

Prk-4095

doi:10.25143/prom-rsu\_2012-07\_pdk



Anda Nodieva

**MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS  
TRANSMISIJA UN ATKĀRTOTU  
TUBERKULOZES GADĪJUMU  
RAŠANĀS IEMESLI LATVIJĀ**

Promocijas darba kopsavilkums  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai  
Specialitāte – internā medicīna  
Apakšspecialitāte – pneimonoloģija

Rīga, 2012

PAX - 4055

737800



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Anda Nodieva

*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*  
TRANSMISIJA UN ATKĀRTOTU  
TUBERKULOZES GADĪJUMU  
RAŠANĀS IEMESLI LATVIJĀ

0221007430

Promocijas darba kopsavilkums  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna  
Apakšspecialitāte – pneimonoloģija

Rīga, 2012

Promocijas darbs izstrādāts:

RSU Infektoloģijas un dermatoloģijas katedrā;  
VA „Latvijas Infektoloģijas centrs”,  
Tuberkulozes un plaušu slimību klīnikā.

Darba zinātniskie vadītāji:

*Dr. habil. med.*, profesore,  
Latvijas Zinātņu akadēmijas korespondētājlocekle  
**Ludmila Vīksna**, RSU.

*Dr. habil. med.* **Oļģerts Marga**.

Oficiālie recenzenti:

*Dr. med.* **Ivars Vanadziņš**, RSU,

*Dr.habil.med.*, profesors **Immanuels Taivans**, LU,

*Dr. med.*, profesors **Alans Altraja**, Tartu Universitāte, Igaunija.

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2012. gada 26. jūnijā plkst. 15.00  
Rīgas Stradiņa universitātes Promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā,  
Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājaslapā:  
[www.rsu.lv](http://www.rsu.lv)



Promocijas padomes sekretāre:

*M. Eglīte*  
*Dr.habil.med.*, profesore **Maija Eglīte**

## ANOTĀCIJA

Latvija pasaulē vēl joprojām ir to valstu skaitā, kurās sastopami daudz multi-zāļu rezistenti (MR) 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*) genotipēšanu. Veicot nesenās TB transmisijas riska analīzi laika posmā no 1995. līdz 2002. gadam, 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.

Infekcijas kontroles pasākumi Latvijas TB stacionāros pakāpeniski tika ieviesti no 1997. līdz 2002. gadam, izstrādājot un ieviešot pirmo TB 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 pārliecinoši netika apstiprināts neviens nozokomiāls MR TB transmisijas gadījums. TB infekcijas kontroles pasākumu rezultātā Latvijā ir mainījusies TB epidemioloģija. Ja līdz 2002. gadam MR TB epidēmijas galvenais riska faktors bija nozokomiāla MR *MT* transmisija, tad pēdējos gados tā ir lielā mērā izskausta. 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.

## SATURS

1.	SAĪSINĀJUMI .....	6
2.	VISPĀRĪGĀS DEFINĪCIJAS .....	8
3.	IEVADS .....	10
4.	DARBA AKTUALITĀTE .....	13
5.	DARBA MĒRĶIS UN UZDEVUMI .....	14
	5.1. Mērķis .....	14
	5.2. Uzdevumi .....	14
6.	AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS HIPOTĒZES .....	15
7.	DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME ..	16
8.	DARBA STRUKTŪRA UN ĒTIKA .....	17
	8.1. Struktūra un apjoms .....	17
	8.2. Ētiskie apsvērumi .....	17
9.	MATERIĀLS UN METODES .....	18
	9.1. Pētījuma materiāls .....	18
	9.2. <i>MT</i> kultivēšana .....	18
	9.3. <i>MT</i> molekulārā tipēšana .....	18
	9.4. Statistiskās metodes .....	19
10.	IEGŪTĀS MR TB RISKĀ FAKTORI .....	20
	10.1. Materiāls un metodes .....	20
	10.2. Rezultāti .....	21
11.	NOZOKOMIĀLA MR TB TRANSMISIJA .....	22
	11.1. Materiāls un metodes .....	22
	11.2. Rezultāti .....	23
12.	ATKĀRTOTO TB GADĪJUMU RAŠANĀS IEMESLI .....	26
	12.1. Materiāls un metodes .....	26
	12.2. Rezultāti .....	27
13.	INFEKCIJAS KONTROLE .....	30
14.	INFEKCIJAS KONTROLE SAMAZINA TB NOZOKOMIĀLO TRANSMISIJU .....	31
	14.1. Materiāls un metodes.....	31
	14.2. Rezultāti.....	32
15.	DISKUSIJA... ..	34

16.	SECINĀJUMI.....	40
17.	PRAKTISKAS REKOMENDĀCIJAS .....	41
18.	IZMANTOTĀ LITERATŪRA .....	42
19.	ZINĀTNISKIE RAKSTI .....	47
20.	TĒZES UN PROMOCIJAS DARBA APROBĀCIJA .....	48
21.	PATEICĪBAS .....	51

# 1. SAĪSINĀJUMI

ARB	- acidorezistentas baktērijas
B	- <i>Beijing</i> saimes genotips
CI	- ticamības intervāls
DNS	- dezoksiribonukleīnskābe
DOTS	- tuberkulozes apkarošanas stratēģija
<i>embB</i>	- gēns <i>MT</i> genomā, kurš nosaka tā jutību pret etambutolu
<i>HIV</i>	- cilvēka imūndeficīta vīruss
HEPA	- augstas efektivitātes gaisa filtri
H37Rv	- virulents zāļu jutīgas <i>MT</i> standarta celms
<i>IS6110</i>	- insercijas segments <i>MT</i> genomā
<i>katG</i>	- gēns <i>MT</i> genomā, kurš nosaka tās jutību pret H
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> komplekss
MR TB	- multizāļu-rezidenta tuberkuloze
OR	- krusteniskā attiecība
<i>pncA</i>	- gēns <i>MT</i> genomā, kurš nosaka tās jutību pret Z
PVO	- Pasaules Veselības organizācija
RFLP	- restrikcijas garuma fragmentu polimorfisms
RSU	- Rīgas Stradiņa universitāte
rt-PKĀR	- procesa laikā kontrolējamās polimerāzes ķēdes reakcija
<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 streptomīcinu
<i>rrs</i>	- gēns <i>MT</i> genomā, kurš nosaka jutību pret streptomīcinu
ST-SIT	- spoligotips pēc SIT VIT starptautiskās datubāzes

TB	- tuberkuloze
TPSVA	- Tuberkulozes un Plaušu Slimību valsts aģentūra
TPSK	- Tuberkulozes un Plaušu Slimību klīnika
ZJ	- zāļu jutīgi
XR	- ekstensīvi zāļu rezistenti



## 2. VISPĀRĪGĀS DEFINĪCIJAS

1. Apstiprināts TB gadījums: pacients, no kura klīniskā materiāla, izmantojot kultūru vai molekulārās izmeklēšanas, metodes ir identificēts *MTC* [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 [2].
  - 3.1. ZJ TB gadījums: pacients ar aktīvu TB, kura *MT* nav konstatēta rezistence pret rifampicīnu, izoniazīdu, etambutolu un streptomīcīnu.
  - 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. MR TB gadījums: pacients ar aktīvu TB, kura *MT* ir rezistentas vienlaicīgi pret izoniazīdu un rifampicīnu.

- 3.5. Primāras MR 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 izoniazīdu un rifampicīnu.
- 3.6. Iegūtas MR TB gadījums: pacients ar aktīvu TB, kurš agrāk saņēmis TB ārstēšanu un kura *MT* ir rezistentas pret izoniazīdu un rifampicīnu.
- 3.7. XR *MT*: *MT*, kura ir MR un vēl vienlaicīgi rezistentas pret fluorhinoloniem un vienu no otrās rindas injicējamiem TB medikamentiem (amikacīnu, kanamicīnu, kapreomicīnu).
4. TB gadījumu ārstēšanas iznākumu definīcijas [1].
  - 4.1. Izārstēts: ja ārstēšanas kursa beigās krēpās neatrod *MT*.
  - 4.2. Ārstēšana pabeigta: ja ārstēšanās kursa beigās nav bakterioloģiska apstiprinājuma par *MT* atradni krēpās, bet pacients ir saņēmis pilnu plānoto ārstēšanas kursu.
  - 4.3. Neveiksme: ja pacients turpina būt vai kļuvis krēpu paraugā *MT* pozitīvs 5 mēnešus un ilgāk pēc ārstēšanas uzsākšanas.
  - 4.4. 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 ainās.
  - 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 ainās 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 [3].

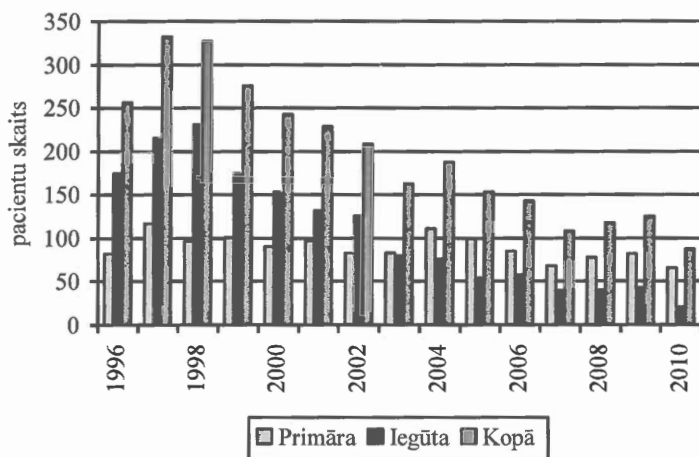
TB arī mūsu valstī ir sena vēsture, bet detalizēts epidemioloģiskās situācijas raksturojums Latvijā datēts tikai ar 1950. gadu, kad saslimstība ar TB bija 607/100 000. Turpmākos gadus līdz pat 1989. saslimstība mazinājās līdz rādītājam 26,9/100 000, bet sākot ar 90-tajiem sākās tās pieaugums [4], līdz 1998. gadā pirmreizēji reģistrēto TB gadījumu rādītājs jau bija 74/100000. Turpmākajos gados saslimstība ar TB mazinājās par 3-10% gadā, 2010. gadā sasniedzot rādītāju 36,6/100 000 iedzīvotāju. Saslimstība ar TB Latvijā vēl joprojām pārsniedz Eiropas Savienības valstu vidējo līmeni.

Pasaules Veselības Asamblejā 1991. gadā uzstādītais mērķis diagnosticēt 70% un izārstēt 85% no pirmreizējiem krēpu iztriepē ARB pozitīviem TB slimniekiem [5] Latvijā tiek izpildīts diagnostikas jomā, bet kopējā mērķa īstenošana ir aktuāla arī šajā laikā un tā atkārtoti tiek uzsvērta arī pēdējā Globālajā Plānā „TO STOP TB” 2011-2015 [6]. Kopš DOTS stratēģijas ieviešanas, pakāpeniski uzlabojas arī ārstēšanas rezultāti: 2007. gadā veiksmīgi tika izārstēti 82% gadījumu, kas ir ļoti tuvu PVO uzstādītajam mērķim.

Laika periodā no 1994. līdz 1996. gadam Latvija piedalījās pirmajā PVO Globālajā TB zāļu rezistences izpētes projektā, kur tieši mūsu valstī starp visām 35, kuras piedalījās pētījumā, tika konstatēta visaugstākā MR: 14,4% primāra un 54,4% iegūta MR [7].

No 1995. gada valstī tika ieviesta DOTS [6] un no 1997. gada DOTS-Plus stratēģijas. Līdztekus aizsākās TB infekcijas kontroles pasākumu ieviešana. Tā stabili gadu no gada tika panākta MR TB, īpaši iegūtās MR TB

gadījumu skaita samazināšanās (1.1. att). Primārā MR 2010. gadā bija 11% [8]. Laika periodā no 2000. līdz 2003. gadam veiksmīgs ārstēšanas rezultāts, proti, izārstēti un ārstēšanu pabeiguši, tika sasniegts 67% MR TB gadījumu [9].



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

Latvijā pēdējos gados turpina mazināties arī TB recidīvu skaits no 271 gadījuma 2001. gadā līdz 102 gadījumiem 2010. gadā. Vērojama arī MR mazināšanās atkārtoto gadījumu vidū, proti, 2003. gadā no 245 gadījumiem MR bija 43%, bet 2009.gadā no 173 jau tikai 36% [8].

TB ārstēšana prasa ilgu laiku. Zāļu jutīgas TB ārstēšana ilgst 6 līdz 8 mēnešus, MR TB jāārstē pat 2 līdz 3 gadus. Kā zāļu jutīgā, tā arī zāļu rezistentā un MR TB vēsturiski tika ārstētas stacionāros, kur sākotnēji netika ievērota infekcijas kontrole, kādēļ bija iespējama nozokomiāla TB transmisija. Infekcijas kontroles pasākumi Latvijas stacionāros pakāpeniski tika ieviesti jau no 1997. gada, kad atsevišķās nodaļās tika nodalīti MR TB slimnieki, bet vēlāk

2001. gadā arī MR TB riska pacienti. Es piedalījos pirmā TB infekcijas kontroles plāna izstrādāšanā un ieviešanā TPSVA 2002.- 2003. gados. Pēdējos gados, līdz ar TB slimnieku ambulatorās aprūpes paplašināšanos, TPSK stacionārā ārstēto TB pacientu skaits un ārstēšanas ilgums samazinās.

Atkārtoti TB gadījumi šī gadsimta sākumā bija nopietna problēma TB aprūpē Latvijā, proti, 2000. gadā tika diagnosticēti 375 šādi gadījumi un pozitīvs ārstēšanās rezultāts tika panākts tikai 41% gadījumu, bet jau 2007. gadā no reģistrētiem 176 gadījumiem, izārstēti vai ārstēšanu pabeiguši jau 58% pacientu. Novēlotā atkārtoto MR TB gadījumu atklāšana un ārstēšanās pārtraukšana, 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.

## 4. DARBA AKTUALITĀTE

Latvija pasaulē vēl joprojām ir to valstu skaitā, kurā sastopami daudz multi-zāļu, tai skaitā ekstensīvi-zāļu rezistenti TB gadījumi. Lai izsekotu šo apkārtējiem īpaši bīstamo TB formu rašanās un izplatības apstākļiem, pirmo reizi Latvijā mēs izmantojām TB molekulārās epidemioloģijas metodes.

Mēs noskaidrojām TB epidēmijas galveno risku un tā saistību ar reinfekciju ar citu *M.tuberculosis* augsta riska vietā. 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.

## 5. DARBA MĒRĶIS UN UZDEVUMI

### 5.1. Mērķis

Izvērtēt tuberkulozes nozokomiālas transmisijas nozīmi Latvijas MR TB epidēmijas attīstībā un atrast iespējamus risinājumus tās mazināšanai.

### 5.2. 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.
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 metožu rezultātus.
5. Izvērtēt esošo infekcijas kontroles pasākumu efektivitāti un to ietekmi uz TB nozokomiālo transmisiju.

## 6. AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS HIPOTĒZES

1. Tuberkulozes stacionārās ārstniecības iestādes ir ar augstu TB transmisijas risku. 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.



## 7. DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME

Pirmo reizi Latvijā ir veikti TB molekulārās epidemioloģijas pētījumi, kas saistīti ar TB 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 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 līdz šim pasaulē nav tikuši publicēti molekulārās TB epidemioloģijas pētījumi, ar kuru palīdzību būtu iespējams izvērtēt un salīdzināt divu dažādu, 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 Nacionālās Tuberkulozes programmas vadītājiem veidot augsta standarta TB apkaršanas 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.

## **8. DARBA STRUKTŪRA UN ĒTIKA**

### **8.1. 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 109 A4 formāta lapaspusēm datora rakstā ar 12 izmēra simboliem un 1,5 rindu atstarpēm, satur 6 tabulas un 24 attēlus.

### **8.2. 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.



## 9. MATERIĀLS UN METODES

### 9.1. Pētījuma materiāls

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

### 9.2. *MT* kultivēšana

Klīniskais materiāls, proti, krēpas, bronhu skalojums, pleiras punktāts u.c. tika savākts un apstrādāts ar N-acetil-L-cisteīna-NaOH, inokulēts, kultivēts un noteikta zāļu rezistence uz Lēvenšteina-Jensena barotnēm ar absolūtās koncentrācijas metodi un BACTEC kultivācijas metodi. Par zāļu jutīgu *MT* laboratorijas standartu tika lietots H37Rv celms.

### 9.3. *MT* molekulārā tipēšana

Ar *PvuII* restriktāzi šķelto *MT* genomisko DNS fragmentu RFLP tipēšanu var noteikt *IS6110* 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 [10]. RFLP ainu analīze veikta ar datorprogrammas *GelCompar* versiju 4.2 (*Applied Maths, Belgium*). *MT* klīnisko izolātu RFLP tika normalizēti pret *MT14323* celma joslām kā ārējo atsauci, grupēti ar UPGMA (*Unweighted pair group method with arithmetic mean*), izmantojot

*Dice* līdzības koeficientu [10]. Par grupētiem tiek uzskatīti tie *MT* izolāti, kuriem ir vienāda *IS-6110* RFLP aina.

Uz polimerāžu ķēdes reakciju balstītā spoligotipēšana tika veikta saskaņā ar standarta protokoliem [11]. Tā galvenokārt ir nepieciešama, lai ātri noteiktu *Beijing* genotipu, kā arī gadījumos, kad ar *IS 6110* RFLP tipēšanu atrastas tikai 6 un mazāk joslas [12]. Gadījumi ir grupēti droši, ja abas genotipēšanas metodes dod vienādu ainu un tad grupētie gadījumi tiek uzskatīti par nesenās TB transmisijas atainojumu [13].

#### 9.4. 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 nesenās TB transmisijas, tai skaitā MR *MT* transmisijas riska faktoros izmantota SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA*) binārās loģistikās regresijas sistēma, krusteniskā attiecība noteikta, izmantojot Vulfa (*Woolf*) metodi.

## 10. IEGŪTĀS MR TB ATTĪSTĪBAS RISKĀ FAKTORI

1. uzdevums: noteikt iegūtās MR TB attīstības riska faktoros.

### 10.1. Materiāls un metodes

Retrospektīvs gadījuma kontroles pētījums.

No 1998. gada janvāra līdz 1999. gada decembrim Rīgas pilsētā un rajonā tika diagnosticēti 122 atkārtoti MR TB gadījumi. Pētījumam atlasīti 67 no 122 pacientiem, kuriem, pirmreizēji saslimstot ar TB, *MT* bija dokumentēta zāļu jutība. Tajā pat laika periodā Rīgas pilsētā un rajonā tika diagnosticēti 19 atkārtoti TB gadījumi ar saglabātu *MT* jutību pret tuberkulozes medikamentiem, t.i., kontroles gadījumi. Atkārtotie TB gadījumi ar cita profila zāļu jutības testiem no pētījuma tika izslēgti. Gadījumu un kontroles attiecība 1: 0,3.

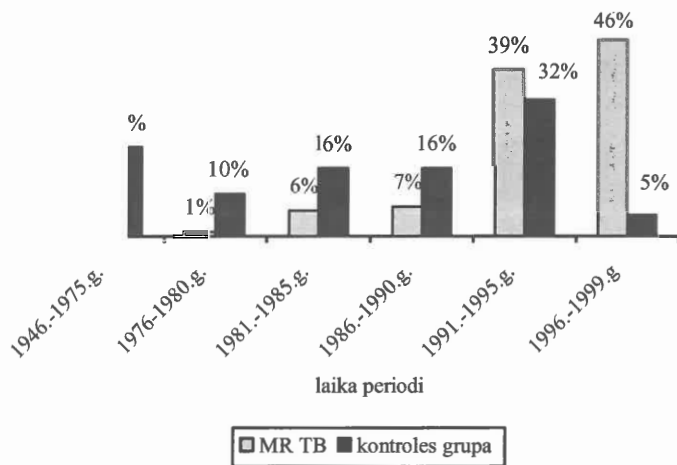
Iekļaušanas kritēriji: pacients, kurš diagnosticēts kā atkārtots TB kurss, *MT* kultūrā pozitīvs, MR vai zāļu jutīgs, ar zināmu zāļu jutības testu abās TB epizodēs, diagnosticēts Rīgas pilsētā vai rajonā no 1998. līdz 1999. gadam.

Atkarīgie mainīgie lielumi: atkārtoti MR un zāļu jutīgi TB gadījumi. Neatkarīgie mainīgie lielumi: dzīvesvieta, dzimums, vecums, iepriekšējās TB epizodes diagnosticēšanas gads, ārstēšanas vieta, pielietotā ārstēšana un tās rezultāti, kontakts ar TB slimnieku, atrašanās cietumā, sociālais stāvoklis un blakusslimības.

Gadījumi: atkārtoti MR TB gadījumi. Kontrole: atkārtoti zāļu jutīgi TB gadījumi.

## 10.2. Rezultāti

Iegūtās MR TB slimnieki ir jaunāki par kontroles grupas slimniekiem un augstāks risks saslimt ar iegūtu MR TB ir 20 līdz 30 gadu vecumā (OR 1,31;  $p < 0,05$ ). Analizējot iepriekšējo saslimšanas epizodi, tika novērotas būtiskas atšķirības starp abām grupām iepriekšējās slimības diagnosticēšanas laikā (10.1. att). Divas reizes augstāks MR TB risks ir cilvēkiem, kuri pirmreizēji ar TB saslimuši laika posmā no 1994. līdz 1999. gadam (OR 1,98;  $p < 0,05$ ), kas arī atbilst tā laika TB epidemioloģiskajai situācijai ar plašu MR TB izplatību. Par iespējamu transmisijas lomu MR TB attīstībā atkārtotiem gadījumiem liecina vēl sekojošais: no analizētajiem 67 MR TB pacientiem 45 rezistence bija pret medikamentiem, kurus tie iepriekšējā ārstēšanas laikā nebija lietojuši.



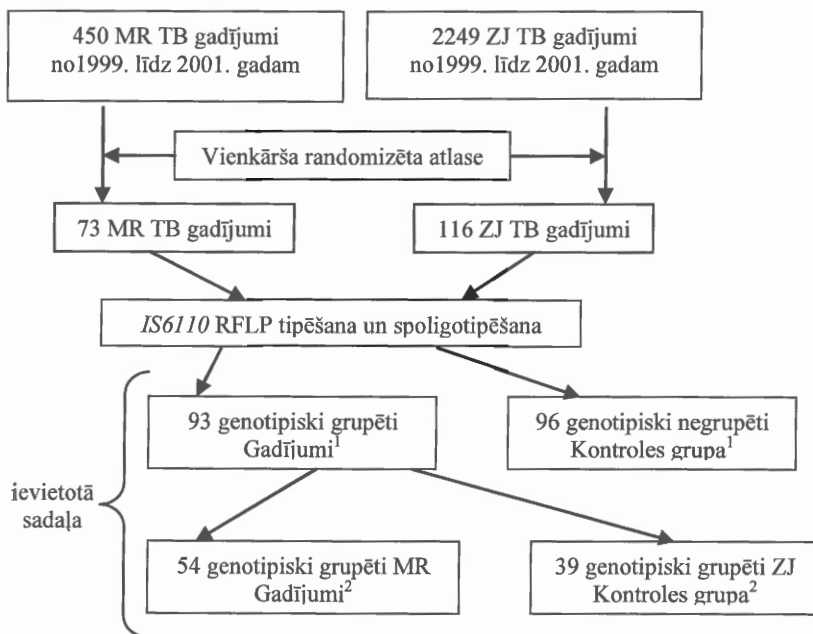
10.1. att. Iepriekšējo saslimšanas epizožu sadalījums laika periodos MR TB (n=67) un kontroles grupas (n=19) gadījumiem

# 11. NOZOKOMIĀLA MR TB TRANSMISIJA

2. uzdevums: noteikt nesenas TB transmisijas, tai skaitā MR *MT* transmisijas riska faktorus, izvērtēt nozokomiālas transmisijas nozīmi MR TB epidemioloģijā.

## 11.1. Materiāls un metodes

Retrospektīvs gadījuma kontroles pētījums ar ievietotu sadaļu.



11.1. att. Otrā pētījuma uzdevuma dizains

Laika posmā no 1999. gada janvāra līdz 2001. gada decembrim Latvijā tika diagnosticēti 450 pacienti ar bakterioloģiski apstiprinātu MR TB un 2249 pacienti ar bakterioloģiski apstiprinātu zāļu jutīgu TB. Tika veikta

vienkārša randomizēta gadījumu atlase, kuras rezultātā ieguvām 73 MR un 116 zāļu jutīgus *MT* izolātus no 189 pacientiem. Tie šajā laika periodā pārstāvēja 16,2% no MR un 5,2% no zāļu jutīgiem pacientiem Latvijā.

Iekļaušanas kritēriji: 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 jutīgie TB gadījumi. Neatkarīgie mainīgie lielumi: vecums, dzimums, dzīvesvieta, zāļu rezistences dati, HIV statuss, narkomānija, blakusslimības, TB kontakts, apcietinājums, nodarbinātība, iepriekšējās TB epizodes raksturojuma (diagnozes laiks, gadījuma reģistrācija, hospitalizācija, tās ilgums, saņemtā ārstēšana stacionārā un ambulatori, tās iznākums), patreizējā TB epizode, ar iepriekš minētiem parametriem un *MT* genotipēšanu.

Gadījumi<sup>1</sup>: grupēti TB gadījumi. Gadījumi<sup>2</sup> ievietotajai pētījuma sadaļai: grupēti MR TB gadījumi. Kontrole<sup>1</sup>: negrupēti TB gadījumi ar dažādu izolēto *MT* DNS RFLP un spoligotipa ainu. Kontrole<sup>2</sup> ievietotajai pētījuma sadaļai: grupēti zāļu jutīgi TB gadījumi.

## 11.2. Rezultāti

Pētījumā dominēja vīriešu kārtas pārstāvji (n=141; 75%) un pilsētnieki (n=120; 64%), pacientu vidējais vecums: 42 gadi.

*MT* izolāti pēc genotipiskās ainas sadalījās gan vairākās līdzinieku saimēs, gan arī atsevišķos unikālos izolātos. Gandrīz puse (49,2%) visu gadījumu bija grupēti. MR *MT* bija biežāk grupētas (74,0%) nekā zāļu jutīgās *MT* (33,6%). Vislielākā bija B saime, kura sastāvēja no 71 izolāta, kuri grupējās



11 grupās (n=2-11 grupā). *IS-6110* tips un spoligotips SIT1 identificē to kā *Beijing* jeb W saimi [12]. No 189 genotipētajiem izolātiem 71 pieder pie *Beijing* saimes un 118 pie citām saimēm vai unikāliem izolātiem.

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 9 apakšgrupas Cb izolātiem 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. Rezumējot iepriekš aprakstīto, vairums (n=62; 85%) MR *MT* izolātu pēc spoligotipa pieder pie SIT1 un SIT 42 saimēm.

Ar grupēšanos saistītie riska faktori. Tā kā grupētie gadījumi tiek uzskatīti par nesen notikušas TB transmisijas gadījumiem [13], tad, nosakot ar grupēšanos saistītos riska faktorus, mums ir iespēja tos attiecināt arī uz nesenas TB transmisijas riska faktoriem. Nesenas TB transmisijas riska faktorus mēs noteicām, salīdzinot grupētos un nēgrupētos *MT* izolātus. Statistiski nozīmīgs šo grupu salīdzinājums redzams 11.1. tabulā.

11.1.tabula

**Nesenas *MT* transmisijas riska faktoru izvērtēšana**

Riski	Kopā n=189 (%)	Grupētie n=93 (%)	Nēgrupētie n=96 (%)	OR	p- vērtība
B 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
Alkohols	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
Iepr. TB ārst.	73 (39)	44 (47)	29 (30)	2,07	0,017
Iepr. hosp.	78 (41)	46 (50)	32 (33)	2,04	0,018
Vecums 26-55 g.	137 (73)	79 (85)	58 (60)	3,70	0,000

B- *Beijing*; OR- krusteniskā attiecība; MR- multi-zāļu rezistents; NA- nav aprēķināms; Iepr.- iepriekšēja; hosp.- hospitalizācija; ārst.- ārstēšana; g- gadi

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 ārstēšana stacionārā ir statistiski nozīmīgi saistīta ar grupēšanos.

Ievietotajā pētījuma sadaļā, MR grupēšanās ir pārliecinoši saistīta ar *Beijing* genotipu un iepriekšēju ārstēšanos stacionāros (11.2.tabula). Epidemioloģiskās saites 32% tika atrastas TB stacionāros.

11.2.tabula

**Nesenas MR *MT* transmisijas riska faktoru izvērtējums**

Riski	Grup. MR n=54 (%)	Grup. ZJ n=39 (%)	OR	95%CI
<i>B</i> genotips	50 (93)	9 (21)	41,67	18,14-134,65
Iepr. hosp.	40 (74)	6 (15)	18,33	4,91-53,06
Iepr.TB ārst.	39 (72)	5 (13)	17,68	5,25-63,68

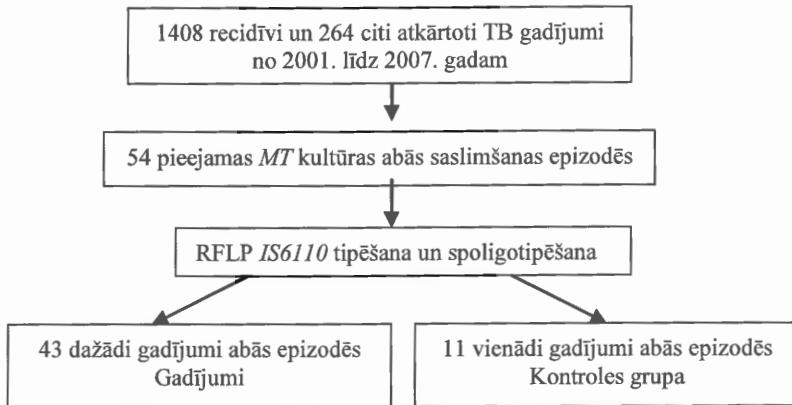
*B-Beijing*; Grup.- grupētie; OR- krusteniskā attiecība; TB- tuberkuloze; Iepr.- iepriekšēja; hosp.- hospitalizācija; ārst.- ārstēšana

## 12. ATKĀRTOTO TB GADĪJUMU RAŠANĀS IEMESLI

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

### 12.1. Materiāls un metodes

Retrospektīvs gadījuma kontroles pētījums.



12.1. att. Trešā pētījuma uzdevuma dizains

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 *MT* kultūras bija pieejamas divās epizodēs, veidojot 3,2 % pārstāvniecību no visiem atkārtotiem gadījumiem. Abās slimības epizodēs *MT* tika veikti: zāļu jutības testi, *IS 6110* un spoligotipēšana.

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, 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.

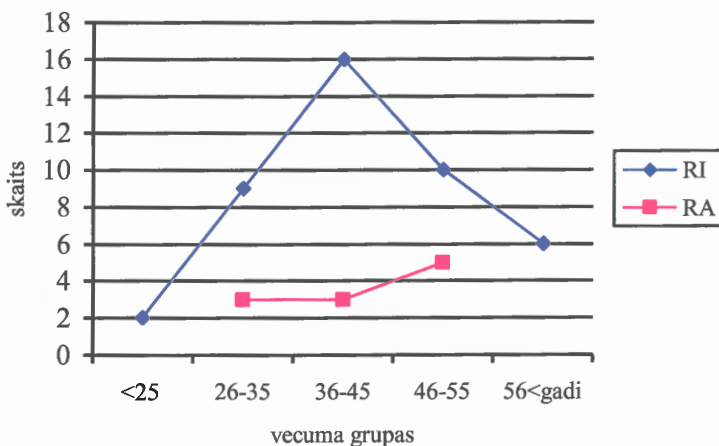
Gadījumi: atkārtoti apstiprināti TB gadījumi ar genotipiski atšķirīgām *MT* abās epizodēs, norādot uz reinfekciju ar citu *MT* celmu. Kontrole: atkārtoti apstiprināti TB gadījumi ar genotipiski vienādām *MT* abās epizodēs, norādot uz iepriekšējā celma reaktivāciju.

## 12.2. Rezultāti

Pēc *MT* genotipēšanas, pētījuma populācija sadalījās 2 grupās: ar dažādām *MT* abās epizodēs, t.i. 43 pāru gadījumos (reinfekcijās) un ar vienādām *MT* abās epizodēs, t.i. 11 pāru kontroles grupā (reaktivācijās). Šajā pētījumā reinfekcija ar citu *MT* celmu (80%) ievērojami pārsniedz *MT* endogēnās reaktivācijas lomu atkārtoto gadījumu patoģenēzē.

Reinfekcijas gadījumu demogrāfiskais un sociālais raksturojums no kontroles grupas būtiski neatšķīrās. Pārsvarā tie bija vīrieši (reinfekcija 100%, reaktivācija 82%) un pilsētnieki (70%). 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* (SIT 1) un LAM9 (SIT 42) saimes genotipiem. Vidējais vecums otrajā epizodē bija ~43 gadi, bet atšķirās slimnieku sadalījums pa vecuma grupām (12.2.att.), kur atainojas tipiskas līknes *MT* nesēnai transmisijai un endogēnai reaktivācijai.



**12.2.att. Pacientu sadalījums pa vecuma grupām atkārtotajā TB epizodē**

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

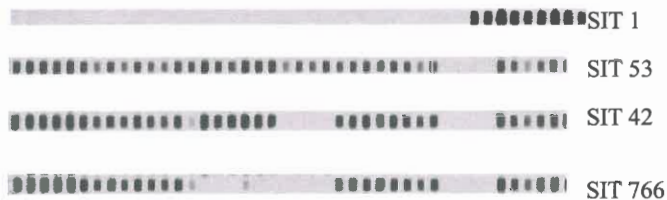
Tika veikta izvērstā iepriekšējo TB gadījumu analīze, lai izvērtētu iespējamus riska faktorus (12.1.tabula). Nozīmīgi riska faktori atkārtotu gadījumu attīstībā tika atklāti saistībā ar iepriekšējās TB epizodes ārstēšanas laiku, vietu un *MT* zāļu jutību, proti, 31 reinfekcijas gadījums (72%) pirmajā epizodē tika ārstēts stacionāros laikā no 1999. līdz 2002. gadam, kamēr lielāka daļa reaktivācijas gadījumu 7 (62%) no 2003. līdz 2007. gadam. Pirmajā epizodē lielākā daļa reinfekcijas gadījumu bija zāļu jutīgi ar ātrāku (80 dienas) krēpu iztriepes ARB konversiju uz negatīvu, salīdzinot ar kontroles grupu (141 diena), bet ilgu vidējo ārstēšanos stacionāros (229 dienas pret 154).

**Pacientu raksturojums iepriekšējā TB epizodē**

Riski	RI, # 43 (%)	RA, # 11 (%)	OR, $p<0,05$
<i>MT</i> jutīgas	30 (70%)	3 (27%)	6,15
<i>MT</i> multi-zāļu rezistentas	6 (14%)	5 (45%)	0,19
Hospitalizācija 1999.- 2002.g.	31 (72%)	4 (38%)	4,52

RI- reinfekcijas gadījumi; RA-reaktivācijas gadījumi (kontrolē)

30 zāļu jutīgi, 7 rezistenti un 6 MR TB gadījumi 72% tiek reinficēti ar MR un 5% ar XR *MT* celmiem, no kuriem 30 (70%) pieder *Beijing* (SIT 1) un LAM9 (SIT 42) saimes genotipiem (12.3.att.).



**12.3.att. Raksturīgie *MT* spoligotipi**

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

Citi analizētie faktori kā nozīmīgi reinfekcijas attīstībai netika identificēti.

## 13. INFEKCIJAS KONTROLE

4. uzdevums: izstrādāt rekomendācijas TB infekcijas kontroles pasākumiem ārstēšanas iestādēs. TB pacientu izolācijas uzlabošana, pielietojot ātrās *MT* diagnostikas metodes.

Pēc šīs rekomendācijas, kura izstrādāta, ievērojot PVO vadlīnijas [14], infekcijas kontroles darba grupas sastāvā Andras Cīrules vadībā es piedalījās Infekcijas kontroles plāna izstrādē un ieviešanā Latvijas Nacionālās tuberkulozes programmas centrālajā vienībā ar mērķi: novērst *MT* nozokomiālās transmisijas risku personālam, citiem slimniekiem un apmeklētājiem, īpašu uzmanību pievēršot MR *MT* transmisijas ierobežošanai.

Infekcijas kontrole sastāv no trīs hierarhiskiem pasākumu kompleksiem [14]:

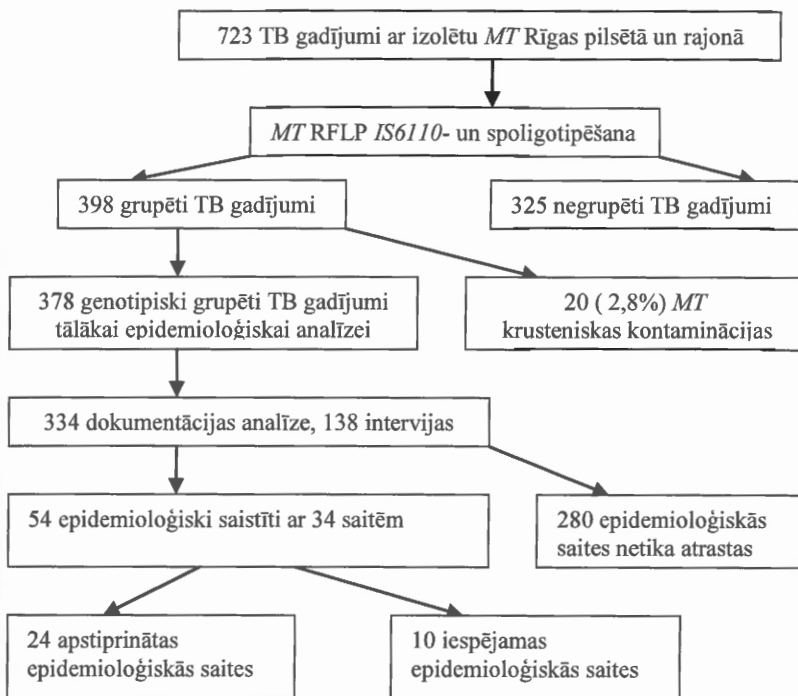
1. Galvenie – administratīvie pasākumi, kuru ieviešanas rezultātā samazināsies *MT* saturošo infekciozo aerosolu veidošanās. Tie sevī ietver: iestādes riska novērtējumu, infekciozo TB slimnieku ātru diagnostiku, izolāciju un ārstēšanu, hospitalizācijas laika saīsināšanu, pacientu un personāla izglītošanu, veselības pārbaudes un infekciozo aerosolu rašanos veicinošu procedūru ierobežošanu un kontroli.
2. Inženiertehniskie pasākumi, proti, ventilācijas, HEPA filtrācijas un ultravioletais apgaismojums, kuru ieviešanas rezultātā samazināsies *MT* infekciozo aerosolu koncentrācija gaisā.
3. Personu elpceļu aizsardzība, kura pasargās gan personāla, gan, nepieciešamības gadījumā arī apmeklētāju, elpceļus no infekciozo aerosolu ieelpošanas vietās, kur vēl pēc 2 iepriekš minēto pasākumu ieviešanas saglabājas augsts *MT* transmisijas risks.

## 14. INFEKCIJAS KONTROLE SAMAZINA TB NOZOKOMIĀLO TRANSMISIJU

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

### 14.1. Materiāls un metodes

Prospektīvs kohorta pētījums.



14.1.att. Pētījuma piektā uzdevuma dizains



Laika posmā no 2007. gada novembra līdz 2010. gada jūnijam tika atlasītas *MT* kultūras visiem Rīgas pilsētā un rajonā diagnosticētiem TB gadījumiem, kopā 723. Tika veikts zāļu jutības tests, IS6110-RFLP- un spoligotipēšana. Pacientus no grupētiem gadījumiem intervēja, analizēja medicīnas dokumentāciju un iespējamās epidemioloģiskās saites.

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

## 14.2. Rezultāti

No 723 TB gadījumiem 398 (55%) bija grupēti 76 grupās ar 2 līdz 40 gadījumu skaitu grupās, 138 pacienti (35%) 69 grupās tika intervēti.

Šajā pētījumā 20 gadījumos 10 grupās, t.i. 2,8% tika konstatētas laboratorijas un/vai ar bronhoskopiju saistītas *MT* krusteniskas kontaminācijas. No viena krēpu iztriepē ARB pozitīva TB gadījuma tika konstatētas no 1 līdz 4 krusteniskām kontaminācijām. Vienā gadījumā *MT* kontaminācija bija saistīta ar bronhoskopiju. Tika konstatētas 5 grupas, kuru sastāvā bija tikai ar krustenisko kontamināciju saistīti *MT* izolāti. No turpmākās analīzes šie 20 gadījumi tika izslēgti.

No atlikušajiem 703 pacientiem, 378 (54%) bija grupēti un attiecināmi uz nesenu notikušu transmisiju. Lielāka apjoma nesena transmisija tika vērota starp 122 MR TB gadījumiem (57%). Turpmākai analīzei tika izslēgti 44 pacienti no grupām, kurās nebija veiktas intervijas analīzi turpinot ar 334 pacientiem. Pārsvārā tie bija vīrieši (71%). Interviju un slimības dokumentācijas analīzes laikā atklājās, ka 54 (16%) pacienti bija epidemioloģiski saistīti ar 34 saitēm: 24 apstiprinātām (14.1.tabula) un 10 iespējamām saitēm (14.2.tabula).

14.1. tabula

**Apstiprināto epidemioloģisko saišu raksturojums**

Kont.	Saites raksturojums	MT ZJT	MT ST	Kont. pāri
Mājs.	Ģimene	Jut	1, 40, 42, 262	7
Mājs.	Ģimene	Rez	1, 254, 283, 1292	4
Sadzīves	Patversme, radi, draugi	Jut	1, 40, 53, 766, 254	10
Sadzīves	Baznīca, draugi	Rez	53, 283	2
Sadzīves	Kaimiņi	MR	42	1

Kont.- kontakts; Mājs.- mājsaimniecības; ST- spoligotips; ZJT- zāļu jutības tests

14.2. tabula

**Iespējamo epidemioloģisko saišu raksturojums**

Kont.	Saites raksturojums	MT ZJT	MT ST	Kont. pāri
Nozok.	Viena slimnīca	Rez	283	1
Nozok.	5 gadu laikā	MR	1	1
Sadzīves	Paziņas, kursa-biedri, kaimiņi	Jut	1, 119, 1597	3
Sadzīves	Bāri, cietumi, dzimuši ārvalstī	MR	1, 42	5

Kont.- kontakts; Nozok.- nozokomiāls; ST- spoligotips; ZJT- zāļu jutības tests

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 un nodaļā.

## 15. DISKUSIJA

Mēs pētījām TB transmisijas un tās riska faktoru dinamiku Latvijā no 1995. līdz 2010. gadam. Pirmajā TB molekulārās epidemioloģijas pētījumā no 1995. līdz 2001. gadam, mēs konstatējām grupēšanos 49% TB gadījumu, kas ir atbilstoša valstij ar vidēju TB saslimstību. Visapjomīgākā grupēšanās 67-79%, proti, norāde uz nesenu TB transmisiju tika novērota valstīs ar augstu TB saslimstību, piemēram, Franču Gvinejā [15]. Mazāka apjoma grupēšanās 28-51% bija novērota valstīs ar zemāku TB saslimstību: dažādos ASV štatos, Japānā [16, 17]. Pēc *MT* grupēšanās var arī novērtēt TB epidemioloģisko situāciju valstī un *MT* ekspozīcijas risku.

MR TB gadījumiem mūsu pētījumā grupēšanās bija lielāka apjoma (74,0%), salīdzinot ar zāļu jutīgiem gadījumiem 34%. Šādas atšķirības zāļu jutīgas un zāļu rezistentas, tai skaitā MR TB nesenas transmisijas apjomā ir atspoguļotas arī pētījumos Norvēģijā un ASV Ņujorkā, kur MR *MT* grupējas 53-73%, bet zāļu jutīgas *MT* tikai 16-33% [18, 19]. Iepriekš minēto pētījumu rezultāti norāda uz nesenas transmisijas lomu MR TB izplatībā, kas savukārt izriet no MR TB slimnieku ilgākā infekciozitātes perioda: novēlotas MR TB diagnostikas un adekvātas ārstēšanas uzsākšanas, sliktākiem ārstēšanas iznākumiem: 2000. gadā bija mazāk izārstētu vai ārstēšanu pabeigušu MR TB slimnieku (66%) [8], salīdzinājumā ar ne-MR TB (72%) [3], MR TB slimnieki biežāk pārtrauca ārstēšanos (13%) un biežāk ārstēšana bija neveiksmīga (14%) [8], salīdzinot ar ne-MR TB pirmreizējiem krēpu iztriepē ARB pozitīviem gadījumiem, attiecīgi 7% un 3% [3].

Lielākai daļai grupēto gadījumu vajadzētu būt epidemioloģiski saistītiem, bet joprojām visaugstāko (86%) epidemioloģisko saistību pierādīja H.van Deutekoms (*van Deutecom*) Nīderlandē [13]. Pārējos pētījumos Spānijā, ASV, Arkanzasā, un Francijā, Žirondē epidemioloģiskās saites starp grupētiem

gadījumiem tika pierādītas tikai 27% - 35% [20, 21, 22]. Mūsu pētījumos epidemioloģiskās saites starp grupētiem MR TB gadījumiem tika pierādītas 32% iepriekšējās hospitalizācijas vietās laika periodā no 1999. līdz 2001. gadam, bet, laika periodā no 2007. līdz 2010. gadam starp visiem grupētajiem gadījumiem epidemioloģiskās saites tika atrastas tikai 16%, no tām apstiprinātu saišu stacionārā nebija.

Aplūkojot pētījumu rezultātus par nesenas TB transmisijas riska faktoriem, visbiežāk sastopami tādi kā: jauni cilvēki, melnā rase, vīriešu dzimums, dzīvošana pilsētās, īpaši bezpajumtniekiem, bezdarbniekiem un bijušiem apcietinājumā; kā arī slimības: HIV/AIDS, narkomānija, alkoholisms, plaušu slimības un iepriekšēja TB ārstēšana [16, 18, 20]. Tādi paši nesenas TB transmisijas riska faktori, izņemot: vīrieša dzimumu, dzīvošanu pilsētās un iepriekšēju plaušu slimību un HIV, tika konstatēti arī mūsu darbā. Melnās rase kā ietekmējošais faktors netika pētīta.

*Beijing* genotipa saistība ar zāļu rezistenci, tai skaitā MR bieži aprakstīta bijušajās Padomju Savienības valstīs Igaunijā 34%, Uzbekistānā un Turkmenistānā 27%, Azerbaidžānā 61% [23, 24, 25], kā arī Taipejā (Taivānā) [26] un Singapūrā, kur arī konstatēta šī celma augstāka transmisijas spēja, salīdzinot ar *ne-Beijing* celmiem [27]. Jau iepriekš aprakstīts, ka lielākā daļa MR *MT* izolātu Latvijā, arī Arāla Jūras reģiona valstīs un Singapūrā 58-76% ir *Beijing* genotipa [28, 24, 27]. Mūsu pētījumā pirmo reizi Austrumeiropas reģionā tika konstatēta tā cieša saistība ar nesenu MR *MT* transmisiju. Liela apjoma grupēšanās starp MR *MT* gadījumiem (74%) mūsu pētījumā norādīja uz tolaik noritējušu ievērojamu MR *MT* transmisiju, tika pierādīts, ka nesenas MR *MT* transmisijas riska faktors ir TB slimnieku iepriekšēja hospitalizācija un ārstēšana.

Jau no 90-tajiem gadiem tika reģistrēta reinfekcija ar zāļu jutīgām un zāļu rezistentām, tai skaitā MR *MT* medicīnas iestādēs TB ārstēšanas laikā [29, 30]. T.Kenions (*Kenyon*) ar līdzautoriem aprakstot MR *MT* nozokomiālu

izplatīšanos, arī to saista ar infekcijas kontroles pasākumu trūkumu medicīnas iestādēs [31].

Pasaulē pēdējos gados veikti daudzi pētījumi, lai analizētu atkārtoto TB gadījumu patoģenēzi. Eksogēna reinfekcija starp atkārtotiem gadījumiem valstīs ar augstu TB saslimstību kā Dienvidāfrikā 225/100 000, to novēro 75-77% [32]. Mūsu pētījumā no 1991. līdz 1997. gadam *MT* reinfekcija starp atkārtotajiem gadījumiem Latvijā bija ļoti augsta: 80%, kas atbilst tā laika situācijai. No 1996. gada Latvijā tika ieviesta DOTS stratēģija, bet tā laika TB ārstēšanas politika pārsvarā bija balstīta uz hospitalizāciju. Tieši uzraugāmu ārstēšanu ambulatori vēl tikai turpināja ieviest, tādēļ *MR MT* transmisijas rezultātā jau 1997. gadā vērojams visaugstākais visu diagnosticēto *MR TB* slimnieku skaits, t.i., 332 [8].

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), un citiem sekojošiem iemesliem. Mainīgi ZJT atkārtotās TB epizodēs vienam pacientam pētīti Dienvidāfrikā un Gruzijā, kur šis fenomens tika skaidrots ar vairāku *MT* celmu infekciju [33, 34]. Multipla inficēšanās ar dažādiem *MT* štammiem notiek vietās, kur ir augsta *MT* slodze.

*MT* zāļu jutības tests un DNS ekstrakcija, ko veic no atselekcionētas, izolētas kultūras, multiplu inficēšanos atklāt neļauj. Savukārt, apstrādājot svaigu klīnisko materiālu, un, izmantojot uz polimerāžu ķēdes reakciju -RFLP, 17% tika novērota heterogenitāte, tai skaitā heterorezistence. Tam ir svarīga nozīme TB gadījumu vadīšanā, jo, nosakot zāļu jutības testus mikobaktēriju kultūrai, 78% tā tika novērtēta kā zāļu jutīga [35].

*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 [36], kas ir pieļaujama.

Slimnieki, kuri ilgstoši slimo ar infekciozu MR TB ir reinfekcijas avots citiem slimniekiem. No mūsu pētījuma datiem ir radies iespaids, ka *MT Beijing* genotips varētu būt riska faktors TB recidīviem. Tas saskan ar citiem pētījumiem Vjetnamā (OR 2,8; CI 1,5-5,2) [37] 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, bija jāizstrādā TB infekcijas kontroles plāns, tas jāievieš un stingri jāievēro, kā arī jāveicina TB ārstēšana ambulatori. TB ārstēšanas iestādēs jābūt ieviestiem visu 3 līmeņu infekcijas kontroles pasākumiem: administratīviem, inženiertehniskiem un elpceļu aizsardzības. Vissvarīgākie un ar vislielāko efektu uz nozokomiālas transmisijas ierobežošanu ir administratīvie pasākumi. To sastāvā ir arī infekciozo TB slimnieku un zāļu rezistences, tai skaitā MR ātra diagnostiku, savlaicīga, adekvāta izolācija un ārstēšana, ievērojot zāļu rezistences risku vai pacienta *MT* zāļu jutības testu. 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 *MT*, tomēr daļa šo metožu ir neprecīzākas, daļa lēnākas par *MT* molekulārās izmeklēšanas metodēm. Ir metodes, kuras jau patreiz praksē tiek izmantotas gan *MT* klātbūtnes noteikšanai izmeklējamā materiālā, izmantojot *MT* DNS rt-PQRR un vienlaicīgi *rpoB* mutāciju [38]. Konstatējot TB 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 izvēlētās 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 zāļu jutības testa 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 [39]. Analizējot 66 streptomīcīna rezistentus *MT* izolātus 56 (85%) mēs konstatējām mutācijas *rpsL* vai *rrs* gēnos un, analizējot 33 etambutola rezistentus *MT* izolātus, 17 (52%) tika atrastas mutācijas *embB* gēnā. Veicot pētījumu ar 28 pirazinamīda rezistentām *MT* kultūrām ar sekvenēšanas metodi mēs atklājām, ka 23 (82%) no pirazinamīda rezistentajām kultūrām tika atrastas mutācijas *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 5 (15%) tika konstatētas mutācijas *embB* gēnā. I.Mokrousovs (*Mokrousov*) ar līdzautoriem vairākos darbos pēta ātras zāļu rezistences noteikšanas metodes ticamību: ar *rpoB*-PĶR reakciju nosakot rifampicīna rezistenci krēpu materiālā tās sakritība ar fenotipu bija 86,1% [40]. 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 gan R rezistences noteikšanā, gan arī kā epidemioloģisko marķieri [41].

Lielākā daļa (72%, OR 4,52;  $p < 0,05$ ) iepriekš zāļu jutīgas 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 TB infekcijas kontroles principus, tika ievērojami samazināta tās nozokomiālā transmisija.

TB, tai skaitā MR TB nozokomiālās izplatības ierobežošanu apstiprina arī mūsu prospektīvais molekulārās epidemioloģijas pētījums ar Rīgas reģiona TB slimniekiem, kurā netika apstiprināta neviena nozokomiāla epidemioloģiskā saite starp MR TB gadījumiem. Uz iespējamu nozokomiālu transmisiju bija aizdomīgi tikai 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-tajos gados tika aprakstīta TB transmisijas bezpajumtnieku patversmē, kad tika ieteikta šīs riska populācijas aktīva izmeklēšana uz TB infekciju un slimību, infekcijas gadījumā preventīvā terapija [42].



## 16. SECINĀJUMI

1. Aptuveni puse no visiem analizētajiem *MT* izolātiem pēc genotipa bija grupēti, kas norāda uz vidēja apjoma nesenu TB transmisiju.
2. Laika posmā no 1995. līdz 2001. gadam bija izteiktāka (74%) MR TB nesena transmisija, salīdzinot ar zāļu jutīgas TB gadījumiem (34%).
3. Ar nesenu TB transmisijas risku saistītie faktori ir: *Beijing* saimes genotipa MR *MT*, alkoholisms, smēķēšana, narkomānija, vidējs vecums, apcietinājums un TB ārstēšana stacionārā.
4. Ar nesenu MR *MT* transmisijas risku saistītie faktori ir: *Beijing* un LAM9 saimes genotipi un ilgstoša iepriekšējo TB gadījumu ārstēšana stacionāros ar 32% apstiprinātām nozokomiālām saitēm.
5. Reinfekcija ar citu *MT* celmu (80%) ievērojami pārsniedz *MT* endogenās reaktivācijas lomu atkārtoto TB gadījumu patoģenēzē.
6. MR *MT* reinfekcijas gadījumu iepriekšējā epizode 72% tika diagnosticēti līdz 2002. gadam.
7. No 2002. gada tika izstrādāts infekcijas kontroles plāns, kurš tika ieviests TPSVA un būtiski mazināja nozokomiālu TB izplatību.
8. Pētījumā pēc Infekcijas Kontroles plāna ieviešanas vērojama MR TB gadījumu nesenas transmisijas apjoma samazināšanās līdz 57%.
9. MR *MT* reinfekcijas gadījumu iepriekšējā epizode pēc 2002. gada tika diagnosticēta tikai 28% gadījumu.
10. Rīgas reģionā no 2007. līdz 2010. gadam, visbiežāk tika apstiprināta zāļu jutīgas TB transmisija starp māsasaimniecības un sadzīves kontaktiem, t.sk. bezpajumtnieku patversmēs. Neviens MR TB nozokomiālās transmisijas gadījums netika apstiprināts.
11. *MT* laboratorijas krustenisku kontamināciju noteicām 2,8% gadījumu.

## 17. 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 trīs līmeņu infekcijas kontroles pasākumus.
4. Pēc iespējas ātrāk TB slimniekus izrakstīt ambulatorai uzraugāmai ārstēšanai, nodrošinot pacientu piesaisti ar iespējām un stimuliem.
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.

## 18. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Treatment of tuberculosis: guidelines 4th edition, 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.420).
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO 2006 (WHO/htm/TB/2006.361).
3. Global tuberculosis control: WHO report 2010, WHO/HTM/TB/2010.7.
4. Zalesky R, Leimans J, Pavlovskā I. The epidemiology of tuberculosis in Latvia. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52:142-146.
5. [www.who.int/tb/publications/tbresolution\\_wha44\\_8\\_1991.pdf](http://www.who.int/tb/publications/tbresolution_wha44_8_1991.pdf)
6. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO 2010:31-32.
7. Anti-tuberculosis drug resistance in the World Report No.3. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
8. Valsts Tuberkulozes reģistrs.
9. Nathanson E, Lambrechts - van Weezenbeek C, Rich M I, Gupata R, Bayona J, Blondal K. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9):1389-1397.
10. 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.
11. 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.
12. Lillebaek T, Andersen A B, Dirksen A, Glynn J R, Kremer K. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(12):1553-1557. Policy of TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households, WHO 2009.

13. 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.
14. Policy of TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households, WHO 2009.
15. 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 Infectious Diseases* 2008; 8:46.
16. 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.
17. 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.
18. Heldal E, Dahle U R, Sandven P, Caugant D A, Brattaas N, Waaler H T, Enarson D A, Tverdal A, Kongerud J. Risk factors for recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2003; 22:637-642.
19. 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.
20. Inigo Martinez J, Sanchez F C, 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.
21. 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).

22. Elia-Pasquet S, Dabis F, Texier-Maugien J, Dessus-Babus S, Meynard J, Bouiges M, Portel L, Salamon M, Tessier J F, 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.
23. Kruuner A, Hoffner S E, Sillastu H, Danilovits M, Levina K, Svenson S B, Ghebremicheael S, Koivula T, Kallenius G. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. J Clin Microbiol 2001; 39(9):3339-3345.
24. 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>.
25. 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.
26. Dou HY, Tseng FC, Lin CW, Chang JR. Molecular epidemiology and evolutionary genetics of *Mycobacterium tuberculosis* in Taipei. BMC Infect Dis 2008; 8:170.
27. 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.
28. 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.
29. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD, Otten J, Breeden A, Crawford J T, 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.
30. 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.
31. Kenyon TA, Ridzon R, Lusk-Hawk R, Schultz C, Paul WS, Valway SE, Onorato IM, Castro KA. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis. Ann Intern Med 1997; 12(1):32-36.

32. Verver S, Warren RM, 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 higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1430-1435.
33. Van Rie A, Victor TC, Richardson M, Jonson R, van der Spuy GD, Murray 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.
34. Shamputa I C, 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. *Respir Res*, 2006; 7:99.
35. Rinder H, Mieskes KT, Loscher T. Heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(4):339-345.
36. Boer AS, Blommerde B, de Hass PEW, 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.
37. 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.
38. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, Kop J, Owens M R, 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.
39. 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.
40. Mokrousov I, Otten T, Vyshnevskiy B, Narvskaya O. Allele-specific *rpoB* PCR assays for detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in sputum smears. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003; 47(7):2231-2235.

41. 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.
42. 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.
43. <http://www.labome.org//expert/latvia/nodieva/a-nodieva-1488248.html>.

## 19. ZINĀTNISKIE RAKSTI

1. Baumanis V, Jansone I, Broka L, Nodieva A, Bratkovskis M, Tracevska 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, Bauškenieks M, Pole I, Broka L, Baumanis V, Leimane V. Atkārtoti tuberkulozes gadījumi Latvijā: *M.tuberculosis* reinfekcija vai reaktivācija? *RSU Zinātniskie raksti* 2010; 116-124.



## 20. TĒZES UN PROMOCIJAS DARBA APROBĀCIJA

1. Tēzes un mutisks referāts. Nodieva A, Jansone I, Broka L, Skenders G, Tracevska T, Baumanis V. Recent transmission of drug resistant *M.tuberculosis* in Latvia. 15<sup>th</sup> ERS Annual Congress Copenhagen, Denmark, abstracts 2005:701s.
2. Tēzes un mutisks referāts. Nodieva A, Jansone I, Broka L, Šķenders G, Baumanis V. Multizāļu rezistentas tuberkulozes nozokomiāla transmisija. RSU zinātniskās konferences tēzes 2006:148.
3. Tēzes un stenda referāts. Nodieva A, Jansone I, Skenders G, Bauskenieks M, Baumanis V. Molecular genotyping as a tool for determination tuberculosis relapses and transmission. 28th Annual congress of the European society of mycobacteriology, Athens, Greece, abstracts 2007:37.
4. Tēzes un stenda referāts. 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, Athens, Greece, abstracts 2007:22.
5. Tēzes un stenda referāts. 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. 39th World conference on Lung Health of the IUATLD, Paris, France, abstract 2008; 12.
6. Tēzes un stenda referāts. 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 29<sup>th</sup> annual congress

- of European Society of Mycobacteriology Plovdiv, Bulgaria, abstract 2008:124-125.
7. Tēzes un stenda referāts: Kosevacka A, Nodieva A, Skenders G, Broka L, Prokopovica I, Melgaile M, Krejere I, Zarovska E, Morozova I, Leimane V. Sputum examination methodology for discontinuation of isolation for new infectious tuberculosis cases. 5<sup>th</sup> Congress of the IUATLD Europe Region, Dubrovnik, Croatia, abstract 2009:8.
  8. Tēzes un stenda referāts. 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, Singapore 2009:1.
  9. Tēzes un stenda referāts. 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, Bled, Slovenia, abstract 2010:47.
  10. Tēzes un mutisks referāts. 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 Barcelona, Spain, abstract 2010;36:54.
  11. Mutisks referāts „Значение инфекционного контроля на сокращение МЛУ туберкулеза в стационарах” Вискриevijas zinātniski praktiskajā konferencē ar starptautisku dalību „Medicīniskās palīdzības pilnveidošana tuberkulozes slimniekiem” 2010. gada oktobrī Sanktpēterburgā, Krievijā.
  12. Tēzes un stenda referāts. 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, 2011. ERJ Vol 38, suppl 55, 806s
13. Tēzes un stenda referāts. 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, tēzes, 51
  14. Tēzes un stenda referāts. Nodieva A, Pole I, Cēsniņa L et al. „Infekcijas kontroles pasākumi multizāļu rezistentas tuberkulozes izplatības samazināšanai stacionāros” Apvienotais pasaules latviešu zinātnieku 3. kongress un letonikas 4. kongress, Latvija, Rīga 2011, tēzes, 63-64.
  15. 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 [43].

## 21. PATEICĪBAS

Mans darbs veltīts manai mammai *Veltai Grīnbergai*, kura visu savu medicīnas māsas 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 par nesavtīgo palīdzību manai skolotājai RSU privātdocentei *Vairai Leimanei*.

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

Paldies saku arī Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Tuberkulozes un plaušu slimību centra galvenajai ārstei *Andrai Cīrulei*, bijušajai VA LIC direktorei, RSU profesorei *Baibai Rozentālei* un bijušajam Tuberkulozes un plaušu slimību Valsts Aģentūras direktoram *Jānim Leimanam* par iedrošinājumu, uzmundrinājumu un atbalstu.

Liels paldies arī daudziem citiem kolēģiem: LU profesoram *Viesturam Baumanim*, *Intai Jansonei* un *Matīsam Baušķeniekam* no LU Biomedicīnas petījumu un studiju centra; *Ģirtam Šķenderam*, *Lonijai Brokai* un *Ilvai Polei* no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas laboratorijas mikobakterioloģijas nodaļas; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas pneimonoloģijas galvenajam speciālistam, LU asociētajam profesoram *Alvilam Kramam*, RSU docentei *Ivetai Ozerei*, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Tuberkulozes un plaušu slimību centra ambulatorās nodaļas ārstiem *Guntas Kirvelaites* vadībā un māsām *Evitas Birauas* vadībā; RSU Infek-

toloģijas un dermatoloģijas katedras darbiniekiem *Ilzei Zvērai, Dacei Bantauskai, Vizmai Ivanovai un Andrejam Ivanovam.*

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