

ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS*

В.И. Литвинов, Е.Ю. Носова

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

PROBLEMS OF DRUG RESISTANCE OF *M. TUBERCULOSIS*

V.I. Litvinov, E.Yu. Nosova

В обзоре литературы представлены новейшие сведения о механизмах развития лекарственной устойчивости M. tuberculosis и методах исследования лекарственной чувствительности микобактерий.

The review presents the latest information on the mechanisms of development of drug resistance of M. tuberculosis and methods for studying the drug sensitivity of mycobacteria

Тем, кто читает наш журнал, не нужно объяснять, насколько осложняет жизнь фтизиатрического сообщества лекарственная устойчивость микобактерий. Конечно, есть и другие проблемы.

ВИЧ-инфекция – но сегодня даже на стадии СПИДа туберкулез можно лечить. Если, конечно, есть желание и возможности. По крайней мере, в Москве это удастся неплохо.

Мигранты – тут два основных вопроса.

1. Появятся ли они в поле зрения медицины? Это, конечно, не медицинская проблема, но все-таки. Например, в г. Москве, стремимся быть к ним поближе – там, где они проходят регистрацию, и т.д.

2. Они могут приехать нелегально (и с запущенным туберкулезом) – из стран, где с этим делом совсем плохо, но в г. Москве неплохо лечат и таких. Теперь – COVID-19, мигрантов стало меньше.

А вот лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза! Совсем недавно дело обстояло тоскливо, но появились новые, действующие непосредственно на микобактерии препараты – их надо беречь.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время реальное (относительно) представление о распространении лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) можно получить только в ряде стран Европы, США, Канаде и Австралии, в остальных случаях это, как правило, ограниченные исследования, так как в значительной части стран возможности для такой работы отсутствуют.

В последние десятилетия под эгидой ВОЗ был проведен ряд коллективных исследований по оценке частоты обнаружения ЛУ МБТ в мире, Европе, других регионах земного шара. Согласно оценке ВОЗ [WHO, 2016], общее число впервые выявленных случаев и рецидивов туберкулеза с множественной

лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ или устойчивостью к рифампицину по данным GeneXpert (РУ) в 2015 году составило 580 тыс. человек.

Так, по данным ВОЗ, в 2015 году в 3,9% случаев у впервые выявленных и в 21,0% ранее леченных больных определяли устойчивость МБТ к рифампицину (РУ – маркер МЛУ). Число случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в обеих группах пациентов было самым большим в Европе (особенно Восточной). Однако понятно, что эти данные сильно зависят от возможностей региональных систем здравоохранения, в частности, наличия (или нет) бактериологических лабораторий и качества их работы [WHO, 2016].

Особого внимания, естественно, заслуживают страны с высоким «бременем» туберкулеза [Hashmi H. et al., 2017; Engstrom A. et al., 2019; Zürcher K. et al., 2019; Chisompola N. et al., 2020].

Так, Н. Hashmi и соавт. (2017) привели данные о распространенности туберкулеза с МЛУ МБТ в таких странах (по материалам ВОЗ, 2016). Соответствующие показатели колебались от 1,4% (Бразилия), 1,6% (Индонезия), 1,8% (ЮАР) до 26,0% (Казахстан, Киргизия). Разумеется, эти данные нельзя считать абсолютно точными, поскольку охват обследованием (как на туберкулез, так и на МЛУ) сильно отличается в разных странах.

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим «бременем» туберкулеза с МЛУ МБТ. Это связано с высокой заболеваемостью туберкулезом и значительной долей ЛУ МБТ (как у впервые выявленных, так и ранее леченных больных). Аналогичная ситуация имеет место и в других странах постсоветского пространства [Васильева И.А. и др., 2017]. Вместе с тем в России в XXI веке отмечается постепенное снижение заболеваемости и распространенности туберкулеза, в том числе с бактериовыделением. Однако число бактериовыделителей с ЛУ, в том числе с МЛУ *M. tuberculosis*, увеличивается [Васильева И.А. и др., 2017; Богородская Е.М. и др., 2019].

Вероятно, наиболее детальный анализ ЛУ МБТ (из регионов Российской Федерации) проведен в последние десятилетия в городе Москве, что связано с организацией противотуберкулезной службы, в частности, с действительно полным обследованием населения на туберкулез, в том числе определением бактериовыделения и ЛУ микобактерий. Согласно данным С.Е. Борисова с соавт. (2019), распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ (при расчете на 100 тыс. населения) в г. Москве постепенно снижалась. В среднем по Российской Федерации этот показатель был существенно выше и несколько снизился лишь в самые последние годы. Такая тенденция определялась преимущественно за счет эффективного абациллирования больных (рисунок).

Дети также страдают туберкулезом с ЛУ МБТ [Dodd P. et al., 2016; Huynh J., Marras B., 2019]. Так, в Европе в 2015 году расчетная доля туберкулеза с МЛУ МБТ у детей составила 2,9% [Dodd P. et al., 2016].

Высокая частота заболевания туберкулезом с МЛУ МБТ наблюдается среди мигрантов (как правило, в зависимости от заболеваемости в стране первоначального проживания). Известно также, что лица без определенного места жительства в десятки раз чаще заболевают туберкулезом (в т.ч. с ЛУ МБТ), чем другое население [Богородская Е.М. и др., 2019; Hargreaves S. et al., 2017].

Чрезвычайно важной проблемой фтизиатрии является трансмиссия туберкулеза в семьях, общинах и других случаях совместного проживания, в больницах, тюрьмах (и др.). В равной, даже в большей степени это относится и к трансмиссии туберкулеза с ЛУ МБТ, в том числе МЛУ и ШЛУ [Богородская Е.М. и др., 2019; Kodama C. et al., 2017; Chiang S. et al., 2020].

Большое значение в выявлении и, соответственно, предотвращении трансмиссии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ является установление наличия факторов риска. Наиболее важным

из таких факторов риска является неадекватное лечение. Другие факторы варьируют в зависимости от условий. Это возможность госпитализации, пребывание в местах лишения свободы, нарушения иммунитета (ВИЧ-инфекция и др.), плохие условия жизни (питание и др.), предшествующие болезни легких и др. [Mesfin Y. et al., 2014; Rumende C. et al., 2018; Sharma P. et al., 2019].

Для выявления ЛУ МБТ традиционно используют микробиологические и молекулярно-генетические методы.

Среди микробиологических методов в широкой практике в последние десятилетия находится культивирование на жидких средах в автоматизированных системах (главным образом BACTEC 460, 960) [Литвинов В.И., Мороз А.М., 2013; Heifets L. et al., 2000; CLSI, 2011; Alcaide F. et al., 2017].

В настоящее время все большее применение находят количественные методы серийных микроразведений (Alamar blue, REMA, *МусоТВ*). Они технически просты, автоматизированы, стандартизованы и позволяют получить важные для клиники данные о степени лекарственной чувствительности или устойчивости одновременно к большому числу препаратов [Макарова М.В. и др., 2016; Dixit P. et al., 2012; Coban A. et al., 2015; Cho S. et al., 2015; Torrea G. et al., 2019; Jagdal P. et al., 2019].

В настоящее время для изучения лекарственной чувствительности МБТ главным образом используют следующие молекулярно-генетические методы:

- Методы электрофоретической детекции мутаций [Исаева Е.Л., 2002].
- Методы гибридизационного анализа обнаружения мутаций [Черноусова Л.Н. и др., 2017].
- GeneXpert MTB/RIF [WHO, 2013].
- ДНК-стрип технология [WHO, 2016].
- Гибридизация нуклеиновых кислот на биологических микрочипах [Мирзабеков А.Д., 2003].
- Секвенирование [Miotto P. et al., 2018].



Рисунок. Распространенность туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ, г. Москва и Российская Федерация, 2002–2018 гг. (по С.Е. Борисову и соавт., 2019)

МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О ПРАКТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Природная или естественная устойчивость

Представители рода *Mycobacterium* по своей природе обладают устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам (АБП). Механизмы естественной устойчивости формируют «высокорезистентный фон», ограничивающий применение как специфических противотуберкулезных препаратов (ПТП), так и АБП широкого спектра действия.

Природная или естественная устойчивость МБТ к лекарствам в значительной степени объясняется наличием толстой, богатой липидами клеточной стенки, которая является структурным компонентом микобактерий, ограничивающим проникновение АБП [Jarlier V., Nikaido H., 1994]. Также важную защитную роль играет система эффлюксных насосов, состоящая из комплекса мембранных белков, через которые происходит отток АБП из клетки [Li G. et al., 2015]. МБТ имеют и другие защитные системы, которые ферментативно расщепляют или структурно изменяют АБП и тем самым делают их неэффективными [Warrier T. et al., 2016].

Изучение механизмов формирования лекарственной устойчивости показало, что этот процесс сильно зависит от двух факторов: эпистаза и бактериального фитнеса.

Эпистаз – это набор генетических взаимодействий, когда фенотипический эффект одной мутации обусловлен наличием другой или нескольких. При этом резистентные штаммы, несущие одинаковые генетические детерминанты устойчивости, различаются по своей трансмиссивности [Fenner L. et al., 2012].

Бактериальный фитнес отражает скорость роста, вирулентность и способность к передаче генетических данных [Borrell S. et al., 2009].

Строение клеточной стенки, ограничивающее проникновение антибактериальных препаратов. Первичный каркас клеточной стенки образован перекрестно связанными пептидогликанами, покрытыми слоем арабиногалактана, – таким образом, создается гидрофильный барьер, препятствующий проникновению гидрофобных соединений. В свою очередь арабиногалактановый слой «обернут» длинноцепочечными миколовыми кислотами (липофильный барьер), ограничивающими проникновение гидрофильных соединений [Brennan P., Nikaido H., 1995]. На внешней стороне этих трех слоев есть еще мобильный слой, состоящий из трегалозы и гликопептидолипидов. То, что липидный слой является основным фактором естественной устойчивости микобактерий ко многим гидрофобным АБП (макролиды, рифампицин, тетрациклин, фторхинолоны), показано при исследовании мутантов, дефектных по синтезу липидов. Такие мутанты восприимчивы к лекарствам в

отличие от штаммов «дикого» типа, естественно устойчивых к ним [Brennan P., Nikaido H., 1995].

Транспорт низкомолекулярных питательных веществ и метаболитов через эту непроницаемую клеточную стенку облегчается белками-поринами. Считается, что маленькие гидрофильные соединения, в том числе многие АБП, активные против МБТ, могут пройти через клеточную стенку только через заполненные водой порыны [Danilchanka O. et al., 2008].

Известны следующие специализированные механизмы природной устойчивости МБТ к АБП:

Ферментная деградация АБП – β -лактамы (цефалоспорины, карбапенемы и др.) [Flores A. et al., 2005].

Ферментативная модификация лекарственных мишеней – аминогликозиды, капреомицин и др. [Maus C. et al., 2005].

Мимикрия мишени действия препарата – фторхинолоны [Ferber D., 2005].

Транскрипционный контроль множественной лекарственной устойчивости – макролиды, аминогликозиды, стрептомицин, аminosалициловая кислота, этамбутол, изониазид и др. [Wei J. et al., 2000; Burian J. et al., 2012].

Выведение антибактериальных препаратов из клетки (эффлюксные насосы) – изониазид, этионамид, этамбутол, стрептомицин, рифампицин, фторхинолоны и др. [Nasiri M. et al., 2017].

2. Приобретенная лекарственная устойчивость

Несмотря на наличие у *M. tuberculosis* большого набора факторов естественной резистентности, основное значение имеет приобретенная ЛУ. В отличие от большинства бактерий, у которых резистентность приобретается через плазмиды (горизонтальный перенос генов), в МБТ этот механизм роли не играет, а развитие устойчивости обусловлено появлением хромосомных мутаций в регуляторных областях генов, кодирующих ферменты, на которые нацелены АБП или в генах, продукты которых вовлечены в активацию пролекарств.

Основные механизмы устойчивости МБТ к АБП – это изменение лекарственной мишени, избыточная экспрессия лекарственной мишени, нарушение активации пролекарства и активация оттока через эффлюксные насосы [Zhang Y., Yew W., 2015; Swan S. et al., 2020; Munir A. et al., 2020].

Антибактериальное действие ПТП (и других АБП) направлено на различные клеточные мишени.

Гены, вовлеченные в формирование приобретенной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам:

Ингибиторы синтеза клеточной стенки

Изониазид – ингибирование биосинтеза миколовых кислот, липидов, углеводов и других метаболических процессов – *katG*, *inhA*, *promomp inhA*, *oxyR-ahpC*, *ndh*, *kasA* [Скотникова О.И., 2008; Zhang Y., Yew W., 2015].

Этионамид – ингибирование биосинтеза миколовых кислот – *inhA*, промотор *inhA*, *ethA*, *ndh*, *mshA* [Machado D. et al., 2013].

Деламанид – ингибирование синтеза метокси- и кетомиколовых кислот – *ddn*, *fgd*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC* [Nguyen T. et al., 2020; Kadura S. et al., 2020].

Этамбутол – ингибирование арабиногалактанового синтеза – *embCAB*, *ubiA* [Cheng S. et al., 2014].

Циклосерин – ингибирование синтеза пептидогликанов – *alr*, промотор *alr*, *сусА*, *Ald* [Ramaswamy S. et al., 2000].

Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот

Рифампицин – ингибирование транскрипции – *rpoB* [Van Deun A. et al., 2015].

Фторхинолоны – ингибирование ДНК – гиразы – *gyrA*, *gyrB* [Носова Е.Ю. и др., 2016].

Ингибиторы синтеза белка

Канамицин/Амикацин – ингибирование трансляции – *rrs*, *eis*, *wniB7* [Носова Е.Ю. и др., 2016; Zhang Y., Yew W-W., 2015].

Капреомицин – ингибирование трансляции – *rrs*, *tlyA* [Maus C. et al., 2005; Georgiou S. et al., 2012].

Стрептомицин – ингибирование трансляции – *rpsL*, *rrs*, *gidB* [Meier A. et al., 1996; Al-Mutairi N. et al., 2018].

Линезолид – ингибирование трансляции – *rrl*, *rplC* [Beckert P. et al., 2012].

Ингибитор фолатного синтеза

ПАСК (парааминосалициловая кислота) – ингибирование синтеза фолиевой кислоты – *tyhA*, *folC*, *ribD* [Mathys V. et al., 2009].

Ингибитор мембранного транспорта

Пиразинамид – ингибирование транслокации – *pncA*, *rpsA* [Miotto P. et al., 2014].

Ингибитор энергетического метаболизма

Бедаквилин – ингибирование АТФ-синтазы – *atpE*, *mmpR* (*rv0678*) [Huitric E. et al., 2010; Andires K. et al., 2014].

Ингибитор микобактериального роста

Клофазимин – ингибирование окислительно-восстановительной системы – *rv0678*; нарушение мембраны за счет продукции реактивного кислорода – *rv2535c* *rv1979c* [Kadura S. et al., 2020].

МУТАЦИИ В ГЕНОМЕ *M. TUBERCULOSIS*, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПТП/АБП, В ТОМ ЧИСЛЕ К «НОВЫМ» ПРЕПАРАТАМ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ

Рифампицин (RMP), рифабутин (RFB) – ген *rpoB*

• Замены S531L, H526Y/D, D516V (встречаемость в 95–98%). Высокий уровень устойчивости (кросс-резистентность к RMP и RFB). Доказана связь с клинической устойчивостью, терапия препаратами исключена [Носова Е.Ю. и др., 2016].

• Замены L511P, D516Y, N518D, S522L, H526N/S и L533P (в зависимости от типа мутации в 2–30%). Низкий уровень устойчивости к RMP, встречаются в чувствительных к RFB изолятах. Возможна терапия RFB или RMP в дозе 20 мг/кг [Носова Е.Ю. и др., 2016; Van Deun A. et al., 2015].

Изониазид (H) – гены *katG*, *inhA*, *ahpC*, *kasA*

• S315T в *katG* и другие замены в кодоне 315; замены в 328 и 335 кодонах, а также в сочетании с S315T; мутации в *ahpC* в сочетании с мутациями в *katG*; замены в *kasA* в сочетании с мутациями в *katG* (суммарно до 95%). Высокий уровень устойчивости. Доказана строгая ассоциация с МЛУ штаммами, лечение изониазидом исключено [Скотникова О.И., 2008; Носова Е.Ю. и др., 2016; Zhang Y., Yew W., 2015]. Мутации в промоторной области (нет данных о клиническом значении).

Этамбутол (Emb) – ген *embB* (нет данных о клиническом значении).

Фторхинолоны – гены *gyrA*, *gyrB*

• Замены в 88, 90, 91 и 94 кодонах гена *gyrA* (суммарно в 57–90% изолятов). Мутации в 94 кодоне – D94G/H/Y/N, G88C ассоциированы с высоким уровнем устойчивости; S91P – умеренная устойчивость. Доказана ассоциация мутаций в 94 кодоне с клинической устойчивостью к фторхинолонам, терапия препаратами исключена [Ginsburg A. et al., 2003; Nosova E. et al., 2013].

• Замены A90V и D94A в *gyrA* (в 40–58% OFX-резистентных изолятов и в 20–30% MFX-резистентных изолятов). Наибольшая часть штаммов с этими мутациями обладает низкой устойчивостью к фторхинолонам. Возможно применение MFX в дозе 800 мг/сутки, если сохранена чувствительность МБТ к препарату при концентрации 1,0 мкг/мл в ВАСТЕС 960 (рекомендации, ВОЗ, 2018) [Nosova E. et al., 2013; Li J. et al., 2014].

• Замены в 485, 500, 538, 539, 540, 543 кодонах в гене *gyrB* (суммарно в 7–10% изолятов) [Nosova E. et al., 2013] (нет данных о клиническом значении).

Инъекционные препараты: канамицин (KAN), амикацин (AMK), капреомицин (CAP) – гены *rrs*, *eis*, *wniB7*

• Замена a1401g в *rrs* (в 60% KAN-устойчивых и в 70–80% AMK/CAP-устойчивых изолятах). Ассоциация с высоким уровнем устойчивости к KAN и AMK и с низким – к CAP. Доказана связь с клинической устойчивостью к KAN и AMK. Возможна терапия CAP в комбинации с другими препаратами. Мутация 1402t (в 1–2% штаммов). Связь с высоким уровнем устойчивости к CAP, умеренным и низким – к KAN, встречается в чувствительных к AMK изолятах. Возможна терапия AMK в комбинации с другими препаратами [Носова Е.Ю. и др., 2016; Chakravorty S. et al., 2015].

• Замены в промоторной области гена *eis*: g-37t, c-12t, g-10a, c-14t (суммарно в 22% KAN-устойчивых штаммов). Ассоциация мутаций с низким уровнем устойчивости к KAN. Замена c-14t связана с низким уровнем устойчивости к KAN и AMK [Носова Е.Ю. и др., 2016].

• Замены в *wniB7*. Ассоциация с низким уровнем устойчивости к KAN. [Reeves A. et al., 2013] (нет данных о клиническом значении).

Бедаквилин (Bq) – гены *mmpR* и *atpE*

• Замены, делеции и вставки в *mmpR*. Ассоциированы с понижением чувствительности МБТ к бедаквилину. Мутации в гене *atpE* – G25S, D28N, D28G, E61D, A63V, A63P. [Huitric E. et al., 2010; Andries K. et al., 2014; Zimenkov D. et al., 2017; Peretokina I. et al., 2020] (нет данных о клиническом значении).

Линезолид (LZD) – гены *rrl* и *rplC*

• Мутации в гене *rrl* – G2061T, G2576T, G2447T, G2294A и G2814T (в 1,9–11% изолятах). Ассоциированы с наиболее высоким уровнем устойчивости. Мутации в гене *rplC* (около 90% изолятов). Ассоциация с низким уровнем устойчивости [Richter E., 2007; Zhang Z., 2014] (нет данных о клиническом значении).

Таким образом, механизмы развития естественной лекарственной устойчивости к препаратам, применяющимся для лечения туберкулеза, изучены довольно основательно. Описано также большинство мутаций, определяющих устойчивость к этим АБП и «пути» их воздействия на МБТ. В меньшей степени это относится к таким новым препаратам, как бедаквилин и деламамид. Но по мере расширения их применения для лечения туберкулеза и опасности развития ЛУ к ним наши знания о генетических факторах устойчивости и к этим препаратам будут увеличиваться.

Важным является понимание того, как генетические факторы реализуются на уровне фенотипических проявлений устойчивости. Сегодня известно, что далеко не все мутации в генах, влияющих на ЛУ, имеют «абсолютные» фенотипические проявления (в 100% случаев определяют, будет штамм МБТ устойчивым или нет) – возможны самые различные варианты. От этого зависит, насколько полезными будут сведения, которые получит клиника.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА, ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакокинетика изучает закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственными средствами в организме животного или человека – биохимическую трансформацию молекул лекарства. Основные фармакокинетические процессы – всасывание, распределение, метаболизм и выведение – характеризуются определенными количественными параметрами.

Фармакодинамика изучает локализацию, механизмы действия и фармакологические эффекты лекарственных средств.

Фармакогенетика изучает наследственные основы вариабельности эффектов лекарственных средств.

Для оптимальной характеристики активности АБП в настоящее время используют сопоставление определенных показателей фармакокинетики и фармакодинамики (отношение ФК/ФД). Как правило, рассчитывают три основных параметра: $C_{max}/\text{МИК}$ (отношение максимально достигаемой концентрации лекарственного средства к его минималь-

ной ингибирующей концентрации для определенного вида микроорганизмов), $AUC/\text{МИК}$ (отношение «площади под кривой» – суммарной концентрации лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения – к его минимальной ингибирующей концентрации для определенного вида микроорганизмов) и $T > \text{МИК}$ (время, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает его минимальную ингибирующую концентрацию для определенного вида микроорганизмов). Важность каждого из этих параметров для отдельных групп препаратов не одинакова [Кукес В.Г., 2009; Asín-Prieto E. et al., 2015; Alsultan A. et al., 2017; Wilby K. et al., 2020].

Эти данные весьма полезны: а) при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью, когда минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для выделенного штамма намного выше, чем для чувствительных, и необходимо понять, есть ли шанс подавить микобактериальную популяцию при использовании допустимых терапевтических доз препарата; б) у пациентов с «нестандартной» фармакокинетикой – с нарушениями всасывания, кахексией, отеками, серьезной патологией печени и почек, генетическими особенностями лекарственного метаболизма, при вынужденном назначении препаратов с высоким риском взаимодействий [Alsultan A. et al., 2017; Wilby K. et al., 2020].

Следует подчеркнуть, что в ряде исследований показана значимая взаимосвязь показателей фармакокинетики/фармакодинамики и исходов лечения больных туберкулезом [McCallum A., Sloan D., 2017; Wilby K. et al., 2020].

Некоторые результаты изучения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза микробиологическими методами

В рамках данного обзора невозможно, да и не нужно, подробно анализировать результаты исследований по данной проблеме – это было сделано ранее [Литвинов В.И., Мороз А.М., 2013; Heifets L. 2000; Grace S. et al., 2009; Ghaffoor T. et al., 2016].

Следует лишь подчеркнуть несколько установленных фактов: частота развития ЛУ МБТ во всех странах (где ее изучают) нарастает; результаты изучения ЛУ по данным разных лабораторий отличаются – разные методы, критерии оценки и т.д. Поэтому в эпидемиологических и клинических исследованиях следует пользоваться стандартными методами и критериями, предложенными на основании многоцентровых исследований [WHO, 2018; CLSI, 2018]. Если при этом возникают сомнения (в первую очередь региональные отличия), необходимо провести научные исследования и внести коррективы – это необходимо для реальной информации в клинику.

Как уже было сказано выше, сегодня следует отдавать предпочтение количественным методам серийных микроразведений (Alamar Blue, REMA, *МусоТВ*). Установлены их высокая

чувствительность и специфичность, конкордантность с результатами, полученными классическими методами, – пропорций в агаре, среде Левенштейна-Йенсена и BACTEC 460, 960 [Литвинов В.И., Мороз А.М., 2013; Макарова М.В. и др., 2016; Martin A. et al., 2005; Dixit P. et al., 2012; Coban A. et al., 2014, 2015; Cho S. et al., 2015; Jagdal P., 2019; Torrea G. et al., 2019].

Считаем целесообразным остановиться на результатах изучения ЛЧ *M. tuberculosis*, полученных количественным микрометодом с помощью тест-системы *MucoTB*. Эта тест-система, во-первых, дает оптимальные количественные данные, а во-вторых, сегодня широко (относительно) используется на практике (в МНПЦБТ это один из основных методов, применяющихся как для изучения ситуации по ЛЧ МБТ в городе, так и для решения клинических проблем ЛЧ МБ). В целом результаты изучения ЛЧ с помощью *MucoTB* свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности теста, а также о том, что имеется, как правило, высокая частота совпадения результатов, полученных этим и другими (более широко ранее использовавшимися) методами [Макарова М.В. и др., 2016; Martin I. et al., 2018; Ssendooba W. et al., 2018; Deshpande D. et al., 2018; Torrea G. et al., 2019].

Как уже было сказано выше, сегодня особенно серьезной проблемой становится ШЛУ возбудителя. Описаны также случаи «чрезвычайной» устойчивости МБТ – ко всем (!) химиопрепаратам, применяющимся для лечения туберкулеза [Dheda K. et al., 2014, 2017; Hameed H. et al., 2018].

М.В. Макарова и соавт. (2016) исследовали в *MucoTB* 99 культур МБТ (ШЛУ), выделенных из респираторного материала больных с хроническими формами туберкулеза. Наличие ШЛУ штаммов *M. tuberculosis* устанавливали на основании предварительных результатов, полученных в Bactec 960.

Сведения о степени чувствительности/устойчивости к ряду АБП, изученных (в *MucoTB*) культур *M. tuberculosis*, обладающих ШЛУ, представлены в таблице.

Как видно из таблицы, в *MucoTB* большинство культур были устойчивыми к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, офлоксацину, этамбутолу и моксифлоксацину, половина (или почти половина) к канамицину, амикацину и этионамиду и лишь 21,2% к аминосалициловой кислоте и 6,1% к циклосерину.

При этом определенное количество штаммов *M. tuberculosis* обладало промежуточной чувствительностью к химиопрепаратам (к разным в разной степени). С практической точки зрения имеет смысл особое внимание обратить на эти культуры – устойчивые в BACTEC 960, но обладающие промежуточной чувствительностью в *MucoTB* – эти сведения могут быть полезны при назначении лечения больным из такого сложного контингента (с ШЛУ МБТ).

Существенное количество таких культур было в отношении ПАСК, этионамида, циклосерина, канамицина, меньше – офлоксацина, этамбутола, еще меньше – амикацина, моксифлоксацина и стрептомицина. Кроме того, как это видно из таблицы, к некоторым препаратам исследованные штаммы в значительном числе случаев (по данным *MucoTB*) сохраняли чувствительность (большинство к циклосерину, $\frac{2}{3}$ – к ПАСК, почти половина к амикацину, $\frac{1}{3}$ – к этионамиду). Если суммировать показатели чувствительности и промежуточной чувствительности/устойчивости, то становится понятным, что существенные резервы для лечения этого тяжелого контингента больных все-таки имеются.

Не вызывает сомнения, что при возможности необходимо сочетать применение микробиологических и молекулярно-генетических методов.

Следует также особо отметить, что важным моментом является сопоставление определенных в данной лаборатории МИК с максимальной концентрацией препарата в крови (хотя бы по критериям фирмы-производителя), поскольку если такая концентрация не достигается, применение препарата едва ли может быть успешным.

Таблица. Количество чувствительных, промежуточно чувствительных/устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, обладающих ШЛУ (n = 99) (по М.В. Макаровой и соавт., 2016)

Лекарственный препарат	Результаты изучения чувствительности в <i>MucoTB</i>					
	чувствительные		промежуточная чувствительность/устойчивость		устойчивые	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Изониазид	0	–	4	4,0	95	96,0
Рифампицин	3	3,0	4	4,0	92	93,0
Стрептомицин	10	10,1	10	10,1	79	79,8
Этамбутол	0	–	36	36,4	63	63,6
Амикацин	36	36,4	22	22,2	41	41,4
Канамицин	20	20,2	29	29,3	50	50,5
Моксифлоксацин	0	–	31	31,3	68	68,7
Офлоксацин	0	–	18	18,2	81	81,8
Аминосалициловая кислота	59	59,6	19	19,2	21	21,2
Циклосерин	90	90,9	3	3,0	6	6,1
Этионамид	18	18,2	37	37,4	44	44,4

Результаты многочисленных работ, посвященных изучению ЛЧ *M. tuberculosis*, позволяют сделать ряд заключений, «конкретное содержание» которых (наличие и сохранение ЛЧ к какому-то препарату), конечно, изменяется.

Ситуацию сегодня можно назвать далеко не однозначной:

- К таким препаратам, которые не так давно – два десятилетия назад – были, бесспорно, эффективными и основными во всех схемах лечения, как впервые выявленного, так и хронически протекающего туберкулеза (изониазид и рифампицин), сегодня очень часто развивается ЛЧ, и само понятие МЛУ не имеет существенного значения, так как эти препараты – далеко не первые и важные для эффективного лечения. Стрептомицин (это несколько иная проблема) сделал революцию в лечении туберкулеза. Сегодня его редко рассматривают в качестве компонента лечебных схем. А хорошо бы было от него вообще отказаться, и тогда через какое-то время он может стать снова одним из основных.

- Фторхинолоны и аминогликозиды, конечно, не вполне противотуберкулезные препараты, но они позволили длительное время «продержаться» – не довести проблему лечения туберкулеза до полной катастрофы. Сегодня они играют определенную роль в антибактериальной терапии туберкулеза, но прешЛУ и ШЛУ опять поставили лечение больных перед сложной проблемой.

Из давно известных препаратов при туберкулезе все шире применяют клофазимин, имипенем, кларитромицин (азитромицин), тобрамицин и др., к которым в значительном числе случаев сохраняется чувствительность. То же относится к циклосерину, аминосалициловой кислоте, этамбутолу. Эти препараты раньше применяли очень широко, но и сейчас они также полезны, но аминосалициловая кислота и циклосерин токсичны и не очень активны.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *Mycobacterium tuberculosis* К НОВЫМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Линезолид

Линезолид относится к фармакологической группе оксазолидинонов. Препарат связывается с бактериальными рибосомами и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S – важного компонента процесса трансляции при синтезе белка. Этот препарат сегодня входит в основные схемы лечения туберкулеза [Ismail N. et al., 2018; Hashemian S. et al., 2018; Kadura S. et al., 2020].

На сегодняшний день известны случаи (пока редкие) развития лекарственной устойчивости (ЛУ) к линезолиду, поэтому необходимо иметь надежные методы тестирования лекарственной чувствительности к этому препарату – такие уже разрабатывают [Михайлова Ю.Д. и др., 2019; Cambau E. et al., 2015; Pang Y. et al., 2017].

Бедаквилин

Бедаквилин – диарилхинолин, избирательно ингибирующий протонную помпу АТФ-синтазы – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания. Он препятствует продукции энергии и в итоге – нормальному гомеостазу, что приводит к гибели микробной клетки. Этот препарат сегодня является основным в комплексной антибактериальной терапии туберкулеза [Борисов С.Е. и др., 2018; Перетокина И.В. и др., 2018; Huitric E. et al., 2007, 2010; FDA, 2012; Andries K. et al., 2014; Kaniga K. et al., 2016; Jang J. et al., 2017; Dupont C. et al., 2017; Ismail N. et al., 2018; Lopez B. et al., 2019; Nieto Ramirez L. et al., 2020; Bahuguna A., Rawat D., 2020].

Частоту развития устойчивости к бедаквилину до настоящего времени определяли лишь в отдельных работах – в большинстве случаев выделенные штаммы *M. tuberculosis* чувствительны к этому препарату (например, по данным J. Pang и соавт., 2017 – 96,7% культур МБТ с ШЛУ). Подобные же результаты получены и в МНПЦБТ [Перетокина И.В. и др., 2018, 2019].

Деламанид

Деламанид – бициклический нитро-дигидро-имидазо-оксазол, как и бедаквилин (но в меньшей степени), сегодня применяют в комплексной антибактериальной терапии туберкулеза. Деламанид действует путем блокады производства миколовых кислот, что приводит к дестабилизации клеточной стенки. [Bloomberg G. et al., 2015; Blair H. et al., 2015; D'Ambrosio L. et al., 2017; Karekaz S. et al., 2018; Fujiwara M. et al., 2018; Ramirez L. et al., 2020].

В литературе имеется ряд работ, в которых приведены результаты изучения ЛЧ к этому препарату – устойчивость развивается редко [Pang Y. et al., 2017; Liu Y. et al., 2018].

Другие новые препараты

Было также изучено действие на *M. tuberculosis* некоторых других АБП – SQ-109, претоманид, тедизолид и др. – обобщенные данные по этой проблеме приведены в ряде обзоров [Tiberi S. et al., 2017; WHO, 2014; Dheda K. et al., 2016; Bahuguna A., Rawat D., 2020].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет ни одной страны в мире, где не было бы известно, что существует такая опасная болезнь, как туберкулез; однако в некоторых странах (например, Африки) об этом заболевании узнали не так давно, хотя как раз там туберкулез – очень серьезная проблема. В ряде стран Европы, в США, Канаде, Австралии, Японии о туберкулезе начинали забывать. Но эпидемия ВИЧ-инфекции в корне изменила ситуацию.

Понятно, что там, где есть инфекционные заболевания, существует и лекарственная устойчивость возбудителя. При туберкулезе это сегодня, наверное, самая главная проблема.

Частота развития лекарственной устойчивости зависит от условий, поддерживающих выживание возбудителя

с естественной резистентностью в ослабленном организме; но в еще большей степени – от «истории» «взаимоотношения» возбудителя и зараженных, подвергшихся лечению пациентов. Это проблема всех стран мира, где туберкулез лечат (или пытаются это сделать).

Несмотря на то что возможности изучения ЛЧ МБТ в разных странах отличаются чрезвычайно, но все-таки об эпидемиологии этого явления общее впечатление создается, хотя, конечно, в некоторых странах обследовали лишь небольшие группы населения (в рамках коллективных международных исследований). Сегодня имеются и довольно серьезные данные о распространенности в ряде стран мира множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивости.

Механизмы лекарственной устойчивости микобактерий к антибактериальным препаратам, в том числе «новым» (которые начали применять для лечения туберкулеза в последние десятилетия), изучены неплохо. Известно:

- как осуществляется генетический контроль развития ЛЧ;
- с помощью каких механизмов реализуется этот контроль.

Важнейшим аспектом изучения ЛЧ микобактерий является методология. Многие годы методы ее определения были технически сложными и требующими длительного времени для получения информации. Но постепенно совершенствовались микробиологические тесты – сегодня они автоматизированы, и время получения результатов сокращено. Позднее все большее место в лабораторной диагностике ЛУ начали занимать молекулярно-генетические тесты. Из современных, хорошо оснащенных лабораторий, в которых работают квалифицированные специалисты, в клинику быстро поступает информация, позволяющая назначать оптимальное лечение или вносить в него коррективы.

Результаты определения ЛЧ микобактерий с каждым десятилетием (и даже годом) все больше говорят о предстоящих трудностях лечения – «огорчают» врачей и пациентов. Так называемые ПТП 1-го ряда даже в рекомендациях ВОЗ (которые, в принципе, консервативны, что, вероятно, необходимо) уже не входят в схемы лечения туберкулеза в связи с распространением ЛУ к ним. Очень часто возникают трудности с применением аминогликозидов, фторхинолонов. Сегодня получены «новые» препараты, эффективно действующие на МБТ (бедаквилин, линезолид, деламамид). Но к их использованию необходимо относиться с большой осторожностью – чтобы ЛУ развивалась как можно позже.

Фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) АБП, применяющиеся для лечения туберкулеза, в принципе, также изучены неплохо. Поскольку имеются сведения о критических (КК) и минимальных ингибирующих (МИК) концентрациях каждого лекарства (*in vitro*), можно сопоставить эти данные со сведениями о ФК и ФД. Но в организме все гораздо сложнее – помимо особенностей генетического контроля (фармакогенетики) большую роль играют особенности циркуляции, проницаемости (состояние на данный момент), сопутствующие заболевания и т.д.

Таким образом, лекарственная устойчивость микобактерий по объективным и едва ли сегодня полностью «преодолимым» причинам была, остается и будет актуальной в будущем – до тех пор, пока эти возбудители продолжают «сосуществовать» с человеком и, соответственно, вызывать у него патологию.

Литература

1. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2018 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2019. – 216 с.
2. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Данилова И.Д., Рыбка Л.Н. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2018 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2019. – С. 95-105.
3. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-18.
4. Исаева Е.Л. Генетические мутации микобактерии туберкулеза, ответственные за резистентность к рифампицину у больных туберкулезом: идентификация и характеристика: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 103 с.
5. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукуеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 2009. – 432 с.
6. Лабораторные исследования при туберкулезе / Под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 342 с.
7. Макарова М.В., Крылова Л.Ю., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Характеристика штаммов *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью с помощью тест-системы Sensititre МусоТВ (предпосылки для внесения корректив в лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя) // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 38-43.
8. Мирзабеков А.Д. Биочипы в биологии и медицине XXI века // Вестник РАН. – 2003. – Т. 73. – № 5. – С. 412.
9. Михайлова Ю.Д., Макарова М.В., Кудлай Д.А., Перетокина И.В., Сафонова С.Г., Литвинова Н.В., Крылова Л.Ю. Количественная оценка чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к линезолиду // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 1. – С. 19-24.

10. Носова Е.Ю., Галкина К.Ю., Антонова О.В., Гармаш Ю.Ю., Скотникова О.И., Мороз А.М. Молекулярно-биологический микрочип «ТБ-БИОЧИП-2» для определения чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам у больных с впервые выявленным и хроническим течением туберкулеза // Вестник РАМН. – 2008. – № 3. – С. 16-19.
11. Носова Е.Ю., Хахалина А.А., Исакова А.И., Галкина К.Ю., Краснова М.А., Макарова М.В. Одновременное определение генетических детерминант широкой лекарственной устойчивости и генотипирование *M. tuberculosis* с помощью гибридизационного анализа на биочипах // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 24-32.
12. Перетокина И.В., Крылова Л.Ю., Сафонова С.Г., Макарова М.В., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Определение пограничного значения минимальной ингибирующей концентрации бедаквилина в отношении чувствительных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* на разных питательных средах // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 32-35.
13. Перетокина И.В., Крылова Л.Ю., Михайлова Ю.Д., Сафонова С.Г., Макарова М.В. Определение минимальных ингибирующих концентраций бедаквилина для оценки лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 6. – С. 64-65.
14. Скотникова О.И. Применение новых молекулярно-биологических технологий для выявления *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью: Дисс. ... док. биол. наук. – М., 2008. – 215 с.
15. Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Ивахненко О.И., Новоселова Е.А., Шевкун Н.А. Лекарственно-устойчивый туберкулез: перспективы ускоренной диагностики и химиотерапии // Бактериология. – 2017. – № 1. – С. 25-34.
16. Ahmad N., Javaid A., Sulaiman S., Ming L., Ahmad I., Khan A. Resistance patterns, prevalence, and predictors of fluoroquinolones resistance in multidrug resistant tuberculosis patients // Braz. J. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 20. – N. 1. – P. 41-47. doi: 10.1016/j.bjid.2015.09.011.
17. Ahmad S., Jaber A., Mokaddas E. Frequency of embB codon 306 mutations in ethambutol-susceptible and -resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Kuwait // Tuberculosis (Edinb.). – 2007. – Vol. 87. – P. 123-129.
18. Alcaide F., Esteban J., González-Martin J., Palacios J. Methods for determining the antimicrobial susceptibility of mycobacteria // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 2017. – Vol. 35. – N. 8. – P. 529-535. doi: 10.1016/j.eimc.2016.04.008.
19. Alsultan A., Savic R., Dooley K. et al. Population Pharmacokinetics of Pyrazinamide in Patients with Tuberculosis // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2017. – Vol. 61. – N. 6: e02625-16. doi:10.1128/AAC.02625-1.
20. Andries K., Vilellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L. et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – N. 7: e102135. doi: 10.1371/journal.pone.0102135.
21. Asin-Prieto E., Rodríguez-Gascón A., Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents // J. Infect. Chemother. – 2015. – Vol. 21. – N. 5. – P. 319-329. doi: 10.1016/j.jiac.2015.02.001.
22. Bahuguna A., Rawat D. An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets // Med. Res. Rev. – 2020. – Vol. 40. – N. 1. – P. 263-292. doi:10.1002/med.21602.
23. Beckert P., Hillemann D., Kohl T., Kalinowski J., Richter E., Niemann S. et al. rplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2012. – Vol. 56. – P. 2743-2745.
24. Blair H., Scott L. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis // Drugs. – 2015. – Vol. 75. – N. 1. – P. 91-100. doi:10.1007/s40265-014-0331-4.
25. Borah P., Deb P., Venugopala K., Al-Shari N., Singh V., Deka S. et al. Tuberculosis: an update on pathophysiology, molecular mechanisms of drug resistance, newer anti-tb drugs, treatment regimens and host-directed therapies // Curr. Top. Med. Chem. – 2020. – Dec 11. doi: 10.2174/1568026621999201211 200447.
26. Borisov S., Dheda K., Enwerem M., Romero Leyet R., D'Ambrosio L., Centis R. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicenter study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49. – N. 5:1700387. doi: 10.1183/13993003.00387-2017.
27. Borrell S., Gagneux S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – Vol. 13. – P. 1456-1466.
28. Brennan P., Nikaido H. The envelope of mycobacteria // Ann. Rev. Biochem. – 1995. – Vol. 64. – P. 29-63.
29. Burian J., Ramón-García S., Sweet G., Gómez-Velasco A., Av-Gay Y., Thompson C. The mycobacterial transcriptional regulator whiB7 gene links redox homeostasis and intrinsic antibiotic resistance // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287. – P. 299-310.
30. Chakravorty S., Lee J., Cho E., Roh S., Smith L., Lee J. et al. Genotypic susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates for amikacin and kanamycin resistance by use of a rapid sloppy molecular beacon-based assay identifies more cases of low-level drug resistance than phenotypic Lowenstein-Jensen testing // J. Clin. Microbiol. – 2015. – Vol. 53. – N. 1. – P.43-51.
31. Cheng S., Cui Z., Li Y., Hu Z. Diagnostic accuracy of a molecular drug susceptibility testing method for the antituberculosis drug ethambutol: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – P. 2913-2924.
32. Chiang S., Brooks M., Jenkins H., Rubenstein D., Seddon J., van de Water B. et al. Concordance of drug resistance profiles between persons with drug-resistant tuberculosis and their household contacts: a systematic review and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. – 2020. – May 25: ciaa613. doi: 10.1093/cid/ciaa613.
33. Chisompola NK, Streicher EM, Muchemwa CMK, Warren RM, Sampson SL. Molecular epidemiology of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Africa: a systematic review // BMC Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20. – N. 1:344. doi: 10.1186/s12879-020-05031-5.
34. Cho S., Lee H., Franzblau S. Microplate Alamar Blue Assay (MABA) and Low Oxygen Recovery Assay (LORA) for *Mycobacterium tuberculosis* // Methods. Mol. Biol. – 2015. – 1285. – P. 281-292. doi: 10.1007/978-1-4939-2450-9_17.

35. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – second edition: document M24-A2. – CLSI, Wayne, PA, USA, 2011.
36. CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes, 3rd ed, CLSI standard document M24. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018. – Wayne, PA., 2018.
37. Coban A., Deveci A., Sunter A., Palomino J., Martin A. Resazurin microtiter assay for isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*: Updated meta-analysis // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2014. – Vol. 3. – N. 4. – P. 230-241. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.09.002.
38. Coban A., Akbal A., Uzun M., Durupinar B. et al. Evaluation of four colourimetric susceptibility tests for the rapid detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2015. – Vol. 110. – N. 5. – P. 649-654. doi: 10.1590/0074-02760150136.
39. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A. et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review // *J. Thorac. Dis.* – 2017. – Vol. 9. – N. 7. – P. 2093-2101. doi: 10.21037/jtd.2017.06.16.
40. Danilchanka O., Pavlenok M., Niederweis M. Role of porins for uptake of antibiotics by *Mycobacterium smegmatis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – N. 9. – P. 3127-3134.
41. Deshpande D., Alfenaar J., Köser C., Dheda K. et al. The detection of medication sensitivity of *M. tuberculosis* isolated from patients with tuberculosis with multiple medication resistance in test-system «Sensititre MycoTB» // *Clin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 28. – Suppl. 3. – S308-S316. doi: 10.1093/cid/ciy624.
42. Dheda K., Gumbo T., Gandhi N. et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis // *Lancet. Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2. – N. 4. – P. 321-338.
43. Dheda K., Gumbo T., Maartens G. et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis // *Lancet. Respir. Med.* – 2017. – S2213-2600(17) 30079-6. doi:10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
44. Dixit P., Singh U., Sharma P., Jain A., Dixit P. et al. Evaluation of nitrate reduction assay, resazurin microtiter assay and microscopic observation drug susceptibility assay for first line antitubercular drug susceptibility testing of clinical isolates of *M. tuberculosis* // *J. Microbiol. Methods.* – 2012. – Vol. 88. – N. 1. – P. 122-126. doi: 10.1016/j.mimet.2011.11.006.
45. Dodd P., Sismanidis C., Seddon J. et al. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study // *Lancet. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – N. 10. – P. 1193-1201.
46. Engström A., Antonenka U., Kadyrov A. et al. Population structure of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Central Asia // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – N. 1:908. Published 2019 Oct 29. doi:10.1186/s12879-019-4480-7.
47. FDA. Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting. Silver Spring, MD, Nov. 28, 2012, Sirturo™ (bedaquilin).
48. Fenner L., Egger M., Bodmer T., Altpeter E., Zwahlen M., Jaton K. et al. Effect of mutation and genetic background on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 3047-3053.
49. Ferber D. Biochemistry. Protein that mimics DNA helps tuberculosis bacteria resist antibiotics // *Science.* – 2005. – Vol. 308. – N. 5727. – 1480 p.
50. Flores A., Parsons L., Pavelka M. Genetic analysis of the beta-lactamases of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium smegmatis* and susceptibility to beta-lactam antibiotics // *Microbiology.* – 2005. – Vol. 151. – P. 521-532.
51. Georgiou S., Magana M., Garfein R., Catanzaro D., Catanzaro A., Rodwell T. Evaluation of genetic mutations associated with *Mycobacterium tuberculosis* resistance to amikacin, kanamycin and capreomycin: a systematic review // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – N. 3. – e33275.
52. Ginsburg A., Grosset J., Bishai W. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance // *Lancet Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 3. – P. 432-442.
53. Goossens S., Sampson S., Van Rie A. Mechanisms of Drug-Induced Tolerance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2020. – Vol. 34. – N. 1:e00141-20. doi: 10.1128/CMR.00141-20.
54. Grace Lin S-Y., Desmond E., Bonato D., Gross W., Siddiqi S. Multicenter Evaluation of Bactec MGIT 960 System for Second-Line Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium Tuberculosis* Complex // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – N. 11. – P. 3630-3634. doi: 10.1128/JCM.00803-09.
55. Hameed H., Islam M., Chhotaray C. et al. Molecular Targets Related Drug Resistance Mechanisms in MDR-, XDR-, and TDR-*Mycobacterium tuberculosis* Strains // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2018. – Vol. 8:114. Published 2018 Apr 10. doi:10.3389/fcimb.2018.00114.
56. Hargreaves S., Lönnroth K., Nellums L. et al. Response to Letter to the Editor by M. van der Werf, V. Hollo and C. Ködmön concerning 'Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe' // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – Vol. 23. – N. 8. – P. 580. doi: 10.1016/j.cmi.2017.02.022.
57. Hashemian S., Farhadi T., Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2018. – Vol. 12. – P. 1759-1767. Published 2018 Jun 18. doi:10.2147/DDDT.S164515.
58. Hashmi H., Javed H., Jamil N. Emerging epidemic of drug resistant tuberculosis in vulnerable populations of developing countries // *Afr. Health. Sci.* – 2017. – Vol. 17. – N. 2. – P. 599-602.
59. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. – CRC Press. Boca Raton Ann Arbor Boston. London. – 2000. – 212 p.
60. Huitric E., Verhasselt P., Koul A., Andries K., Hoffner S. et al. Rates and mechanisms of resistance development in *Mycobacterium tuberculosis* to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – P. 1022-1028.
61. Huynh J., Marais B. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs // *Ther. Adv. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 6:2049936119864737. doi:10.1177/2049936119864737.
62. Ismail N., Omar S., Ismail N., Peters R. Collated data of mutation frequencies and associated genetic variants of bedaquiline, clofazimine and linezolid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Data Brief.* 2018. – Vol. 20. – P. 1975-1983. Published 2018 Sep 24. doi:10.1016/j.dib.2018.09.057.

63. Jaglal P., Pillay M., Mlisana K. Resazurin microtitre plate assay and Sensititre® MycoTB for detection of *Mycobacterium tuberculosis* resistance in a high tuberculosis resistance setting // *Afr. J. Lab. Med.* – 2019. – Vol. 8. – N. 1: 840. doi: 10.4102/ajlm.v8i1.840.
64. Jang J., Jung Y., Choi J., Jung H., Ryoo S. Bedaquiline susceptibility test for totally drug-resistant tuberculosis *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Microbiol.* – 2017. – Vol. 55. – N. 6. – P. 483-487. doi: 10.1007/s12275-017-6630-1.
65. Jarlier V., Nikaido H. *Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics* // *FEMS Microbiol. Lett.* – 1994. – Vol. 123. – P. 11-18.
66. Kadura S., King N., Nakhoul M. et al. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – dkaa136. doi:10.1093/jac/dkaa136.
67. Kaniga K., Cirillo D., Hoffner S., Ismail N., Kaur D., Lounis N. et al. A multilaboratory, multicountry study to determine mic quality control ranges for phenotypic drug susceptibility testing of selected first-line antituberculosis drugs, second-line injectables, fluoroquinolones, clofazimine, and linezolid // *J. Clin. Microbiol.* – 2016. – Vol. 54. – N. 12. – P. 2963-2968.
68. Karekar S., Marathe P. Current Status of Delamanid in the Management of MDR Tuberculosis // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2018. – Vol. 66. – N. 7. – P. 72-75.
69. Keller P., Hömke R., Ritter C., Valsesia G., Bloemberg G., Böttger E. Determination of MIC distribution and epidemiological cutoff values for bedaquiline and delamanid in *Mycobacterium tuberculosis* using the MGIT 960 system equipped with TB xIST // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2015. – Vol. 59. – N. 7. – P. 4352-4355. doi: 10.1128/AAC.00614-15.
70. Khawbung J., Nath D., Chakraborty S. Drug resistant tuberculosis: a review // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 74:101574. doi: 10.1016/j.cimid.2020.101574.
71. Kodama C., Lange B., Olaru I. et al. *Mycobacterium tuberculosis* transmission from patients with drug-resistant compared to drug-susceptible TB: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 26. – P. 50-54.
72. Li G., Zhang J., Guo Q., Jiang Y., Wei J., Zhao L-L. et al. Efflux pump gene expression in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – N. 2. – e0119013.
73. Li J., Gao X., Luo T., Wu J., Sun G., Liu Q. et al. Association of *gyrA/B* mutations and resistance levels to fluoroquinolones in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerging microbes and infections* // *Emerg. Microbes. Infect.* – 2014. – Vol. 3. – N. 3. – e19.
74. Li X-Z., Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64. – N. 2. – P. 159-204.
75. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R. et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) // *Tuberculosis (Edinb).* – 2018. – Vol. 111. – P. 20-30. doi: 10.1016/j.tube.2018.04.008.
76. Lopez B., de Oliveira R., Pinhata J., Chimara E., Ascencio E. et al. Bedaquiline and Linezolid MIC Distributions and Epidemiological Cut-Off Values for *Mycobacterium Tuberculosis* in the Latin American Region // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. – Vol. 74. – N. 2. – P. 373-379. doi: 10.1093/jac/dky414.
77. Machado D., Perdigão J., Ramos J., Couto I., Portugal I., Ritter C. et al. High-level resistance to isoniazid and ethionamide in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* of the Lisboa family is associated with *inhA* double mutations // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1728-1732.
78. Martin A., Morcillo N., Lemus D., Montoro E., Telles M., Simboli N. et al. Multicenter study of MTT and resazurin assays for testing susceptibility to first-line anti-tuberculosis drugs // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2005. – Vol. 9. – N. 8. – P. 901-906.
79. Martin I., Dionne K., Deml S., Wengenack N. et al. Automated broth-based systems versus the MYCOTB plate for antimicrobial susceptibility testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: challenges in interpretation // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 91. – N. 1. – P. 38-41. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.01.002.
80. Martin L., Coronel J., Faulx D., Valdez M., Metzler M., Crudder C. et al. A field evaluation of the Hardy TB MODS Kit™ for the rapid phenotypic diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – N. 9: e107258. doi: 10.1371/j.
81. Mathys V., Wintjens R., Lefevre P. et al. Molecular genetics of paraaminosalicylic acid resistance in clinical isolates and spontaneous mutants of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2009. – Vol. 53. – P. 2100-9.
82. Maus C., Plikaytis B., Shinnick T. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – N. 8. – P. 3192-3197.
83. McCallum A., Sloan D. The importance of clinical pharmacokinetic-pharmacodynamic studies in unraveling the determinants of early and late tuberculosis outcomes // *Int. J. Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 2. – N. 3. – P. 195-212.
84. Mesfin Y., Hailemariam D., Biadgign S. et al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – e82235.
85. Miotto P., Zhang Y., Cirillo D., Yam W. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis. *Invited Review Series: Tuberculosis updates 2018* // *Respirology.* – 2018. – Vol. 23. – N. 12. – P. 1098-1113.
86. Munir A., Vedithi S., Chaplin A., Blundell T. Genomics, computational biology and drug discovery for mycobacterial infections: fighting the emergence of resistance // *Front. Genet.* – 2020. – Vol. 11. – P. 965. doi: 10.3389/fgene.2020.00965.
87. Muthukrishnan L. Multidrug resistant tuberculosis - Diagnostic challenges and its conquering by nanotechnology approach – an overview // *Chem. Biol. Interact.* – 2021. – Vol. 26. – N. 337:109397. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109397.
88. Nasiri M., Haeili M., Ghazi M., Goudarzi H., Pormohammad A., Fooladi A., Feizabadi M. New insights in to the intrinsic and acquired drug resistance mechanisms in mycobacteria // *Front Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 681.
89. Nguyen T., Anthony R., Cao T., Bañuls A., Nguyen V., Vu D. et al. Delamanid Resistance: Update and Clinical Management // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71. – N. 12. – P. 3252-3259. doi: 10.1093/cid/ciaa755.

90. Nieto Ramirez L., Quintero Vargas K., Diaz G. Whole genome sequencing for the analysis of drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review for bedaquiline and delamanid // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9. – N. 3. – P. 133. doi: 10.3390/antibiotics9030133.
91. Nosova E., Bukatina A., Isaeva Y., Makarova M., Galkina K., Moroz A. Analysis of mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes and their association with the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin // *J. Med. Microbiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 108-113.
92. Palomino J., Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antibiotics (Basel)*. – 2014. – Vol. 3. – P. 317-340.
93. Pang Y., Zong Z., Huo F. et al. In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2017. – Vol. 61. – N. 10. – pii: e00900-17.
94. Peretokina I., Krylova L., Antonova O., Kholina M., Kulagina E., Nosova E. et al. Reduced susceptibility and resistance to bedaquiline in clinical *M. tuberculosis* isolates // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80. – N. 5. – P. 527-535. doi: 10.1016/j.jinf.2020.01.007.
95. Ramaswamy S., Amin A., Göksel S., Stager C., Dou S., El Sahly H. et al. Molecular genetic analysis of nucleotide polymorphisms associated with ethambutol resistance in human isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – Vol. 44. – P. 326-336.
96. Richter E., Rüsche-Gerdes S., Hillemann D. First Linezolid-Resistant Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2007. – Vol. 51. – N. 4. – P. 1534-1536. doi: 10.1128/AAC.01113-06.
97. Rumende C. Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis // *Acta. Med. Indones.* – 2018. – Vol. 50. – N. 1. – P. 1-2.
98. Rüsche-Gerdes S., Pfyffer G., Casal M., Chadwick M., Siddiqi S. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44. – N. 3. – P. 688-692. doi: 10.1128/JCM.44.3.688-692.2006.
99. Saxena S., Spaink H., Forn-Cuní G. Drug Resistance in Nontuberculous Mycobacteria: Mechanisms and Models // *Biology (Basel)*. – 2021. – Vol. 10. – N. 2. – P. 96. doi: 10.3390/biology10020096.
100. Schön T., Miotto P., Köser C., Viveiros M., Boettger E., Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance testing: challenges, recent developments and perspectives // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – Vol. 23. – N. 3. – P. 154-160.
101. Sharma P., Lalwani J., Pandey P., Thakur A. Factors Associated with the Development of Secondary Multidrug-resistant Tuberculosis // *Int. J. Prev. Med.* – 2019. – Vol. 10. – P. 67. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_298_17.
102. Singh R., Dwivedi S., Gaharwar U., Meena R., Rajamani P., Prasad T. Recent updates on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Appl. Microbiol.* – 2020. – Vol. 128. – N. 6. – P. 1547-1567. doi: 10.1111/jam.14478.
103. Ssengooba W., Nakayita G., Namaganda C., Joloba M. Agreement of Middlebrook 7H10 with Lowenstein-Jensen and accuracy of the Sensititre MYCOTB plate using either method as a reference standard for *Mycobacterium tuberculosis* first line drug susceptibility testing // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – N. 6: e0199638. doi: 10.1371/journal.pone.0199638.
104. Swain S., Sharma D., Hussain T., Pati S. Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Emerg. Microbes. Infect.* – 2020. – Vol. 9. – N. 1. – P. 1651-1663. doi: 10.1080/22221751.2020.1785334.
105. Tahlan K., Wilson R., Kastrinsky D. et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – N. 4. – P. 1797-1809. doi:10.1128/AAC.05708-11.
106. Tiberi S., Buchanan R., Caminero J., Centis R., Arbx M., Salazar M. et al. The challenge of the new tuberculosis drugs // *Presse Med.* – 2017. – Vol. 46(2 Pt 2):e41-e51. doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.016.
107. Torrea G., Coeck N., Desmaretz C., Van De Parre T., Van Poucke T., Lounis N. et al. Bedaquiline susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in an automated liquid culture system // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – Vol. 70. – N. 8. – P. 2300-2305. doi: 10.1093/jac/dkv117.
108. Torrea G., Ng K., Van Deun A., André E., Kaisergruber J. et al. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – N. 1: 11826. doi: 10.1038/s41598-019-48401-z.
109. Tortoli E., Benedetti M., Fontanelli A., Simonetti M. Evaluation of automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to four major antituberculous drugs: comparison with the radiometric Bactec 460TB method and the agar plate method of proportion // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – N. 2. – P. 607-610. doi: 10.1128/jcm.40.2.607-610.2002.
110. Van Deun A., Aung K., Hossain A., de Rijk P., Gumusboga M., Rigouts L., de Jong B. Disputed *rpoB* mutations can frequently cause important rifampicin resistance among new tuberculosis patients // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2015. – Vol. 19. – N. 2. – P. 185-190.
111. Warrior T., Kapilashrami K., Argyrou A., Ioerger T., Little D., Murphy K. et al. N-methylation of a bactericidal compound as a resistance mechanism in *Mycobacterium tuberculosis* // *P. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2016. – Vol. 113. – N. 31. – E4523-30.
112. Wei J., Dahl J., Moulder J., Roberts E., O'Gaora P., Young D., Friedman R. Identification of a *Mycobacterium tuberculosis* gene that enhances mycobacterial survival in macrophages // *J. Bacteriol.* – 2000. – Vol. 182. – N. 2. – P. 377-384.
113. WHO. 2013. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. – WHO: Geneva, Switzerland, 2013.
114. WHO. 2014. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Chapter 3. Laboratory. – Geneva: WHO, 2014. – P. 39-60.
115. WHO. Global tuberculosis report 2015. – Geneva Google Scholar, 2016.
116. WHO. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs. Policy guidance. – Geneva, Switzerland: WHO, 2016.

117. WHO. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB/2018a. 5. – Geneva, 2018.
118. WHO. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. – World Health Organization. 2018b; WHO/CDS/TB/2018.24.
119. Wilby K., Hussain F., A Review of clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic relationships and clinical implications for drugs used to treat multi-drug resistant tuberculosis // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* – 2020. – Vol. 45. – P. 305-313. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00604-5>.
120. Zhang Y., Yew W.-W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015 // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2015. – Vol. 19. – N. 11. – P. 1276-1289.
121. Zhang Z., Pang Y., Wang Y., Liu C., Zhao Y. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with linezolid resistance in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in China // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2014. – Vol. 43. – N. 3. – P. 231-235. 2013.12.007.
122. Zignol M., Dara M., Dean A. et al. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data // *Drug. Resist. Updat.* – 2013. – Vol. 16. – N. 6. – P. 108-115.
123. Zimenkov D., Nosova E., Kulagina E., Antonova O., Arslanbaeva L., Isakova A. et al. Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – Vol. 72. – N. 7. – P. 1901-1906. doi: 10.1093/jac/dkx094.
124. Zürcher K., Ballif M., Fenner L. et al. Drug susceptibility testing and mortality in patients treated for tuberculosis in high-burden countries: a multicentre cohort study. International epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) consortium // *Lancet Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – N. 3. – P. 298-307.

Сведения об авторах

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел. 8 (495) 268-04-15
 e-mail: mnpbtlv@yandex.ru

Носова Елена Юрьевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел. 8 (495) 603-30-33
 e-mail: rna68@rambler.ru