

ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

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

INVESTIGATION OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DRUG SUSCEPTIBILITY

V.I. Litvinov, M.V. Makarova, E.Yu. Nosova, S.G. Safonova

В обзоре дана характеристика современного состояния исследований в области изучения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*: методы, результаты изучения чувствительности/устойчивости к основным препаратам, используемым для лечения туберкулеза, значение оценки уровня устойчивости/чувствительности штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных, для определения оптимальных схем химиотерапии.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, лекарственная чувствительность/устойчивость

The review gives a characteristic of the current state in the field of investigations of drug susceptibility of *M. tuberculosis*: methods, results of analysis of drug resistance/susceptibility of causative agent to the main anti-tuberculosis drugs, the meaning of evaluation of level of resistance/susceptibility of *M. tuberculosis* strains, obtained from the patients for the selection of optimal chemotherapy scheme.

Keywords: *M. tuberculosis*, drug resistance / susceptibility

Устойчивость микобактерий к препаратам, применяемым для лечения туберкулеза, – это сегодня одна из самых главных проблем фтизиатрии. Разумеется, некоторое количество микроорганизмов, в том числе микобактерий, может быть первично устойчивым в результате мутаций «диких» штаммов. При этом, вероятно, число таких штаммов может увеличиваться при «пассаже» через организм пациентов с серьезными нарушениями иммунного ответа (ВИЧ-инфекция, медикаментозная иммуносупрессия и проч.). Но главным фактором, способствующим развитию устойчивости *M. tuberculosis* (и других микобактерий) к химиопрепаратам, является «селекция» устойчивых штаммов в результате неправильного (неадекватного, нерегулярного и т.д.) лечения [1, 11, 13, 14, 16, 20, 22, 36, 40, 41, 54, 59].

Разные химиопрепараты обладают неодинаковыми механизмами действия на микобактерии: они могут нарушать синтез миколовых кислот, синтез белков в рибосомах, репликацию ДНК, экспрессию ряда генов [7, 30, 31, 32, 33, 46].

Устойчивость к химиопрепаратам связана в первую очередь с соответствующими мутациями в геноме микобактерий. В принципе, мутации, определяющие устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к большинству химиопрепаратов,

применяющихся для лечения туберкулеза, охарактеризованы. Это *emb* гены (этамбутол), *kat G* и *inh A* (изониазид), *rpo* (рифампицин), *gir A* (фторхинолоны) [7, 9, 30, 31, 32, 34, 51].

Определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий является важнейшей задачей для назначения оптимального лечения.

Методологические основы определения ЛЧ *M. tuberculosis*, естественно, изменялись. Многие годы для этих целей использовали плотные питательные среды – яичные и агаровые. Затем во всем мире широкое применение нашли жидкие среды (главным образом *Middlebrook*), на основе использования радиоактивного (ВАСТЕС™ 460) или флуоресцентного (ВАСТЕС™ 960) методов учета результатов [1, 11, 13, 14, 20, 25, 26, 27, 54, 57].

Применение для определения ЛЧ жидких питательных сред в автоматизированных системах культивирования (ВАСТЕС™ 460, 960) существенно уменьшило сроки получения результата. Но из-за дороговизны оборудования и реактивов тесты на ЛЧ не всегда применимы в практических учреждениях.

В последние десятилетия все более широкое применение находят методы микроразведений, в которых определяют чувствительность микобактерий к разным разведениям химиопрепаратов.

Метод микроразведений в бульоне после сравнительного исследования, выполненного R. Wallace и соавт. [55], был признан как золотой стандарт в изучении ЛЧ микобактерий [12, 32, 58] и широко использован для определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) (некоммерческие варианты, отдельные препараты) [4, 6, 10, 31, 55, 56, 58].

Вероятно, эта формулировка не очень корректна, так как может служить для некоторых практических врачей, а еще хуже чиновников, критерием использования в широкой практике именно такого метода и только, без понимания того, какой метод эффективнее использовать для решения тех или иных практических (и научных) задач.

Сегодня методы микроразведений – это в основном три стандартные коммерческие тест-системы производства TREK Diagnostic Systems Ltd., Великобритания – MycoTB (для *M. tuberculosis*), SLOMyco (для медленнорастущих) и RAPMyco (для быстрорастущих) НТМБ. Основным преимуществом этих тест-систем является то, что с их помощью возможно определение степени чувствительности/устойчивости штаммов микобактерий. [1, 3, 23, 24, 37, 43].

В частности, тест-система Sensititre® MycoTB для определения ЛЧ *M. tuberculosis*, также основанная на использовании жидкой питательной среды (в микроформате), технически проста в использовании. При этом тестирование ЛЧ осуществляется одновременно к 13 концентрациям антибактериальных препаратов (табл. 1).

Имеется значительное количество работ, в которых получены данные о большей информативности (в частности, воспроизводимости) и корреляции с данными *in vivo* (и др.) методов, использующих жидкие среды, в частности, микроразведений (особенно в системе Sensititre®), в сравнении с плотными, например, считавшимся ранее (во второй половине XX века) золотым стандартом методом пропорций в агаре. По крайней мере, в жидкой среде лекарства подвергаются меньшей деградации и не адсорбируются. Длительность инкубации меньше (соответственно, меньше снижение концентрации) и т.д. [1, 6, 7, 13, 20, 25, 26, 27, 30, 32].

Существует традиция вычислять критические концентрации (КК) химиопрепаратов в отношении *M. tuberculosis*. Это концентрации, которые ингибируют 95% «диких» – не имевших контакта с химиопрепаратами – штаммов МБТ. Понятно, что вычисление КК имеет своей конечной целью, во-первых, определение в каждом конкретном случае чувствительности/устойчивости выделяемого от больного штамма (для целей клиники), а во-вторых, анализ лекарственной чувствительности к каждому конкретному препарату на определенной территории или в определенной группе населения (домашние «контакты», медицинские работники, ВИЧ-инфицированные и др.). Следует подчеркнуть, что определение КК не дает доста-

Таблица 1. Концентрации химиопрепаратов в планшетах Sensititre® MycoTB для определения лекарственной чувствительности микобактерий

Химиопрепараты	Диапазон разведений, мкг/мл
Амикацин	0,12–16,0
Изониазид	0,03–4,0
Канамицин	0,6–40,0
Моксифлоксацин	0,06–8,0
Офлоксацин	0,25–32,0
Аминосалициловая кислота	0,5–64,0
Рифабутин	0,12–16,0
Рифампицин	0,12–16,0
Стрептомицин	0,25–32,0
Циклосерин	2,0–256,0
Этамбутол	0,5–32,0
Этионамид	0,3–40,0

точно полного представления, необходимого для клиники, о степени чувствительности/устойчивости определенного вида микроорганизма к конкретному препарату.

В некоторых исследованиях были определены критические концентрации (в отношении *M. tuberculosis*) только отдельных химиопрепаратов (I ряда), применяющихся для лечения туберкулеза, и лишь в единичных – ряда основных и «резервных» лекарственных средств.

Так, по данным L. Heifets [25, 26, 27], МИК изониазида в отношении *M. tuberculosis* (главным образом, по данным собственных исследований) – 0,025–0,05 мкг/мл, пиразинамида < 100,0 мкг/мл, рифампина – 0,06–0,25 мкг/мл, этамбутола – 0,94–3,8, этионамида – 0,3–1,2, стрептомицина – 0,5–2,0, амикацина – 0,5–2,0, капреомицина – 1,25–2,5, офлоксацина – 0,25–2,0, ципрофлоксацина – 0,25–2,0, клофазимина – 0,06–0,25 мкг/мл.

D. Mitchison и G. Davies [42] установили, что МИК изониазида (для *M. tuberculosis*) – 0,05 мкг/мл, рифампицина – 0,2 мкг/мл, стрептомицина – 2,0 мкг/мл, пиразинамида – 20,0 мкг/мл, левофлоксацина – 0,5 мкг/мл, ципрофлоксацина – 1,0 мкг/мл, моксифлоксацина – 0,5 мкг/мл, этамбутола – 1,5 мкг/мл, ПАСК – 0,5 мкг/мл, этионамида – 0,6 мкг/мл.

По данным мультицентрового исследования S. Rusch-Gerdes и соавт. [49], критические концентрации в отношении *M. tuberculosis* для системы ВАСТЕС™ 960 составили: у амикацина 1,0 мкг/мл, у капреомицина – 2,5, у этионамида – 5,0, у протионамида – 2,5, у офлоксацина – 2,0, у рифабутина – 0,5, у линезолида – 1,0 мкг/мл.

В соответствии с результатами другого мультицентрового исследования [50] критические концентрации (для ВАСТЕС™ 460, 960) в отношении *M. tuberculosis* равны: у амикацина – 1,0 мкг/мл, капреомицина – 2,0, этионамида – 5,0, канамицина –

2,5, линезолида – 1,0, моксифлоксацина – 0,25 мкг/мл, офлоксацина – 2,0, аминосалициловой кислоты – 4,0, рифабутина – 0,5 мкг/мл.

Имеется также ряд работ, в которых изучена лекарственная чувствительность *M. tuberculosis* в тест-системе МусоТВ.

Так, L. Hall и соавт. [23] установили следующие МИК90: для амикацина – 0,5 мкг/мл, изониазида – 2,0, моксифлоксацина – 8,0, рифабутина – 8,0, рифампицина – > 16,0, стрептомицина – 16,0, офлоксацина – 16,0, этамбутола – 4,0, этионамида – 5,0 мкг/мл.

По S. Mragata и соавт. [43], МИК амикацина (в той же тест-системе) составили для чувствительных штаммов ≤ 0,12–0,25 мкг/мл, для «промежуточных» – ≤ 0,5–1,0 мкг/мл и устойчивых – 16,0 мкг/мл; офлоксацина – ≤ 0,25, 0,5, 1,0–2,0 (устойчивые штаммы отсутствовали); моксифлоксацина – ≤ 0,6, ≤ 0,12–0,25 и 0,5 мкг/мл; этионамида – 0,5–1,2, 2,5–5,0 и 10,0–40,0 мкг/мл; рифабутина ≤ 0,12 (штаммы с промежуточной чувствительностью отсутствовали), 1,0 → 16,0 мкг/мл.

Сегодня имеются и широко признаваемые критерии оценки лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*. Такие критерии у нас в стране приведены в приказе № 109 Минздрава России от 21 марта 2003 года [2] (табл. 2), а также рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения – ВОЗ (2011,

Таблица 2. Критические концентрации (и высокие) химиопрепаратов для *M. tuberculosis*; приказ Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. [2]

Препараты	Критическая концентрация (мкг/мл)	Высокая концентрация (мкг/мл)
Препараты I ряда		
Стрептомицин	10,0	25,0
Изониазид	1,0	10,0
Рифампицин	40,0	80,0
Этамбутол	2,0	5,0
Препараты II ряда		
Канамицин	30,0	50,0
Этионамид	30,0	50,0
Циклосерин	30,0	50,0
Офлоксацин	2,0	10,0
Левифлоксацин	2,0	12,5
Аминосалициловая кислота	1,0	5,0
Капреомицин	30,0	50,0
Ципрофлоксацин	12,5	–
Моксифлоксацин	20,0	–

2014) [13, 20] (табл. 3). Следует отметить, что в приказе № 109 приведены критерии (критические концентрации) для метода абсолютных концентраций и среды Левенштейна-Йенсена (Л-Й). Этот метод применяют только у нас в стране, а среду Л-Й

Таблица 3. Критические концентрации химиопрепаратов для *M. tuberculosis*; рекомендации ВОЗ [13, 20]

Препараты	Критические концентрации (мкг/мл) в разных средах			
	Л-Й	Middlebrook 7H10	Middlebrook 7H11	ВАСТЕС™ 960 (Middlebrook 7H9)
ГРУППА 1. Препараты I ряда				
Изониазид	0,2	0,2	0,2	0,1
Рифампицин	40,0	1,0	1,0	1,0
Этамбутол	2,0	5,0	7,5	5,0
Пиразинамид	–	–	–	100,0
ГРУППА 2. Противотуберкулезные препараты (инъекционные)				
Стрептомицин	4,0	2,0	2,0	1,0
Канамицин	30,0	5,0	6,0	2,5
Амикацин	30,0	4,0	–	1,0
Капреомицин	40,0	4,0	–	2,5
ГРУППА 3. Фторхинолоны				
Офлоксацин	4,0	2,0	2,0	2,0
Левифлоксацин	–	1,0	–	1,5
Моксифлоксацин	–	0,5/2,0	–	0,5/2,0
Гатифлоксацин	–	1,0	–	–
ГРУППА 4. Препараты II ряда				
Этионамид	40,0	5,0	10,0	5,0
Протионамид	40,0	–	–	2,5
Циклосерин	30,0	–	–	–
Аминосалициловая кислота	1,0	2,0	8,0	4,0
ГРУППА 4. Препараты неясной эффективности (ВОЗ не рекомендует для рутинного применения)				
Клофазимин	–	–	–	–
Амоксициллин/клавуланат	–	–	–	–
Кларитромицин	–	–	–	–
Линезолид	–	–	–	1,0

Таблица 4. Критические концентрации антибактериальных препаратов для *M. tuberculosis*, рекомендуемые Институтом клинических и лабораторных стандартов США [12]

Препараты	Критические концентрации (мкг/мл) в разных средах			
	Middlebrook 7H10 (agar)	Middlebrook 7H11 (agar)	ВАСТЕС™ 460 (Middlebrook 7H9)	ВАСТЕС™ 960 (Middlebrook 7H9)
Препараты I линии				
Изониазид	0,2 (1,0)	0,2 (1,0)	0,1 (0,4)	0,1 (0,4)
Рифампицин	1,0	1,0	2,0	1,0
Пиразинамид	–	–	100,0	100,0
Этамбутол	2,5 (7,5)	5,0(7,5)	2,5 (7,5)	5,0 (7,5)
Препараты II линии				
Амикацин	4,0	–	1,0	1,0
Канамицин	5,0	6,0	5,0	2,5
Капреомицин	10,0	10,0	1,25	2,5
Левифлоксацин	1,0	–	2,0	1,5
Линезолид	–	–	1,0	1,0
Моксифлоксацин	0,5	0,5	0,5	0,25
Офлоксацин	2,0	2,0	2,0	2,0
Аминосалициловая кислота	2,0	8,0	–	–
Рифабутин	0,5	0,5	0,5	0,5
Стрептомицин	2,0 (10,0)	2,0 (10,0)	2,0 (6,0)	1,0 (4,0)
Этионамид	5,0	10,0	2,5	5,0

Примечание: в скобках – высокая концентрация

за рубежом используют редко. Широко за рубежом применяют критерии Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI, 2001) (табл. 4) [12].

Поскольку в последнее время все более широкое применение находят тест-системы Sensititre®, в частности, МусоТВ, важным было сопоставление результатов, полученных при использовании этого и ранее широко применявшихся (и применяющихся сегодня) методов, таких как метод пропорций в агаре и применение жидких сред в автоматизированных системах (ВАСТЕС™).

Так, М. Abuali и соавт. [3] констатировали, что имеет место 99,3% совпадений результатов определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к 12 антибактериальным препаратам при использовании метода микроразведений (МусоТВ) и метода пропорций в агаре. Согласование результатов двух тестов имело место от 79,7–80,6% случаев для этамбутола до 99,1% для амикацина и рифампицина.

По J. Lee и соавт. [37], частота совпадений результатов исследований в Sensititre® МусоТВ и методом пропорций в агаре колебалась от 99,1% для амикацина до 80,6% для этамбутола.

В МНПЦ борьбы с туберкулезом при оценке результатов определения лекарственной чувствительности в системе ВАСТЕС™ 960 и тест-системе МусоТВ было получено от 97,6% совпадения результатов для амикацина до 76,1% для этамбутола, а в среде Левенштейна-Йенсена и МусоТВ – от 100% для офлоксацина и амикацина до 80,6% для аминосалициловой кислоты и 58,3% для этамбутола.

Суммарные данные о критериях для изучения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* «классическими» методами и методом микроразведений, в частности, в тест-системе МусоТВ, представлены в таблице 5. Таблица составлена по результатам ряда публикаций [2-5, 8, 12, 13, 15, 17-21, 23-31, 37-39, 42-45, 47-50, 52, 53, 54], а также по собственным данным МНПЦ борьбы с туберкулезом.

Данные, представленные в таблице, а также в приведенных выше работах, свидетельствуют о том, что для большинства препаратов результаты, полученные «классическими» методами и методом микроразведений в отношении КК (и других параметров, характеризующих чувствительность/устойчивость *M. tuberculosis*) практически совпадают (кроме среды Л-Й). Следует подчеркнуть, что соответствующие данные в отношении ряда препаратов (доксциклин, кларитромицин, триметоприм/сульфаметоксазол) в литературе отсутствуют.

На основании вычисленных КК была оценена лекарственная чувствительность «диких» штаммов *M. tuberculosis* (выделенных от больных) разными методами.

Так, J. Lee и соавт. [37] изучали чувствительность *M. tuberculosis* к ряду химиопрепаратов методами пропорций в агаре (ПА) и МусоТВ (в сравнении). Авторы установили, что чувствительность метода МусоТВ (в зависимости от КК в ПА) для изониазида была равна 100% и 88,5%, специфичность – 96,3% и 98,0%, согласование результатов двух методов 98,7% и 92,8%; для рифампицина (одна КК) – соответственно, 98,4%, 100% и 99,1%; для рифабутина (одна КК) – 98,9%, 88,6% и 92,8%; для этамбутола – 64,3% и 31,0%, 95,5% и 98,2%, 79,7% и 80,6%;

Таблица 5. «Суммарные» критерии оценки лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к химиопрепаратам ⁽¹⁾

Препараты	Методы исследования и концентрации препаратов (мкг/мл)			
	Л-Й ²	Агар	ВАСТЕС™ (460, 960)	Микро
Амикацин	30,0 ⁴	4,0 (1,0–8,0)	1,0	0,5–4,0
Бедаквилин	–	0,008–0,25 ²	0,03–1,0 ²	–
Гатифлоксацин	1,0 ³ 0,5 ⁴	–	0,25 ²	–
Доксициклин	–	–	50% – 8,0 90% – 16,0 ²	–
Изониазид	1,0 (10,0) ³ 0,2 ⁴	0,2	0,1	0,25
Канамицин	30,0 (50,0) ³ 30,0 ⁴	5,0	2,5–5,0	5,0
Капреомицин	30,0 (50,0) ³ 40,0 ⁴	4,0–10,0	1,25–2,5	–
Кларитромицин	–	> 10,0 (90%) ²	2,0–32,0 ²	–
Левофлоксацин	2,0 (12,5) ³	1,0 ²	1,5–2,0 ²	–
Линезолид	–	1,0 ²	1,0	–
Моксифлоксацин	20,0 ³	0,5–2,0	0,5	2,0
Офлоксацин	2,0–4,0 ³ 2,0 ⁴	2,0	2,0	2,0
ПАСК	1,0 (5,0) ³ 1,0 ⁴	2,0	2,0–4,0 ²	2,0
Пиразинамид	–	100,0 ²	100,0 ²	–
Протионамид	40,0	–	1,25–2,5 ²	–
Рифабутин	–	0,5	0,5	0,5–1,0
Рифампицин	40,0 ^{3,4}	1,0	1,0–2,0	1,0
Спарфлоксацин	–	–	0,2 (90%) ²	–
Стрептомицин	10,0 (25,0) ³ 4,0 ⁴	2,0	1,0–2,0	2,0
Циклосерин	30,0 (50,0) ³ 30,0–40,0 ⁴	25,0–30,0	≤4,0 ⁴ 8,0 ^{np} ≥16,0 ^{y,2}	32,0
Ципрофлоксацин	12,5 ³ 2,0 ⁴	2,0 ²	1,0–2,0 ²	–
Этамбутол	2,0 (5,0) ³ 2,0 ⁴	5,0	2,5–7,5	4,0–8,0
Этионамид	30,0 (50,0) ³ 40,0 ⁴	5,0	2,5–5,0	5,0

Примечания.

Л-Й – среда Левенштейна-Йенсена – метод пропорций (кроме приказа № 109 – метод абсолютных концентраций)

Агар – агаровая среда Middlebrook 7H10 и 7H11 – метод пропорций

ВАСТЕС – автоматизированные системы (460 и 960 – среда Middlebrook 7H9 и др.)

Микро – микрометоды (МусоТВ и др.)

¹ Если нет других примечаний, то приведены критические концентрации² Небольшое число исследований³ Метод абсолютных концентраций⁴ Метод пропорций⁴ чувствительные культуры^{np} промежуточная чувствительность / устойчивость^y устойчивые культуры

В скобках приведены высокие концентрации

для офлоксацина (одна КК) – 100%, 91,8% и 94,1; для моксифлоксацина – 100%, 95,8% и 79,5% и 81,3%, 84,7% и 82,9%; для стрептомицина – 97,8%, 91,9% и 84,1% и 97,3%, 86,9% и 96,4%; для амикацина (одна КК) – 96,3%, 100% и 99,1%; для канамицина (одна КК) – 96,8%, 98,8% и 98,2%; для циклосерина (одна КК) – 18,2%, 89,0% и 82,0%; для этионамида (одна КК) – 80,0%, 95,6% и 89,6%; для аминокислоты (одна КК) – 89,2%, 95,5% и 93,7%.

В итоге можно сказать, что при высокой чувствительности метода МусоТВ (за исключением этамбутола и циклосерина) он имел также высокую специфичность. Важно отметить еще высокую степень согласования результатов использованных методов.

Результаты определения чувствительности/устойчивости *M. tuberculosis* к отдельным препаратам в разных странах отличаются. При этом надо отметить, что сравнительные исследования (многоцентровые) единичны, и их данные в разных регионах земного шара различаются. Вместе с тем в таких исследованиях однозначно установлено, что частота развития лекарственной устойчивости прогрессивно увеличивается. Это в первую очередь относится к двум основным препаратам, широко применяемым у впервые выявленных больных в развивающихся странах, – изониазиду и рифампицину – множественная лекарственная устойчивость (МЛУ). На сегодня МЛУ становится «рядовой» проблемой – ЛЧ развивается практически к любым химиопрепаратам, применяемым для лечения

Таблица 6. Результаты определения чувствительности/устойчивости к химиопрепаратам штаммов *M. tuberculosis*, обладающих МЛУ

Лекарственный препарат	Чувствительность штаммов <i>M. tuberculosis</i> (n = 159)					
	чувствительные		промежуточная чувствительность / устойчивость		устойчивые	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Изониазид	–	–	3	1,9	156	98,1
Рифампицин	–	–	6	3,7	150	94,3
Этамбутол	17	10,7	131	82,4	11	6,9
Стрептомицин	11	6,9	27	17,0	121	76,1
Амикацин	66	41,5	73	45,9	20	12,6
Канамицин	67	42,1	72	45,3	20	12,6
Моксифлоксацин	26	16,4	99	62,3	34	21,4
Офлоксацин	63	39,6	62	39,0	34	21,4
Аминосалициловая кислота	91	57,2	41	25,8	27	17,0
Циклосерин	71	44,7	82	51,6	6	3,7
Этионамид	32	20,1	85	53,5	42	26,4

туберкулеза, в том числе фторхинолонам, аминогликозидам и другим препаратам «резервного» ряда (ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость, ЧЛУ – чрезвычайная лекарственная устойчивость) [1, 11-14, 20, 22, 36, 37, 40, 41, 54, 57, 59].

Так, по данным Е. Kurbatova и соавт. [35], в 2000–2004 гг. 21,5% исследованных культур *M. tuberculosis* были устойчивы к рифампицину (из них 92,4% – с МЛУ): в Корее – 12,8% (из них с МЛУ – 88,4%), в Латинской Америке – 63,6% (92,3%), в «индустриальных» странах (США, Англия, Германия, Австралия и др.) – 32,1% (93,0%), в Южной и Центральной Африке (ЮАР, Кения, Уганда и др.) – 23,9% (93,0%), в Азии (кроме Кореи) – 73,0% (97,2%), в Восточной Европе (Россия, Чехия, Армения и др.) – 36,5% (98,6%), на Среднем Востоке (Афганистан, Египет, Тунис и др.) – 36,1% (99,5%).

В МНПЦ борьбы с туберкулезом были исследованы 159 штаммов *M. tuberculosis* (с МЛУ), выделенных на плотной (Л-Й) и в жидкой (Middlebrook 7H9, ВАСТЕС™ 960) питательных средах из респираторного материала, поступившего на исследование в Централизованную микобактериологическую лабораторию от больных с подтвержденным диагнозом или подозрением на туберкулез (2009–2014 годы). Принадлежность изолятов к *M. tuberculosis* подтверждена микробиологическими (культуральные и биохимические тесты) и молекулярно-генетическими (тест-системы «ТБ-Биочип», Россия и GeneXpert, США) методами. На основании клинико-рентгенологических и лабораторных данных всем обследованным пациентам был установлен диагноз туберкулеза.

Лекарственную чувствительность выделенных культур изучали в ВАСТЕС™ 960 и с помощью тест-системы Sensititre® MucotB.

Тестирование в ВАСТЕС™ 960 проводили согласно стандартной методике определения ЛЧ к химиопрепаратам первого и

резервного ряда. Химиопрепараты использовали в КК, рекомендованных ВОЗ для ВАСТЕС™ 960.

Для определения МИК препаратов в тест-системе Sensititre® MucotB суспензию из исследуемой культуры МБТ, приготовленную по 0,5 стандарту мутности McFarland, в количестве 100 мкл переносили в пробирку с обогащенной жидкой питательной средой Middlebrook 7H9 и засеивали по 100 мкл в лунки планшета, содержащие лиофилизированные химиопрепараты, в двукратно увеличивающихся концентрациях и инкубировали при 37 °С. Рост *M. tuberculosis* оценивали визуально с помощью зеркала через 10–14 дней, в зависимости от скорости роста микобактерий в контрольной лунке без препарата. МИК препарата считали наименьшую его концентрацию, подавляющую видимый рост микроорганизма в лунке. МИК сравнивали с ранее установленными в МНПЦБТ значениями КК: изониазида – 0,25 мкг/мл, рифампицина – 1,0, этамбутола – 4,0, стрептомицина – 2,0, амикацина – 1,0, канамицина – 5,0, моксифлоксацина – 0,25, офлоксацина – 2,0 мкг/мл и предложенными S. Mragata и соавт. [43] аминосалициловой кислоты – 2,0, этионамида – 5,0, циклосерина – 32,0 мкг/мл.

Штаммы МБТ, для которых определены значения МИК, равные значения КК или на одно разведение выше либо ниже, оценивали как обладающие промежуточной (пограничной) чувствительностью/устойчивостью.

Результаты изучения лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis* с установленной МЛУ представлены в таблице 6.

Как видно из таблицы, в данной тест-системе три культуры имели промежуточную чувствительность к изониазиду и шесть – к рифампицину. Эти штаммы были ранее изучены в автоматизированной системе ВАСТЕС™ и, по данным этого исследования, являлись устойчивыми.

Таблица 7. Количество чувствительных, промежуточно чувствительных / устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, обладающих ШЛУ

Лекарственный препарат	Результаты изучения чувствительности в МусоТВ (n = 99)					
	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

Из таблицы видно также, что чувствительными к аминосалициловой кислоте, циклосерину, канамицину, амикацину и офлоксацину были 40–60% штаммов. Часть штаммов была чувствительна и к другим химиопрепаратам. Это, бесспорно, обеспечивало определенный резерв для лечения данного контингента больных. Кроме того, значительная часть культур имела промежуточную чувствительность: 4/5 – к этамбутолу, около половины – к амикацину, канамицину, моксифлоксацину, офлоксацину, циклосерину, этионамиду. В определенном числе случаев имели место промежуточная чувствительность и к другим препаратам. Это также создает возможность для использования указанных препаратов в химиотерапии туберкулеза (может быть с изменением доз – по решению лечащего врача).

В МНПЦ борьбы с туберкулезом были изучены также 99 штаммов МБТ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), выделенных от больных с хроническими формами туберкулеза, ШЛУ устанавливали на основании исследования культур в ВАСТЕС™ 960.

Сведения о степени чувствительности/устойчивости изученных (в МусоТВ) культур *M. tuberculosis*, обладающих ШЛУ, представлены в таблице 7.

Как видно из таблицы, в МусоТВ 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 циклосерину. Кроме того, определенное количество штаммов *M. tuberculosis* обладало промежуточной чувствительностью к химиопрепаратам (разной степени).

Было установлено также (табл. 8), 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 Вастес™ 960 часть штаммов была оценена как чувствительные, а часть – как устойчивые.

Наверное, разной клинической интерпретации требуют штаммы, обладающие, по данным МусоТВ, чувствительностью и промежуточной чувствительностью/устойчивостью. Кроме того, среди культур с промежуточной чувствительностью можно выделить те, у которых МИК совпадают с КК и на одно разведение выше (промежуточно чувствительные) или на одно разведение ниже (промежуточно устойчивые). Однако все это требует детальных клинико-лабораторных сопоставлений для того, чтобы затем сделать конкретные рекомендации для практики.

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

В целом материалы исследований, посвященных изучению лекарственной чувствительности МБТ, свидетельствует о том, что это не только (и не сколько) сложная методическая проблема (сегодня имеются достаточно адекватные методы ее решения). Гораздо более существенно, что в разных регионах

Таблица 8. Оценка частоты совпадения результатов определения лекарственной чувствительности МБТ (n = 99) к химиопрепаратам в МусоТВ и ВАСТЕС™ 960 *

Препарат	МусоТВ		ВАСТЕС™ 960		% совпадений
	чувствительные		чувствительные	устойчивые	
Изониазид	чувствительные	2	чувствительные	0	98,0
			устойчивые	2	
	устойчивые	97	чувствительные	0	
			устойчивые	97	
Рифампицин	чувствительные	3	чувствительные	0	97,0
			устойчивые	3	
	устойчивые	96	чувствительные	0	
			устойчивые	96	
Стрептомицин	чувствительные	10	чувствительные	3	92,9
			устойчивые	7	
	устойчивые	89	чувствительные	0	
			устойчивые	89	
Этамбутол	чувствительные	36	чувствительные	17	80,8
			устойчивые	19	
	устойчивые	63	чувствительные	0	
			устойчивые	63	
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	
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	
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	

Примечание.

Штаммы с промежуточной чувствительностью/устойчивостью, в отношении которых в Sensititre® МусоТВ установлены МИК, равные КК или ниже на одно разведение, в этой таблице относили к чувствительным, а на одно разведение выше – к устойчивым

земного шара, по-видимому, следует определять собственные «исходные» критерии оценки ЛЧ, возможно, повторно с определенной периодичностью (в связи с изменением ЛЧ штаммов МБТ, циркулирующих в данном регионе); вместе с тем в разных странах определение КК химиопрепаратов, используемых для лечения туберкулеза, может дать и сходные результаты. Еще более важной проблемой является достижение «согласия» в использовании критериев ЛЧ между лабораторными работ-

никами и клиницистами – без этого все методические «ухищрения» бесполезны.

Разумеется, оптимальным (в интересах клиники) является определение не только КК, но и МИК устойчивых, чувствительных и промежуточно чувствительных/устойчивых штаммов. Эти параметры пока определены лишь в отдельных работах, и целесообразно, перед тем как давать ответы в клинику, их вычислить для каждого конкретного региона.

Литература

1. Лабораторные исследования при туберкулезе / под ред. Литвинова В.И., Мороза А.М. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 342 с.
2. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации / Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21.03.2003 г. [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829/ (Дата обращения 12.07.2016).
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. Böttger E. The ins and outs of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17. – N. 8. – P. 1128-1134.
6. Brown-Elliott B., Wallace R., Crist C. et al. Comparison of in vitro activities of gatifloxacin and ciprofloxacin against four taxa of rapidly growing mycobacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46. – N. 10. – P. 3283-3285.
7. Brown-Elliott B., Nash K., Wallace R. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25. – N. 3. – P. 545-582.
8. Cavalieri S., Biehle J., Sanders W. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Phys. Rev. A.* – 1995. – Vol. 51. – N. 4. – P. 2974-2981.
9. Cambau E., Viveiros M., Machado D. et al. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in European multicenter study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – Vol. 70. – P. 686-696.
10. Cavusoglu C., Soyler I., Akinci P. Activities of linezolid against nontuberculous mycobacteria // *New. Microbiol.* – 2007. – Vol. 30. – N. 4. – P. 411-414.
11. Chiang C., Centis R., Migliori G. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future // *Respirology.* – 2010. – Vol. 15. – N. 3. – P. 413-32.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility testing of *Mycobacteria, Nocardiae* and other aerobic Actinomycetes // *Approved standard second edition.* – 2011. – Vol. 31. – N. 5. – P. 1-61.
13. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. – Geneva: WHO, 2014.
14. Daley C., Caminero J. Management of multidrug resistant tuberculosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 44-59.
15. Davies Forsman L., Schön T., Simonsson U. et al. Intra- and extracellular activities of trimethoprim-sulfamethoxazole against susceptible and multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – N. 12. – P. 7557-7559.
16. 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.
17. Fitzwater S., Sechler G., Jave O. et al. Second-line anti-tuberculosis drug concentrations for susceptibility testing in the MODS assay // *Eur. Respir J.* – 2013. – Vol. 41. – N. 5. – P. 1163-1171.
18. Gonzalo X., Casali N., Broda A. et al. Combination of amikacin and doxycycline against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2015. – Vol. 45. – N. 4. – P. 406-412.
19. Gorzynski E., Gutman S., Allen W. Author information comparative antimycobacterial activities of difloxacin, temafloxacin, enoxacin, pefloxacin, reference fluoroquinolones, and a new macrolide, clarithromycin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1989. – Vol. 33. – N. 4. – P. 591-592.
20. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. – Geneva: WHO, 2011.
21. Gumbo T. New susceptibility breakpoints for first-line antituberculosis drugs based on antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic science and population pharmacokinetic variability // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – N. 4. – P. 1484-1491.
22. Gunther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges // *Clin. Med.* – 2014. – Vol. 14. – N. 3. – P. 279-85.
23. 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.
24. Hall L., Jude K., Clark S. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB plate for susceptibility testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex against first- and second-line agents // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50. – N. 11. – P. 3732-3734.
25. Heifets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988. – Vol. 137. – N. 5. – P. 1217-1222.

26. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. – CRC press, 1991. – 212 p.
27. Heifets L. Clinical mycobacteriology. Drug susceptibility testing // *Clin. Lab. Med.* – 1996. – Vol. 16. – N. 3. – P. 641-656.
28. Huang T., Lee S., Tu H. et al. Use of MGIT 960 for rapid quantitative measurement of the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex to ciprofloxacin and ethionamide // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 53. – N. 4. – P. 600-603.
29. Huang T., Kunin C., Yan B. et al. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to sulfamethoxazole, trimethoprim and their combination over a 12 year period in Taiwan // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67. – N. 3. – P. 633-667.
30. van Ingen J., Boeree M., van Soolingen D. et al. Are phylogenetic position, virulence, drug susceptibility and in vivo response to treatment in mycobacteria interrelated? // *Infect. Genet. Evol.* – 2012. – Vol. 12. – N. 4. – P. 832-837.
31. van Ingen J., Boeree M., van Soolingen D., Mouton J. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // *Drug. Resist. Updat.* – 2012. – Vol. 15. – N. 3. – P. 149-161.
32. van Ingen J., Simons S., de Zwaan R. et al. Comparative study on genotypic and phenotypic second-line drug resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48. – N. 8. – P. 2749-2753.
33. Janin Y. Antituberculosis drugs: ten years of research. Susceptibility testing of slowly growing mycobacteria by a microdilution MIC method with 7H9 broth // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – N. 7. – P. 2479-2513.
34. 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.
35. Kurbatova E., Cavanaugh J., Shah N. et al. Rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: susceptibility to isoniazid and other anti-tuberculosis drugs // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2012. – Vol. 16. – N. 3. – P. 355-357.
36. Kurbatova E., Dalton T., Ershova J. et al. Additional drug resistance of multidrug-resistant tuberculosis in patients in 9 countries // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21. – N. 6. – P. 977-983.
37. 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.
38. Lin S., Desmond E., Bonato D. et al. 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.
39. Luna-Herrera J., Martinez-Cabrera G., Parra-Maldonado R. et al. Use of receiver operating characteristic curves to assess the performance of a microdilution assay for determination of drug susceptibility of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 22. – N. 1. – P. 21-27.
40. Lynch J. Multidrug-resistant Tuberculosis // *Med. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 97. – N. 4. – P. 553-579
41. Matteelli A., Roggi A., Carvalho A. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. L. – N. 6. – P. 111-118.
42. Mitchison D., Davies G. Assessment of the efficacy of new anti-tuberculosis drugs // *Open. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 2. – P. 59-76.
43. 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.
44. Pfyffer G., Bonato D., Ebrahimzadeh A. et al. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* against classical second-line and newer antimicrobial drugs by using the radiometric BACTEC 460 technique and the proportion method with solid media // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – N. 10. – P. 3179-3186.
45. Pholwat S., Heysell S., Stroup S. et al. Rapid first- and second-line drug susceptibility assay for *Mycobacterium tuberculosis* isolates by use of quantitative PCR // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49. – N. 1. – P. 69-75.
46. Rivers E., Mancera R. New anti-tuberculosis drugs with novel mechanisms of action // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 15. – N. 19. – P. 1956-1967.
47. Rodrigues C., Jani J., Shenai S. et al. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* against second-line drugs using the BACTEC MGIT 960 System // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2008. – Vol. 12. – N. 12. – P. 1449-1455.
48. Ruiz-Serrano M., Alcalá L., Martínez L. et al. In vitro activities of six fluoroquinolones against 250 clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* susceptible or resistant to first-line antituberculosis drugs // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – Vol. 44. – N. 9. – P. 2567-2568.
49. Rüsck-Gerdes S., Pfyffer G., Casal M. et al. 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.
50. Sharma M., Thibert L., Chedore P. et al. Canadian multicenter laboratory study for standardized second-line antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49. – N. 12. – P. 4112-4116.
51. Smith T., Wolff K., Nguyen L. Molecular biology of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2013. – Vol. 374. – P. 53-80.
52. Somasundaram S., Paramasivan N. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* strains to gatifloxacin and moxifloxacin by different methods // *Chemotherapy.* – 2006. – Vol. 52. – N. 4. – P. 190-195.
53. Tomioka H., Sato K., Saito H. Antimycobacterial activities of a new quinolone, sparfloxacin // *Kekkaku.* – 1991. – Vol. 66. – N. 10. – P. 643-649.
54. 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.

55. Wallace R., Nash D., Steele L., Steingrube V. Susceptibility testing of slowly growing mycobacteria by a microdilution MIC method with 7H9 broth // *J. Clin. Microbiol.* – 1986. – Vol. 24. – N. 6. – P. 976-981.
56. Wallace R., Brown-Elliott B., Crist C. et al. Comparison of the in vitro activity of the glycolcycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2002. – Vol. 46. – N. 10. – P. 3164-3167.
57. Wilson M. Recent advances in the laboratory detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and drug resistance // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52. – N. 11. – P. 1350-1355.
58. Woods G., Williams-Bouyer N., Wallace R. et al. Multisite reproducibility of results obtained by two broth dilution methods for susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41. – N. 2. – P. 627-631.
59. 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

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

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

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

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «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: safonova.s.g.@inbox.ru