

## ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS* С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТ-СИСТЕМЫ SENSITITRE MYCOTB (предпосылки для внесения корректив в лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя)

*М.В. Макарова, Л.Ю. Крылова, Е.Ю. Носова, В.И. Литвинов*  
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом  
Департамента здравоохранения города Москвы»

## CHARACTERISTICS OF XDR *M. TUBERCULOSIS* STRAINS WITH SENSITITRE MYCOTB TEST-SYSTEM (background to make corrections in antituberculosis therapy of XDR-TB patients)

*M.V. Makarova, L.Yu. Krilova, E.Yu. Nosova, V.I. Litvinov*

*Исследовано 99 культур *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом. Лекарственную чувствительность к химиопрепаратам определяли в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 (Bactec960) и с помощью тест-системы Sensititre MycoTB. Все культуры были взяты для исследования в MycoTB на основании установления ШЛУ в системе Bactec 960.*

*В результате изучения культур *M. tuberculosis* в тест-системе Sensititre MycoTB установлено, что имеет место высокий уровень совпадения результатов определения чувствительности/резистентности в этой тест-системе и в Bactec 960. При этом важным является то обстоятельство, что при наличии данных (полученных в Bactec 960) о резистентности культур, в значительном числе случаев они обладают и промежуточной чувствительностью (в MycoTB). Это относится к таким важным для комплексной химиотерапии препаратам как этамбутол, моксифлоксацин, этионамид, канамицин, офлоксацин, ПАСК, амикацин.*

*Для такой сложной категории больных (*M. tuberculosis* с ШЛУ) получение сведений о промежуточной чувствительности имеет существенное практическое значение и создает возможность использования определенного резерва для химиотерапии.*

*Ключевые слова:* широкая лекарственная устойчивость, *Mycobacterium tuberculosis*, тест-система Sensititre MycoTB.

### Введение

Устойчивость *M. tuberculosis* (МБТ) к препаратам, применяемым для лечения туберкулеза – сегодня одна из главных проблем фтизиатрии [5, 6, 16, 17, 18, 19].

Был довольно длительный период, когда решающее значение в отсутствии результата лечения имела множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ – одновременная устойчивость к двум наиболее эффективным и широко применявшимся противотуберкулезным препаратам – изони-

*We investigated 99 *M. tuberculosis* clinical isolates obtained from TB patients. Bactec MGIT 960 (Bactec960) and Sensititre MycoTB test-system performed DST for antituberculosis drugs. All the investigated *M. tuberculosis* clinical isolates were XDR in Bactec960. The DST results performed by Sensititre MycoTB and Bactec960 showed a high rate of coincidence. On the other hand, the great number of investigated MTB isolates were detected as intermediately susceptible by Sensititre MycoTB test-system. It concerned to such useful drugs for combined chemotherapy as etambutol, maxifloxacin, ethionamide, kanamycin, ofloxacin, paraaminosalicylic acid, amikacin.*

*Information about intermediate susceptibility had a great practice value and gave a certain reserve for chemotherapy of such challenging category as XDR-TB patients.*

*Keywords:* XDR, *Mycobacterium tuberculosis*, Sensititre MycoTB test-system

азиду и рифампицину. Сегодня серьезной проблемой становится уже широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) возбудителя – сочетание МЛУ и устойчивости хотя бы к одному фторхинолону и аминогликозиду. Описаны также случаи чрезвычайной устойчивости МБТ ко всем препаратам, применяемым для лечения туберкулеза [2, 7, 9, 12, 13].

Все это делает необходимым совершенствование методов определения лекарственной чувствительности МБТ (микробиологических и молекулярно-генетических) с целью получения

наиболее точной информации в возможно более короткие сроки для назначения адекватного лечения.

Многие десятилетия для определения лекарственной чувствительности применяли микробиологические методы (пропорций и абсолютных концентраций), основанные на использовании плотных питательных сред (Левенштейна-Йенсена, Миддлбрука 7Н10, 7Н11 и др.). Недостатками этих методов являются длительные сроки получения результатов и влияние на них ряда «субъективных моментов» (приготовление сред, препаратов и др.). Позже были разработаны различные методы с использованием жидких сред в автоматизированных системах, главным образом Bactec™ MGIT™ (460, 960), реже другие. Они лишены вышеуказанных недостатков и при этом сокращены сроки культивирования [5, 6, 7, 16, 17].

Серьезной проблемой, ограничивающей их использование в клинике, является принятый в этих тестах принцип оценки результатов – да/нет (чувствительные/устойчивые культуры). Вместе с тем сегодня понятно, что существуют вариации степени чувствительности/устойчивости. По крайней мере об этом свидетельствуют результаты молекулярно-генетических исследований [10, 15].

В настоящее время разработана также микробиологическая тест-система Sensititre MycoTB (MycoTB), которая позволяет оценивать «степень» чувствительности/устойчивости в результате использования разных концентраций большого набора препаратов, применяемых для лечения туберкулеза [2, 3, 4, 8, 11]. При этом, в частности, создаются предпосылки для того, чтобы получить антимикобактериальный эффект в случае повышения доз препарата при лечении больного, даже если результаты других методов свидетельствуют об «устойчивости» МБТ.

### Цель работы

Изучение эффективности использования тест-системы Sensititre MycoTB в определении степени чувствительности/устойчивости *M. tuberculosis*, выделенных от больных в московском регионе, к ряду применяемых при лечении туберкулеза препаратов.

### Материал и методы исследования

Исследовано 99 культур МБТ, выделенных из респираторного материала больных с хроническими формами туберкулеза. В Централизованной бактериологической лаборатории Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МНПЦ борьбы с туберкулезом) культуры были получены на плотной среде Левенштейна-Йенсена (Л-Й) или в жидкой среде Миддлбрук 7Н9 (7Н9) в системе Bactec™ MGIT™ (Bactec 960). Принадлежность культур к *M. tuberculosis* подтверждена микробиологическими и молекулярно-генетическими методами.

Лекарственную чувствительность выделенных культур изучали в Bactec 960 и с помощью тест-системы Sensititre MycoTB.

Тестирование в Bactec 960 проводили согласно стандартной методике определения ЛЧ к химиопрепаратам основного и резервного ряда. Препараты использовали в критических концентрациях (КК), рекомендованных ВОЗ.

Для определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) препаратов в тест-системе Sensititre MycoTB суспензию из исследуемой культуры МБТ, приготовленную по 0,5 стандарту мутности McFarland, в количестве 100 мкл переносили в пробирку с обогащенной жидкой питательной средой Миддлбрук 7Н9 и засеивали по 100 мкл в лунки планшета, содержащие лиофилизированные химиопрепараты в двукратно увеличивающихся концентрациях, и инкубировали при 37 °С. Рост *M. tuberculosis* оценивали через 7–14 дней, в зависимости от скорости роста микобактерий в контрольной лунке без препарата. МИК препарата считали наименьшую его концентрацию, подавляющую видимый рост микроорганизмов в лунке, и сравнивали ее со значениями КК, ранее установленными в МНПЦ борьбы с туберкулезом (изониазид – 0,25, рифампицин – 1,0, этамбутол – 4,0, стрептомицин – 2,0, амикацин – 1,0, канамицин – 5,0, моксифлоксацин – 0,25, офлоксацин – 2,0 мкг/мл) или предложенными S. Mragama и соавт. [14] (аминосалициловой кислоты – 2,0, этионамида – 5,0, цикloserина – 32,0 мкг/мл).

Штаммы *M. tuberculosis*, для которых были определены значения МИК, равные значениям КК или на одно разведение выше либо ниже, оценивали как обладающие промежуточной чувствительностью/устойчивостью.

Наличие ШЛУ штаммов *M. tuberculosis* установили на основании предварительных результатов, полученных в Bactec 960 (поскольку лекарственную чувствительность всех культур в практической работе лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом главным образом исследуют этим методом), затем культуры исследовали в Sensititre MycoTB.

### Результаты и обсуждение

Сведения о степени чувствительности/устойчивости изученных (в MycoTB) культур *M. tuberculosis*, обладающих ШЛУ, представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, в MycoTB большинство культур были устойчивы 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 цикloserину.

Кроме того, определенное количество штаммов *M. tuberculosis* обладало промежуточной чувствительностью к химиопрепаратам (к разным в разной степени).

Несмотря на то что в литературе имеются сведения (немного) о высокой степени совпадения результатов, полученных

Таблица 1. Результаты изучения чувствительности в МусоТВ штаммов *M. tuberculosis*, обладающих ШЛУ (n = 99)

| Лекарственный препарат   | Количество штаммов: |      |   |      |            |      |
|--------------------------|---------------------|------|---|------|------------|------|
|                          | чувствительных      |      | с промежуточной чувствительностью / устойчивостью |      | устойчивых |      |
|                          | абс.                | %    | абс.  | %    | абс.       | %    |
| Изониазид                | –                   | –    | 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                | –                   | –    | 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           | –                   | –    | 31  | 31,3 | 68         | 68,7 |
| Офлоксацин               | –                   | –    | 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 |

в Sensititre МусоТВ и другими методами [2, 3, 4, 8, 11], авторы сочли целесообразным также сопоставить соответствующие данные с таковыми в Bactec 960. Такое сопоставление имеет смысл, в частности, потому, что свойства *M. tuberculosis* могут отличаться в разных регионах мира.

Было установлено (табл. 2–5), что имеется высокая степень совпадения результатов двух методов при определении чувствительности/устойчивости к большинству химиопрепаратов: 90–100% – к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, амикацину, циклосерину, около 80–85% – к этамбутолу, моксифлоксацину, офлоксацину, канамицину, аминосалициловой кислоте и около 70% – к этионамиду. Различия, в частности в отношении этионамида, связаны с тем, что для большинства

штаммов были установлены МИК, близкие к значению КК. Поэтому при тестировании с использованием одной КК в Bactec 960 часть подобных штаммов была оценена как чувствительные, а часть – как устойчивые.

С практической точки зрения особое внимание имеет смысл обратить на культуры устойчивые в Bactec 960, но обладающие промежуточной чувствительностью в МусоТВ (табл. 6).

Такой анализ важен потому, что промежуточные результаты при определении лекарственной чувствительности могут быть чрезвычайно полезны при назначении лечения больным из этого сложного контингента (ШЛУ МБТ).

Количество культур, показавших промежуточные результаты, было существенным при определении лекарственной

Таблица 2. Сопоставление результатов определения лекарственной чувствительности МБТ (n = 99) к препаратам основного ряда в МусоТВ и Bactec 960

| Препарат     | Метод исследования |    |                |    | % совпадений |
|--------------|--------------------|----|----------------|----|--------------|
|              | МусоТВ             |    | Bactec 960     |    |              |
| Изониазид    | чувствительные     | 2  | чувствительные | –  | 98,0         |
|              |                    |    | устойчивые     | 2  |              |
|              | устойчивые         | 97 | чувствительные | –  |              |
|              |                    |    | устойчивые     | 97 |              |
| Рифампицин   | чувствительные     | 3  | чувствительные | –  | 97,0         |
|              |                    |    | устойчивые     | 3  |              |
|              | устойчивые         | 96 | чувствительные | –  |              |
|              |                    |    | устойчивые     | 96 |              |
| Стрептомицин | чувствительные     | 10 | чувствительные | 3  | 92,9         |
|              |                    |    | устойчивые     | 7  |              |
|              | устойчивые         | 89 | чувствительные | –  |              |
|              |                    |    | устойчивые     | 89 |              |
| Этамбутол    | чувствительные     | 36 | чувствительные | 17 | 80,8         |
|              |                    |    | устойчивые     | 19 |              |
|              | устойчивые         | 63 | чувствительные | –  |              |
|              |                    |    | устойчивые     | 63 |              |

Примечание: в таблицах 2–5 штаммы с промежуточной чувствительностью/устойчивостью, в отношении которых в Sensititre МусоТВ установлены МИК, равные КК или ниже на одно разведение, в этих таблицах отнесены к чувствительным, а на одно разведение выше – то к устойчивым

Таблица 3. Сопоставление результатов определения лекарственной чувствительности МБТ (n = 99) к фторхинолонам в MucOТВ и Bactec 960

| Препарат       | Метод исследования |    |                |    | % совпадений |
|----------------|--------------------|----|----------------|----|--------------|
|                | MucOТВ             |    | Bactec 960     |    |              |
| Моксифлоксацин | чувствительные     | 17 | чувствительные | 5  | 83,8         |
|                |                    |    | устойчивые     | 12 |              |
|                | устойчивые         | 82 | чувствительные | 4  |              |
|                |                    |    | устойчивые     | 78 |              |
| Офлоксацин     | чувствительные     | 18 | чувствительные | 4  | 85,9         |
|                |                    |    | устойчивые     | 14 |              |
|                | устойчивые         | 81 | чувствительные | 0  |              |
|                |                    |    | устойчивые     | 81 |              |

Таблица 4. Сопоставление результатов определения лекарственной чувствительности МБТ (n = 99) к аминогликозидам в MucOТВ и Bactec 960

| Препарат  | Метод исследования |    |                |    | % совпадений |
|-----------|--------------------|----|----------------|----|--------------|
|           | MucOТВ             |    | Bactec 960     |    |              |
| Амикацин  | чувствительные     | 56 | чувствительные | 47 | 90,9         |
|           |                    |    | устойчивые     | 9  |              |
|           | устойчивые         | 43 | чувствительные | 0  |              |
|           |                    |    | устойчивые     | 43 |              |
| Канамицин | чувствительные     | 20 | чувствительные | 0  | 79,8         |
|           |                    |    | устойчивые     | 20 |              |
|           | устойчивые         | 79 | чувствительные | 0  |              |
|           |                    |    | устойчивые     | 79 |              |

Таблица 5. Сопоставление результатов определения лекарственной чувствительности МБТ (n = 99) к препаратам резервного ряда в MucOТВ и Bactec 960

| Препарат                 | Метод исследования |    |                |    | % совпадений |
|--------------------------|--------------------|----|----------------|----|--------------|
|                          | MucOТВ             |    | Bactec 960     |    |              |
| Аминосалициловая кислота | чувствительные     | 78 | чувствительные | 63 | 79,8         |
|                          |                    |    | устойчивые     | 15 |              |
|                          | устойчивые         | 21 | чувствительные | 5  |              |
|                          |                    |    | устойчивые     | 16 |              |
| Циклосерин               | чувствительные     | 94 | чувствительные | 92 | 97,0         |
|                          |                    |    | устойчивые     | 2  |              |
|                          | устойчивые         | 5  | чувствительные | 1  |              |
|                          |                    |    | устойчивые     | 4  |              |
| Этионамид                | чувствительные     | 48 | чувствительные | 25 | 69,7         |
|                          |                    |    | устойчивые     | 23 |              |
|                          | устойчивые         | 51 | чувствительные | 7  |              |
|                          |                    |    | устойчивые     | 44 |              |

чувствительности к аминосалициловой кислоте, этионамиду, циклосерину, канамицину, несколько меньше – к офлоксацину, этамбутолу, еще меньше – к амикацину, моксифлоксацину и стрептомицину; единичные штаммы имели промежуточную чувствительность к изониазиду и рифампицину. Кроме того, по данным MucOТВ к некоторым препаратам исследованные штаммы в значительном числе случаев сохраняли чувствительность (большинство – к циклосерину,  $\frac{2}{3}$  – к аминосалициловой кислоте, почти половина – к амикацину,  $\frac{1}{3}$  – к этионамиду). То есть подсчет процентов промежуточной чувствительности/устойчивости к каждому препарату осуществляли для разного количества устойчивых штаммов, и, если суммировать показатели чувствительности и промежуточной чувствительности/устойчивости, становится понятным, что все-таки имеются существенные резервы для лечения этого тяжелого контингента больных.

Конечно, в отношении, например, изониазида и циклосерина, речь идет только об отдельных культурах, но следует иметь в виду, что у этого контингента больных чрезвычайно важно иметь сведения о каждом препарате, который может быть дополнительно назначен (возможно, с коррекцией дозы). Что касается остальных препаратов, к которым культуры микобактерий были чувствительны или погранично чувствительны, то эти сведения, бесспорно, должны быть учтены при назначении химиотерапии. Разумеется, в данной ситуации особенно важно также учитывать и результаты молекулярно-генетических исследований [1, 2, 10, 15].

Таким образом, ШЛУ микобактерий туберкулеза ставит перед клинической практикой чрезвычайно сложные задачи выбора препаратов для замены основных схем лечения. Поскольку в такие схемы сегодня входят пять и более препаратов – это далеко не просто. Конечно, в тот период,

когда для успешного лечения туберкулеза было достаточно одного препарата (эра стрептомицина), а затем – двух-трех, лекарственная устойчивость не создавала столь сложных проблем, но со временем, благодаря эпидемиологическим и биологическим процессам, а в немалой степени неправильному применению имеющихся препаратов, эта проблема стала ключевой. Ситуацию усугубляет и то, что новые противотуберкулезные препараты создают крайне редко, вслед за стрептомицином были созданы изониазид, рифампицин, а затем стали широко использовать препараты широкого спектра действия – такие как фторхинолоны, аминогликозиды и др. Сегодня и к этим препаратам у МБТ нередко развивается лекарственная устойчивость. При этом на одно из первых мест выходит взаимная ответственность фтизиатров и лабораторных работников: правильный выбор и четкая интерпретация результатов небольшого набора имеющихся сегодня лабораторных методов, с одной стороны, и правильное и своевременное их использование в процессе лечения – с другой.

Можно также отметить, что сегодня имеются тест-системы Sensititre для определения лекарственной чувствительности и нетуберкулезных микобактерий: SloMyc (для медленнорастущих) и RapMyc (для быстрорастущих) [1, 2]. Учитывая постоянное увеличение количества больных микобактериозами, которые, как правило, обращаются к фтизиатру и затем попадают во фтизиатрическую клинику, наличие таких методов определения лекарственной чувствительности немаловажно для лечения этой патологии (его принципы существенно отличаются от таковых при туберкулезе). Сегодня это реальная ситуация, которая пока не решена в организационном плане.

Следует иметь в виду, что в панели Sensititre MycoTB довольно большое количество антибактериальных препаратов и нет никаких препятствий для ее расширения и включения любых других препаратов.

Исходя из всех вышеуказанных положений, использование количественного метода, позволяющего определять степень лекарственной чувствительности микобактерий к большому спектру противотуберкулезных препаратов, создает предпосылки для определенного «маневра» в клинике у постели больных из этого тяжелого контингента.

Таблица 6. Промежуточная лекарственная чувствительность/устойчивость в MycoTB штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых при исследованиях в Bactec 960 (n = 99)

| Лекарственный препарат   | Результаты изучения лекарственной чувствительности МБТ: |       |   |      |
|--------------------------|---|-------|---|------|
|                          | устойчивость в Bactec 960                               |       | из них в MycoTB промежуточная чувствительность/устойчивость |      |
|                          | абс.  | %     | абс.  | %    |
| Изониазид                | 99  | 100,0 | 4   | 4,0  |
| Рифампицин               | 96  | 97,0  | 4   | 4,2  |
| Стрептомицин             | 96  | 97,0  | 10  | 10,4 |
| Этамбутол                | 82  | 82,8  | 19  | 23,2 |
| Амикацин                 | 52  | 52,3  | 9   | 17,3 |
| Канамицин                | 99  | 100,0 | 29  | 29,3 |
| Моксифлоксацин           | 90  | 90,9  | 14  | 15,5 |
| Офлоксацин               | 95  | 96,0  | 22  | 23,2 |
| Аминосалициловая кислота | 31  | 31,3  | 15  | 48,4 |
| Циклосерин               | 6   | 6,1   | 2   | 33,3 |
| Этионамид                | 67  | 67,7  | 23  | 34,3 |

**Заключение**

В результате изучения культур *M. tuberculosis* в тест-системе Sensititre MycoTB установлено, что имеет место высокий уровень совпадения результатов определения чувствительности/устойчивости в этой тест-системе и в Bactec™ MGIT™ 960. Следует подчеркнуть, что к ряду препаратов (например, циклосерину, аминосалициловой кислоте и др.) чувствительность сохранялась в большом числе случаев, то есть определенный резерв для химиотерапии имеется. При этом важным является то обстоятельство, что культуры МБТ при наличии данных Bactec™ MGIT™ 960 об их лекарственной устойчивости, в значительном числе случаев обладают и промежуточной чувствительностью/устойчивостью (по данным MycoTB). Это относится к таким важным для комплексной химиотерапии препаратам, как этамбутол, моксифлоксацин, этионамид, канамицин, офлоксацин, аминосалициловая кислота, амикацин.

Для такой сложной категории больных туберкулезом – с ШЛУ возбудителя, получение сведений о промежуточной чувствительности/устойчивости имеет существенное практическое значение и создает предпосылки использования определенного резерва для химиотерапии.

**Литература**

1. Лабораторная диагностика туберкулеза / под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ. – 2001. – 176 с.
2. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии // М.: МНПЦБТ. – 2008. – 255 с.
3. Abuali M., Katariwala R., LaBombardi V. A comparison of the Sensitive® MycoTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 31. – N. 5. – P. 835-839.
4. Banu S., Rahman S., Khan M. et al. Discordance across several methods for drug susceptibility testing of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a single laboratory. // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – N. 1. – P. 156-163.
5. Chiang C., Centis R., Migliori G. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. // Respirology. – 2010. – Vol. 15. – N. 3. – P. 413-432.
6. Daley C., Caminero J. Management of multidrug resistant tuberculosis. // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 44-59.

7. Giinther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges. // *Clin. Med.* – 2014. – Vol. 14. – N. 3. – P. 279-285.
8. Hall L., Jude K., Clark S. et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex for first and second line drugs by broth dilution in a microtitre plate format. // *J. Vis. Exp.* – 2011. – Vol. 24. – N. 52. – P. 3094.
9. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. – CRC press, 1991. – 212 p.
10. Kalokhe A., Shafiq M., Lee J. et al. Multidrug-resistant tuberculosis drug susceptibility and molecular diagnostic testing. // *Am. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 345. – N. 2. – P. 143-148.
11. Lee J., Armstrong D., Ssengooba W. et al. Sensititre MycoTB MIC plate for testing *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to first- and second-line drugs. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – N. 1. – P. 11-18.
12. Lynch J. Multidrug-resistant Tuberculosis. // *Med. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 97. – N. 4. – P. 553-579.
13. Matteelli A., Roggi A., Carvalho A. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 1. – N. 6. – P. 111-118.
14. Mpagama S., Houpt E., Stroup S. et al. Application of quantitative second-line drug susceptibility at a multidrug-resistant tuberculosis hospital in Tanzania. // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 432-441.
15. Smith T., Wolff K., Nguyen L. Molecular biology of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2013. – Vol. 374. – P. 53-80.
16. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. / Summary report of the Expert Group Meeting on the Use of Liquid Culture Media. – Geneva: WHO, 2007.
17. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. – Geneva: WHO, 2011.
18. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. / Companion Handbook. – Geneva: WHO, 2014.
19. Zignol M. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data. // *Drug Resist. Updat.* – 2013. – Vol. 16. – N. 6. – P. 108-115.

#### Сведения об авторах

**Макарова Марина Витальевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. + 7 (916) 688-98-25, факс + 7 (495) 964-86-37  
e-mail: makarova75@yandex.ru

**Крылова Людмила Юрьевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. + 7 (495) 603-30-33, факс + 7 (499) 785-20-82  
e-mail: mika\_200417@yahoo.com

**Носова Елена Юрьевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. + 7 (495) 603-30-33, факс + 7 (499) 785-20-82  
e-mail: rna68@rambler.ru

**Литвинов Виталий Ильич** – научный руководитель ГБУЗ «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. + 7 (495) 268-04-15  
e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru