atsevišķos unikālos izolātos (15.2., 15.3.att.). Gandrīz puse (49,2%) visu gadījumu bija grupēti. MR *MT* bija biežāk grupētas (74,0%) nekā zāļu jutīgas *MT* (33,6%). Līdzinieku saimes atzīmētas ar pieņemtiem burtiem no B līdz H alfabēta secībā, apakšgrupas ar genotipiski identiskiem izolātiem (grupētiem gadījumiem) atzīmētas ar cipariem.

Vislielākā ir B saime, kura sastāv no 71 izolāta, to skaitā 11 grupām ar 2 līdz 11 izolātiem katrā grupā. *IS-6110* tips un spoligotips SIT1 identificē to kā *Beijing* jeb W saimi [87]. No 189 genotipētajiem izolātiem 71 pieder pie *Beijing* saimes (15.2.att.) un 118 pie citām saimēm vai unikāliem izolātiem (15.3.att.). MR *MT* izolātiem lielākoties ir *Beijing* genotips 58 (79%), tikai 15 (21%) tiek novērots cits genotips (OR- 30,65; CI 12,75-75,51). MR *Beijing* genotipa *MT* grupējās 86%, MR ne-*Beijing* genotipa *MT* grupējās tikai 13%, kas norāda uz MR *Beijing* saimes *MT* lielāka apjoma nesenu transmisiju, salīdzinot ar ne-*Beijing* *MT*. Pretstatā B saimei, C saimē ar 40 *MT* ir 3 grupas un apakšgrupas Cb izolātiem (9) ir MR fenotips. Pēc spoligotipēšanas datiem un starptautiskās klasifikācijas Cb grupa ir SIT 42 un LAM 9 genotips. Atlikušiem 6 ne-

Beijing saimes MR MT izolātiem ir unikāls genotips. E saimē ar 7 MT izolātiem 6 ir grupēti un F saimē ar 17 MT izolātiem ir izveidojušās 2 mazas grupas ar 2 un 3 izolātiem katrā. Vēl ir arī 2 citas grupas G1 un H1 ar 2 identiskiem izolātiem katrā.

Rezumējot iepriekš aprakstīto, lielais vairums (n=62; 85%) MR MT izolātu pieder pie B (*Beijing*/W, SIT1) un Cb (LAM9, SIT42) saimēm. E1, C1 un D1 grupu sastāvā ir tikai fenotipiski zāļu jutīgas MT izolāti.



15.2. att. *M.tuberculosis* Beijing saimes 71 izolāta dendrogrammas, balstītas uz IS6110 fingerprinta datorizētu salīdzinājumu

B1-B11 un B13- *Beijing* saimes grupas. Vertikālās līnijas apvieno grupas. NC- pirmreizējs TB gadījums; RC- atkārtots TB gadījums; s- ZJ MT; zāļu rezistenti MT pret sekojošiem medikamentiem: H- izoniazīds; R- rifampicīns; E- etambutols; S- streptomīns; K- kanamicīns; Z- pirazinamīds; Pr- protionamīds; Cp- kapreomicīns; Pas- paraaminosalicilskābe; T- tiacetazons; Of- ofloksacīns; Cs- cikloserīns.

15.3.3. Ar grupēšanos saistītie riska faktori

Tā kā grupētie gadījumi tiek uzskatīti par nesēn notikušas TB transmisijas gadījumiem [22, 23, 26], tad, nosakot ar grupēšanos saistītos riska faktorus, mums ir iespēja tos attiecināt arī uz nesēnas TB transmisijas riska faktoriem. Tā nesēnas TB transmisijas riska faktorus mēs noteicām, salīdzinot grupētos un negrupētos *MT* izolātus. Izvērstis šo grupu salīdzinājums redzams 15.1. tabulā.

15.1.tabula

Nesēnas *M.tuberculosis* transmisijas riska faktoru izvērtēšana, izmantojot grupēšanās analīzi

Demogrāfija / Riski	Kopā n=189 (%)	Grupētie n=93 (%)	Negrupētie n=96 (%)	OR	p- vērtība
<i>Beijing</i> genotips	71 (37%)	59 (62%)	12 (13%)	12,15	0,000
MR <i>MT</i>	73 (39%)	54 (58%)	19 (20%)	5,61	0,000
Alkohola pārmērības	85 (45%)	56 (60%)	29 (30%)	3,92	0,000
Ieslodzījums	33 (19%)	23 (27%)	10 (10%)	2,95	0,008
Smēķēšana	87 (46%)	53 (57%)	34 (35%)	2,58	0,003
Iepriekšēja TB ārstēšana	73 (39%)	44 (47%)	29 (30%)	2,07	0,017
Iepriekšēja hospitalizācija	78 (41%)	46 (50%)	32 (33%)	2,04	0,018
Vecums <26 gadi	21 (11%)	4 (4%)	17 (18%)	0,21	0,005
Vecums 26-55 gadi	137 (73%)	79 (85%)	58 (60%)	3,70	0,000
Vecums >55 gadi	31 (16%)	10 (11%)	21 (22%)	0,43	0,049
Narkomānija	4 (2%)	4 (4%)	0	NA	0,039
Bezpajumtnieks	6 (3%)	5 (5%)	1 (1%)	5,40	0,114
Cukura diabēts	6 (3%)	4 (4%)	2 (2%)	2,14	0,437
Sociāla dezadaptācija	151 (80%)	79 (85%)	72 (75%)	1,88	0,104
<i>HIV</i>	2 (2%)	2 (2%)	0	NA	0,235
Laucinieks	62 (33%)	30(33%)	32 (33%)	0,95	0,878
Pilsētnieks	121 (64%)	58 (61%)	63 (66%)	0,87	0,653
Vīriešu kārtas dzimums	141 (75%)	71 (76%)	70 (73%)	0,83	0,619
TB kontakts	42 (22%)	16 (16%)	26 (28%)	0,58	0,161

OR- krusteniskā attiecība, MR- multi-zāļu rezistents; *MT*- *M.tuberculosis*; TB-tuberkuloze; *HIV*- Cilvēka imūndeficīta vīruss, NA- nav aprēķināms.

Vienīgais statistiski nozīmīgais demogrāfiskais riska faktors ir vecums, kad nesēna TB transmisija vairāk izplatīta starp jauniem un vidēja vecuma TB slimniekiem. Pacientu dzimumam un dzīvesvietai nebija saistības ar grupēšanos. Grupētie *MT* izolāti 6 reizes biežāk fenotipiski bija MR un 12 reizes biežāk genotipiski piederīgi pie *Beijing* saimes, salīdzinot ar negrupētiem izolātiem. Arī vairākas atkarības, iepriekšējs apcietinājums, un iepriekšējo TB gadījumu stacionāra ārstēšana ir statistiski nozīmīgi saistīti ar grupēšanos.

Ievietotajā pētījuma sadaļā mēs salīdzinājām grupētos MR ar grupētajiem zāļu jutīgas TB gadījumiem. Izvērst šo grupu salīdzinājums atainots 15.2. tabulā. Te redzams, ka grupētie MR TB gadījumi 18 reizes biežāk ar TB slimojuši jau iepriekš un 16 reizes biežāk viņi ir tikuši hospitalizēti TB stacionāros, salīdzinot ar negrupētiem TB gadījumiem. Dzimumam, dzīvesvietai, dažādām atkarībām un iepriekšējam apcietinājumam nav statistiski nozīmīgas ietekmes uz nesenu MR TB transmisiju. Dažu blakusslimību, tādu kā *HIV* un cukura diabēta ietekme uz grupēšanos nepietiekamā gadījumu skaita dēļ nav vērtējama. *MT Beijing* saimes genotips un iepriekšējo TB gadījumu stacionāra ārstēšana ir ļoti pārliecinoši saistīta ar MR *MT* grupēšanos, salīdzinājumā ar zāļu jutīgas *MT* grupēšanos.

15.2.tabula

Nesenas MR *M.tuberculosis* transmisijas riska izvērtējums

Demogrāfija - riski	Grupētie MR n=54 (%)	Grupētie ZJ n=39 (%)	OR (95%CI)	p- vērtība
<i>Beijing</i> genotips	50 (93%)	9 (21%)	41,67 (18,14-134,65)	0,000
Iepriekšēja hospitalizācija	40 (74%)	6 (15%)	18,33 (4,91-53,06)	0,002
Iepriekšēja TB ārstēšana	39 (72%)	5 (13%)	17,68 (5,25-63,68)	0,044
Smēķēšana	27 (50%)	26 (67%)	0,50 (0,19-1,27)	0,1
Ieslodzījums	17 (32%)	8 (21%)	1,78 (0,62-5,24)	0,2
TB kontakts	7 (13%)	8 (21%)	0,58 (0,17-1,99)	0,3
Pilsētnieks	31 (57%)	26 (67%)	0,67 (0,26-1,73)	0,4
Laucinieks	20 (37%)	11 (28%)	1,50 (0,56-4,01)	0,4
Sociāla dezadaptācija	47 (87%)	32 (82%)	1,47 (0,41-5,26)	0,5
Alkohola pārmērības	32 (59%)	24 (62%)	0,91 (0,36-2,30)	0,8
Vīriešu kārtas dzimums	41 (76%)	30 (77%)	0,95(0,32-2,77)	0,9
Bezpajumtnieks	3 (6%)	2 (5%)	1,09 (0,14-9,89)	0,9
Narkomānija	2 (4%)	2 (5%)	0,71 (0,07-7,49)	0,9
<i>HIV</i>	2 (4%)	0	NA	NA
Cukura diabēts	3 (6%)	1 (3%)	NA	NA

OR- krusteniskā attiecība; MR- multi-zāļu rezistents; ZJ- zāļu jutīgi; TB- tuberkuloze; *HIV*- Cilvēka imūndeficīta vīruss; NA- nav aprēķināms.

Veicot iespējamo epidemioloģisko saišu izmeklēšanu un analīzi starp grupētiem MR TB gadījumiem, 17 no 53 gadījumiem (32%) tās tika atrastas tuberkulozes stacionāros gan civilajā sektorā, gan ieslodzījuma vietās (15.3.tabula). Visi šie gadījumi bija grupēti 7 *Beijing* saimes genotipa grupās. Epidemioloģiskās saites starp grupētiem zāļu jutīgas TB gadījumiem stacionāros netika atrastas.

Epidemioloģiskās saites starp grupētiem MR TB gadījumiem

IE	ZJT ^{IE}	Vieta:laiks dd/mm/gg	Zāles	PE ZJT ^{PE}	B
NC	HS	N1:10/12/98-11/03/99	HRZEThz	RF HRSPasThz	B1
NC	NA	N1:13/12/98-09/01/98	HRZE	RR HRSPtoPasThz	B1
NC	HRS	Sl1:15/04/97-07/07/97	RZEPtoThz	RF HRSK _m ZCsThz	B2
NC	H	Sl1:11/08/97-23/02/98	HRZESPto	RF HRESK _m Pto	B2
NC	NA	Sl1:31/03/97-07/09/97	HRZE	RR HRESK _m Z	B2
NC	s	N2:09/08/99-09/02/00	HRZES	RR HRSK _m Z	B2
RR	SK _m	N2:14/04/99-12/06/00	NA	RR HRSZC _m	B2
NC	HRS	N1:27/01/99-05/02/99 Sl2:15/02/99-11/02/01	HRZES PtoPasOfx _{Cm} Cs	RF HRSK _m ZThz	B3
NC	s	N1:12/01/99-09/03/99 Sl2:09/03/99-08/05/00	HREZK _m	RF HRESK _m Thz	B3
NC	s	N3:10/01/96-23/04/96	HRZES	RD HRESK _m	B5
NC	s	N3:01/11/95-10/05/96	HRZE	RR HRES	B5
NC	s	Sl1:28/10/96-11/04/97	HREZ	RR HRESK _m ZPto	B6
RD	HR	Sl1:09/09/96-13/01/97	NA	RD HRESK _m	B6
NC	HThz	Sl2:06/11/97-07/11/98	HRZES	RR NA	B7
NC	s	Sl2:21/10/97-25/05/98	HRZES	RR NA	B7
RR	HRSK _m	Sl3:09/06/99-25/09/99	NA	NA	B10
RR	NA	Sl3:06/04/99-13/12/99	NA	RD NA	B10

IE- iepriekšējā TB epizode; ZJT- zāļu jutības tests; PE- patreizējā TB epizode; B- Beijing saimes genotips ar apakšgrupām 1-10; NC- pirmreizējs TB gadījums; RR- TB recidīvs; RF- atkārtots TB gadījums pēc ārstēšanas neveiksmes; RD- atkārtots TB gadījums pēc ārstēšanas pārtraukuma; NA- nav aprēķināms; s- ZJ MT; zāļu rezistenti MT pret sekojošiem medikamentiem: H- izoniazīds; R- rifampicīns;

E- etambutols; S- streptomīns; K_m- kanamicīns; Z- pirazinamīds; Pto- protionamīds; C_m- kapreomicīns; Pas- paraaminosalicilskābe; Thz- tiacetazons; Ofx- ofloksacīns; Cs- cikloserīns; Sl- slimnīca, N- nodaļa.

15.4. Secinājumi

1. Gandrīz puse (49,2%) no gadījumiem bija grupēti, kas norāda uz nesen notikušas TB transmisijas apjomu.
2. Ar nesenu TB transmisijas risku saistītie faktori ir: *Beijing* saimes genotipa MR *MT*, tādas atkarības kā alkohols, smēķēšana un narkomānija, pacientu vidējs vecums, apcietinājums un iepriekšēja TB ārstēšana stacionārā.
3. Grupēšanās ir vairāk sastopama starp MR TB gadījumiem (74,0%), salīdzinot ar zāļu jutīgiem TB gadījumiem (33,6%).
4. *MT Beijing* saimes genotips un iepriekšēja TB gadījumu ārstēšana stacionāros tika identificēti kā riska faktori nesenai MR TB transmisijai ar pierādītām epidemioloģiskām saitēm TB stacionāros.
5. Zāļu jutīgas *MT* transmisija ne stacionārā, ne sadzīves kontaktos šī pētījuma ietvaros netika pierādīta, kas daļēji skaidrojams ar nepietiekami lielo kontroles grupas apjomu.

16. ATKĀRTOTU TB GADĪJUMU RAŠANĀS IEMESLI

Uzdevums Nr.3: noteikt atkārtotu tuberkulozes gadījumu rašanās apstākļus, izvērtēt atkārtotas reinfekcijas riska faktorus un ieviestās infekcijas kontroles ietekmi uz tiem.

16.1. Aktualitāte

Nosakot *MT* genotipu atkārtoto TB gadījumu visās epizodēs, mums paveras iespēja atšķirt, vai pacients ir inficējies ar jaunu *MT* celmu vai notikusi agrāk iegūtās infekcijas reaktivācija. Veicot riska faktoru analīzi genotipisko līdzinieku grupās, mēs varam noskaidrot tuberkulozes nesenās transmisijas riska faktorus un apjomu. Līdz ar to mēs varam noskaidrot, vai TB epidēmijas galvenais iemesls ir saistīts ar nepareizu TB ārstēšanu vai arī reinfekciju ar citu *MT*.

16.2. Materiāls un metodes

Retrospektīvs gadījuma kontroles pētījums.

Atkārtotie gadījumi tika atlasīti laika posmā no 2001. līdz 2007. gadam, kad Latvijā tika reģistrēti 1408 bakterioloģiski apstiprināti TB recidīvi un 264 atkārtoti TB gadījumi pēc ārstēšanas neveiksmes un pārtraukuma. No tiem 54 *M.tuberculosis* kultūras TPSVA bakterioloģiskās laboratorijas kultūru bankā bija pieejamas divās epizodēs, veidojot 3,2 % pārstāvniecību no visiem atkārtotiem gadījumiem. Zāļu jutības tests, izolātu molekulārā genotipēšana, izmantojot RFLP *IS 6110* tipēšanu, kā arī spoligotipēšana tika veiktas abās slimības epizodēs.

Gadījumu definīcijas:

Pirmā TB epizode: TB gadījums pētījuma dalībniekam iepriekšējā saslimšanas reizē.

Otrā TB epizode: TB gadījums pētījuma dalībniekam patreizējā saslimšanas reizē.

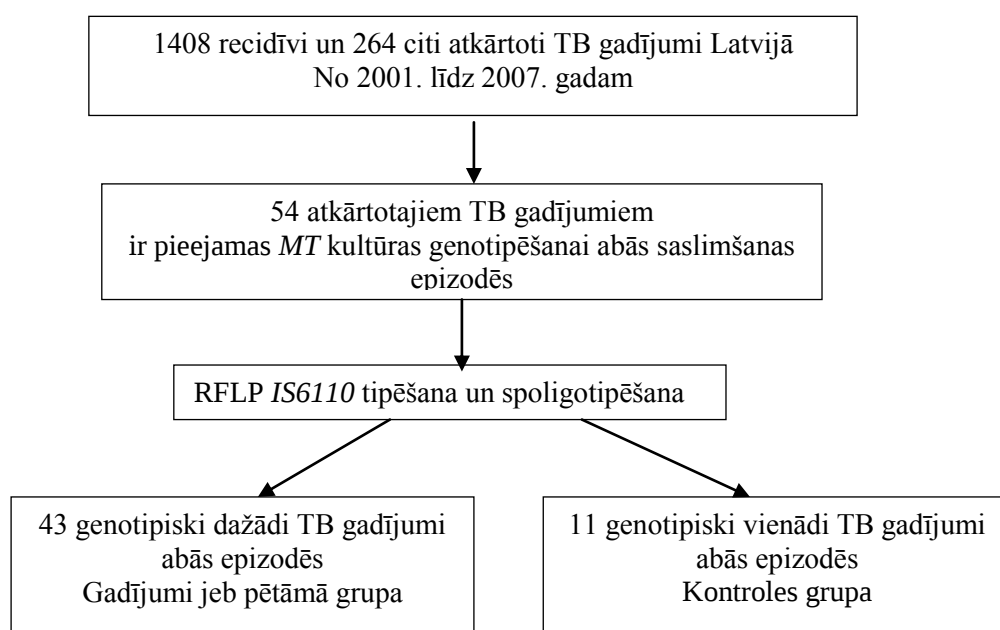
Pārējo gadījumu definīcijas skatīt vispārīgo definīciju sadaļā.

Atkarīgie mainīgie lielumi: Atkārtoti apstiprināti TB gadījumi ar genotipiski atšķirīgām un genotipiski vienādām *MT* abās epizodēs.

Neatkarīgie mainīgie lielumi: dzimums, vecums, dzīvesvieta, sociālais stāvoklis, alkoholisms, narkomānija, apcietinājums anamnēzē, TB kontakts, *HIV* statuss, cukura diabēts, glikokortikoīdu lietošana, pazemināts svars, radiācijas ietekme, gadījuma reģistrācija, tās gads, ARB krēpu iztriepē, *MT* zāļu jutības tests un genotips abās epizodēs. Ārstēšanas režīms, ārstēšanās laiks stacionārā un ambulatori, abacilēšanās laiks un ārstēšanas rezultāts pirmajā epizodē.

Gadījumi: Atkārtoti apstiprināti TB gadījumi ar genotipiski atšķirīgām *MT* abās epizodēs, norādot uz reinfekciju ar citu *MT* celmu.

Kontrole: Atkārtoti apstiprināti TB gadījumi ar genotipiski vienādām *MT* abās epizodēs, norādot uz iepriekšējā celma reaktivāciju.

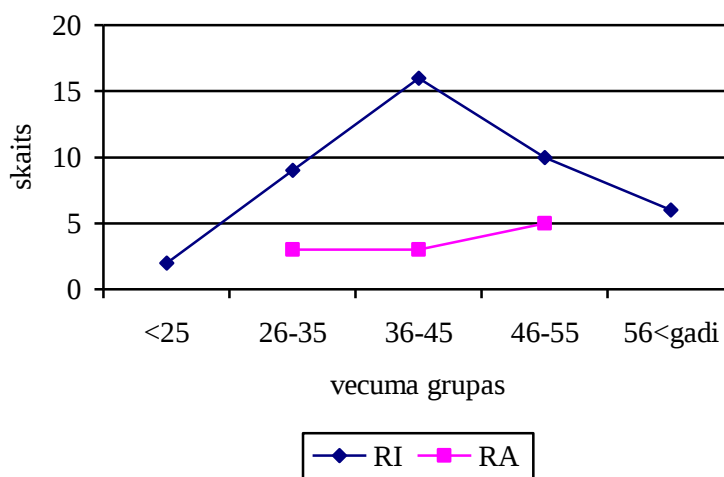


16.1.att. Trešā pētījuma uzdevuma dizains

16.3. Rezultāti

Pēc *MT* genotipēšanas, pētījuma populācija sadalījās 2 grupās: ar dažādām *MT* abās epizodēs, t.i. 43 pāra gadījumos (reinfekcijas) un ar vienādām *MT* abās epizodēs, t.i. 11 pāru kontroles grupā (reaktivācijas). Reinfekcija ar citu *MT* štammu (80%) ievērojami pārsniedz *MT* endogēnas reaktivācijas lomu (20%) atkārtoto gadījumu patogēnēzē šī pētījuma ietvaros.

Reinfekcijas gadījumu demogrāfiskais un sociālais raksturojums no kontroles grupas būtiski neatšķīrās. Pārsvarā tie bija vīrieši (reinfekcijas grupā 100%, kontroles grupā 82%) un pilsētnieki (70%). Maza daļa no gadījumiem bija strādājoši (reinfekcijas grupā 12%, kontroles grupā 18%). Slimnieku vidējais vecums otrajā epizodē bija vienāds, ~43 gadi, bet atšķīrās slimnieku sadalījums pa vecuma grupām (16.2. attēls), kur atainojas tipiskas līknes *MT* nesenai transmisijai un endogēnai reaktivācijai.



16.2.att. Pacientu sadalījums pa vecuma grupām atkārtotajā TB epizodē

RI- eksogēnas reinfekcijas gadījumi; RA- endogēnas reaktivācijas gadījumi (kontrolē).

Tika veikta izvērsta pirmo TB gadījumu analīze, lai izvērtētu iespējamos riska faktorus. 30 RI gadījumi (70%) iepriekšējā epizodē tika reģistrēti kā pirmreizēji, kas, salīdzinājumā ar kontroles grupu (6; 33%) ir pārsvarā, taču nav statistiski ticami (OR 1,92; $p=0,27$). Arī iepriekšējās ārstēšanas rezultātam nebija statistiski ticamas ietekmes

uz atkārtotā gadījuma attīstību: reinfekcijas grupā gadījumi tika izārstēti 65%, kontroles grupā 55% gadījumu (OR 1,56; $p=0,5$).

Nozīmīgi riska faktori atkārtotu gadījumu attīstībā tika atklāti saistībā ar iepriekšējās TB epizodes ārstēšanas laiku, vietu un *MT* zāļu jutību. Tā 31 reinfekcijas grupas gadījums (72%) pirmajā epizodē tika diagnosticēts un ārstēts stacionāros laika posmā no 1999. līdz 2002. gadam (OR 4,52; $p<0,05$), kamēr lielāka daļa reaktivācijas gadījumu 7 (62%) tika diagnosticēti un ārstēti laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam. Pirmajā epizodē 30 reinfekcijas gadījumi (70%) bija zāļu jutīgi (OR 6,15; $p<0,05$) ar salīdzinoši ātru (vidēji 80 dienas) krēpu iztriepes ARB konversiju uz negatīvu, salīdzinot ar kontroles grupu (141 diena), bet ilgu vidējo ārstēšanos stacionāros (229 dienas pret 154 dienām kontroles grupai). 30 zāļu jutīgi, 7 rezistenti un 6 MR TB gadījumi 72% tiek reinficēti ar MR un 5% ar ekstensīvi-zāļu rezistentiem (XR) *MT* celmiem, no kuriem 30 (70%) pieder *Beijing* un LAM9 saimes genotipiem.

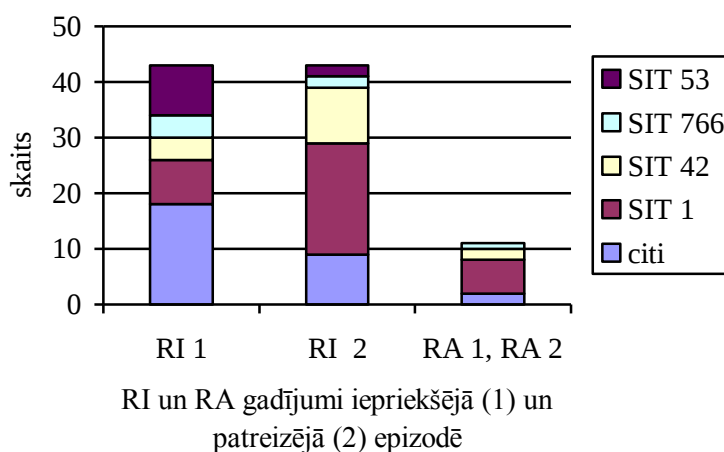
HIV infekcija, cukura diabēts, apcietinājums, alkoholisms, narkomānija, radiācija un zināms TB kontakts kā nozīmīgi riska faktori reinfekcijai netika identificēti. Grupēšanās apjoms ar citiem, līdz šim genotipētiem izolātiem Latvijā abās epizodēs reinfekcijas grupā bija 60% un reaktivācijas grupā 73%, kas norāda arī uz jebkura tipa atkārtotu gadījumu lomu nesen notikušajā un pastāvošajā TB transmisijā. Izvērsta iepriekšējo TB gadījumu analīze, lai izvērtētu iespējamos riska faktoros, attēlota 16.1.tabulā.

Pirmajā epizodē reaktivācijas grupā no 11 gadījumiem 5 (45%) bija MR, 3 rezistenti un 3 jutīgi, ārstēšanas laikā pieaugot rezistencei jau uz 5 MR un 2 XR (kopā 64%) gadījumiem. Šajā RA grupā 8 gadījumos (73%) no 11 prevalēja *Beijing* (SIT 1) un LAM9 (SIT 42) saimes genotipi. Gandrīz 7 reizes lielāks tuberkulozes reaktivācijas risks bija gadījumos, kad iepriekšējo TB epizodi ierosināja *Beijing* un LAM 9 saimes *M.tuberculosis* (OR 6,89; $p<0,05$) un 5 reizes lielāks reaktivācijas risks bija iepriekš slimojot ar MR tuberkulozi (OR 5,14; $p<0,05$). *MT* spoligotipu dinamika gadījumu grupas un kontroles grupas pirmajā un otrajā epizodē atainota 16.3.att., bet 16.4.un 16.5.att. mēs varam redzēt raksturīgo spoligotipu un RFLP *IS 6110* attēlus, kur SIT 1 spoligotips- *Beijing* genotips- B un SIT 42 spoligotips- LAM9 genotips.

Pacientu raksturojums iepriekšējā TB epizodē

Riski	RI, # 43	RA, # 11	OR	p-vērtība
Pirmreizēji gadījumi	30 (70%)	6 (55%)	1,92	=0,27
Krēpu iztriepes ARB konversija 2-3 mēnešu ārstēšanas laikā	17 (55%)	3 (38%)	2,02	=0,3
Izārstēts	28 (65%)	6 (55%)	1,56	=0,5
Ārstēšanas neveiksme	7 (16%)	1 (9%)	1,94	=0,6
Ārstēšanas pārtraukums	8 (19%)	4 (36%)	0,40	=0,1
ZJT – MT jutīgas	30 (70%)	3 (27%)	6,15	<0,05
ZJT – MT rezistentas	7 (16%)	3 (27%)	0,52	=0,38
ZJT – MT multi-zāļu rezistentas	6 (14%)	5 (45%)	0,19	<0,05
Hospitalizācija no 1999. līdz 2002.g.	31 (72%)	4 (38%)	4,52	<0,05

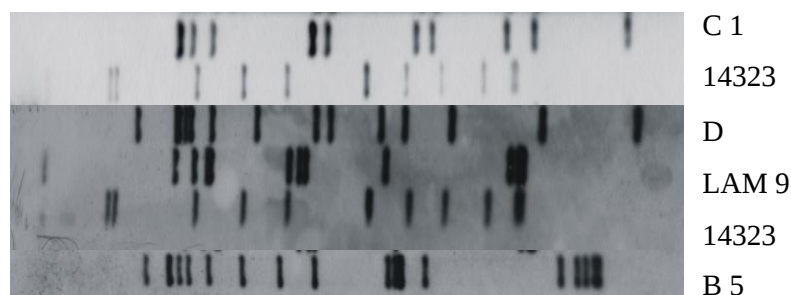
RI-reinfekcija; RA- reaktivācija; ZJT- zāļu jutības tests; OR- krusteniskā attiecība

**16.3.att. MT spoligotipu dinamika iepriekšējā un patreizējā TB epizodē.**

RI-reinfekcija; RA- reaktivācija, SIT - spoligotipi

**16.4.att. Raksturīgie MT spoligotipi**

SIT1 – Beijing, SIT42 – LAM9 (Latīņamerikas), SIT53 un SIT766 – citi genotipi.



16.5.att. Raksturīgie *MT IS 6110* RFLP genotipi

C1– genotips, raksturīgs zāļu jutīgiem izolātiem, 14323 – references genotips, LAM9-Latīņamerikas genotips, B5-*Beijing* genotips, D- cits Latvijai raksturīgs genotips.

16.4. Secinājumi

1. Ne-MR TB slimniekiem pastāvēja reinfekcijas risks ar citu, biežāk MR un XR *MT*, galvenokārt *Beijing* un LAM9 saimes genotipiem sakarā ar ilgstošu hospitalizāciju slimnīcās bez stingra infekcijas kontroles plāna ievērošanas.
2. Tā kā 2002./2003. gados tika būtiski pilnveidots infekcijas kontroles plāns stacionāros, tad lielā vairuma (72%) MR TB reinfekcijas gadījumu iepriekšējās epizodes diagnostika un ārstēšana stacionāros līdz šim laikam, salīdzinājumā ar kontroles grupu (OR 4,52; $p < 0,05$), atkārtoti norāda uz MR *MT* nozokomiālas transmisijas pastāvēšanu. Pēc infekcijas kontroles pasākumu ieviešanas atkārtotu reinfekcijas gadījumu iepriekšējās epizodes diagnostika un ārstēšana bija ievērojami mazāk, salīdzinot gan ar kontroles grupu, gan ar reinfekcijas pirmās epizodes gadījumiem līdz infekcijas kontroles ieviešanai (28%).
3. Lai samazinātu TB nozokomiālas transmisijas risku:
 - 3.1. Jāpilda infekcijas kontroles pasākumi, t.i., krēpu izmeklēšana ambulatori vai citā slimnīcā, MR riska izvērtēšana pirms pacienta hospitalizācijas TB stacionārā, nodalīta izolācija TB slimniekiem ar apstiprinātu XR, MR, rezistenci vai to risku, visu mikobaktēriju izolātu fenotipiska un genotipiska raksturošana, lai dokumentētu infekciju plūsmu u.c.
 - 3.2. Jāveicina TB ārstēšana ambulatori. Iespēju robežās izolācija un uzraugāma TB ārstēšana mājās HIV inficētiem TB slimniekiem.

17. INFEKCIJAS KONTROLE

4. uzdevums: izstrādāt rekomendācijas TB infekcijas kontroles pasākumu nodrošināšanai tuberkulozes ārstēšanas iestādēs. TB pacientu izolācijas uzlabošana, pielietojot ātrās *M.tuberculosis* molekulārās un zāļu rezistences diagnostikas metodes.

Balstoties uz promocijas darba 2. un 3. uzdevumu rezultātiem, kuri secīgi apstiprināja 1. darba uzdevuma rezultātā radušās aizdomas par ilgstošas hospitalizācijas lomu MR MT nozokomiālajā izplatībā nepilnīgas infekcijas kontroles apstākļos, 4. uzdevumā ir atainota praktiskā infekcijas kontroles pasākumu rekomendācija. Vadoties no šīs rekomendācijas, kura izstrādāta, ievērojot PVO un CDC vadlīnijas, direktora vietnieces Andras Cīrules vadībā darba grupas sastāvā es piedalījos Infekcijas kontroles plāna izstrādē un ieviešanā TPSVA.

17.1. Mērķis

Novērst *M.tuberculosis* nozokomiālās transmisijas risku personālam, citiem slimniekiem un apmeklētājiem, īpašu uzmanību pievēršot zāļu rezistentas un multi-zāļu rezistentas *M.tuberculosis* transmisijas ierobežošanai.

17.2. Infekcijas kontroles pasākumu saturs

[137, 138, 139, 140, 141]

Galvenie ir administratīvie infekcijas kontroles pasākumi, kuru ieviešanas rezultātā samazināsies *M.tuberculosis* saturošo infekciozo aerosolu veidošanās:

1. Riska novērtējums.
2. Infekciozo TB slimnieku ātra diagnostika, izolācija un ārstēšana, hospitalizācijas laika saīsināšana.
3. Pacientu izglītošana.
4. Infekciozo aerosolu rašanos veicinošu procedūru ierobežošana un kontrole.
5. Personāla izglītošana un apmācība.
6. Personāla veselības pārbaužu veikšanas kārtība.

Inženiertehniskie infekcijas kontroles pasākumi, kuri ieviešami secīgi pēc administratīvajiem pasākumiem un kuru ieviešanas rezultātā samazināsies *M.tuberculosis* infekciozo aerosolu koncentrācija gaisā:

1. Ventilācija.
2. HEPA filtri.
3. Ultravioletais apgaismojums.

Personas elpceļu aizsardzība, kura pasargās gan personāla, gan, nepieciešamības gadījumā arī apmeklētāju elpceļus no infekciozo aerosolu ieelpošanas vietās, kur vēl joprojām pēc 2 iepriekš minēto pasākumu ieviešanas saglabājas augsts *M.tuberculosis* transmisijas risks.

17.3. Administratīvo infekcijas kontroles pasākumu ieviešana, uzraudzība un kontrole [137, 138, 139, 140, 141]

Atbildību par infekcijas kontroles plāna izstrādāšanu, ieviešanu un uzraudzību nodrošina infekcijas kontroles komanda infekcijas kontroles programmas vadītāja virsvadībā. Infekcijas kontroles komanda sastāv no dažāda līmeņa atbildības personāla, kas darbojas katrs savā profesionālajā jomā.

Infekcijas kontroles programmas vadītājs atbild par visas programmas uzraudzību un efektivitātes izvērtēšanu (infekcijas riska pakāpes noteikšanu dažādās iestādes daļās, *MT* nozokomiālas transmisijas iespēju izvērtēšanas, Infekcijas kontroles programmas pasākumu realizācijas kontroles un Infekcijas kontroles plāna aktualizācijas).

Infekcijas kontroles māsa atbild par infekcijas kontroles pasākumu ievērošanu nodaļās un dokumentācijas pārbaudi.

Nodaļu un dienestu vadītāji, ārstējošais ārsts atbild par slimnieku plūsmu un izvietošanu nodaļā, kas nodrošina adekvātu epidemioloģisko režīmu, ātru pacientu izmeklēšanu un nepieciešamības gadījumā izolēšanu, TB gadījumu ziņošanu un ārstēšanu.

Galvenā māsa atbild par izglītības procesa organizēšanu māsām un mūsu palīgiem.

Nodaļu vecākās māsas atbild par telpu vēdināšanas režīma izpildi, seko ultravioleto lampu, ventilatoru ar HEPA filtru kopšanai.

Uzņemšanas nodaļas māsa un ārsts atbild par infekcijas kontroles pasākumu nodrošināšanu savā darbavietā un slimnieku nosūtīšanu uz nodaļām, atbilstoši infekcijas kontroles plānam.

Darba aizsardzības nodaļas vadītājs atbild par nepieciešamās dokumentācijas sagatavošanu darbinieku obligāto medicīnisko pārbaūžu veikšanai, respiratora atbilstības novērtēšanas testa veikšanu.

Arodslimību ārsts atbild par darbinieku obligāto medicīnisko pārbaūžu veikšanu.

Medicīnas tehnikas inženieris atbild par inženiertehnisko iekārtu pareizu darbību un apkopi.

Metodiskās vadības, uzraudzības un analīzes nodaļas vadītājs atbild par TB gadījumu uzskaiti veselības aprūpes darbinieku vidū.

17.3.1. Riska novērtējums

Risku klasificē pēc nozokomiālas *MT* transmisijas faktiem un balstoties uz infekciozo TB pacientu skaitu, ar kuriem varētu nonākt ekspozīcijā noteiktas veselības aprūpes darbinieku grupas:

Augsts risks – epidemioloģisko saslimšanas gadījumu izvērtējums norāda uz *MT* nozokomiālo transmisiju (piemēram, laboratorijas, kurās tiek izmeklēts infekciozais materiāls, elpceļu endoskopiju kabineti, krēpu iztriepē ARB pozitīvo TB gadījumu izolatori, atsevišķi ar MR TB un XR TB risku, plaušu funkcionālās diagnostikas nodaļa, kā arī anestezioloģijas un reanimācijas nodaļas un operāciju zāles ar krēpu iztriepē ARB pozitīvo TB slimnieku kontingentu).

Vidējs risks - iestādē vai nodaļā gada laikā izmeklēti un ārstēti 6 un vairāk infekciozi TB pacienti.

17.3.2. Infekciozo TB slimnieku ātra diagnostika, savlaicīga izolācija un ārstēšana, hospitalizācijas laika saīsināšana

Lai nodrošinātu pēc iespējas pareizāku un ātrāku pacientu izvietojumu TB klīnikā, intensificēt TB slimnieku infekciozitātes (2-3 krēpu iztriepes uz ARB) izvērtēšanu, pēc iespējas arī krūškurvja radioloģisko izmeklējumu veikšanu

ambulatori. Ja vien iespējams, nodrošināt slimnieku uzraugāmu ārstēšanu ambulatori, arī izolācijas nepieciešamības gadījumā, izvērtēt iespēju to nodrošināt mājas apstākļos. Ja līdz stacionēšanai TB klīnikā slimniekam nav veikti krēpu iztriepju izmeklējumi uz ARB, bet pastāv aizdomas par infekciozu plaušu TB, šie izmeklējumi veicami nekavējoties, nosūtot uz laboratoriju krēpu paraugu ar atzīmi ‘CITO!’ un atbildi saņemot 1 stundas laikā. Infekciozi TB pacienti, kuri vairākas dienas atrodas nodaļā līdz diagnozes precizēšanai un terapijas nozīmēšanai, ir augsts risks veselības aprūpes darbiniekiem un pārējiem pacientiem, jo viņi nesaņem efektīvu TB ārstēšanu.

Tuberkulozes klīnikas uzņemšanas nodaļā ārsts vai dežūrārsts ir atbildīgi par primāro pacientu sadali nodaļās atbilstoši profilam, ņemot vērā anamnēzi un iepriekš izdarītos izmeklējumus. Visos gadījumos, kad slimnieka hospitalizācija jau iepriekš nav saskaņota ar konkrētu nodaļu, uzņemšanas nodaļas dežūrējošai mātai tas jāaskaidro ar uzņemšanas nodaļas ārstu. Ja pacientam krēpu iztriepē ir atrastas ARB un apskati veic dežūrārsts, tad atzīmi par slimnieka ievietošanu izolatorā veic dežūrārsts.

Pacienti ar *HIV* infekciju un TB jāizvieto pa nodaļām atbilstoši TB klasifikācijai un zāļu jutības testiem, tomēr visās nodaļās iespēju robežās TB/*HIV* pacientus vajadzētu izolēt atsevišķā palātā no pārējiem TB pacientiem. Pacientus ar ģeneralizētu TB, kuriem ir gan plaušu, gan ārpusplaušu lokalizācija, nodaļās izvieto vadoties pēc plaušu bojājuma rakstura, jo tas nosaka pacienta infekciozitāti.

17.3.3. Pacientu sadale un izolācija nodaļā

Katra TB nodaļa ir sadalīta 2 daļās: izolators, kurā ievieto infekciozos TB pacientus un pārējā nodaļas daļa, kurā atrodas neinfekciozi pacienti. Nodaļas izolators ir norobežots no pārējās nodaļas ar slēdzamām durvīm. Uz izolatora durvīm jābūt uzrakstam – brīdinājumam personālam, ka izolatorā atļauts ieiet tikai ar respiratoru. Nodaļas izolatorā pastāvīgi jāatrodas dežūrējošam personālam.

Nodaļas izolatorā pacienti stingri jāsadala palātās pēc riska pakāpes:
Krēpu iztriepē ARB pozitīvi līdz zāļu jutības testa rezultātu saņemšanai;
Krēpu iztriepē ARB pozitīvi pēc zāļu jutības testa rezultātu saņemšanas ar zāļu jutību;
Krēpu iztriepē ARB pozitīvi pēc zāļu jutības testa rezultātu saņemšanas ar zāļu rezistenci.

Saņemot zāļu jutības testu, kur ir pierādīta rezistenta, MR TB vai XR TB, pacienti nekavējoties jādemonstrē konsīlijā, lai izlemtu par pacienta turpmāko ārstēšanas režīmu un ārstēšanas vietu (iespējamu pārvešanu uz MR TB ārstēšanas nodaļām).

Arī MR TB nodaļas izolatorā pacienti jāsadala palātās pēc riska pakāpes:
Krēpu iztriepē ARB pozitīvi līdz II rindas zāļu jutības testa rezultātu saņemšanai;
Krēpu iztriepē ARB pozitīvi MR TB slimnieki pēc II rindas zāļu jutības testa rezultātu saņemšanas;
Krēpu ARB iztriepē pozitīvi XDR-TB slimnieki pēc II rindas zāļu jutības testa rezultātu saņemšanas.

Tādā veidā tiks nodalīti pacienti, kuri jau kādu laiku terapiju ir saņēmuši no pacientiem, kuri tikko iestājušies un ir izteikti infekciozi ar nezināmu zāļu jutību.

Iestājoties nodaļā, pacientu izvietošanu pa palātām veic nodaļas vadītājs, pamatojoties uz iepriekšējās izmeklēšanas rezultātiem ambulatorajās TB iestādēs vai citos stacionāros. Ja pacientam iepriekšēja izmeklēšana nav veikta un ir aizdomas par TB, nodaļas vadītājs vai dežūrārsts izlemj, vai pacients ievietojams izolatorā vai izolējams atsevišķā palātā nebacilārajā nodaļas daļā, līdz tiek apstiprināta vai izslēgta TB diagnoze.

Krēpu bakterioloģiska izmeklēšana uz ARB tiek veikta, savācot 3 krēpu paraugus 24 stundu laikā, bet vismaz vienam paraugam jābūt savāktam no rīta. Pirmo paraugu izmeklē kā krēpu iztriepes bakterioskopiju, krāsotu pēc Cīla-Nīlsena metodes, pārējos kā koncentrēta krēpu parauga luminiscento mikroskopiju. Pēc iegūtajiem rezultātiem izlemj par pacienta turpmāku uzturēšanos izolatorā vai pārvieto uz nodaļas neinfekciozo daļu.

Par atklātiem TB gadījumiem steidzamais ziņojums (Nr.089/u) jānosūta 72 stundu laikā.

Pacientiem ar MR TB risku, kā arī krēpu iztriepē ARB pozitīviem TB pacientiem jāveic krēpu uzsējums uz BACTEC sistēmas barotnēm, lai pēc iespējas ātrāk saņemtu zāļu jutības datus un nozīmētu adekvātu terapiju.

Gan krēpu iztriepē ARB negatīviem pacientiem ar MR risku, gan krēpu iztriepē ARB pozitīviem TB pacientiem jāizmanto uz reālā laika polimerāžu ķēdes balstītās molekulārās izmeklēšanas metodes (GeneXpert-Rif), lai identificētu *M.tuberculosis* kompleksu un noteiktu Rifampicīna rezistenci.

Ievietojot pacientu nodaļas izolatorā, pacients jāinformē par izolācijas noteikumiem un viņam jāparakstās par to, ka saņēmis rakstisku informāciju un apņemas ievērot izolācijas noteikumus. Ārstējošais ārsts vai dežūrārsts atbild par pacientu iepazīstināšanu ar izolācijas noteikumiem.

17.3.4. Pacientu plūsma palīgdienestos

Palīgdienestiem, t.i., diagnostiskās radioloģijas, funkcionālās diagnostikas, endoskopijas un citām nodaļām, jāorganizē pacientu plūsma nodaļā atbilstoši pacienta infekciozitātes un zāļu rezistences riska pakāpei:

Pirmie - ne-tuberkulozes pacienti un krēpu iztriepē ARB negatīvie TB pacienti.

Otrie - pacienti ar aizdomām uz TB, kuriem krēpu izmeklējumi uz ARB vēl nav pabeigti.

Trešie - infekciozie, krēpu iztriepē ARB pozitīvie zāļu jutīgas TB pacienti vai bez zāļu rezistences riska.

Ceturtie – infekciozie krēpu iztriepē ARB pozitīvie zāļu mono-, poli-zāļu rezistentie TB pacienti vai ar zāļu rezistences risku.

Piektie – infekciozie krēpu iztriepē ARB pozitīvie multi-zāļu rezistentie TB pacienti.

Ārstējošam ārstam jāizvērtē izmeklējumu nozīmēšanas nepieciešamība ārpus izolatora krēpu iztriepē ARB pozitīvie TB pacientam, jāapsver atlikt izmeklējumu pēc izolācijas atcelšanas. Ja izmeklējums nav atliekams, pacienti uz izmeklējumiem jāved ar sejas maskām. Ordināciju māsai uz nosūtījuma jāatzīmē pacienta kategorija:

ARB pozitīvs: infekciozs;

ARB neskaidrs: iespējami infekciozs;

ARB pozitīvs MR: infekciozs, multi-zāļu rezistents.

Nosūtījumu atbilstīga marķēšana palīdzēs palīgdienestiem organizēt savu darbu. Par slimnieku plūsmas nodrošināšanu struktūrvienībā atbild nodaļas vai kabineta vadītājs, konsultāciju nodaļā - māsa.

17.3.5. Izolācijas noteikumi un ilgums krēpu iztriepē ARB pozitīviem TB pacientiem

Pacientiem līdz abacilēšanai maksimāli jāatrodas savās palātās, kurās nodrošina nepieciešamos izmeklējumus un konsultācijas, tieši uzraugāmo ārstēšanu, ēdināšanu un aprūpi.

Atstājot izolatoru, pacientiem obligāti jāuzliek vienreizējas lietošanas sejas maskas. Pēc izlietošanas tās tiek savāktas kopā ar medicīniskajiem atkritumiem un nodotas dezinfekcijai.

Ne ātrāk kā 2 nedēļas pēc TB terapijas uzsākšanas pacientiem var savākt krēpas to kontrolei uz ARB klātbūtni. TB pacientiem ar plašiem procesiem un lielu skaitu ARB iztriepē (3+) nav lietderīgi krēpas izmeklēt ātrāk kā pēc 2 mēnešu specifiskās terapijas saņemšanas.

Bez personāla atļaujas pacienti nedrīkst atstāt izolatoru un apmeklētāji izolatorā netiek ielaisti. Apmeklētāji ar pacientiem var sarunāties, izmantojot speciāli šim nolūkam paredzētu telefonu pie izolatora durvīm.

Izolācijas pārtraukšanas kritēriji:

Vismaz 2 nedēļu TB terapija ar klīnisku labošanos.

Trīs sekojošu rīta krēpu paraugu iztriepes, kurās ARB neatrod*.

MR-TB pacientiem izolāciju pārtrauc pēc vismaz 4 nedēļu ilgas adekvātas terapijas, klīnisko simptomu izzušanas, un pēc 3 negatīvām koncentrētu krēpu parauga iztriepēm uz ARB ar luminiscento metodi*.

*Tiem pacientiem, kas terapiju turpinās ambulatori, ārsts lēmumā par izolācijas pārtraukšanu var vadīties pēc 2-3 krēpu iztriepēm uz ARB ar Cīla-Nīlsena metodi.

17.3.6. Pacientu izglītošana

Izskaidrot slimniekam par TB, tās izplatīšanās ceļiem, bīstamību pašam un apkārtējiem, izolācijas un sejas masku lietošanas nepieciešamību. Paskaidrot, kā ievērot sanitāri higiēniskās normas, klepus higiēnu, kad lietot un kur glabāt krēpu konteinerus.

Nodrošināt slimniekus arī ar uzskatāmu informāciju. Uz izolatora ārdurvīm jābūt uzrakstam – brīdinājumam pacientam par sejas masku obligātu lietošanu, atstājot izolatoru.

17.3.7. Infekciozo aerosolu rašanos veicinošu procedūru ierobežošana un kontrole

Klepu provocējošas un infekciozu aerosolu veidošanas veicinošas procedūras ir: krēpu savākšana, bronhoskopija, krēpas inducējošas inhalācijas, aerosolu inhalācijas, ārējās elpošanas funkcionālie izmeklējumi, mākslīgā plaušu ventilācija, autopsijas.

Ierobežojumi:

1. Krēpu savākšanu un indukciju māsas uzraudzībā veikt speciāli tam paredzētā un ar inženiertehniskām iekārtām aprīkotā telpā, kurā nodrošināta pilnīga gaisa apmaiņa 2-3 minūšu laikā. Nākamo pacientu telpā var ielaist pēc 5 minūtēm, kad to atstājis iepriekšējais pacients.
2. TB diagnostikas nolūkos endoskopijas izmeklējumus veikt tikai tiem slimniekiem, kuriem vismaz 2 sekojošās krēpu iztriepēs nav atrastas ARB.
3. Ārējās elpošanas funkcionālie izmeklējumi krēpu iztriepē ARB pozitīviem pacientiem indicēti vienīgi tad, ja pastāv nepieciešamība izvērtēt elpošanas funkciju pirms paredzamās plaušu operatīvās terapijas. Veicot darbaspēju ekspertīzi krēpu iztriepē ARB pozitīviem TB slimniekiem, ārējās elpošanas funkcionālie izmeklējumi tam nav nepieciešami.
4. Zāļu inhalācijas krēpu iztriepē ARB pozitīviem pacientiem nepieciešamības gadījumā veikt ar piesardzību un, ja vien iespējams, speciāli tam paredzētā un ar inženiertehniskām iekārtām aprīkotā telpā.

Pēc klepu inducējošas inhalācijas pacientam kabīnē jāpaliek tik ilgi, kamēr klepus pāriet. Ja klepus ilgstoši nepāriet, pacientam izsniedz sejas masku un palūdz aizklāt muti un degunu līdz nokļūšanai atpakaļ nodaļā.

17.3.8. Personāla izglītošana un apmācība

Iestājoties darbā tuberkulozes klīnikā darbiniekiem, jāparaksta amata apraksts, kurā ir noteikti darba pienākumi un atbildība. Darbiniekus par darba drošības noteikumiem iepazīstina par to atbildīgā amatpersona. Visam iestādes personālam ir jābūt informētam par iespējamo risku inficēties un saslimt ar TB, jāzina, ka šis risks ir augstāks personām ar imūnsupresiju, kuras strādā augsta TB transmisijas riska

vietās, piemēram, aprūpē krēpu iztriepē ARB pozitīvus TB pacientus, strādā TB laboratorijās vai bronhoskopiju kabinetā. Personāls jāiepazīstina ar infekcijas kontroles principiem un pasākumiem, īpaši par personas elpceļu aizsardzību, lietojot respiratorus tam paredzētajās vietās, lai pēc iespējas samazinātu nozokomiālās TB transmisijas risku. Iestādes vadība ir atbildīga par semināru un konferenču rīkošanu dažāda profila personālam gan par tuberkulozes epidemioloģiju, transmisiju, patogēnēzi, gan arī par TB pazīmēm un simptomiem, diagnostiku, ārstēšanu. Šo izglītojošo pasākumu uzdevums ir arī iepazīstināt personālu ar infekcijas kontroles programmu, tās nozīmi nozokomiālās TB transmisijas ierobežošanā.

17.3.9. Personāla veselības pārbaužu veikšanas kārtība un darba attiecības TB slimības laikā

Regulāras veselības pārbaudes personālam ir nepieciešamas, lai pasargātu gan pašus veselības aprūpes darbiniekus un viņu kolēģus, gan arī pacientus.

Veselības pārbaužu veikšanas kārtība:

1. Krūšu kurvja rentgenogramma vienu reizi gadā;
2. Krēpu iztriepes 3 reizes uz ARB, uzsējumi 2 reizes uz *MT* simptomātiskiem gadījumiem un krūšu kurvja rentgenogramma, negaidot kārtējo profilaktisko pārbaudi.

Veselības aprūpes darbinieki ar plaušu, balsenes TB (ARB pozitīvu, *MT* pozitīvu vai histoloģiski pierādītu) un ārpusplaušu TB ar fistulām, un nieru TB ar ARB un *MT* atradni urīnā pakļauj riskam pacientus un citus veselības aprūpes darbiniekus, tādēļ tie uz laiku nestrādā. Kad darbiniekam atjaunojas darba spējas un no slimības attiecīgās lokalizācijas materiāla vairs netiek izolētas *MT*, var atsākt darbu, turpinot ārstēšanos. Ja darbinieks ir nodarbināts bērnu nodaļā, tad strādāšanu var atsākt tikai pēc TB izārstēšanas. Veselības aprūpes darbinieki ar citām TB formām var turpināt strādāt [153].

Saslimšanas gadījumā ar TB, darbinieki var vērsties Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Aroda un radiācijas medicīnas centrā, lai noformētu arodslimību.

17.4. Vides (inženiertehniskie) infekcijas kontroles pasākumi

Tie ir nepieciešami, lai samazinātu infekciozo daļiņu koncentrāciju ieelpojamā gaisā [137, 138, 139, 140, 141].

17.4.1. Ventilācija

Negatīvā spiediena plūsmas ventilācijas sistēma ar gaisa apmaiņu 6-12 reizes stundas laikā ir visefektīvākais inženiertehniskais pasākums, kas būtiski mazinātu nozokomiālu TB transmisiju, būtu tur jāierīko visās augsta *MT* transmisijas riska telpās. Kamēr slimnīcu izolatoros un citās augsta transmisijas riska vietās šādas ventilācijas nav, maksimāli jāizmanto dabīgā ventilācija caur logu, kontrolējot gaisa plūsmu. Pacientu palātas vislabāk vēdināt lielajās palātās atverot abus logus vienlaicīgi, jo tas uzlabo gaisa apmaiņu, bet nedrīkst atvērt arī durvis uz koridoru, jo tad gaiss no infekciozo pacientu palātām aizplūst uz citām telpām. Nodaļas palātas un koridors jāvēdina vismaz 4 reizes dienā (agri no rīta, telpu mitrās uzkopšanas laikā, pēc klusās stundas un pirms naktsmiera), kā arī pēc nepieciešamības. Vēdināšanas ilgums 10-20 minūtes, atkarībā no ārējās gaisa temperatūras, kas nodrošinātu gaisa apmaiņu telpā 2-4 reizes stundas laikā, bet gaisa apmaiņas ātrums ir mainīgs, jo to ietekmē daudzi faktori, tādi kā gaisa temperatūra, vēja virziens, vēja ātrums, u.c.

Par ventilācijas sistēmas darbību atbild tehniskie darbinieki, bet jebkurš darbinieks, lai pārliecinātos par ventilācijas sistēmas darbību, var pārbaudīt gaisa plūsmas virzienu, izmantojot dūmu caurulīti vai dūmu sveci. Gaisa apmaiņu telpā var izmērīt ar gaisa plūsmas mērītāju, bet, lai to izdarītu, ir nepieciešams inženiertehniskais personāls un speciāla aparatūra.

17.4.2. HEPA filtri

HEPA filtri ir ļoti augstas efektivitātes gaisa filtri ar spēju aizturēt 0,3 μm un lielāka diametra daļiņas $\geq 99,97\%$. Tie ir izmantojami bioloģiskās drošības skapjos bakterioloģiskajā laboratorijā, kā arī portatīvi operāciju zālēs, funkcionālās diagnostikas kabinetos, konsultāciju nodaļā, anestezioloģijas un reanimācijas nodaļā, krēpu

indukcijas telpās. Portatīvais HEPA filtrs sastāv no ārējā filtra, kas aiztur lielāka izmēra daļiņas un iekšējā jeb HEPA filtra. Pēc ražotāja rekomendācijām vidēji HEPA filtra darbības laiks ir 2 gadi un tad tas jāmaina. Ņemot vērā attiecīgo nodaļu un kabinetu darba laiku, portatīvie HEPA filtri maksimāli tiek izmantoti 8 stundas diennaktī 5 dienas nedēļā, tādēļ to darbības laiks pagarinās līdz 6 – 7 gadiem. Ārējo filtru ražotājs rekomendē mainīt 1 reizi 6 mēnešos, bet arī atkarībā no izmantošanas biežuma.

Portatīvais HEPA filtrs tiek ieslēgts 15 minūtes pirms pirmā pacienta ierašanās un izslēgts 1 stundu pēc pēdējā pacienta aiziešanas. Portatīvo HEPA filtru apkopi veic tehniskie darbinieki, par to izdarot atzīmi portatīvo HEPA filtru apkopes žurnālā. Šajā žurnālā parakstās arī nodaļas virsmāsa vai par portatīvo HEPA filtru apkopi atbildīgā persona, apstiprinot, ka portatīvo HEPA filtru apkope ir izdarīta.

17.4.3. Ultravioletais apgaismojums

Ultravioletais starojums 5 minūšu laikā iznīcina *M.tuberculosis*, tādēļ arī ultravioletās lampas tiek uzskatītas par efektīvu infekcijas kontroles pasākumu vietās, kur nav nodrošināta adekvāta ventilācija. Reizēm, lietojot ultravioletās lampas, pacientiem un veselības aprūpes darbiniekiem tiek novērotas tādas blaknes, kā ādas apsārtums vai acu asarošana, bet tās lielākoties ir gadījumos, kad ultravioletās lampas netiek izmantotas pareizi.

Izšķir divu veidu ultravioletās lampas: atklāta un slēgta tipa. Salīdzinot abu veidu lampas, priekšroka tiek dota slēgta tipa lampām, kuras darbojas nepārtraukti un nodrošina augsta līmeņa aizsardzību. Atklāta tipa lampas nenodrošina pastāvīgu aizsardzību, bet darbojas tikai tajā brīdī, kad ir ieslēgtas. Atklāta tipa lampas drīkst ieslēgt tikai tad, kad telpā nav cilvēku.

Ultravioletās lampas uzstāda vietās, kur TB transmisijas risks ir ievērojami augstāks un tās darbojas nepārtraukti, apstarojot gaisu telpas augšējos slāņos. Telpās, kur pacienti atrodas tikai dienas laikā, pēc darba dienas beigām ultravioletās lampas var izslēgt un ieslēgt atkal no rīta. Lai ultravioletās lampas efektīvāk strādātu, jānodrošina gaisa apmaiņa, ko var panākt telpu vēdinot vai izmantojot griestu ventilatorus jo ultravioletā starojuma intensitāte ir augsta telpas augšējos slāņos.

Lai ultravioletās lampas adekvāti funkcionētu un līdz ar to samazinātu nozokomiālas TB transmisijas risku, tām nepieciešama rūpīga un regulāra kopšana. Tā

sevē ietver lampu tīrīšanu, ultravioletā starojuma intensitātes mērīšanu, kā arī ultravioleto lampu nomaiņu, ja nolasījumi uzrāda nolietošanos. Ultravioletās lampas tīra izslēgtā stāvoklī ar 96⁰ spirtu reizi 3 mēnešos un par to atbild tehniskie darbinieki.

Ultravioleto lampu apstarojuma intensitāti mēra vienu reizi 3 mēnešos un pēc lampu tīrīšanas. Pirmajos 2 mēnešos pēc lampas uzstādīšanas apstarojuma intensitātes mērījumus vēlams izdarīt 1 reizi nedēļā. Nodaļās koridorā mērījumus izdara no pretējās sienas, turot detektoru 1,7 m augstumā no grīdas. Citās telpās mērījumus veic tādā pašā augstumā, sākot ~ 1m no ultravioletās lampas stiprinājuma, pārvietojot detektoru tik ilgi, kamēr sasniegts maksimālais nolasījums uz skaitītāja. Turpmāk katru reizi apstarojuma intensitātes mērījumus izdara vienā un tajā pašā vietā. Mērījumus nav nepieciešams izdarīt pilnīgi visām lampām. Nodaļā izvēlas 3 lampas koridorā un 3 lampas palātās, kurām veic apstarojuma intensitātes mērījumus. Optimāli pieļaujamās apstarojuma intensitātes robežas ir no 0,2 – 0,5 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. Lai pārliecinātos par ultravioleto lampu efektivitāti, tad starojuma intensitāti vajag mērīt 1m attālumā no lampas un tam jābūt virs 100 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ (ultravioletā starojuma intensitāte var samazināties līdz 20% no sākotnējās starojuma intensitātes). Starojuma intensitātes mērījumus ultravioletajām lampām veic tehniskie darbinieki, rezultātus atzīmējot ultravioleto lampu apkopes žurnālos.

17.5. Elpceļu aizsardzība (respiratori) veselības aprūpes darbiniekiem

[137, 138, 139, 140, 141]

Respiratori satur dažādas efektivitātes filtrus, kas pasargā no infekciozo aerosolu, kas satur *MT*, ieelpošanas. Ir pat respiratori, kuri satur ļoti augstas efektivitātes filtrus jeb HEPA filtrus. Respiratori ir paredzēti īslaicīgai lietošanai vietās, kur iespējams augsts *MT* transmisijas risks:

1. Endoskopijas kabinetā;
2. Nodaļu izolatoros;
3. Veicot operācijas plaušu TB slimniekiem (respirators bez izelpas vārsta);
4. Veicot autopsijas ar aktīvu TB mirušajiem;
5. Citos gadījumos, pastāvot augstam infekcijas riskam.

Respiratoram jāatbilst standartam, nelietotam spēja filtrēt 0,3 µm daļiņas ar filtra efektivitāti > 95%, kā arī tam cieši jāpieguļ sejai. Respiratoriem, kurus var lietot aizsardzībai pret *MT* saturošu daļiņu ieelpošanu, ir sekojoši standarti:

1. NIOSH N 95; N99; N100;
2. CE FFP2; FFP3.

Respiratori ir dažādas formas. Lai zinātu, kurš vislabākais konkrētam cilvēkam, jāizdara respiratora piemērotības tests ar izmēģinājuma aerosolu. Rekomendējams ir kvalitatīvais respiratora piemērotības tests ar Bitreksu vai saharīnu. Tas jāveic visiem darbiniekiem, kuriem nepieciešams izmantot respiratoru, veicot savus darba pienākumus. Tādējādi var pārliecināties, ka katrs veselības aprūpes darbinieks lieto sev atbilstošu respiratoru. Katram veselības aprūpes darbiniekam uzsākot lietot respiratoru, nomainot uz cita tipa respiratoru un turpmāk vienu reizi trīs gados jāizdara šī respiratora testēšana.

Respiratora lietošanas ilgums ir atkarīgs no tā izmantošanas biežuma. Ja respiratoru lieto katru dienu, tad tas parasti jāmaina pēc 1-2 nedēļām. Veselības aprūpes darbinieks katrs pats seko līdzī respiratora stāvoklim un, ja tas ir deformēts, bojāts, mitrs, ar izstaipītām vai saplīsušām gumijām un labi nepieguļ sejai, respiratoru nomaina. Respiratoru pēc lietošanas ieliek papīra vai auduma salvetē vai dvielī un uzglabā līdz nākošajai lietošanas reizei.

18. INFEKCIJAS KONTROLE SAMAZINĀ TB NOZOKOMIĀLO TRANSMISIJU

5. uzdevums: izvērtēt ieviesto infekcijas kontroles pasākumu efektivitāti un to ietekmi uz TB nozokomiālo transmisiju.

18.1. Aktualitāte

Zinot, ka MR TB nozokomiāla transmisija notiek situācijās, kad TB infekcijas kontrole nav ieviesta vai arī tā ir nepietiekama, svarīgi ir izvērtēt jau ieviestā infekcijas kontroles plāna efektivitāti. Šo izvērtēšanu var veikt, izmantojot *MT* molekulārās izmeklēšanas metodes, ar kurām var noteikt *MT* genotipu un izsekot TB transmisijas ķēdei. Gadījumā, ja atkārtoti TB nozokomiāla transmisija tiek konstatēta, jāizvērtē un jānovērš tās rašanās iemesli.

18.2. Materiāls un metodes

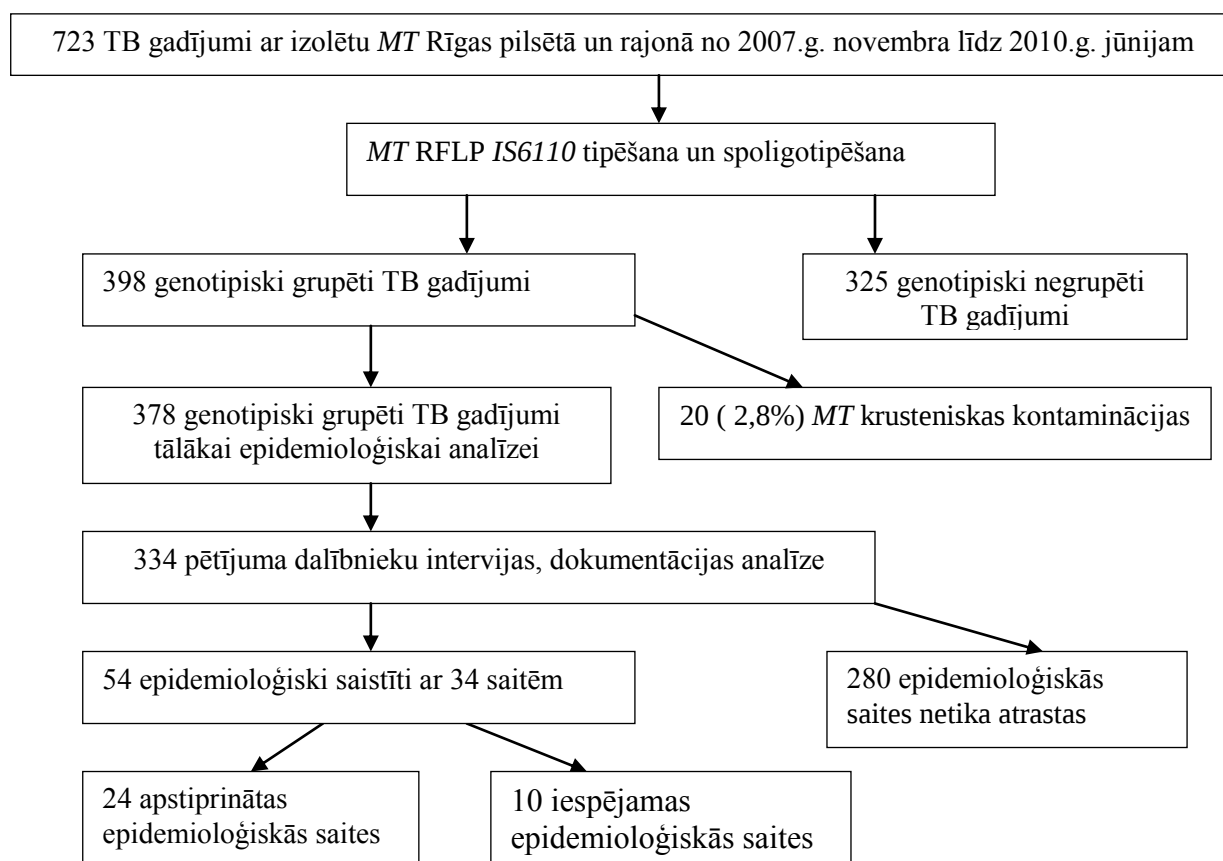
Prospektīvs kohorta pētījums.

Laika posmā no 2007. gada novembra līdz 2010. gada jūnijam tika atlasītas *M.tuberculosis* (*MT*) kultūras visiem Rīgas pilsētā un rajonā diagnosticētiem pierādītiem TB gadījumiem, kopā 723. Pa vienai *MT* kultūrai no katra pacienta tika veikts zāļu jutības tests, IS6110-RFLP tipēšana un spoligotipēšana. Pacientus no grupētiem gadījumiem intervēja, analizēja medicīnas dokumentāciju un iespējamās epidemioloģiskās saites.

Definīcijas:

Apstiprināta epidemioloģiskā saite: dokumentēta starp diviem gadījumiem vienā vietā un laikā.

Iespējama epidemioloģiskā saite: dokumentēta starp diviem gadījumiem vienā vietā, bet ar neprecizētu laiku, neatpazīst viens otru vai atpazīst otru tikai pēc vārda.



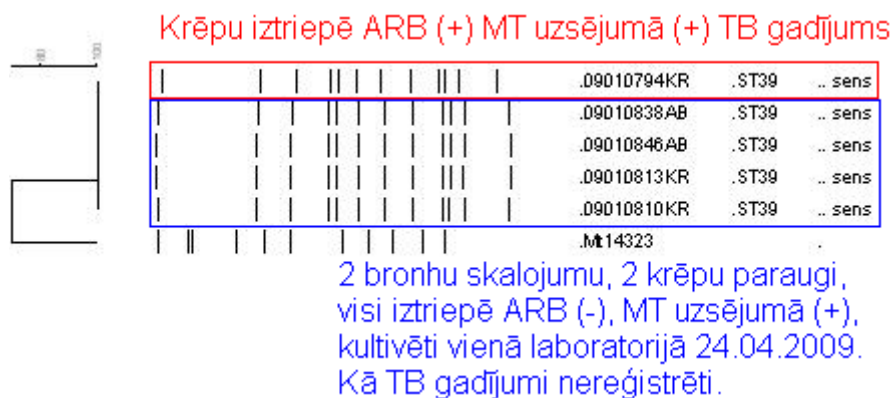
18.1.att. Pētījuma piektā uzdevuma dizains

18.3. Rezultāti

No 723 TB gadījumiem 398 (55%) bija grupēti 76 grupās ar 2 līdz 40 gadījumu skaitu grupās.

18.3.1. *M.tuberculosis* laboratorijas krusteniskā kontaminācija

Šajā pētījumā 20 gadījumos 10 grupās, t.i. 2,8% tika konstatētas laboratorijas un/vai ar bronhoskopiju saistītas *MT* krusteniskas kontaminācijas, un vienas grupas piemērs atainots 18.2.att.



18.2.att. Zāļu jutīgas *MT* kontaminācija 50.grupā

KR- krēpas, AB - atsūknējums no bronhiem, ST39 – spoligotips pēc SIT VIT datubāzes.

MT krustenisku kontamināciju pazīmes bija sekojošas: materiāls tika savākts vienas dienas laikā vai ar dienas atstarpi, bet laboratorijā tas tika apstrādāts tai vienā dienā, visi *MT* izolāti bija genotipiski identiski, bet starp grupētajiem gadījumiem epidemioloģiskas saites netika atrastas. Šajā grupā vismaz viens no gadījumiem bija krēpu iztriepē ARB pozitīvs, pārējie kā TB gadījumi netika apstiprināti. No krēpu iztriepē ARB pozitīva TB gadījuma tika konstatētas no 1 līdz 4 krusteniskām kontaminācijām. Vienā gadījumā *MT* kontaminācija, iespējams bija saistīta ar bronhoskopiju. Tika konstatētas kopskaitā 5 grupas, kuru sastāvā bija tikai ar krustenisko kontamināciju saistīti *MT* izolāti.

18.3.2. Epidemioloģiskā analīze

Izslēdzot pacientus no grupām, kurās tika konstatēta laboratorijas krusteniskā kontaminācija (20) un no grupām, kurās nebija iespējams veikt nevienu interviju (44), turpmākā epidemioloģisko saišu analīze tika veikta ar 334 pacientiem. Tika reģistrētas intervijas no 138 pacientiem (35%) 69 grupās. Gadījumi, kuri netika intervēti: 29- nebija reģistrēti kā TB gadījumi; 22- miruši; 6- no intervijas atteicās; daži pazudušie, bet lielais vairums ārstēšanas kursu pabeigušie grupas formēšanās laikā.

No 334 pacientiem pārsvarā bija vīrieši 237 (71%), sievietes tikai 97. Interviju un slimības dokumentācijas analīzes laikā atklājās, ka 54 (16%) pacienti bija

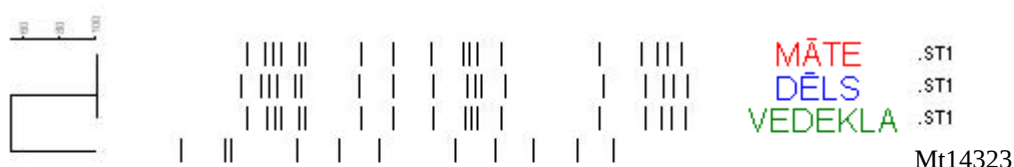
epidemioloģiski saistīti ar 34 saitēm (24 apstiprinātām un 10 iespējamām). Apstiprināto epidemioloģisko saišu raksturojums redzams 18.1.tabulā un 18.3., 18.4. un 18.5.att. atainota zāļu jutīgas *MT* transmisija gan starp ģimenes locekļiem, gan ārpus ģimenes, gan bezpajumtnieku patversmē.

18.1. tabula

Apstiprināto epidemioloģisko saišu raksturojums

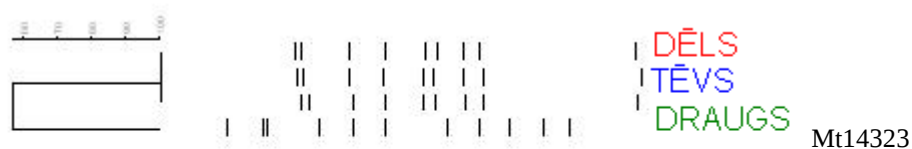
Kontakta veids	Saites raksturojums	MT ZJT	MT Spoligotips (ST)	Kontaktu pāri grupās
Mājsaimniecības	Ģimene	Jut	1, 40, 42, 262	7
Mājsaimniecības	Ģimene	Rez	1, 254, 283, 1292	4
Sadzīves	Pazīņas, patversme, radi, draugi	Jut	1, 40, 53, 766, 254	10
Sadzīves	Baznīca, draugi	Rez	53, 283	2
Sadzīves	Kaimiņi	MR	42	1

ZJT- zāļu jutības tests; Jut- zāļu jutīgi; Rez- zāļu rezistenti; MR- multi zāļu rezistenti



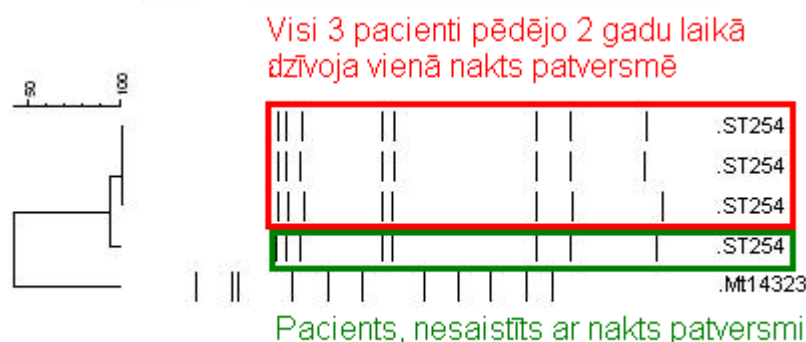
18.3.att. Zāļu jutīgas *Beijing* saimes *MT* transmisija ģimenē 60. grupā

ST1- *Beijing* genotips; Mt14323- *MT* standarta celms=ārējā atsauce



18.4.att. Zāļu jutīgas *MT* transmisija ģimenē un ārpus ģimenes 49. grupā

Mt14323- *MT* standarta celms=ārējā atsauce



18.5.att. Zāļu jutīgas MT transmisija bezpajumtnieku patversmē 36. grupā

ST254- spoligotips pēc SIT VIT klasifikācijas; Mt14323- MT standarta celms=ārējā atsauce

Iespējamo epidemioloģisko saišu raksturojums un MR *Beijing* saimes genotipa iespējama transmisija redzami 18.2.tabulā un 18.6.attēlā. Tikai šeit parādās iespējama MR TB nozokomiāla transmisija, bet tās ticamību mazina fakts, ka tā ir daudzprofilu slimnīca Rīgā un abi pacienti pēdējo 5 gadu laikā šeit atradušies neprecizētā laikā.

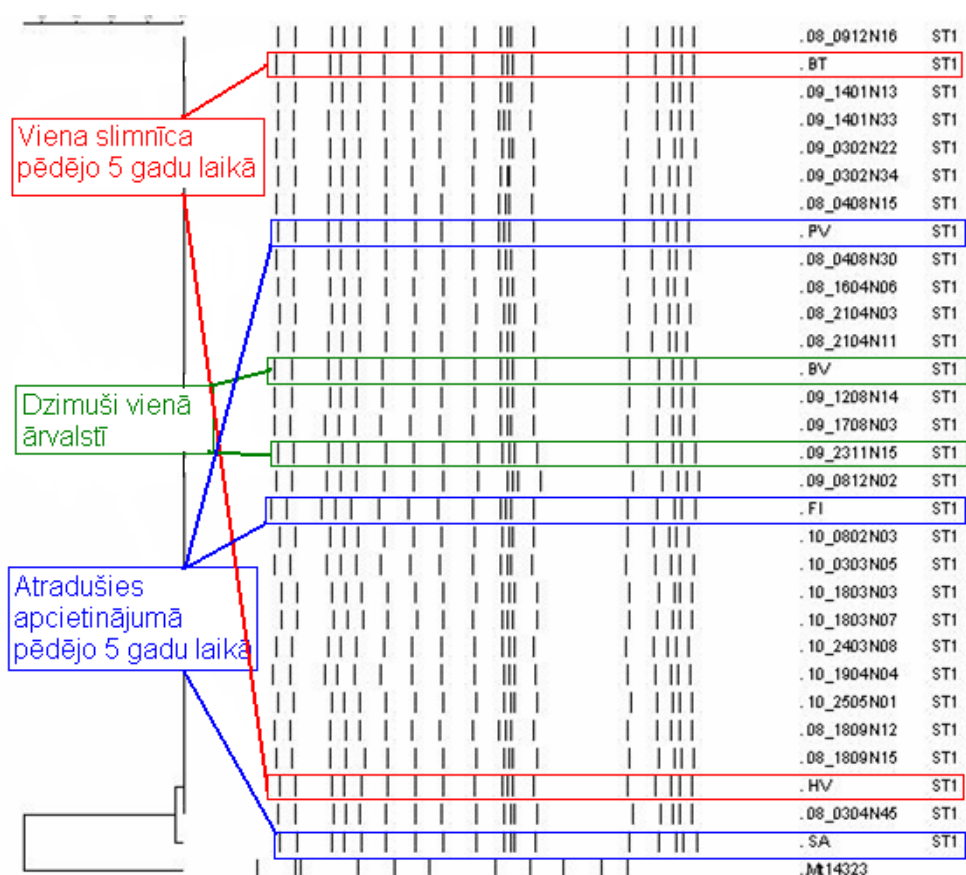
Izslēdzot 20 pacientus no grupām, kurās tika konstatēta laboratorijas krusteniskā kontaminācija, kopā izmeklētie, starp kuriem grupēšanās vērtējama kā nesenās transmisijas rādītājs bija 378 no 703, t.i. 54% kopējā grupēšanās. Grupēšanās starp fenotipiski MR TB gadījumiem bija vērojama 122 no 214 gadījumiem, t.i. 57% gadījumu.

18.2.tabula

Iespējamo epidemioloģisko saišu raksturojums

Kontakta veids	Saites raksturojums	MT ZJT	MT Spoligotips (ST)	Kontaktu pāri grupās
Nozokomiāls	Viena slimnīca bez precizētas nodaļas 5 gadu laikā	Rez	283	1
Nozokomiāls		MR	1	1
Sadzīves	Paziņas, kursa-biedri, kaimiņi	Jut	1, 119, 1597	3
Sadzīves	Bāri, cietumi, dzimuši vienā ārvalstī	MR	1, 42	5

ZJT- zāļu jutības tests; Jut- zāļu jutīgi; Rez- zāļu rezistenti; MR- multi zāļu rezistenti



18.6. att. Iespējama MR *Beijing* genotipa MT transmisija 14. grupā

ST1- *Beijing* genotips; XX-XXXXXXNXX- DNS numurs; XY-pacienta iniciāļi;
Mt14323- MT standarta celms=ārējā atsauce

18.4. Secinājumi

1. No visiem analizētajiem 54% un no MR TB gadījumiem 57% bija grupēti, kas norāda uz nesenas TB transmisijas apjomu.
2. Laika posmā no 2007. līdz 2010. gadam, mēs neapstiprinājām nevienu MR TB nozokomiālas transmisijas gadījumu.
3. Visbiežāk tika apstiprināta zāļu jutīgas TB transmisija starp māsasaimniecības un sadzīves kontaktiem, t.sk. bezpajumtnieku patversmēs.
4. MT laboratorijas un ar bronhoskopiju saistīta kontaminācija tika novērota 2,8% gadījumu.

19. DISKUSIJA

Mēs pētījām tuberkulozes transmisijas un tās riska faktoru dinamiku Latvijā laika periodā no 1995. līdz 2010. gadam. Pirmajā TB molekulārās epidemioloģijas pētījumā no 1995. līdz 2001. gadam, izmantojot *M.tuberculosis* genotipa ainu mēs konstatējām grupēšanos 49% TB gadījumu, kas ir atbilstoša valstij ar vidēju TB saslimstību. Visapjomīgākā grupēšanās 67-79%, t.i. norāde uz nesenu TB transmisiju tika novērota valstīs ar augstu TB saslimstību: tādās kā Franču Gvineja, Malāvija un Taivāna (Taipejā) [34, 35, 36]. Mazāka apjoma grupēšanās 28-51% ir novērota valstīs ar zemāku TB saslimstību: dažādos ASV štatos, Japānā, Anglijā, Brazīlijā, Spānijā un Irānā [38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]. Pēc *MT* grupēšanās var arī novērtēt TB epidemioloģisko situāciju valstī un risku būt kontaktā ar infekcioziem TB gadījumiem.

MR TB gadījumiem mūsu pētījumā grupēšanās bija biežāka: 74,0%, salīdzinot ar zāļu jutīgiem gadījumiem 33,6% un šādas atšķirības zāļu jutīgas un zāļu rezistentas, tai skaitā MR TB nesenās transmisijas apjomā ir atspoguļotas arī pētījumos Norvēģijā un ASV, Ņujorkā, kur MR *MT* grupējas 53-73%, bet zāļu jutīgas *MT* tikai 16-33% [47, 48]. Esošie iepriekš minēto pētījumu rezultāti norāda, ka lielāka nozīme nesenai transmisijai ir tieši MR TB izplatībā, salīdzinot ar zāļu jutīgas TB izplatību un tas ir saistīts ar MR TB slimnieku ilgāku infekciozitātes periodu: ilgāku MR TB diagnostiku un novēlotu adekvātas ārstēšanas uzsākšanu, kā arī sliktākiem ārstēšanas iznākumiem, salīdzinot ar ne-MR TB pirmreizējiem gadījumiem: 2000. gadā bija mazāk izārstētu vai ārstēšanu pabeigušu MR TB slimnieku (66%) [7], salīdzinājumā ar ne-MR TB (72%) [2], MR TB slimnieki biežāk pārtrauca ārstēšanos (13%) un biežāk ārstēšana bija neveiksmīga (14%) [7], salīdzinot ar ne-MR TB pirmreizējiem krēpu iztriepē ARB pozitīviem gadījumiem, attiecīgi 7% un 3% [2].

Visiem vai lielākai daļai grupēto gadījumu vajadzētu būt epidemioloģiski saistītiem, bet joprojām visaugstāko (86%) epidemioloģisko saistību pierādīja H.van Deutekoms (*van Deutecom*) Nīderlandē [26]. Pārējos pētījumos Spānijā, ASV, Arkanzasā, un Francijā, Žirondē epidemioloģiskās saites starp grupētiem gadījumiem tika pierādītas tikai no 27% līdz 35% [41, 30, 50]. Mūsu retrospektīvajā pētījumā epidemioloģiskās saites tika pierādītas 32% MR TB gadījumu iepriekšējās hospitalizācijas vietās, bet, iespējams saišu ir daudz vairāk, tikai tās neizdevās pierādīt pētījuma struktūras dēļ.

Aplūkojot pētījumu rezultātus par nesenās tuberkulozes transmisijas riska faktoriem visbiežāk sastopami tādi sociāli un demogrāfiski faktori kā: gados jauni cilvēki, melnā rase, vīriešu dzimums, dzīvošana pilsētās, īpaši bezpajumtniekiem, bezdarbniekiem un ar apcietinājumu anamnēzē; kā arī slimības: *HIV/AIDS*, narkomānija, alkoholisms, plaušu slimības un iepriekšēja tuberkulozes ārstēšana, tai skaitā destruktīvu TB formu [27, 29, 35, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 51, 52, 53, 54]. Pētījumā Teherānā kā nesenās transmisijas riska faktori parādās arī cieši sadzīves vai ģimenes kontakti ar TB slimniekiem [40]. Tādi paši nesenās TB transmisijas riska faktori (*Beijing* saimes genotipa MR MT, alkohola pārmērīga lietošana, smēķēšana, narkomānija, pacientu vidējs vecums, kā arī iepriekšējs apcietinājums un TB ārstēšana stacionārā anamnēzē), izņemot: vīrieša dzimumu, dzīvošanu pilsētās un iepriekšēju plaušu slimību, tika konstatēti arī mūsu darbā. Rase kā iespējamais riska faktors mūsu pētījumā netika izskatīts, jo šobrīd Latvijā tā nav aktuāla problēma.

Kā jau bija minēts literatūras apskatā, *Beijing* genotipa MT saistība ar zāļu rezistenci, tai skaitā multirezistenci galvenokārt aprakstīta bijušajās Padomju Savienības valstīs Igaunijā 34%, Uzbekistānā un Turkmenistānā 27% Azerbaidžānā 61% [93, 97, 101], kā arī Taipejā (Taivānā) [36] un Singapūrā, kur arī konstatēta šī celma augstāka transmisijas spēja, salīdzinot ar ne-*Beijing* celmiem [98]. Jau iepriekš aprakstīts, ka lielākā daļa MR MT izolātu Latvijā, arī Arāla Jūras reģiona valstīs un Singapūrā 58-76% ir *Beijing/W* genotipa [96, 97, 98]. Mūsu pētījumā pirmo reizi Austrumeiropas reģionā tika konstatēta cieša saistība nesenai MR MT transmisijai ar *Beijing/W* genotipu, salīdzinājumā ar nesenu zāļu jutīgas MT transmisiju (OR 41,67; $p < 0,000$). Liela apjoma grupēšanās starp MR MT gadījumiem (74%) norādīja uz ievērojamu tolaik noritošu MR MT transmisiju starp pētījuma populācijas gadījumiem. Mūsu pētījumā tika pierādīts, ka salīdzinot ar zāļu jutīgas MT transmisiju, nesenās MR MT transmisijas riska faktors ir slimnieku iepriekšēja hospitalizācija (OR 18,33; $p < 0,002$) un ārstēšana (OR 17,68; $p < 0,044$), t.i. šajās ārstēšanās vietās notika MR MT nozokomiāla transmisija, kur epidemioloģiskā saistība tika pierādīta starp 32% gadījumu.

Jau no 90-iem gadiem tika reģistrēta reinfekcija ar zāļu jutīgām un zāļu rezistentām, tai skaitā MR MT medicīnas iestādēs TB ārstēšanas laikā [11, 123, 124]. T.Kenions (*Kenyon*) ar līdzautoriem aprakstot MR MT nozokomiālu izplatīšanos, saista to ar infekcijas kontroles pasākumu trūkumu medicīnas iestādēs [125]. Arī invazīvās manipulācijas, tādas kā: bronhoskopija, var būt par iemeslu nozokomiālai MR MT transmisijai [126]. Īpaši jutīgi uz MR MT transmisiju ir *HIV* inficēti slimnieki ar zemu

CD4 šūnu skaitu (zem 50/ μ L) [11, 127]. Lai izvērtētu *HIV* infekcijas nozīmi uz nesenas *MT* transmisijas risku, mūsu pētījuma populācija bija nepietiekama statistiski nozīmīgu datu iegūšanai.

Mūsu pētījumā vēl tika konstatēti vairāki faktori, kuri netieši norādīja uz MR *M.tuberculosis* transmisiju stacionāros: pirmreizēji zāļu jutīgas TB gadījumu vairuma diagnosticēšana vienā laika posmā, kad stacionāros vēl nebija ieviesti infekcijas kontroles pasākumi, bieža un ilgstoša slimnieku hospitalizācija, kā arī fakts, ka gandrīz pusei iegūtās MR TB gadījumu rezistence bija pret medikamentiem, kuri iepriekšējos TB ārstēšanas kursus nav tikuši pielietoti, bet tas ir ļoti robusts veids, kurš vien aptuveni liek nojaust par eksogēnu reinfekciju ar zāļu rezistentām *MT*. Vēlāk veiktie molekulārās epidemioloģijas pētījumi Latvijā šo koncepciju apstiprina.

Pasaulē pēdējos gados veikti daudz pētījumu, lai analizētu atkārtoto TB gadījumu patogēnēzi. Eksogēna reinfekcija starp atkārtotiem gadījumiem valstīs ar zemu TB saslimstību (Norvēģijā, Japānā, Itālijā, Nīderlandē, Spānijā līdz 32 / 100 000) notiek retāk, tikai 4-44% [112, 113, 114, 115, 116, 117], nekā valstīs ar augstu TB saslimstību (Dienvidāfrikā 225 / 100 000), kur to novēro 75-77% no atkārtotiem gadījumiem [118, 119]. *M.tuberculosis* reinfekcija starp atkārtotajiem gadījumiem mūsu pētījumā no 1991. līdz 1997. gadam tika apstiprināta 80%, kas vērtējama kā ļoti augsta un ir secīgi atbilstoša tā laika epidemioloģiskajai situācijai Latvijā. Pagājušā gadsimta 90-to gadu sākumā bija viszemākais pirmreizēji reģistrēto TB gadījumu skaits (27,4 / 100 000), kurš jau ar 1993. gadu sāk strauji pieaugt un šis pieaugums līdz 1996. gadam, kad Latvijā tika pabeigta ieviest DOTS stratēģija, un arī kādu laiku pēc tam, vairāk saistāms tieši ar šīs MR TB infekcijas transmisiju sabiedrībā, ar lielāko varbūtību stacionāros, jo tā laika TB ārstēšanas politika pārsvarā bija balstīta uz hospitalizāciju. MR *MT* transmisijas 90-to gadu sākumā-vidū rezultātā jau 1997. gadā vērojams visaugstākais visu diagnosticēto MR TB slimnieku skaits, t.i., 332 un saslimstība ar TB turpināja pieaugt līdz pat 1998. gadam (74 / 100 000) [7]. Līdz 1996. gadam, kad stacionāra posmā visā valstī jau tika ieviesta DOTS stratēģija, bet tās ieviešana ambulatorajā posmā vēl tikai tika uzsākta vai turpinājās, aktuāls un bīstams aspekts zāļu rezistentas tuberkulozes attīstībā bija arī ārstēšanas kvalitāte, īpaši tieši uzraugāmas ārstēšanas trūkums un sliktā slimnieku piesaiste ārstēšanai. Dažādu genotipu *MT* pārsvars divās sekojošās TB epizodēs varētu būt pārvērtēts sakarā ar pētījuma gadījumu atlases ierobežojumu (tikai 3,2% no visiem 2001.-2007. gada atkārtotajiem TB

gadījumiem), vairāku *M.tuberculosis* celmu infekciju vai *MT* heterogenitāti un materiāla krustenisku kontamināciju laboratorijā.

Mainīgi zāļu jutības testi atkārtotās *M.tuberculosis* kultūrās vienam pacientam pētīti Dienvidāfrikā un Gruzijā, kur šis fenomens tika skaidrots ar vairāku *MT* celmu infekciju [155, 156], kura biežāk sastopama atkārtotiem gadījumiem (23%), nekā pirmreizējiem gadījumiem (17%) [157]. Multipla inficēšanās ar dažādiem *MT* celmiem notiek vietās, kur ir augsta *MT* slodze (vienlaicīga vai secīga inficēšanās ar dažādiem *MT* celmiem sakarā ar to plašo izplatību sabiedrībā).

M.tuberculosis zāļu jutības tests un DNS ekstrakcija, ko veic no atselekcionētas izolētas kultūras, multiplu inficēšanos atklāt neļauj. Savukārt apstrādājot svaigu klīnisko materiālu, un, izmantojot PCR-RFLP, 17% tika novērota heterogenitāte, tai skaitā heterorezistence, kurai tiek piedēvēta svarīga nozīme tuberkulozes gadījumu vadīšanā, jo nosakot zāļu jutības testus mikobaktēriju kultūrai, 78% tā tika novērtēta kā jutīga [158]. Cita kombinēta *MT* molekulārās izmeklēšanas metode (*IS6110* RFLP kombinācijā ar fāgu tipēšanu) dod iespēju atdiferencēt vienlaicīgu inficēšanos ar dažādām *MT* [159]. Arī mūsu pētījumos, spoligotipējot DNS no klīniskā materiāla, atsevišķos gadījumos tika novērota DNS heterogenitāte, kas varētu liecināt par multiplu inficēšanos.

MT krusteniskā kontaminācija LIC laboratorijas mikobakterioloģijas nodaļā tika konstatēta mūsu prospektīvajā molekulārās epidemioloģijas pētījumā laika posmā no 1997. līdz 2010. gadam un tā bija 2,8%, līdzīgi kā Nīderlandē 2,4% gadījumu [160], kas nav pārāk augsta.

Lai arī mūsu pētījumā *HIV* infekcija kā ietekmējošais faktors TB reinfekcijai netika konstatēts, tomēr pētījumā Dienvidāfrikā *HIV-1* infekcija tika pierādīta kā riska faktors TB reinfekcijai (riska rādītājs 18,7; CI 92,4-143,0), salīdzinot ar *HIV* neinficētiem gadījumiem. Tai pat laikā starp *HIV* inficētiem un imūnkompetentiem recidīviem citas būtiskas atšķirības netika konstatētas [121]. Lai līdz galam izvērtētu *HIV* infekcijas lomu TB transmisijas procesā, nākotnē Latvijā ir nepieciešams izvērst ar *HIV* saistītās TB molekulārās epidemioloģijas pētījumus.

MT Beijing genotipa pārsvaru reinfekcijas gadījumos mūsu pētījumā varētu mēģināt izskaidrot ar šīs genotipa grupas augstāku virulenci, spēcīgāku augšanu uz barotnēm, kas var noslēpt vairāku celmu infekciju un izteiktāku spēju progresēt līdz tuberkulozes slimībai pēc inficēšanās [105].

Slimnieki, kuri ilgstoši un atkārtoti slimo ar infekciozu MR TB ir reinfekcijas avots citiem slimniekiem. No mūsu pētījuma datiem radies iespaids, ka *M.tuberculosis Beijing* genotips varētu būt riska faktors tuberkulozes recidīviem. Tas saskan ar citiem pētījumiem Vjetnamā (OR 2,8; CI 1,5-5,2) [109], un norāda, ka ar šī genotipa mikobaktērijām inficētie pacienti veido riska grupu, kuru ārstēšanai un recidīvu ierobežošanai veltāma īpaša uzmanība. Lai varētu izvērtēt dažādu Latvijā cirkulējošo MT genotipu, īpaši to, kuri fenotipiski ir MR un XR MT, izplatības ātrumu un apstākļus, būtu jāveido to sistēmiska uzskaitē un analīze.

Tā kā mūsu pētījumā tika pierādīta MR MT nozokomiāla transmisija, lai to ierobežotu, TB stacionāros jāievieš un stingri jāievēro infekcijas kontroles pasākumi, kā arī jāveicina TB ārstēšana ambulatori. Ja vien slimnieka vispārējais stāvoklis to pieļauj, izolācija un uzraugāma TB ārstēšana nodrošināma mājās visiem HIV inficētiem TB pacientiem. Medicīnas iestādēs jāievieš visu 3 līmeņu infekcijas kontroles pasākumi: administratīvie, inženiertehniskie un elpceļu aizsardzības.

Vissvarīgākie un ar vislielāko efektu uz nozokomiālas transmisijas izplatības ierobežošanu ir administratīvie pasākumi, kas sevī ietver arī infekciozo TB slimnieku un zāļu rezistences, tai skaitā multirezistences ātru diagnostiku, savlaicīgu adekvātu izolāciju un ārstēšanu, ievērojot zāļu rezistences risku vai TB gadījuma MT zāļu rezistences datus. Lai arī epidemioloģiski bīstamo plaušu TB gadījumu un MT zāļu rezistences diagnostikā savu nozīmi saglabā visas tradicionālās izmeklēšanas metodes: krēpu iztriepes uz ARB, krēpu uzsējumi uz cietajām vai šķidrajām barotnēm *M.tuberculosis* izolācijai, tomēr daļa šo metožu ir neprecīzākas, daļa lēnākas par MT molekulārās izmeklēšanas metodēm. Ir metodes, kuras jau pašreiz praksē tiek izmantotas gan *M.tuberculosis* klātbūtnes noteikšanai izmeklējamā materiālā, izmantojot MT DNS reālā laika polimerāzes ķēdes reakciju, gan uzreiz nosakot arī R rezistenci izraisošo mutāciju [161]. Agrīni noteikt rifampicīna rezistenci tieši no pacienta krēpām 2 dienu laikā var arī izmantojot fāgu tehnoloģijas [162,163]. Konstatējot tuberkulozes gadījumu ar rifampicīna rezistenci, ar lielāko varbūtību tas ir MR TB gadījums, jo izolēta rifampicīna rezistence Latvijā sastopama visai reti. Tādējādi mēs varam iegūt datus, kuri liecina par MR TB īsā laikā, kad, tradicionāli izmeklējot, tam būtu nepieciešami vismaz 2 mēneši.

Adekvāta izolācija un ārstēšanas kursa nozīmēšana ievērojami samazina MR TB tālāku transmisiju. Lai noteiktu MT zāļu jutības testus arī citiem TB medikamentiem, atkarībā no izvēlētajās metodes tam būtu nepieciešams laiks no 2 nedēļām līdz 2

mēnešiem. Tādēļ daudz ir darīts, lai izpētītu citu TB medikamentu nosakošo mutāciju lokalizāciju *MT* DNS, kas varētu saīsināt pilna ZJT veikšanas laiku līdz vienai dienai. Latvijā pētīti TB medikamentu rezistences rašanās mehānismi, konkrēti mutācijas *rpoB* un *katG* gēnos, kas nosaka 93,6% rifampicīna un 98,4% izoniazīda rezistenci [164]. Analizējot 66 streptomīcīna rezistentus *MT* izolātus 85% mēs konstatējām mutācijas *rpsL* un *rrs* gēnos un, analizējot 33 etambutola rezistentus *MT* izolātus, 17 (52%) tika atrastas mutācijas *embB* gēnā. Veicot pētījumu ar 28 pirazinamīda rezistentām kultūrām ar sekvenēšanas metodi mēs atklājām, ka lielākai daļai 23 (82%) pirazinamīda rezistentu kultūru tika atrastas mutācijas *M.tuberculosis pncA* gēna dažādos kodonos. No iepriekš minēto pētījumu rezultātiem Latvijā mēs redzam, ka ģenētiskajām metodēm ir tuvas nākotnes loma zāļu rezistences ātrā noteikšanā, bet tāpat vēl jāturpina pētījumi atsevišķu medikamentu, piemēram, etambutola rezistences mehānismu izpētē, jo arī starp etambutola jutīgiem MR *MT* izolātiem 15% tika konstatētas mutācijas *embB* gēnā.

I.Mokrousovs (*Mokrousov*) ar līdzautoriem vairākos darbos pēta ātras zāļu rezistences noteikšanas metodes ticamību: ar *rpoB*-polimerāzes ķēdes reakciju nosakot rifampicīna rezistenci krēpu materiālā, tās sakritība ar fenotipu bija 86,1% [165] un ar uz polimerāzes ķēdes reakciju balstīto amplikonu reversās hibridizācijas palīdzību, nosakot pirmās rindas TB medikamentu rezistenci *MT* klīniskajos izolātos atklājās, ka, izņemot rifampicīnu, šai metodei vajadzīgi būtiski papildinājumi un precizējumi, jo adekvāti identificēti bija 85,2% no rifampicīna, bet tikai 51,0% no etambutola, 30,1% no izoniazīda un 25,8% no streptomīcīna rezistentajiem izolātiem [166].

Citi autori pētījumā Spānijā, atklājot epidemioloģiskās saites tikai starp identiskiem MR *MT* izolātiem gan pēc RFLP ainas, gan *rpoB* mutācijas, arī secina, ka *rpoB* mutācijas klātbūtni var izmantot kā rifampicīna rezistences noteikšanā, tā arī kā epidemioloģisko marķieri [167].

Lielākā daļa (72%, OR 4,52; $p < 0,05$) iepriekš jutīgie reinfekcijas gadījumi ilgstoši bija saņēmuši ārstēšanos stacionāros līdz 2002. gadam. Ar šo statistiski nozīmīgo riska faktoru ir atdalāmi divi laika periodi: līdz 2002. gada beigām, kad tika pabeigta infekcijas kontroles plāna praktiska ieviešana stacionāros un sākot no 2003. gada, kad stingri ievērojot tuberkulozes infekcijas kontroles principus, tika ievērojami samazināta nozokomiālā tuberkulozes transmisija un ārstēšanās stacionāros tika novērota tikai 28% gadījumu.

Tuberkulozes, tai skaitā MR TB nozokomiālās izplatības ierobežošanu apstiprina arī mūsu prospektīvais molekulārās epidemioloģijas pētījums Rīgas pilsētas un rajona

iedzīvotājiem, kurā netika apstiprināta neviena nozokomiāla epidemioloģiskā saite starp MR TB gadījumiem. Uz iespējamu nozokomiālu transmisiju bija aizdomīgi 2 pāru gadījumi – viens ar zāļu rezistentu, otrs ar MR TB, kuri kā vienu no ārstēšanās vietām pēdējo 5 gadu laikā minēja vienu no slimnīcām, kura atrodas Rīgas pilsētā, bet neprecizējot nodaļu un atrašanās laiku. Apstiprinātas epidemioloģiskās saites, galvenokārt starp zāļu jutīgas TB gadījumiem tika pierādītas tikai 16% mājsaimniecības un sadzīves kontaktu, tai skaitā bezpajumtnieku patversmēs. Arī Ņujorkā, ASV 90-os gados tika aprakstīta TB transmisijas bezpajumtnieku patversmē, kad tika ieteikta šīs riska populācijas aktīva izmeklēšana uz TB infekciju un slimību, infekcijas gadījumā preventīvā terapija [168].

20. KOPEJAIS SLĒDZIENS

1. Laika posmā no 1995. līdz 2001. gadam starp zāļu jutīgiem TB gadījumiem grupēšanās bija mazāk izteikta (33,6%) nekā starp MR TB gadījumiem (74,0%), bet pēdējiem vienā trešdaļā gadījumu tā bija nozokomiāla.
2. Laika posmā no 2007. līdz 2010. gadam vērojama MR TB gadījumu grupēšanās samazināšanās līdz 57,0%, kas pēc infekcijas kontroles pasākumu ieviešanas liecina par nesen notikušas MR TB transmisijas apjoma mazināšanos.
3. Ar nesenu MR *MT* transmisijas risku saistītie faktori ir: *MT Beijing* un LAM9 saimes genotipi un ilgstoša iepriekšējo TB gadījumu ārstēšana stacionāros.
4. Infekcijas kontroles ieviešana mazināja arī atkārtoto TB gadījumu skaitu: MR *MT* reinfekcijas gadījumu iepriekšējā epizode tikai 28% tika diagnosticēta pēc 2002. gada.
5. Prospektīvajā molekulārās TB epidemioloģijas pētījumā Rīgas pilsētā un Rīgas rajonā laika posmā no 2007. līdz 2010. gadam, visbiežāk tika apstiprināta zāļu jutīgas TB transmisija starp mājsaimniecības un sadzīves kontaktiem, t.sk. bezpajumtnieku patversmēs. Šajā laika periodā mēs neapstiprinājām nevienu MR TB nozokomiālās transmisijas gadījumu.
6. Lai samazinātu TB nozokomiālas transmisijas risku: TB stacionāros stingri jāievēro infekcijas kontroles pasākumi un jāveicina TB ārstēšana ambulatori.
7. *MT* laboratorijas krusteniska kontaminācija un ar bronhoskopiju saistīta materiāla kontaminācija tika novērota 2,8% gadījumu

Īsumā: Tuberkulozes infekcijas kontroles pasākumu rezultātā Latvijā ir mainījusies TB, tai skaitā arī MR TB epidemioloģija. Ja līdz 2002. gadam MR TB epidēmijas galvenais riska faktors bija nozokomiāla MR *MT* transmisija, īpaši konstatējot MR starp iepriekš ārstētiem gadījumiem, tad pēc 2002. gada MR TB gadījumu nesena transmisija ir mazinājusies, netiek konstatēta arī tās nozokomiāla izplatība un kā zāļu jutīgas TB riska faktori iezīmējas mājsaimniecības un sadzīves kontakti, tai skaitā bezpajumtnieku patversmēs.

21. PRAKTISKAS REKOMENDĀCIJAS

1. Nepieciešama ātra infekciozo un zāļu rezistentu TB gadījumu diagnostika no klīniskā materiāla jau ambulatorajā izmeklēšanas posmā.
2. Ja vien iespējams, veikt izolāciju dzīvesvietā, tur nodrošinot uzraugāmu ambulatoru TB ārstēšanos.
3. Izolējot un ārstējot TB pacientus stacionārā, stingri ievērot visu 3 līmeņu infekcijas kontroles pasākumus.
4. Pēc iespējas ātrāk TB slimniekus izrakstīt ambulatorai uzraugāmai ārstēšanai, nodrošinot pacientu piesaisti ar iespējām un stimuliem un pacientu izglītošanu.
5. Lai varētu izvērtēt dažādu Latvijā cirkulējošo *MT* genotipu, īpaši to, kuri fenotipiski ir MR un XR *MT*, izplatības ātrumu un apstākļus, būtu jāveic to sistēmiska uzskaitē un analīze.

22. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Treatment of tuberculosis: guidelines 4th edition, 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.420).
2. Global tuberculosis control: WHO report 2010, WHO/HTM/TB/2010.7.
3. Zalesky R, Leimans J, Pavlovskā I. The epidemiology of tuberculosis in Latvia. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52:142-146.
4. www.who.int/tb/publications/tbresolution_wha44_8_1991.pdf.
5. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO 2010:31-32.
6. Anti-tuberculosis drug resistance in the World Report No.3. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
7. Valsts Tuberkulozes reģistrs.
8. Lasersen KL, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J TB Lung Dis* 2005; 9(6):649-645.
9. Nathanson E, Lambrechts - van Weezenbeek C, Rich MI, Gupata R, Bayona J, Blondal K. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9):1389-1397.
10. Riekstina V, Torp L, Leimane V. Факторы риска ранних рецидивов туберкулёза в Латвии. *Проблемы туберкулёза и болезней легких* 2005; 1:43-47.
11. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD, Otten J, Breiden A, Crawford JT, Pitchenik AE, Woodley C, Cauthen G, Jarvis WR. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV infected patients. *JAMA* 1992; 268(10):1280-1286.
12. Shafer RW, Singh SP, Larkin C, Small PM. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in an immunocompetent patient. *Tuber and Lung Dis* 1995; 76:575-577.
13. Van Embden JD, van Gorkom T, Kremer K, Jansen R, van Der Zeijst BA, Schouls LM. Genetic variation and evolutionary origin of the direct repeat locus of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria. *J Bacteriol* 2000; 182(9):2393-2401.

14. Filliol I, Sola C, Rastogy N. Detection of a previously unamplified spacer within the DR locus of *Mycobacterium tuberculosis*: epidemiological implications. J Clin Microbiol 2000; 38(3):1231-1234.
15. Brudey K, Driscoll JR, Rigouts L, Prodinger WM, Gori A. et al. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. BMC Microbiol 2006; 6:23.
16. Jagielski T, Augustinowics-Kopec E, Zozio T, Rastogy N, Zwolska Z. Spoligotype-based comparative population structure analysis of multidrug-resistant and isoniazid-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* complex clinical isolates in Poland. J Clin Microbiol 2010; 48(11):3899-3909.
17. Rosales S, Pineda-Garcia L, Ghebremichael S, Rastogy N, Hoffner SV. Molecular diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients with tuberculosis in Honduras. BMC Microbiol 2010; 10:208.
18. Barnes PF, Cave MD. Molecular epidemiology of tuberculosis. N Engl J Med 2003; 349:1149-1156.
19. Van Soolingen D, Hermans PW, deHaas PEW, Sol DR, van Embden JD. Occurrence and stability of insertion sequence-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis. J Clin Microbiol 1991; 29:2578-2586.
20. Van Embden JD, Cave MD, Crawford JT. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. J Clin Microbiol 1993; 31:406-409.
21. Supply P, Allix C, Lesjean S, Cardoso-Oelemann M, Rusch-Gerdes S et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 2006; 44:4498-4510.
22. Niemann S, Rusch-Gerdes S, Richter E, Thielen H, Heykes-Uden H, Diel R. Stability of IS6110 Restriction Fragment Length Polymorphism Patterns of *Mycobacterium tuberculosis* Strains in Actual Chains of Transmission. J Clin Microbiol 2000; 38(7):2563-2567.
23. De Boer AS, Borgdorff MW, de Haas PEW, Nagelkerke NJD, van Embden JDA, van Soolingen D. Analysis of rate of change of IS6110 RFLP patterns of *Mycobacterium tuberculosis* based on serial patient isolates. J Infect Dis 1999; 180:1238-1244.

24. Warren R, Richardson M, Sampson S, Hauman JH, Beyers N, Donald PR, Helden PD. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* with additional markers enhances accuracy in epidemiological studies. J Clin Microbiol 1996; 34(9):2219-2224.
25. Lillebaek T, Dirksen A, Vynnycky E, Baess I, Thomsen VQ, Andersen AB. Stability of DNA patterns and evidence of *Mycobacterium tuberculosis* reactivation occurring decades after the initial infection. J Infect Dis 2003; 188(7):1032-1039.
26. Van Deutecom H, Hoijing SP, de Haas PEW, Langendam MW, Horsman A, van Soolingen D, Coutinho RA. Clustered tuberculosis cases. Do they represent recent transmission and can they be detected earlier? Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:806-810.
27. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, Schecter GF, Daley L, Schoolnik GK. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco - a population - based study using conventional and molecular methods. N Engl J Med 1994; 330(24):1703-1709.
28. Behr MA, Hopewell PC, Paz EA, Kawamura LM, Schecter GF, Small P. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:465-469.
29. Malakmadze N, Gonzalez IM, Oemig T, Isiadiso I, Rembert D, McCauley MM, Wand P, Diem L, Cowan L, Palumbo BJ, Fraser M, Ijaz K. Unsuspected recent transmission of tuberculosis among high-risk groups: implication of Universal tuberculosis genotyping in its detection. Clin Infect Dis 2005; 40:366-373.
30. Ijaz K, Yang Z, Matthews S, Bates JH, Cave D. *Mycobacterium tuberculosis* transmission between cluster members with similar fingerprint patterns. Emerg Infect Dis 2002; 8(11):1257-1259.
31. McNabb SJN, Kammerer JS, Hickey AC, Braden CR, Shang N, Rosenblum LS, Navin TR. Added epidemiologic value to tuberculosis prevention and control of the investigation of clustered genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* isolates. Am J of Epidemiol 2004; 160(6):589-597.
32. Kiers A, Drost AP, van Soolingen D, Veen J. Use of DNA fingerprinting in international source case finding during a large outbreak of tuberculosis in The Netherlands. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1(3):239-245.

33. Farnia P, Masjedi MR, Nasiri B, Mirsaedi M, Sorooch S, Kazeampour M, Velayati AA. Instability of *IS6110* patterns in multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Epidemiol Infect* 2007; 135(2):346-352.
34. Guernier V, Sola C, Brudey K, Guegan J-F, Rastogi N. Use of cluster-graphs from spoligotyping data to study genotype similarities and a comparison of three indices to quantify recent tuberculosis transmission among culture positive cases in French Guiana during a eight year period. *BMC Infect Dis* 2008; 8:46.
35. Glynn JR, Crampin AC, Yates MD, Traore H et al. The importance of recent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in area with high *HIV* prevalence: a long-term molecular epidemiological study in Northern Malawi. *J of Infect Dis* 2005; 192(3):480-488.
36. Dou HY, Tseng FC, Lin CW, Chang JR et al. Molecular epidemiology and evolutionary genetics of *Mycobacterium tuberculosis* in Taipei. *BMC Infect Dis* 2008; 8:170.
37. Asiimwe BB, Joloba ML, Ghebremichael S, Koivula T et al. DNA restriction fragment polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from *HIV*-seropositive and *HIV*-seronegative patients in Kampala, Uganda. *BMC Infect Dis* 2009; 9:12.
38. Blackwood KS, Al-Azem A, Elliott LJ, Hershfield ES, Kabani AM. Conventional and molecular epidemiology of tuberculosis in Manitoba. *BMC Infect Dis* 2003; 3:18.
39. Cattamanichi A, Hopewell PC, Gonzalez LC, Osmond DH, Kawamura LM, Daley CL, Jasmer RM. A 13-year molecular epidemiological analysis of tuberculosis in San Francisco. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(3):297-304.
40. Farnia P, Mohammadi F, Masjedi MR, Varnerot A, Zarifi AZ, Tabatabaee J, Douraghei M, Ghazissaeedi K, Mansorri D, Bahadori M, Vincent V, Gutierrez C, Velayati AA. Evaluation of tuberculosis transmission in Tehran: using RFLP and spoligotyping methods. *Journal of Infection* 2004; 49(2) 94-101.
41. Inigo Martinez J, Sanchez FC, Arnaez AA, Alonso Sanz M, Mataix EP, Herreros FJ, Martinez MTM, Garcia MG, Noriega AR. Recent transmission of tuberculosis in Madrid (Spain): usefulness of molecular techniques. *Medicina Clinica* 2000; 115:241-245.
42. Kempf MC, Dunlap NE, Lok KH, Benjamin WH, Keenan NB, Kimerling ME. Long-term molecular analysis of tuberculosis strains in Alabama, a state

- characterized by a largely indigenous, low-risk population. *J Clin Microbiol* 2005; 43:870-878.
43. Cronin WA, Golub JE, Lathan MJ, Mukasa LM, Hooper N, Mulcahy JHR, Benjamin WH, Magder LS, Strickland GT, Bishai WR. Molecular epidemiology of tuberculosis in a low- to moderate-incidence country. Are contact investigations enough? *Emerg Infect Dis* 2002; 8(11):1271-1279.
 44. De Moura Valim AR, Possuelo LG, Cafrune PI, Borges M, Ribeiro MO, Rossetti MLR, Zaha A. Evaluation and genotyping of multidrug-resistant cases of tuberculosis in Southern Brazil. *Microb Drug Res* 2006; 12(3):186-191.
 45. Love J, Sonnenberg P, Glynn JR, Gibson A, Gopaul K, Fang Z, Le Brun F, Pitman R, Hayward AC, Innes J, Van den Bosch C, Delpech, Drobniewski F, Watson JM. Molecular epidemiology of tuberculosis in England, 1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(2):201-207.
 46. Ohkado A, Nagamine M, Murase Y, Uchimura K, Kaguraoka S, Tatsumi Y, Yamada N, Ohmori M, Maeda S, Maeda H, Kato S, Mori T, Ishikawa U. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in an urban area in Japan, 2002-2006. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:548-554.
 47. Heldal E, Dahle UR, Sandven P, Caugant DA, Brattaas N, Waaler HT, Enarson DA, Tverdal A, Kongerud J. Risk factors for recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2003; 22:637-642.
 48. Frieden TR, Woodley CL, Crawford JT, Lew D, Dooley SM. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tuber Lung Dis* 1995; 76:407-413.
 49. Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Okada M, Sakatani M. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* - comparison between multidrug-resistant strains and susceptible strains. *Kekkaku* 2007; 82(6):531-538.
 50. Elia-Pasquet S, Dabis F, Texier-Maugien J, Dessus-Babus S, Meynard J, Bouiges M, Portel L, Salamon M, Tessier JF, Courty G, Dupon M, Bebear C. Transmission of tuberculosis in Gironde: epidemiologic investigation by genomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000; 48:127-136.
 51. Weis SE, Pogoda JM, Yang Z, Cave MD, Wallace C, Kelley M, Barnes PF. Transmission Dynamics of Tuberculosis in Tarrant County, Texas. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:36-42.

52. Jimenez-Corona ME, Garcia-Garcia L, De Riemer K, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, Cano-Arellano B. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area. *Thorax*, published online 2006; doi:10.1136/th.2005.049452
<http://thorax.bmjournals.com/cgi/content/>.
53. De la Hoz KF, Inigo J, Fernandez-Martin JI, Arce A, Alonso-Sanz M, Gomez-Pintado P, Palenque E, Chaves F. The influence of *HIV* infection and imprisonment on dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* in a large Spanish city. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(8):696-702.
54. Borgdorff MW, Behr MA, Nagelkore NJD, Hopewell PC, Small PM. Transmission of tuberculosis in San Francisco and its association with immigration and ethnicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(4):287-294.
55. Borell S, Espanol M, Orcau A, Tudo G, March F, Cayla JA, Jansa JM, Alcaide F, Martin-Casabona N, Salvado M, Martinez JA, Vidal R, Sanchez F, Altet N, Rey E, Coll P, Gonzalez-Martin J. Tuberculosis transmission patterns among Spanish born and foreign born populations in the city of Barcelona. *Clin Microbiol Infect* 2009; 10.1111/j.1469-0691.
56. Inigo J, de Viedma DG, Arce A, Palenque E, Rodriguez NA, Rodriguez E, Serrano MJR, Andres S, Bouza E, Chaves F. Analysis of changes in recent tuberculosis transmission patterns after a sharp increase in immigration. *J Clin Microbiol* 2007; 45(1):63-69.
57. Martinez-Lirola M, Alonso-Rodriguez N, Sanchez ML, Herranz M, Andres S, Penafiel T, Rogado MC, Cabezas T, Martinez J, Lucerna MA, Rodriguez M, del Carmen Bonillo M, Bouza E, de Viedma DG. Advanced survey of tuberculosis transmission in a complex socioepidemiologic scenario with a high proportion of cases in immigrants. *Clin Infect Dis* 2008; 47:8-14.
58. Fok A, Numata Y, Schulzer M, FitzGerald MJ. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:480-492.
59. Nava-Aguilera E, Anderson N, Harris E, Mitchell S, Hamel C, Shea B, Lopez-Vidal Y, Villegas-Arrizon A, Morales-Perez A. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systemic review and meta-analysis *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(1):17-26.

60. Golub JE, Bur S, Cronin WA, Gange S, Baruck N, Comstock GW, Chaisson RE. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(1):24-30.
61. Pehme L, Rahu K, Rahu M, Altraja A. Factors related to health system delays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(3):275-281.
62. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, van Soolingen D. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1135-1142.
63. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, Small PM. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999; 353:444-449.
64. Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto D, Elwood RK, Black WA, FitzGerald JM. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax* 2004; 59:286-290.
65. Kammerer JS, Mc Nabb SJN, Becerra JE, Rosenblum L, Shang N, Iademarco MF, Navin TR. Tuberculosis transmission in nontraditional settings. A decision-tree approach. *American Journal of Preventive Medicine* 2005; 28(2):201-207.
66. Kenyon TA, Walway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during a long airplane flight. *N Engl J Med* 1996; 334:933-938.
67. Kornlyo-Duong K, Kim C, Cramer EH, Buff AM, Rodriguez-Howell D, Doyle J, Higashi J, Fruthaler CS, Robertson CL, Marienau KJ. Three air travel-related contact investigations associated with infectious tuberculosis, 2007-2008. *Travel Medicine and Infectious Disease Elsevier* 2009 doi:10.1016/j.tmaid.2009.08.001.
68. Abubakar I. Tuberculosis and air travel: a systematic review and analysis of policy. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:176-183.
69. Stout JE, Engemann JJ, Hamilton CD. Tuberculosis transmission from a patient with skin lesions and negative sputum smear. *N Eng J Med* 2004; 350:2527-2528.
70. Sterling TR, Pope DS, Bishai WR, Harrington S, Gershon RR, Chaisson RE. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a cadaver to an embalmer. *N Eng J Med* 2000; 342(4):246-248.

71. Graham JC, Kearns AM, Magee JG, El-Sheikh MFA, Hudson M, Manas D, Gould FK, Orr KE, Freeman R. Tuberculosis transmitted through transplantation. *J Infect* 2001; 251-254.
72. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61:158-163.
73. Wilson RW, Yang Z, Kelly M, Cave MD, Pogoda JM, Wallace RJ, Cegielski P, Dunbar DF, Bergmire-Sweat D, Elliot LB, Barnes PF. Evidence from molecular fingerprinting of limited spread of drug-resistant tuberculosis in Texas. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3255-3259.
74. Marttila HJ, Makinen J, Marjamaki M, Ruutu P, Soini H. Molecular genetics of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Finland, 1995-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:338-343.
75. Augustynowicz-Kopec E, Jagielski T, Kozinska M, Zabost A, Klatt M, Zwolska Z. Molecular analysis of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates collected in central Poland. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(6):605-607.
76. Nitta AT, Knowles LS, Kim J, Lehnkering EL, Borenstein LA, Davidson PT, Harvey SM, De Konig ML. Limited transmission of multidrug-resistant tuberculosis despite a high proportion of infectious cases in Los Angeles county, California. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:812-817.
77. Quitugua TN, Seaworth BJ, Weis SE, Taylor JP, Gillette JS, Rosas II, Jost KC, Magee DM, Cox R. Transmission of drug-resistant tuberculosis in Texas and Mexico. *J Clin Microbiol* 2002; 40(8):2716-2724.
78. Yang ZH, Rendon A, Flores A, Medina R, Ijaz K, Laca J, Eisenach KD, Bayes JH, Villarreal A, Cave MD. A clinic-based molecular epidemiologic study of tuberculosis in Monterrey, Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(4):313-320.
79. Gilpin CM, Simpson G, Vincent S, O'Brien TP, Knight TA, Globan M, Coulter C, Konstantinos A. Evidence of primary transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the Western Province of Papua New Guinea. *MJA* 2008; 188(3):148-152.
80. Farnia P, Masjedi MR, Varahram M, Mirsaeidi M, Mohammadi F, Ghanavi J, Vincent V, Bahadori M, Velayati AA. Prevalence of Haarlem and Beijing types of *Mycobacterium tuberculosis* strains in Iranian and Afghan MDR-TB patients. *J Infec* 2005; 12:020.

81. Heldal E, Docker H, Caugant DA, Tverdal A. Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, re-infection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment length polymorphism analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:300-307.
82. Jeffery TP, Lucina SMS. Prevalence and risk factors of drug-resistant tuberculosis along the Mexico-Texas border. *Am J Public Health* 2000; 90(2):271-273.
83. Zhao M, Li X, Xu P, Shen X, Gui X, Wang L, DeRiemer K, Mei J, Gao Q. Transmission of MDR and XDR tuberculosis in Shanghai, China. *PLoS ONE* 2009; 4(2): e4370.doi:10.1371.
84. Ruddy MC, Davies AP, Yates MD, Yates S, Balasegaram S, Drabu Y, Patel B, Lozewicz S, Sen S, Bahl M, James E, Lipman M, Duckworth G, Watson JM, Piper M, Drobniewski FA, Maguire H. Outbreak of isoniazid resistant tuberculosis in north London. *Thorax* 2004; 59:279-285.
85. Kan B, Berggren I, Ghebremichael S, Bennet R, Bruchfeld J, Chryssanthou E, Kallenius G, Petersson R, Petrini B, Romanus V, Sylvan S, Kalin M. Extensive transmission of an isoniasid-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in Sweden. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(2):199-204.
86. Kamerbreek J, Schouls L, Kolk A. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 1997; 35:907-914.
87. Kremer K, Glynn JR, Lillebaek T, Niemann S, Kurepina NE, Kreiswirth BN, Bifani PJ, van Soolingen D. Definition of the Beijing/W lineage of *Mycobacterium tuberculosis* on the basis of genetic markers. *J Clin Microbiol* 2004; 42(9):4040-4049.
88. Mokrousov I, Jiao WW, Sun GZ, Liu JW, Valcheva V, Li M, Narvskaya O, Shen AD. Evolution of drug resistance in different sublineages of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(8):2820-2823.
89. Riuz Garcia M, Rodriguez JC, Navarro JF, Samper S, Martin C, Royo G. Molecular epidemiology of tuberculosis in Elche, Spain: a 7-year study. *J Med Microbiol* 2002; 51:273-277.
90. Lillebaek T, Andersen AB, Dirksen A, Glynn JR, Kremer K. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(12):1553-1557.

91. Diel R, Schneider S, Meywald-Walter K, Ruf CM, Rusches-Gerdes S, Niemann S. Epidemiology of tuberculosis in Hamburg, Germany: long-term population-based analysis applying classical and molecular epidemiological techniques. *J Clin Microbiol* 2002; 40:532-539.
92. Borgdorff MW, de Haas P, Kremer K, van Soolingen D. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1310-1313.
93. Kruuner A, Hoffner SE, Sillastu H, Danilovits M, Levina K, Svenson SB, Ghebremicheael S, Koivula T, Kallenius G. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. *J Clin Microbiol* 2001; 39(9):3339-3345.
94. Narvskaya O, Mokrousov I, Limeschenko E. Molecular characterisation of mycobacterium tuberculosis strains from the northwest region of Russia. *EpiNorth* 2000,1:<http://www.epinorth.org/english/2000/2002c.html/>.
95. Tounougousova OS, Sandven P, Mariandyshev AO, Nizovtseva NI, Bjune G, Caugant DA. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel oblast, Russia. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1930-1937.
96. Tracevska T, Jansone I, Baumanis V, Marga O, Lillebaek T. Prevalence of Beijing genotype in Latvian multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(11):1097-1103.
97. Cox HE, Kubica T, Doshetov D, Kebede Y, Rusch-Gerdes S, Niemann S. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia. *Respir Res* 2005; 6:134 <http://respiratory-research.com/content/6/1/134>.
98. Sun YJ, Lee AS, Wong SY, Heersma H, Kremer K, van Soolingen D, Paton NI. Genotype and phenotype relationships and transmission analysis of drug-resistant tuberculosis in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(4):436-442.
99. Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Okada M, Sakatani M. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* - comparison between multidrug-resistant strains and susceptible strains. *Kekkaku* 2007; 82(6):531-538.
100. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodrigues JC, Garcia I, Cabrera P, Lafoz C, Samper S, Takiff H, Afonso O, Pavon JM, Torres MJ, van Soolingen D, Enarson DA, Martin C. Epidemiological evidence of the spread of a *Mycobacterium tuberculosis* strain of the Beijing genotype on Gran Canaria island. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1165-1170.

101. Pfyffer GE, Strassle A, van Gorkom T, Portaels F, Rigouts L, Mathieu C. Multidrug-resistant tuberculosis in prison inmates, Azerbaijan. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:855-861.
102. Anh DD, Borgdorff M, Van LN, Lan NTN, van Gorkom T, Kremer K. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype emerging in Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2000; 6:302-305.
103. De Jong BC, Hill PC, Aiken A, Awine T, Antonio M, Adetifa IM, Jackson-Sillah DJ, Fox A, Deriemer K, Gagneux S, Borgdorff MW, McAdam KP, Corrah T, Small PM, Adegbola RA. Progression to active tuberculosis, but not transmission, varies by *Mycobacterium tuberculosis* lineage in The Gambia. *J Infect Dis* 2008; 198(7):1037-1043.
104. Parwati I, van Crevel R, van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:103-111.
105. Sun YJ, Lim TK, Ong AK, Ho BC, Seah GT, Paton NI. Tuberculosis associated with *Mycobacterium tuberculosis* Beijing and non-Beijing genotypes: a clinical and immunological comparison. *BMC Infect Dis* 2006; 5(6):105.
106. Van Crevel R, Nelwan RHH, de Lenne W, Veeraragu Y, van der Zanden AG, Amin Z, van der Meer JWM, van Soolingen D. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains associated with febrile response to treatment. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(5):880-883.
107. Burman WJ, Bliven EE, Cowan L, Bozeman L, Nahid P, Diem L, Vernon A. Relapse associated with active disease caused by Beijing strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(7):1061-1067.
108. Lan NTN, Lien HTK, Tung Le B, Borgdorff MW, Kremer K, van Soolingen D. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and risk to treatment failure and relapse, Vietnam. *Emerg Infec Dis* 2003; 9(12):1-6.
109. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: A systematic review. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(8):843-849.
110. Tounghousova OS, Bjune G, Caugant DA. Epidemic of tuberculosis in the former Soviet Union: social and biological reasons. *Elsevier Tuberculosis* 2006; 86:1-10.

111. Van Soolingen D, Kremer K. Findingd and ongoing research in the molecular epidemiology of tuberculosis. *Kekkaku*, 2009; 84(2):83-89.
112. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, Khan A, Burman WJ. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1360-1366.
113. Heldal E, Docker H, Caugant DA, Tverdal A. Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, re-infection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment lenght polymorphism analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(4):300-307.
114. Tsuchiya T. Exogenous re-infection in tuberculosis. *Kekkaku* 2006; 81(2):79-91.
115. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Esposti AD, Marchetti G, Molteni C, Ferrario G, Codecasa L, Penati V, Matteelli A, Franzetti F. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39(6): 2213-2218.
116. Boer AS, Borgdorff MW, Vynnycky E, Sebek MM, van Soolingen D. Exogenous re-infection as a cause of recurrent tuberculosis in a low-incidence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(2):145-152.
117. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero I, Rodriguez JC, Afonso O, Martin C, Pavon JM, Torres J, Burgos M, Cabrera P, Small PM, Enarson DA. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:717-720.
118. Van Rie A, Warren R, Richardson M, Thomas C, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, Beyers N, van Helden PD. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341:1174-1177.
119. Verver S, Warren R M, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, Enarson DA, Behr MA, van Helden PD. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higer then rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1430-1435.
120. Sonnenberg P, Murrary J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Fausset P. *HIV-1* and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *The Lancet* 2001; 358:1687-1693.
121. Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(8):828-837.

122. Lambert ML, Hasker E, van Deun A, Roberfroig D, Boelaert M, van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *The Lancet Infect Dis* 2003; 3:282-287.
123. Bhanu NV, Banavalikar JN, Kapoor SK, Pradeep Seth. Suspected small-scale interpersonal transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in wards of an urban hospital in Delhi, India. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70(5):527-531.
124. Pillay M, Sturm AW. Nosocomial transmission of the F15/LAM4/KZN genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in patients on tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(2):223-230.
125. Kenyon TA, Ridzon R, Luskin-Hawk R, Schultz C, Paul WS, Valway SE, Onorato IM, Castro K. A. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med* 1997; 12(1):32-36.
126. Agerton T, Valway S, Gore B, Pozsik C, Plikaytis B, Woodley C, Onorato I. Transmission of a highly drug-resistant strain (strain W1) of *Mycobacterium tuberculosis*. Community outbreak and nosocomial transmission via contaminated bronchoscope. *JAMA* 1997; 278(13):1073-1077.
127. Cobo J, Asensio A, Moreno S, Navas E, Pintado V, Oliva J, Gomez-Mampaso E, Guerrero A. Risk factors for nosocomial transmission of multi-drug-resistant tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* among HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001; 5:413-418.
128. Wells WF. On air-borne infection II: droplets and droplet nuclei. *Am J Hyg* 1934; 20:611-618.
129. Wells WF, Lurie MB. Experimental airborne disease:quantitative natural respiratory contagion of tuberculosis. *Am J Hyg* 1941; 34:21-40.
130. Wells WF, Ratcliffe HL, Crumb C. On the mechanics of droplet nuclei infection II: quantitative experimental air-borne tuberculosis in rabbits. *Am J Hyg* 1948; 47:11-28.
131. Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock W, Storey PB, Sultan LU, Riley MC, Wells WF. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis: a two year study of contagion in a tuberculosis ward. *Am J Hyg* 1959; 70:185-196.
132. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Sipuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward – ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:511-525.

133. Escombe AR, Oeser C, Gilman RH, Navincopa M, Ticona E, Martinez C, Caviedes L, Sheen P, Gonzalez A, Noakes C, Moore DAJ, Friedland JS, Evans CA. The detection of airborne transmission of tuberculosis from HIV-infected patients, using an in vivo air sampling model. Clin Infect Dis 2007; 44:139-1357.
134. Mastorides SM, Oehler RL, Greene JN, Sinnott JT, Kranik M, Sandin RL. The detection of airborne *Mycobacterium tuberculosis* using micropore membrane air sampling and polymerase chain reaction. Chest 1999; 115(1):19-25.
135. Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE, Orme IM, Cave DM, Heifets LB. Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*. A new method to study infectiousness. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:604-909.
136. Beggs CB. The airborne transmission of infection in hospital buildings: fact or fiction? Indoor and Built Environment 2003; 1(2):9-18.
137. French AL, Welbel SF, Dietrich SE, Mosher LB, Breall PS, Paul WS, Kocka FE, Weinstein RA. Use of DNA fingerprinting to assess tuberculosis infection control. Ann Int Med 1998; 129(11):856-861.
138. Dooley SW, Castro KG, Hutton MD, Mullan RJ, Polder JA, Snider DE. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. CDC MMWR 1990; 39(RR-17):1-29.
139. WHO guidelines for prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings, 1999 with addendum tuberculosis infection control in the era of expanding HIV care and treatment (CDC, WHO, The Union).
140. New guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in healthcare settings, CDC 2005.
141. Policy of TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households, WHO 2009.
142. Chen-Yuan C, Enarson DA, Fujiwara PI, Deun AV, Jen-Jyh L. Strategies of extensively drug-resistant TB risk management for health workers and other care givers. Expert Rev Resp Med, 2008; 2(1):47-54.
143. McGowan JE. Nosocomial tuberculosis: new progress in control and prevention. Clin Infect Dis 1995; 21:489-505.
144. Nardell E, Dharmadhikari A. Turning off the spigot: reducing drug-resistant tuberculosis transmission in resource-limited settings. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14(10):1233-1243.

145. Blumberg HM, Watkins DL, Berschling JD, Antle A, Moore P, White N, Hunter M, Green B, Ray SM, McGowan JE. Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. *Ann Int Med* 1995; 122(9):658-663.
146. Manangan LP, Bennett CL, Tablan N, Simonds DN, Pugliese G, Collazo E, Jarvis WR. Nosocomial tuberculosis prevention measures among two groups of US hospitals, 1992 to 1996. *Chest* 2000; 117:380-384.
147. Escombe AR, Huaroto L, Ticona E, Burgos M, Sanchez, Carrasco L, Farfan E, Flores F, Moore DAJ. Tuberculosis transmission risk and infection control in a hospital emergency department in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(9):1120-1126.
148. Xue He G, van den Hof S, van der Werf M, Wang GJ, Ma SW, Zhao DY, Hu YL, Yu SC, Borgdorff MW. Infection control and the burden of tuberculosis infection and disease in health care workers in China: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2010, 10:313.
149. Rao KG, Aggarwal AN, Behera D. Tuberculosis among physicians in training. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:1392-1394.
150. Gopinath KG, Siddique S, Kirubakaran H, Shanmugam A, Mathai E, Chandy GM. Tuberculosis among health care workers in a tertiary care hospital in South India. *J Hosp Infect* 2004; 57:339-342.
151. Van Soolingen D, Haas PEW, Hermans PWM, van Embden JHDA. RFLP analysis of mycobacteria. Manual for fingerprinting of *M.tuberculosis* strains. National Institute of Public Health and Environment Protection, Bilthoven, The Netherlands, 1995; 63.
152. Kremer K, Bunschoten A, Schouls L, van Soolingen D, van Embden J. „Spoligotyping” a PCR-based method to simultaneously detect and type *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria. National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands, Version Nov 2002.
153. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update, 2008. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
154. MK noteikumi Nr.494 “Noteikumi par darbiem, kas saistīti ar iespējamu risku citu cilvēku veselībai un kuros nodarbinātās personas tiek pakļautas obligātajām veselības pārbaudēm” 27.11.2001.

155. Van Rie A, Victor TC, Richardson M, Jonson R, van der Spuy GD, Murrau EJ, Beyers N, van Pittius NCG, van Helden PD, Warren RM. Reinfection and mixed infection cause changing *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:636-642.
156. Shamputa IC, Jugheli L, Sadradze N, Willery E, Portaels F, Supply P, Rigouts L. Mixed infection and clonal representativeness from a single sputum sample in tuberculosis patient from penitentiary hospital in Georgia. *Resp Res*, 2006; 7:99.
157. Warren RM, Victor TC, Streicher EM, Richardson M, Beyers N, van Pittius NCG, van Helden PD. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:610-614.
158. Rinder H, Mieskes KT, Loscher T. Heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(4):339-345.
159. Yeh RW, Hopewell PC, Daley CL. Simultaneous infection with two strains of *Mycobacterium tuberculosis* identified by restriction fragment length polymorphism analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(6):537-539.
160. Boer A.S., Blommerde B., de Hass P.E.W., et al. False-positive *Mycobacterium tuberculosis* cultures in 44 laboratories in The Netherlands (1993 to 2000): incidence, risk factors and consequences. *J Clin Microbiol* 2002; Nov: 4004-4009.
161. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, Kop J, Owens MR, Rodgers R, Banada P, Safi H, Blakemore R, Lan NTN, Jones-Lopez JC, Levi M, Burady M, Ayaka I, Mugerva RD, McMillian B, Winn-Deen E, Christel L, Dailey P, Perkins MD, Persing DH, Alland D. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin-resistance using on-demand, near patient technology. *J Clin Microbiol* 2009; doi:10.1128/JCM.01463-09.
162. Albert H, Trollip A, Seaman T, Mole RJ. Simple, phage-based (*FastPlaque*) technology to determine rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis* directly from sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(9):1114-1119.
163. Wilson S. Evaluation of a new rapid bacteriophage-based method for the drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Med* 1997; 3(4):465-468.
164. Tracevska T, Jansone I, Broka L, Marga O, Baumanis V. Mutations in the *rpoB* and *katG* genes leading to drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Latvia. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3789-3792.

165. Mokrousov I, Otten T, Vyshnevskiy B, Narvskaya O. Allele-specific rpoB PCR assays for detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(7):2231-2235.
166. Mokrousov I, Bhanu NV, Suffys PN, Kadival GV, Yap SF, Cho SN, Jordan AM, Narvskaya O, Singh UB, Gomes HM, Lee H, Kulkarni SP, Lim KC, Khan BK, van Soolingen D, Victor TC, Schouls LM. Multicenter evaluation of reverse line blot assay for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *J Microbiol Methods* 2004; 57(3):323-335.
167. Chaves F, Alonso-Sanz M, Rebollo MJ, Tercero JC, Jimenez MS, Noriega AR. *rpoB* mutations as an epidemiologic marker in rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(8):765-770.
168. Curtis AB, Ridzon R, Novick LF, Driscoll J, Blair D, Oxtoby M, McGarry M, Hiscox B, Faulkner C, Taber H, Valway S, Onorato IM. Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission patterns in a homeless shelter outbreak. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(4):308-313.
169. <http://www.labome.org/expert/latvia/nodieva/a-nodieva-1488248.html>

23. PROMOCIJAS DARBA APROBĀCIJA

1. Stenda referāts „Iegūtās multirezistentās tuberkulozes attīstības riska faktori” RSU Medicīnas nozares zinātniskajā konferencē 2003. gada martā, Rīgā, Latvijā.
2. Mutisks referāts „Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* and analysis of multidrug-resistance determining mutations in Latvia” Eiropas Mikobakterioloģijas Savienības 24. ikgadējā kongresā 2003. gada jūnijā-jūlijā Tartu, Igaunijā.
3. Stenda referāts „Cooperation of specialized and PHC services for TB control in Riga, Latvia” IUATLD 3.Eiropas reģiona kongresā 2004. gada jūnijā, Maskavā, Krievijā.
4. Mutisks referāts „Recent transmission of drug resistant *M.tuberculosis* in Latvia” Eiropas Respiratorās Savienības 15. ikgadējā kongresā 2005. gada septembrī Kopenhāgenā, Dānijā.
5. Mutisks referāts „Multizāļu rezistentas tuberkulozes nozokomiāla transmisija” RSU Medicīnas nozares zinātniskajā konferencē 2006. gada martā, Rīgā, Latvijā.
6. Mutisks referāts „Tuberkulozes infekcijas avota verifikācija bērniem” RSU Medicīnas nozares zinātniskajā konferencē 2007. gada martā, Rīgā, Latvijā.
7. Stenda referāts „Molecular genotyping as a tool for determination of tuberculosis relapses and transmission” Eiropas Mikobakterioloģijas Savienības 28. ikgadējā kongresā 2007. gada jūlijā Atēnās, Grieķijā.
8. Stenda referāts „Molecular analysis of drug resistance determining mutations in X-DR *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Latvia” Eiropas Mikobakterioloģijas Savienības 28. ikgadējā kongresā 2007. gada jūlijā Atēnās, Grieķijā.
9. Stenda referāts „Tuberculosis relapses – reactivation or reinfection?” IUATLD 4. Eiropas reģiona kongresā 2007. gada jūnijā Rīgā, Latvijā.
10. Stenda referāts „Tuberculosis transmission to child in household and social contacts” IUATLD 4. Eiropas reģiona kongresā 2007. gada jūnijā Rīgā, Latvijā.
11. Stenda referāts „Polymerase chain reaction (PCR) based genotyping and drug resistance studies of *Mycobacterium tuberculosis* using primary clinical

- material” Eiropas Mikobakterioloģijas Savienības 29. ikgadējā kongresā 2008. gada jūlijā Plovdivā, Bulgārijā.
12. Stenda diskusija „Risk of reinfection with different *M.tuberculosis* strains among retreatment cases in Latvia” IUATLD 39. Plaušu Veselības Pasaules Konferencē 2008. gada oktobrī, Parīzē, Francijā.
 13. Stenda referāts „Molecular genetics in the tuberculosis clinic as a useful tool for epidemiological analysis and monitoring of multidrug resistant tuberculosis” Infekcijas slimību ģenētikas un genomikas konference 2009. gada martā Singapurā.
 14. Stenda referāts „Evaluation of tuberculosis transmission to child in household and social contacts by molecular genotyping of *M.tuberculosis* isolates” 8. Ziemeļvalstu un Baltijas valstu Infekcijas slimību kongress 2009. gada septembrī St.Pēterburgā, Krievijā.
 15. Stenda referāts „Atkārtotu tuberkulozes gadījumu riska faktori Latvijā” RSU Medicīnas nozares zinātniskajā konferencē 2009. gada aprīlī, Rīgā, Latvijā.
 16. Stenda referāts „Molecular analysis of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to aminoglycosides” Eiropas Mikobakterioloģijas Savienības 31. ikgadējā kongresā 2010. gada jūlijā Bledā, Slovēnijā.
 17. Mutisks referāts „Epidemiological links and laboratory contamination among clustered TB cases in Riga city and district” Eiropas Respiratorās Savienības 20. ikgadējā kongresā 2010. gada septembrī Barselonā, Spānijā.
 18. Mutisks referāts „Значение инфекционного контроля на сокращение МЛТУ туберкулёза в стационарах” Viskrievijas zinātniski praktiskajā konferencē ar starptautisku dalību „Medicīniskās palīdzības pilnveidošana tuberkulozes slimniekiem” 2010. gada oktobrī St.Pēterburgā, Krievijā.
 19. Stenda referāts “Who are at risk for tuberculosis recurrence?” Eiropas Respiratorās Savienības 21. ikgadējā kongresā, 2011.gada 24.-28.septembrī, Amsterdamā, Nīderlandē.
 20. Stenda referāts “Izolācijas pārtraukšana pirmreizējiem infekcioziem tuberkulozes slimniekiem” Apvienotajā pasaules latviešu zinātnieku 3. kongresā un letonikas 4. kongresā, 2011. gada 24.-27. oktobrī, Rīgā, Latvijā.
 21. Stenda referāts „Infekcijas kontroles pasākumi multizāļu rezistentas tuberkulozes izplatības samazināšanai stacionāros” Apvienotajā pasaules

- latviešu zinātnieku 3. kongresā un letonikas 4. kongresā, 2011. gada 24.-27. oktobrī, Rīgā, Latvijā.
22. Stenda referāts „Neskaidras *M.tuberculosis* atradnes interpretācija bērniem, izmantojot *IS 6110 RFLP* analīzi” Apvienotajā pasaules latviešu zinātnieku 3. kongresā un letonikas 4. kongresā, 2011. gada 24.-27. oktobrī, Rīgā, Latvijā.
23. Ar publikāciju „Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*”. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(4):427-433 no 2011. g. jūnija esmu iekļauta Labome. Org. zinātnes ekspertu sarakstā [169].

24. PUBLIKĀCIJAS

24.1. Raksti

1. Baumanis V, Jansone I, Broka L, Nodieva A, Bratkovskis M, Tračevska T. Evaluation of the insertion-sequence-16110-based polymerase chain reaction for detection of pathogenetic mycobacteria. *Acta Universitatis Latviensis* 2003; 66:17-24.
2. Nodieva A, Ešenvalde G, Krējere Z. Iegūtās multirezistentās tuberkulozes attīstības riska faktori. *RSU Zinātniskie raksti* 2003; 52-56.
3. Tracevska T, Jansone I, Baumanis V, Nodieva A, Marga O, Skenders G. Spectrum of *pncA* Mutations in Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates Obtained in Latvia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48(8):3209-3210; PMID 15273154.
4. Tracevska T, Jansone I, Nodieva A, Marga O, Skenders G, Baumanis V. Characterisation of *rpsL*, *rrs* and *embB* mutations associated with streptomycin and ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Elsevier, Research in Microbiology* 2004; 155:830-834. PMID 15567277.
5. Nodieva A, Jansone I, Broka L, Pole I, Skenders G, Baumanis V. Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(4):427-433; PMID 20202300.
6. Nodieva A, Krējere I, Šķenders Ģ, Jansone I, Baušķenieks M, Pole I, Broka L, Baumanis V, Leimane V. Atkārtoti tuberkulozes gadījumi Latvijā: *M.tuberculosis* reinfekcija vai reaktivācija? *RSU Zinātniskie raksti* 2010; 116-124.

24.2. Tēzes

1. Nodieva A, Ešenvalde G, Krējere Z. Iegūtās multirezistentās tuberkulozes attīstības riska faktori. *RSU zinātniskās konferences tēzes* 2003: 35.
2. Baumanis V, Tracevska T, Jansone I, Puzuka A, Skipars V, Chapligina V, Broka L, Nodieva A, Skenders G, Marga O. Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* and analysis of multidrug-resistance determining mutations in Latvia. Abstract book of the 24 th annual congress of the European Society of Mycobacteriology 2003.

3. Lepse I, Nodieva A, Esenvalde G, Kotello R, Berga E. Cooperation of specialized and PHC services for TB control in Riga, Latvia. Abstract book of the International Union against Tuberculosis and Lung Diseases 3-rd Congress of European Region 2004:16.
4. Baumanis V, Nodieva A, Jansone I, Tracevska T, Aselbor V, Riekstina V, Skenders G. Multidrug resistance associates with molecular types among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from HIV/AIDS patients in Latvia. Abstract book of the 35th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 2004: S72.
5. Nodieva A, Jansone I, Broka L, Baumanis V, Skenders G..Molecular typing of multidrug resistant *M. tuberculosis* isolates and their recent transmission. Abstract book of the International Conference on Multidrug Resistant Tuberculosis in the Baltic States 2004:16-17.
6. Nodieva A, Aselbor V, Aldins P, Buike I. Tuberculosis and HIV dual disease risk factors and indicators. Abstract book of the International Conference on Multidrug Resistant Tuberculosis in the Baltic States 2004: 44-45.
7. Nodieva A, Jansone I, Skenders G, Broka L, Aselbor V, Tracevska T, Baumanis V. Molecular epidemiology of HIV associated tuberculosis in Latvia Abstract book of the 26 annual Congress of the European Society of Mycobacteriology 2005:85.
8. Nodieva A, Jansone I, Broka L, Skenders G, Tracevska T, Baumanis V. Recent transmission of drug resistant *M.tuberculosis* in Latvia. Abstract book of 15th ERS Annual Congress 2005:701s.
9. Nodieva A, Jansone I, Broka L, Šķenders Ģ, Baumanis V. Multizāļu rezistentas tuberkulozes nozokomiāla transmisija. RSU zinātniskās konferences tēzes 2006:148.
10. Nodieva A, Ozere I, Šķenders Ģ, Jansone I, Broka L, Baušķenieks M, Baumanis V. Tuberkulozes infekcijas avota verifikācija bērniem. RSU zinātniskās konferences tēzes 2007:170.
11. Nodieva A, Ozere I, Šķenders Ģ, Jansone I, Broka L, Baušķenieks M, Baumanis V. Tuberculosis transmission to child in household and social contacts. 4th Congress of the IUTLD Europe region. Riga. Latvia, Abstracts 2007:14.
12. Nodieva A, Jansone I, Skenders G, Bauskenieks M, Baumanis V. Moleculr genotyping as a tool for determination tuberculosis relapses and transmission. 28th Annual congress of the European society of mycobacteriology, abstracts 2007:37.

13. Nodieva A, Krejere I, Skenders G, Jansone I, Broka L, Baumanis V. TB relapses – reinfection or reactivation? 4th Congress of the IUTLD Europe region, abstracts 2007:14.
14. Skenders G, Nodieva A, Jansone I, Leimane V, Baumanis V. Molecular analysis of drug resistance determining mutations in X-DR *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Latvia. 28th Annual congress of the European society of mycobacteriology, abstracts 2007:22.
15. Nodieva A, Skenders G, Jansone I, Bauskenieks M, Broka L, Krejere I, Baumanis V, Leimane V. Risk of reinfection with different *M.Tuberculosis* strains for retreatment cases in Latvia. Int J Tuberc Lung Dis abstract book 2008; 12.
16. Skenders G, Nodieva A, Jansone I, Grunskis A, Gaile I, Pole I, Broka L, Prokopoviča I, Baumanis V. Polymerase chain reaction (PCR) based genotyping and drug resistance studies of *Mycobacterium tuberculosis* using primary clinical material 29th annual congress of European Society of Mycobacteriology abstract book 2008:124-125.
17. Nodieva A, Šķenders G, Jansone I, Pole I, Broka L, Baumanis V, Leimane V. Atkārtotu tuberkulozes gadījumu riska faktori Latvijā. RSU zinātniskās konferences tēzes 2009:123.
18. Baumanis V, Nodieva A, Ozere I, Skenders G, Jansone I, Pole I. Evaluation of tuberculosis transmission to child in household and social contacts by molecular genotyping of *M.tuberculosis* isolates. VIII Nordic-Baltic congress of infectious diseases 2009:15.
19. Baumanis V, Nodieva A, Jansone I, Skenders G, Steinbrekera B, Grunskis A, Gaile I. Molecular genetics in the tuberculosis clinic as a useful tool for epidemiological analysis and monitoring of multi drug resistant tuberculosis. Genetics and genomics of infectious diseases nature conference 2009:1.
20. Bauskenieks M, Skenders G, Jansone I, Nodieva A, Broka L, Pole I, Ozere I, Baumanis V. Molecular analysis of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to aminoglycosides 31 Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology abstract book 2010:47.
21. Nodieva A, Pole I, Cesniece L, Riekstina V, Kosevacka A, Konosenoka Ž, Toma A, Skripconoka V, Skenders G, Zvigure V, Lipska A, Bruse I, Deklava R, Gravite I, Leskevica I, Moonan P, Ijaz K, Leimane V, Holtz T. Epidemiological links and

- laboratory contamination among clustered TB cases in Riga City and district. 20 ERS Annual congress ERJ 2010;36:54.
22. Nodieva A, Skenders G, Jansone I, Bauskenieks M, Pole I, Broka L, Morozova I, Baumanis V, Leimane V “Who are at risk for tuberculosis recurrence?” 21 ERS Annual congress, Amsterdam, The Netherlands 24-28 September 2011. ERJ Vol 38, suppl 55, 806s.
23. Koševacka A, Nodieva A, Krējere I, Melgaile M, Šķenders Ģ, Broka L, Norvaiša I, Zarovska E, Morozova I, Leimane V “Izolācijas pārtraukšana pirmreizējiem infekcioziem tuberkulozes slimniekiem” Apvienotais pasaules latviešu zinātnieku 3. kongress un letonikas 4. kongress, Latvija, Rīga 2011. gada 24.-27. oktobris, medicīnas sekcijas tēzes, 51.
24. Nodieva A, Pole I, Cēsniņa L, Riekstina V, Koševacka A, Konošenoka Ž, Toma A, Skripčonoka V, Šķenders Ģ, Žvīgure V, Lipska A, Bruse I, Deklava R, Strautmane Z, Leskevica I, Biraua E, Ijaz K, Holtz T, Baumanis V, Leimane V, Moonan P „Infekcijas kontroles pasākumi multizāļu rezistentas tuberkulozes izplatības samazināšanai stacionāros” Apvienotais pasaules latviešu zinātnieku 3. kongress un letonikas 4. kongress, Latvija, Rīga 2011. gada 24.-27. oktobris, medicīnas sekcijas tēzes, 63-64.
25. Ozere I, Nodieva A, Jansone I, Šķenders Ģ, Pole I, Broka L, Baušķenieks M, Baumanis V, Bobrikova O, Lauska Z, Koševacka A, Morozova I, Zarovska E, Leimane V „Neskaidras *M.tuberculosis* atradnes interpretācija bērniem, izmantojot *IS 6110 RFLP* analīzi” Apvienotais pasaules latviešu zinātnieku 3. kongress un letonikas 4. kongress, Latvija, Rīga 2011. gada 24.-27. oktobris, medicīnas sekcijas tēzes, 65.

25. PATEICĪBAS

Mans darbs veltīts manai mammai Veltai Grīnbergai, kura visu savu medicīnas māšas darba mūžu veltījusi tuberkulozes slimnieku aprūpei.

Īpaši vēlos pateikties darba vadītājiem habilitētajai medicīnas zinātņu doktorei, RSU profesorei Ludmilai Vīksnai par konsultācijām, atbalstu un pacietību darba tapšanas laikā un habilitētajam medicīnas zinātņu doktoram Oļģertam Margam par iedrošinājumu un atbalstu. Liels paldies manai skolotājai RSU privātdocentei Vairai Leimanei par nesavtīgo palīdzību un atbalstu.

Paldies saku arī Valsts Aģentūras LIC direktorei profesorei Baibai Rozentālei, Tuberkulozes un plaušu slimību klīnikas virsārstei Andrai Cīrulei un bijušajam Tuberkulozes un Plaušu slimību Valsts Aģentūras direktoram Jānim Leimanam par iedrošinājumu, uzmundrinājumu un atbalstu. Liels paldies arī daudziem citiem kolēģiem: profesoram Viesturam Baumanim, Intai Jansonei un Matīsam Baušķeniekam no LU Biomedicīnas pētījumu un studiju centra; Ģirtam Šķenderam, Lonijai Brokai un Ilvai Polei no LIC laboratorijas mikobakterioloģijas nodaļas, LIC Tuberkulozes un plaušu slimību klīnikas virsārstam profesoram Alvilam Kramam, RSU docentei Ivetai Ozerei, LIC Tuberkulozes un plaušu slimību klīnikas ambulatorās daļas ārstiem Guntas Kirvelaites vadībā un māsām Evitas Birauas vadībā, RSU Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras sekretārei Vizmai Ivanovai un statistiķim Andrejam Ivanovam.

Izsaku pateicību RSU zinātņu prorektorei Ivetai Ozolantai un RSU zinātniskajai sekretārei Ingrīdai Kreilei par atsaucību un konsultācijām doktorantūras laikā.

Un, protams, sirsnīgs paldies kā visiem darba kolēģiem, īpaši Tuberkulozes un plaušu slimību klīnikas 4. nodaļā, tā ģimenei un draugiem par sapratni, pacietību un atbalstu ikdienā.