

МЕДИКАМЕНТОЗНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ЩО БУЛИ ВИДІЛЕНІ ВІД ХВОРИХ В МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ УКРАЇНИ ПРОТЯГОМ 2000–2002 РР.

*Н. А. Левицька, Ю. І. Бажора,
В. В. Ніколаєвський, О. К. Асмолов*

Резюме

У статті розглядаються актуальні питання резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. З метою визначення показників первинної та вторинної моно-, полі- та мультирезистентності мікобактерій проведено аналіз даних бактеріологічних досліджень у Миколаївському обласному протитуберкульозному диспансері протягом 2000–2002 рр. Виявлено зростання показників первинної резистентності (від 4,8 % до 6,3 %), а також зростання кількості штамів, стійких до двох та більше препаратів, особливо виражене серед культур, виділених від хронічних хворих. Найбільш вираженою виявилися первинна та вторинна резистентність до стрептоміцину та ізоніазиду. Показники первинної та вторинної мультирезистентності виявилися досить низькими (0,6 % та 8,7 % відповідно) та майже не змінилися протягом 2000–2002 рр.

DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, ISOLATED FROM THE PATIENTS OF NIKOLAEV REGION OF UKRAINE IN 2000–2002

*N. A. Levitskaya, Yu. I. Bazhora,
V. V. Nikolayevsky, A. K. Asmolv*

Summary

The article deals with the urgent problems of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in Nikolaev region of Ukraine. The analysis of bacteriology and drug susceptibility tests results in Nikolaev regional TB dispensary for 2000–2002 was performed to evaluate primary and acquired mono-, poly- and multidrug resistance levels. An increase of primary resistance rates (from 4,8 % to 6,3 %) and number of strains resistant to two and more drugs (particularly among strains isolated from chronic patients) was demonstrated. Streptomycin and isoniazid resistance was strongly pronounced. Primary and acquired multidrug resistance rates were proved to be moderate (0,6 % and 8,7 %, respectively) and did not increase in 2000–2002.

Л. І. Миколишин, В. М. Мельник УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ В УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України

Останніми роками туберкульоз набуває все більшого розповсюдження серед дітей. Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні проявляється в різкому підвищенні показників захворюваності та хворобливості дітей на цю недугу. Зокрема, захворюваність всіма формами туберкульозу за останні 10 років зросла на 69,1 %, а саме: з 5,5 в 1992 році до 9,4 на 100 тис. дит. нас. у 2001 році, туберкульозу органів дихання — на 68,2 % (з 4,4 до 7,4 на 100 тис. дит. нас.). Водночас хворобливість збільшилася на 84,2 % (з 13,3 в 1992 до 24,5 на 100 тис. дит. нас. у 2001 році), а хворобливість туберкульозом органів дихання — на 76,9 % (з 10,4 до 18,4 на 100 тис. дит. нас.). Особливе занепокоєння спричиняє ріст захворюваності дітей, контактних з хворим на туберкульоз, яка в 2001 році порівняно з 1992 роком, зросла на 63,3 % і становила 4,9 проти 3,0 на 1000 контактів.

Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу спонукає удосконалювати традиційну систему протитуберкульозних заходів серед дітей, яка в умовах соціально-економічної кризи та епідемії туберкульозу є недостатньо ефективною.

Однією з причин росту захворюваності на туберкульоз є низьке фінансування протитуберкульозних закладів. У даний час для рентгенологічного обстеження дітей батьки вимушені купувати рентгенологічну плівку, а донедавна для хіміопротілактики купували ізоніазид.

Не налагоджено співпрацю між педіатрами і фтизіатрами. Про це свідчить тривале (понад місяць) помилкове лікування дітей з приводу інших хвороб. За нашими даними 30,9 % дітей лікувалися у кількох лікарнях. Найбільшою тривалістю помилкового лікування виявилася при позалегеновому туберкульозі (6–8 місяців). Серед хворих на ту-

беркульоз дітей до трьох років, в яких помилково лікували пневмонію і призначали кортикостероїди, у 66,6 % випадків виникла генералізація туберкульозної інфекції. Отже, в сучасних умовах раннє виявлення інфікування і локальних форм туберкульозу має важливе значення у виборі правильної тактики лікування, що запобігає ускладненню хвороби.

Відомо, що найважливішим профілактичним методом виявлення туберкульозу серед дітей є суцільна туберкулінодіагностика. Останнім часом виникають дискусії щодо доцільності проведення суцільної туберкулінодіагностики. Про недоцільність суцільної туберкулінодіагностики свідчить невеликий відсоток дітей, хворих на туберкульоз, виявлених при ній. За нашими даними у дітей до 7-річного віку він становить лише 14,4 %. До того ж, 48,5 % дітей, у яких після проведення суцільної туберкулінодіагностики, виявлено гіперергічні та інтенсивні (12–16 мм) туберкулінові проби, впродовж тривалого часу на туберкульоз не обстежували, що свідчить про її даремне проведення. При цьому вдвічі частіше не обстежували дітей, виявлених при профілактичних оглядах, ніж при зверненні (29,7 % проти 14,9 %, $P < 0,05$). Крім того, у 39,6 % дітей, виявлених при суцільній туберкулінодіагностиці, хвороба була виявлена несвоєчасно і пізно.

Про недоцільність щорічного проведення туберкулінодіагностики у здорових дітей свідчить і те, що серед хворих на туберкульоз 98 % дітей були з груп ризику і лише у 2 % осіб не виявлено чинників, які б могли сприяти розвитку хвороби. У зв'язку з цим, треба посилити контроль за проведенням протитуберкульозних заходів серед дітей груп ризику. Саме серед цих дітей недостатньо використовуються такі профілактичні методи, як туберкулінодіагностика та обстеження контактних з хворим на туберкульоз. Зокрема, серед хворих на туберкульоз

не вакцинованих БЦЖ при туберкулінодіагностиці, яка використовувалася як профілактичний метод виявлення хвороби, виявлено лише 12,5 % осіб; серед хворих, котрі не мали післявакцинного знака — 13,2 % осіб, серед хворих із соціальне несприятливих сімей — 11,5 %.

Особливого значення слід надавати організації протитуберкульозних заходів серед контактних з хворим на активний туберкульоз. Зокрема, серед хворих на туберкульоз дітей, контактних з бактеріовиділювачем, лише 4,6 % виявлено методом суцільної туберкулінодіагностики. Невеликий також відсоток дітей (20 %) виявлено при обстеженні контактних з хворим, в якого вперше діагностовано активний туберкульоз. Важливо зазначити, що у значної кількості дітей (64,3 %) віком від 1 до 3 років, контактних із бактеріовиділювачем, посилення реакції на туберкулін відмічали за короткий термін (2–5 місяців). Наведене свідчить про доцільність контактного з бактеріовиділювачем дітям раннього віку, особливо з соціальне несприятливих сімей, серед яких бактеріовиділювачів за нашими даними у 1,5 раза більше, туберкулінодіагностику проводити щоквартально. До того ж, в умовах епідемії туберкульозу і розвитку хіміорезистентного туберкульозу туберкулінонегативним дітям, контактним з бактеріовиділювачем, можливо доцільно проводити туберкулінодіагностику повторно (через 6–8 тижнів) після закінчення передалергічного періоду, через те, що в цей період у зараженому мікобактеріями туберкульозу організмі туберкулінові проби можуть бути негативними.

Важливо також зазначити, що ізоляція хворого на активний туберкульоз від сім'ї здебільшого формальна, оскільки хворі у вихідні дні знаходяться вдома. Останнім часом практикується амбулаторне лікування бактеріовиділювачів, при цьому не враховується наявність у сім'ї дітей. У сім'ях, де є діти, треба заборонити амбулаторне лікування бактеріовиділювачів та відпускати хворих зі стаціонару до припинення бактеріовиділення.

За нашими даними лише 34,2 % дітей були ізольованими від бактеріовиділювача. Крім того, жодна дитина не була щеплена БЦЖ за епіпоказаннями. Нерідко за даними форми 112/0 і форми 63/0 ревакцинація БЦЖ не проводиться через наявність сумнівної проби, що не завжди підтверджується. Ми вважаємо, що дітей, котрі контактують із бактеріовиділювачем, слід ревакцинувати БЦЖ через 2–3 роки після щеплення навіть при наявності папули, діаметр якої сягає 2 мм.

Останніми роками почали закривати дошкільні заклади, в тому числі спеціалізовані, в яких діти знаходилися в ізоляції від джерела інфекції і отримували контрольовано хіміопротекцію. Наші дані свідчать, що у дітей, котрі відвідували дошкільні заклади, розвивалися легкі форми туберкульозу і не спостерігалось дисемінованого туберкульозу легень. У них рідше виникали ускладнення туберкульозу органів дихання. Зокрема, у них утричі рідше виявляли ателектаз і не спостерігали ексудативного плевриту. В організованих дітей майже в 4 рази рідше виникала дисемінація в інші органи. При цьому не виявляли дітей з ураженням кількох органів та не уражувалися мозкові оболонки та ЦНС, не було бактеріовиділення та не виникала активація процесу. У дітей, які відвідували дошкільні заклади, рівень протитуберкульозних заходів був вищий, ніж у дітей, які їх не відвідували. У них істотно рідше туберкульоз виявляли при зверненні за медичною допомогою та істотно частіше — при туберкулінодіагностиці. Отже, наші дані свідчать, що використання спеціалізованих

дошкільних закладів запобігає розвиткові тяжких і ускладнених форм туберкульозу. У зв'язку з цим, їх не слід закривати, а треба зберегти головним чином для дітей із соціальне несприятливих сімей та дітей груп ризику.

Про недоцільність суцільної туберкулінодіагностики свідчить також трудність інтерпретації туберкулінових проб, особливо у вакцинованих БЦЖ дітей раннього віку, у зв'язку з можливим розвитком післявакцинної алергії та негативної анергії у хворих на туберкульоз. За нашими даними у 43,7 % хворих на туберкульоз дітей грудного віку, 41,3 % дітей віком від 1 до 3 років та 22,5 % дітей віком від 3 до 7 років туберкулінові проби можна було трактувати як післявакцинну алергію, а у 31,2 % дітей грудного віку, 12,6 % дітей віком від 1 до 3 років та 2,1 % дітей дошкільного віку — як негативну анергію.

У зв'язку з тим, що у перші два роки після вакцинації і ревакцинації БЦЖ добре виражена післявакцинна алергія, проводити диференціальну діагностику післявакцинної й інфекційної алергії найтрудніше. Зважаючи на те, що інфікування МБТ виникає на третій рік після щеплення БЦЖ, у перші два роки туберкулінодіагностику проводити немає потреби.

При відміні суцільної туберкулінодіагностики може виникнути питання про трудність інтерпретації туберкулінових проб через те, що не буде результатів туберкулінових проб у динаміці. Проте, за нашими даними, лише у 48 % дітей були дані туберкулінових проб за минулі роки і то лише за 1–2 роки. При цьому у дітей від 1 до 3 років вони були у 1,5 рази рідше, ніж у дітей дошкільного віку. До того ж, відомості про результати туберкулінових проб, зафіксовані в документації, часто не відповідають дійсності. Крім того, треба зважити і на те, що туберкулінові проби проводяться не одним і тим же медпрацівником, що теж може впливати на результат туберкулінових проб.

Водночас при утрудненні диференціальної діагностики післявакцинної і інфекційної алергії необхідно повторити туберкулінову пробу через два-три місяці. При цьому диференціальна діагностика проводитиметься в протитуберкульозному диспансері одним і тим же кваліфікованим медпрацівником, що дасть можливість кваліфіковано встановити діагноз.

Одним з важливих чинників, що сприяють росту захворюваності на туберкульоз, є невиявлення джерел інфекції, що веде до її розповсюдження. За нашими даними у 37,3 % дітей до 7-річного віку контакт з хворим не встановлено. Із збільшенням віку цей відсоток зростає. У дітей грудного віку він становить 5,3 %, віком від 1 до 3 років — 21 %, від 3 до 7 років — 46,4 %. При цьому серед дітей з позалегеновими формами туберкульозу частота не виявлених джерел інфекції була удвічі більшою, ніж у дітей з туберкульозом органів дихання (69,2 % проти 34,9 %, $P < 0,01$), що може бути спричинено зараженням дітей МБТ не людського типу. Отже, джерело інфекції слід шукати не лише серед оточуючих осіб, а й серед хворих на туберкульоз тварин, є випадки зараження води в колодязі.

На підставі вивчення особливостей туберкульозу і причин несвоєчасного його виявлення при профілактичних оглядах (суцільній туберкулінодіагностиці, первинному обстеженні контактних, плановому обстеженні диспансерних груп) і зверненні за медичною допомогою та його особливостями при найважливіших чинниках ризику щодо туберкульозу нами розроблено методіку організації протитуберкульозних заходів серед дітей. Згідно цієї ме-

тодики в умовах епідемії протитуберкульозні заходи спрямовуються на здоровий контингент дітей та групи ризику, що знаходяться під наглядом відповідних спеціалістів у дошкільних та лікувальних закладах загальної мережі та групи ризику і контингенти дітей, які спостерігаються фтизіатром у протитуберкульозному диспансері.

У даній роботі ми пропонуємо профілактичні заходи, які проводяться закладами загальної мережі.

Здоровим дітям туберкулінодіагностику обов'язково проводять:

- при оформленні дітей у дитячі дошкільні заклади та школу незалежно від того чи проводилася туберкулінодіагностика у цьому році;

- не вакцинованим БЦЖ у пологовому будинку дітям перед вакцинацією БЦЖ (не раніше двомісячного віку);

- дітям за рік до проведення ревакцинації БЦЖ та перед її проведенням;

- дітям, котрі були в контакт з вперше виявленим хворим на активний туберкульоз та дітям раннього віку, котрі контактували з хворим, в якого вперше виявлено неактивний туберкульоз;

- дітям, котрі звернулися з приводу хвороби у поліклініку чи стаціонар, за винятком дітей, котрі захворіли на дитячі інфекційні хвороби, та реконвалісцентів (упродовж двох місяців до зникнення всіх клінічних симптомів), дітей, котрі контактували з інфекційними хворими та дітей з алергічними та шкірними хворобами, епілепсією тощо.

При виявленні негативної реакції Манту дітей направляють у дошкільні заклади та школу. У протитуберкульозний диспансер направляють:

- дітей з вперше виявленою сумнівною або позитивною туберкуліною пробою з 2 ТО ППД-Л, а саме: не щепленим вакциною БЦЖ, вакцинованим БЦЖ з несформованим рубчиком до року після щеплення БЦЖ;

- дітей з вперше позитивною реакцією на пробу Манту з 2 ТО (5 і більше міліметрів) після негативної реакції, якщо в інтервалі не було щеплення БЦЖ;

- дітей з позитивною пробою Манту з 2 ТО незалежно від давності, а саме: з гіперергічною реакцією на туберкулін (інфільтрат 17 і більше міліметрів, а також з везикулами, лімфангаїтом або некрозом незалежно від розміру інфільтрату); з посиленням туберкулінової проби на 6 і більше міліметрів, чи менше, ніж на 6 мм, але при утворенні інфільтрату 12 і більше міліметрів та при формуванні інфільтрату 12 і більше міліметрів.

При наявності легеневої симптоматики (кашель, підвищення температури тіла, біль у грудній клітці, кровохаркання) понад 7 днів, крім туберкулінодіагностики проводять рентгенологічне обстеження органів грудної клітки. При виявленні локальних змін у легенях і позитивній пробі Манту дітей направляють у протитуберкульозний диспансер. Рентгенологічне обстеження органів грудної клітки є обов'язковим при поєднанні легеневої симптоматики з симптомами ураження інших органів.

Як вже зазначалося, у сучасних умовах основні протитуберкульозні заходи повинні бути спрямовані, головним чином, на групи ризику, які спостерігаються у педіатра та фтизіатра. До груп ризику щодо туберкульозу, які спостерігаються у дитячих поліклініках, слід відносити:

- не вакцинованих БЦЖ у зв'язку з протипоказаннями;

- не інфікованих МБТ дітей вакцинованих БЦЖ, котрі мають супутню патологію, хворіли на пневмонію, дитячі інфекційні та застудні (більше трьох разів на рік) хвороби;

- не інфікованих МБТ дітей, вакцинованих БЦЖ із соціальне несприятливих сімей (багатодітних, неповних, асоціальних, із незадовільними житлово-побутовими умовами, сиріт, що живуть у чужих сім'ях);

- не інфікованих МБТ дітей, вакцинованих БЦЖ з несформованим післящеплення БЦЖ знаком та дітей, в яких діаметр післявакцинного знаку сягає 1–2 мм;

- дітей з вродженим імунodefіцитом;

- дітей інфікованих ВІЛ та хворих на СНІД;

- інфікованих МБТ дітей (в тому числі тих, які хворіли на туберкульоз), в котрих немає супутньої патології, які не хворіли на пневмонію, дитячі інфекційні та застудні (більше трьох разів на рік) хвороби.

У дитячих поліклініках діти груп ризику спостерігаються відповідними спеціалістами, а при їх відсутності — дільничними педіатрами. У дитячих поліклініках крім планової роботи з дітьми груп ризику педіатри проводять клінічний мінімум обстеження на туберкульоз дітей при їх зверненні з приводу будь-якого інτερкурентного захворювання, а також при потребі диференціальної діагностики з туберкульозом затяжних і з атипичним перебігом пневмоній, плевритів, захворювань кістково-суглобової системи, піелонефритів та кон'юнктивітів, при яких необхідно уточнити діагноз.

До клінічного мінімуму відносяться:

- епідеміологічний анамнез (цілеспрямоване в'яснення можливого випадкового контакту з хворим на туберкульоз);

- загальний аналіз крові та сечі;

- оглядова рентгенограма органів грудної клітки;

- консультація фтизіатра.

Відповідальним за планове обстеження в поліклініці дітей із груп ризику щодо туберкульозу, котрі не знаходяться на диспансерному обліку в протитуберкульозному диспансері, та за виконання клінічного мінімуму і за своєчасне обстеження при необхідності дітей у фтизіатра є головний лікар поліклініки (ЦРЛ, ФАП). Фтизіатр здійснює методичне керівництво та контроль за виконанням клінічного мінімуму у дітей груп ризику дитячих поліклінік і за своєчасним їх направленням у стаціонар.

Серед дітей, що знаходяться у групах ризику дитячих поліклінік, проводять такі протитуберкульозні заходи:

- всіх не вакцинованих БЦЖ у пологовому будинку вакцинують після закінчення терміну протипоказання. Дітям, які інфіковані ВІЛ інфекцією, в котрих немає явних ознак імунodefіциту, щеплення БЦЖ проводять лише при великому ризику контакту з бактеріовиділювачем і неможливістю їх ізолювати на тривалий строк від хворого;

- вакцинованим і ревакцинованим БЦЖ дітям з несформованим післявакцинним знаком (за винятком дітей, які інфіковані ВІЛ інфекцією) при негативній пробі Манту з 2 ТО ППД-Л через два роки після вакцинації та через рік після ревакцинації повторюють щеплення БЦЖ;

- всім контингентам, за винятком дітей із вродженим імунodefіцитом та хворим на СНІД, туберкулінодіагностику проводять двічі на рік (не вакцинованим БЦЖ — з шестимісячного віку), незалежно від попереднього результату. Для запобігання місцевої сенсibiliзації шкіри при туберкулінодіагностиці дотримуються чергування рук (у парні роки — права, у непарні — ліва; при проведенні туберкулінодіагностики двічі на рік: у першому півріччі — права, у другому — ліва).

- обов'язкове проведення туберкулінодіагностики всім дітям перед призначенням кортикостероїдних гор-

монів, цитостатиків, променевої й імуносупресивної терапії, трансплантації органів, гемосорбції;

— дітей з вродженим імунодефіцитом та інфікованих ВІЛ-інфекцією при будь-яких проявах захворювання на бронхолегеневу патологію, що триває понад 7 днів, обстежують рентгенологічне;

— дітям, хворим на цукровий діабет, виразкову хворобу рентгенологічне обстеження проводять при виявленні вперше позитивної туберкулінової проби, наростанні чутливості на туберкулін (на 6 і більше міліметрів, чи менше, ніж на 6 мм, але при утворенні інфільтрату 12 і більше міліметрів) та при наявності бронхолегеневої симптоматики.

Дітей груп ризику дитячих поліклінік, в яких утримується сумнівна реакція на туберкулін, направляють на дообстеження і спостереження в протитуберкульозний диспансер ("0 група"), а дітей, у котрих виявлено віраж і гіперергічну реакцію та відмічено наростання чутливості на туберкулін на 6 і більше міліметрів, чи менше, ніж на 6 міліметрів при інфільтраті 12 і більше міліметрів і стійкому збереженні інфільтрату 12 і більше міліметрів — на дообстеження і проведення при необхідності хіміопротілактики у спеціалізованому стаціонарі.

Лікуючи дітей, інфікованих МБТ, в тому числі тих, які хворіли на туберкульоз, великими дозами кортикостероїдних гормонів з приводу неспецифічних хвороб та застосовуючи цитостатики, променеви, імуносупресивну терапію, необхідно проводити хіміопротілактику ізоніазидом упродовж трьох місяців. При підтримувальних дозах гормональної терапії, повторних курсах цитостатиків, променевої й імуносупресивної терапії хіміопротілактику не повторюють. Одним курсом проводять хіміопротілактику також інфікованим МБТ дітям, хворим на цукровий діабет (при первинній його діагностиці), та інфікованим МБТ дітям, котрі захворіли на пневмонію, дитячі інфекційні хвороби.

Для хіміопротілактики застосовують ізоніазид (5–8–10 мг/кг маси тіла на добу, але не більше 0,5 г на добу). Добову дозу призначають одним прийомом (через 15–20 хвилин після їжі) щоденно або тричі на тиждень (інтермітуючий метод) упродовж трьох місяців. Одночасно з ізоніазидом призначають вітамін А і групи Б та глюконат кальцію (по 0,5 двічі на день впродовж двох тижнів) для запобігання побічної дії ізоніазиду.

Таким чином, в сучасних умовах низького фінансування основні протитуберкульозні заходи повинні спрямовуватися на групи ризику, що знаходяться під наглядом відповідних спеціалістів у дошкільних та лікувальних закладах загальної мережі та групи ризику і контингент дітей, які спостерігаються фтизіатром у протитуберкульозному диспансері. Однією з особливостей протитуберкульозного проведення туберкулінодіагностики всім дітям, котрі звернулися у лікувальний заклад з приводу будь-якої хвороби, за винятком протипоказань. Дотримуючись вищевикладеної методики організації протитуберкульозних заходів серед дітей в умовах епідемії туберкульозу, ефективність раннього виявлення туберкульозної інфекції збільшилася у 2,8 рази. Запропонована методика організації протитуберкульозних заходів у перспективі підвищить настороженість педіатрів щодо туберкульозу, налагодить співпрацю між педіатрами і фтизіатрами, сприятиме зниженню захворюваності на туберкульоз та запобігатиме розвитку тяжких і ускладнених форм туберкульозу.

УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ В УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Л. І. Миколишин, В. М. Мельник

Резюме

Розроблено методику організації протитуберкульозних заходів серед дітей, згідно якої в умовах епідемії туберкульозу протитуберкульозні заходи спрямовуються на групи ризику, що знаходяться під наглядом педіатра і фтизіатра. Це дозволяє підвищити ефективність раннього виявлення туберкульозу у 2,8 рази.

THE IMPROVEMENT OF PEDIATRIC ANTITUBERCULOSIS CARE IN THE CONDITIONS OF THE TUBERCULOSIS EPIDEMIC

L. I. Mykolyshyn, V. M. Melnyk

Summary

The method of the antituberculosis measures organization among children was worked out. According to this method in the condition of the tuberculosis epidemic antituberculosis measures are aimed on the groups of risk, followed up by phthisiologist and pediatrician. This method allows to increase the effectiveness of early detection of tuberculosis in 2,8 times.