

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В.И. Литвинов¹, Е.Ю. Носова¹, М.В. Макарова¹, М.А. Краснова¹, М.В. Сеницын¹,
Е.М. Белиловский¹, Е.М. Богородская²

DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIA: EPIDEMIOLOGY

V.I. Litvinov, E.Yu. Nosova, M.V. Makarova, M.A. Krasnova, M.V. Sinitsin, E.M. Belilovsky, E.M. Bogorodskaya

В обзоре представлены современные литературные данные о механизмах лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) и нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) и о распространении туберкулеза с лекарственной устойчивостью в странах мира и регионах России, включая город Москву, в различных возрастных и социальных группах пациентов, среди впервые выявленных и ранее пролеченных больных. Описаны спектры лекарственной устойчивости МБТ в различных странах и при различных споллготипах, а также приведены данные о лекарственной устойчивости быстро- и медленно растущих НТМБ, полученные в городе Москве.

Ключевые слова: микобактерия туберкулеза, нетуберкулезные микобактерии, лекарственная устойчивость

Review include the current data on *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) and non-tuberculosis mycobacteria (NTMB) drug resistance mechanisms, on the spread of drug-resistant tuberculosis in world countries and Russian regions (include Moscow), in different age and social groups, in new and in retreatment cases. Described the drug-resistance spectrum of MBT in world countries and in various spoligotypes, as well as data on drug resistance of fast and slowly growing NTMB, isolated in Moscow.

Key words: *M. tuberculosis*, non-tuberculosis mycobacteria, drug resistance

Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий – одна из главных проблем фтизиатрии; она также важна для других отраслей медицины, таких как пульмонология, инфекционные болезни и др. [Васильева И.А. и др., 2017; Богородская Е.М. и др., 2019; WHO, 2006, 2011, 2014, 2016]. Решение этой проблемы зависит в первую очередь от двух главных компонентов: от организационных мероприятий и от наличия условий для полноценного лечения.

Для того, чтобы представить масштабы этой проблемы, в данном обзоре будут приведены сведения о распространении в мире микобактериальной патологии, вызванной устойчивыми к антибактериальным препаратам *M. tuberculosis* (МБТ) и нетуберкулезными микобактериями (НТМБ).

1. Эпидемиология туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми микобактериями

M. tuberculosis могут быть устойчивыми:

- к одному из антибактериальных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза, – монорезистентность;
- к двум (ранее основным) препаратам – рифампицину и изониазиду, по принятой терминологии – множественная лекарственная устойчивость (МЛУ);

– к нескольким препаратам (но не к рифампицину и изониазиду одновременно) – полирезистентность;

– МЛУ в сочетании с устойчивостью к одному из так называемых инъекционных препаратов (аминогликозиды или капреомицин) или к одному из фторхинолонов – пре-ШЛУ (широкая лекарственная устойчивость);

– МЛУ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам и, по меньшей мере, к одному из инъекционных препаратов – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ);

– чрезвычайная и тотальная устойчивость – ко всем или почти всем антибактериальным препаратам.

Для изучения лекарственной чувствительности (ЛЧ) используют культуральные – микробиологические (фенотипические) и молекулярно-генетические методы.

Фенотипические (культуральные) методы используют:

- плотные питательные среды (агаровые, яичные – Левенштейна-Йенсена, Миддлбрук 7Н10, 7Н11 и др.) – методы абсолютных концентраций, пропорций;
- жидких сред (Миддлбрук 7Н9, 7Н12, Мюллера-Хинтона и др.) в автоматизированных системах ВАСТЕС™ 460, 960, методы микроразведений (Sensititre, Alamar Blue и др.).

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, г. Москва.

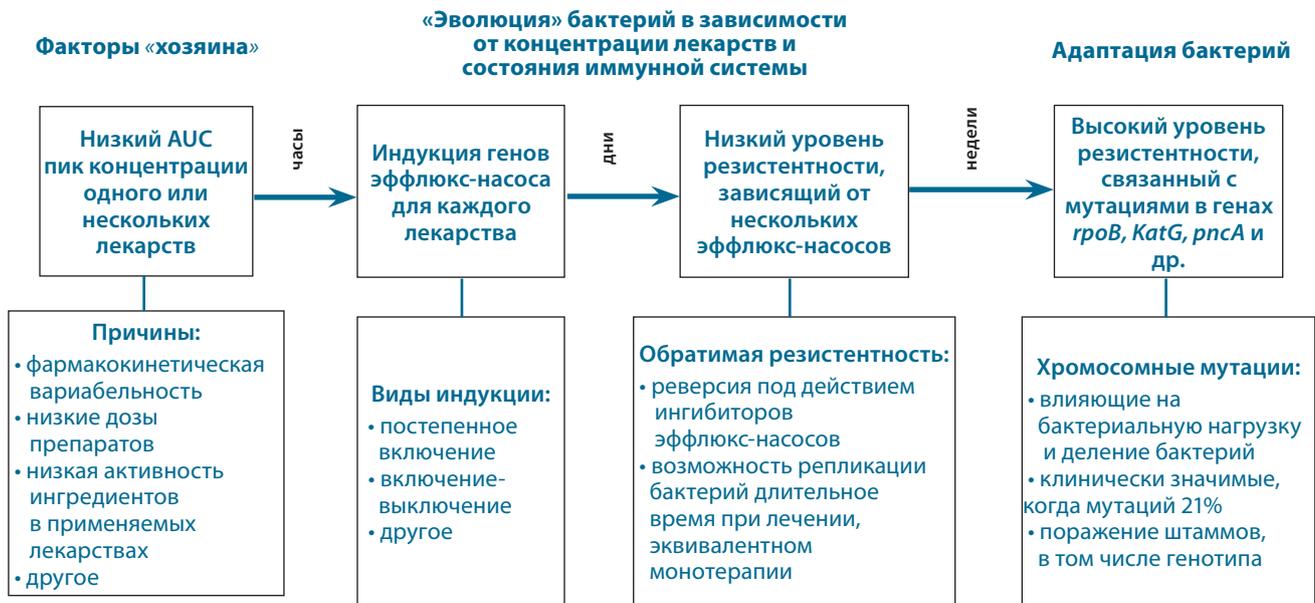


Рис. 1. «Направления» и факторы развития ЛУ. «Эволюция» бактерий в зависимости от концентрации лекарств и состояния иммунной системы: факторы «хозяина», адаптация бактерий (по K. Dheda и соавт., 2014)

Молекулярно-генетические методы:

– GeneXpert® (Cepheid, США), биочипы (ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», Россия), GenoType® (Hain Lifescience, Германия).

Применение молекулярно-генетических методов (в первую очередь GeneXpert®) существенно изменило ситуацию с определением ЛУ в эпидемиологических исследованиях, поскольку они стандартизированы и ответ может быть получен в короткие сроки (1–3 дня) [Литвинов В.И., Мороз А.М., 2013; Pang Y. et al., 2013; Tanasescu M. et al., 2013; WHO, 2014b; Sahebi L. et al., 2015; Tarashi S. et al., 2017; Hoffner S. et al., 2018; Liu H. et al., 2018].

Технологию секвенирования ДНК также все чаще используют для характеристики ЛУ в эпидемиологических исследованиях [Dean A. et al., 2017].

Лекарственная устойчивость микобактерий может быть естественной (природной) или реализуется при взаимодействии антибактериального препарата и макроорганизма. Генетические факторы микобактерий и механизмы развития ЛУ со стороны как возбудителя, так и «хозяина» (табл. 1) могут быть сходными или различными для разных антибактериальных препаратов.

Понятно, что в развитии ЛУ существенную роль играют генетически обусловленные «составляющие» как возбудителя, так и «хозяина», их взаимодействие, а также особенности метаболизма применяемых лекарств. В качестве примера трактовки такого взаимодействия приводим рис. 1 (по K. Dheda и соавт., 2014).

Ряд факторов инициирует процесс взаимодействия «хозяина» и возбудителя. Наиболее важным из них является низкая концентрация лекарственного средства из-за фармакокинетической вариабельности. Вариабельность встречается на каждом этапе – абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации лекарственного средства и может быть обусловлена различиями однонуклеотидных полиморфизмов в ферментах для транспорта лекарств и метаболизма ксенобиотиков, коморбидными состояниями (например, ВИЧ-инфекцией). В результате у некоторых пациентов могут быть низкими концентрации одного или нескольких лекарств (эффективность лечения эквивалентна монотерапии). Бактерии адаптируются к таким концентрациям, первоначально через эпигенетические механизмы (например, индукцию нескольких «откачивающих» насосов). С работой этих насосов ассоциируется разный уровень МЛУ и включается несколько циклов бактериальной репликации, что способствует мутациям в генах, связанных с ЛУ.

В последние десятилетия под эгидой ВОЗ был проведен ряд коллективных исследований по оценке частоты обнаружения ЛУ МБТ в мире в целом, Европе, других регионах земного шара [Ahmed M. et al., 2016]. Согласно оценке ВОЗ [WHO, 2016], общее число впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза с МЛУ МБТ (или РУ – с устойчивостью к рифампицину по результатам теста GeneXpert®¹) в 2015 году составило 580 тыс. человек.

И.А. Васильева и соавт. (2017), А. Dean и соавт. (2016, 2017) привели сведения о числе случаев туберкулеза с МЛУ МБТ

¹ РУ – устойчивость к рифампицину – расценивается в документах ВОЗ как маркер МЛУ МБТ.

Таблица 1. Механизмы развития лекарственной устойчивости микобактерий

Препарат и механизм действия	Ген (мишень)	Кодируемый фермент	Действие фермента	Частота мутаций (%)
Ингибиторы синтеза клеточной стенки				
Изониазид Ингибирование биосинтеза миколовых кислот, липидов, углеводов и других метаболических процессов	<i>katG</i>	каталаза-пероксидаза	активация пролекарства	60-95
	<i>inhA</i>	еноил -ACP-редуктаза	мишень препарата	9-43
	<i>Промотор inhA</i>	еноил -ACP-редуктаза	сверхэкспрессия мишени препарата	
	<i>oxyR-ahpC</i>	алкилгидропероксидредуктаза	маркер резистентности	10-15 с мутациями в <i>katG</i>
	<i>ndh</i>	NADH дегидрогеназа II типа	модуляция NADH/NAD	НД
Этионамид Ингибирование биосинтеза миколовых кислот	<i>kasA</i>	β-кетоацил АПБ синтетазы	мишень препарата	5-8
	<i>inhA</i>	еноил -ACP-редуктаза	мишень препарата	56
	<i>Промотор inhA</i>	еноил -ACP-редуктаза	сверхэкспрессия мишени препарата	
	<i>ethA</i>	флавин монооксигеназа	активация пролекарства	37
	<i>ndh</i>	NADH дегидрогеназа II типа	модуляция NADH/NAD	НД
Этамбутол Ингибирование арабиногалактанового синтеза	<i>mshA</i>	гликозилтрансфераза	активация пролекарства	НД
	<i>embCAB</i>	арабинозилтрансфераза	мишень препарата	40-68
Циклосерин Ингибирование синтеза пептидогликанов	<i>ubiA</i>	DPPR синтаза	сверхэкспрессия субстрата	10-46 с мутациями в <i>embB</i>
	<i>alr</i>	аланинацетаза	мишень препарата	НД
	<i>Промотор alr</i>	аланинацетаза	сверхэкспрессия мишени препарата	НД
	<i>сусA</i>	протонный симпортер D серина/ L-D-аланина/глицина/D-циклосерина	транспортер аланина	НД
	<i>Ald</i>	L-аланиндегидрогеназа	мишень препарата	НД
Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот				
Рифампицин Ингибирование транскрипции	<i>rpoB</i>	β-субъединица РНК полимеразы	мишень препарата	95-98
Фторхинолоны Ингибирование ДНК-гиразы	<i>gyrA</i>	α-субъединица ДНК гиразы	мишень препарата	57-90
	<i>gyrB</i>	β-субъединица ДНК гиразы	участвует в связывании препарата	5-7
Ингибиторы синтеза белка				
Канамицин/амикацин Ингибирование трансляции	<i>rrs</i>	16S rRNA	мишень препарата	60-76
	<i>eis</i>	ацетилтрансфераза Eis	модификация препарата	15-20
	<i>wniB7</i>	МЛУ регулятор транскрипции	регулирует экспрессию <i>eis</i>	НД
Капреомицин Ингибирование трансляции	<i>rrs</i>	16S rRNA	мишень препарата	60-76
	<i>tlyA</i>	метилтрансфераза rRNA	модификация мишени	НД
Стрептомицин Ингибирование трансляции	<i>rpsL</i>	рибосомный белок S12	мишень препарата	52-59
	<i>rrs</i>	16S rRNA	мишень препарата	8-21
	<i>gidB</i>	метилтрансфераза 16S rRNA	модификация мишени	НД
Линезолид Ингибирование трансляции	<i>Rrl</i>	23S rRNA	мишень препарата	НД
	<i>rpsL</i>	рибосомный белок S12	мишень препарата	НД
Ингибитор фолатного синтеза				
Аминосалициловая кислота Ингибирование синтеза фолиевой кислоты	<i>tyhA</i>	тимидилатсинтаза	мишень препарата	37
	<i>folC</i>	дигидрофолатсинтаза	активация пролекарства	НД
Ингибитор мембранного транспорта				
Пиразинамид Ингибирование транслкации	<i>pncA</i>	пиразинамидаза	активация пролекарства	72-99
	<i>rpsA</i>	рибосомный белок S1	мишень препарата	
Ингибитор энергетического метаболизма				
Бедаквилин Ингибирование АТФ-синтазы	<i>atpE</i>	C-субъединица синтазы	мишень препарата	НД
	<i>Промотор mmpR</i>	регулятор транскрипции	сверхэкспрессия эффлюксного насоса MmpI5	НД

Примечание: НД – нет данных.

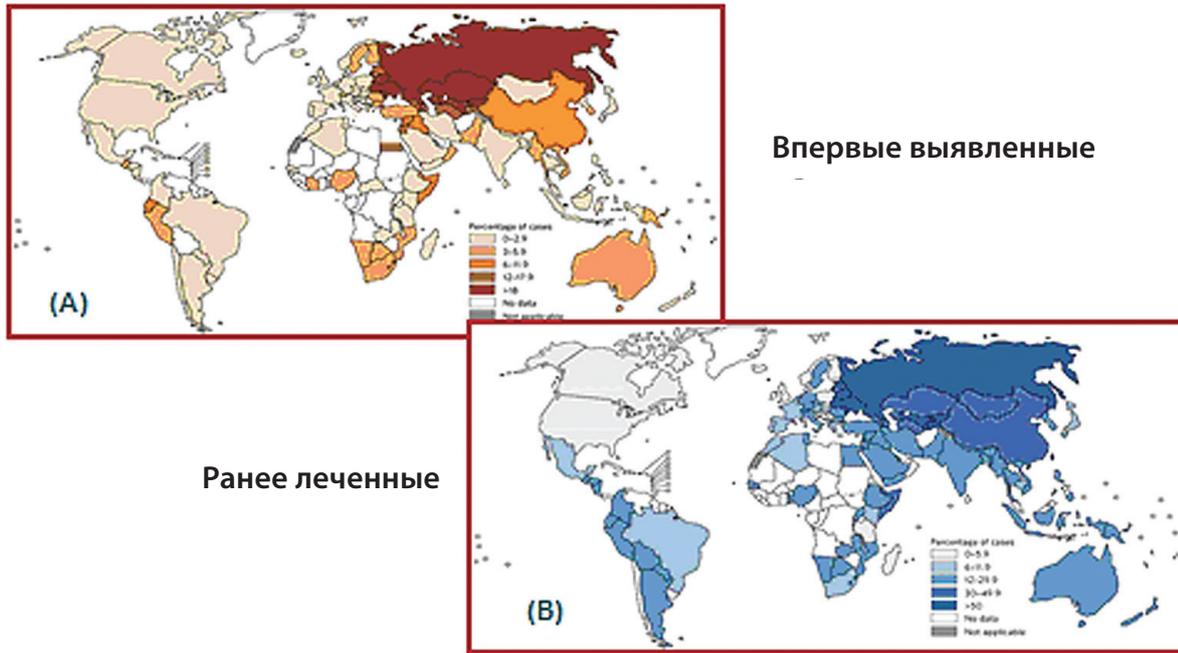


Рис. 2 (а, в). Число (%) случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в 2015 г. (WHO, 2016; по A. Dean и соавт., 2016, 2017)

на разных континентах у впервые выявленных (рис. 2а) и ранее леченных (рис. 2б) пациентов. Они отметили, что, по данным ВОЗ [WHO, 2016], в 2015 году у 3,9% впервые выявленных и 21,0% ранее леченных больных определяли устойчивость к рифампицину (с использованием метода GeneXpert®). Число случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в обеих ситуациях было самым большим в Европе (особенно Восточной). Однако эти данные могут сильно зависеть от наличия (или отсутствия) бактериологических лабораторий и качества их работы.

В список стран, которые (согласно оценке ВОЗ) имеют наибольшую долю туберкулеза с МЛУ МБТ среди новых случа-

ев заболевания (более 20%), входят Беларусь (37%, оценка 2015 г.), Кыргызстан (32%, 2011 г.), Республика Молдова (32%, 2015 г.), Казахстан (25%, 2015 г.), Украина (25%, 2014 г.), Узбекистан (24%, 2014 г.) и Российская Федерация (22%, 2013 г.). Наибольшую долю туберкулеза с МЛУ/РУ (более 50%) среди ранее леченных больных (в странах, где регистрируют в течение года более 50 новых случаев туберкулеза с МЛУ МБТ) имеют Таджикистан (77%, оценка 2014 г.), Беларусь (69%, 2015 г.), Республика Молдова (69%, 2015 г.), Узбекистан (63%, 2011 г.), Украина (58%, 2014 г.), Кыргызстан (56%, 2013 г.), Эстония (54%, 2015 г.) и Российская Федерация (53%, 2013 г.) [Васильева И.А. и др., 2017; WHO, 2016] (рис. 3).

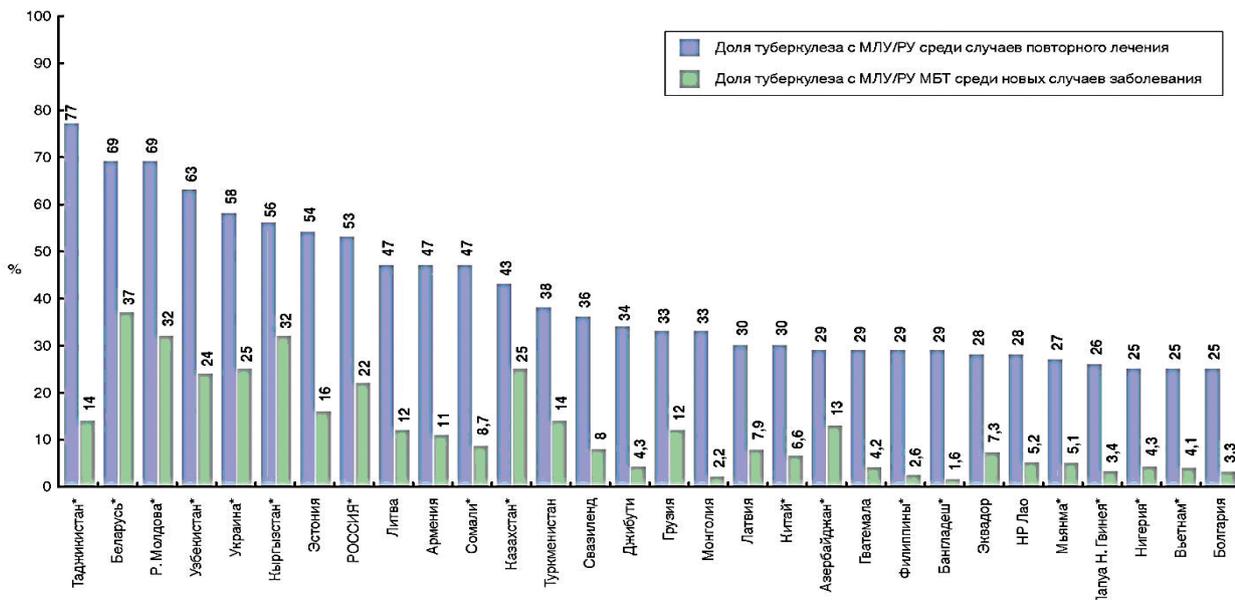


Рис. 3. Доля туберкулеза с МЛУ/РУ МБТ среди новых и повторных случаев в 30 странах с наибольшими значениями доли туберкулеза с МЛУ (по И.А. Васильевой и соавт., 2017)

Таблица 2. Туберкулез с МЛУ МБТ среди новых и ранее леченных случаев заболевания (по странам Европейского региона ВОЗ) (по М. Zignol и соавт., 2013)

Страны	Год	Новые случаи		Ранее леченные случаи	
		Обследовано больных	МЛУ МБТ (95% ДИ)	Обследовано больных	МЛУ МБТ (95% ДИ)
Албания	2012	172	0,6	15	0,0
Андорра	2011	1	0,0	1	0,0
Армения	2007	552	9,4 (7,0-12,4)	340	43,2 (37,9-48,7)
Австрия	2011	257	3,5	11	18,2
Азербайджан (г. Баку)	2007	551	22,3 (18,6-26,6)	552	55,8 (49,7-62,4)
Беларусь	2012	2164	34,8	1183	68,
Бельгия	2011	524	1,3	35	11,4
Босния и Герцеговина	2011	704	0,1	41	9,8
Болгария	2012	687	2,3	142	23,2
Хорватия	2011	353	0,3	40	2,5
Кипр	2011	25	4,0	2	0,0
Республика Чехия	2011	392	1,5	16	6,3
Дания	2011	257	1,2	14	0,0
Эстония	2012	193	19,7	46	50,0
Финляндия	2012	206	1,5	14	0,0
Франция	2009	2890	0,5	106	13,2
Грузия	2012	1931	9,2	541	31,2
Германия	2012	2198	1,5	116	10,3
Греция	2010	115	0,9	15	6,7
Венгрия	2010	474	2,1	80	8,8
Исландия	2012	4	0,0	1	100,0
Ирландия	2012	190	1,1	17	0,0
Израиль	2012	318	4,7	6	33,3
Италия	2011	760	4,0	441	5,4
Казахстан	2012	8154	22,9	10443	55,0
Киргизия	2012	504	26,4	662	68,4
Латвия	2012	666	11,1	100	32,0
Литва	2012	1017	11,4	350	44,0
Люксембург	2011	7	0,0	1	0,0
Мальта	2012	13	0,0	1	0,0
Черногория	2012	58	0,0	5	0,0
Нидерланды	2012	628	1,6	28	3,6
Норвегия	2011	229	1,3	22	0,0
Польша	2012	4073	0,5	535	2,1
Португалия	2011	1155	1,5	97	5,2
Республика Молдова	2012	1264	23,7	933	62,3
Румыния	2004	849	2,8 (1,8-4,2)	382	11,0 (8,0-14,6)
Российская Федерация (39 субъектов Федерации)	2011		23,1		48,6
Сербия	2012	716	0,8	83	3,6
Словакия	2012	142	0,0	27	3,7
Словения	2012	114	0,0	12	0,0
Испания (Арагон, Каталония и Галисия)	2005		0,2		7,1
Швеция	2012	453	2,4	24	8,3
Швейцария	2012	246	1,2	31	12,9
Таджикистан	2011	544	12,5 (9,8-15,6)	496	56,0
Республика Македония	2012	155	0,0	26	15,4
Турция	2012	4742	3,2	641	21,8
Туркменистан (регион Аральского моря)	2002	105	3,8 (1,1-9,5)	98	18,4 (11,3-27,5)
Украина	2012	11185	14,4	5925	32,2
Великобритания и Северная Ирландия	2011	4549	1,3	234	5,6
Узбекистан	2011	705	23,2 (17,8-29,5)	332	62 (52,5-70,7)

Примечание: – данные о ранее леченных больных относятся к 2012 году;
– для стран, в которых отсутствуют сведения на национальном уровне, приведены данные по регионам.

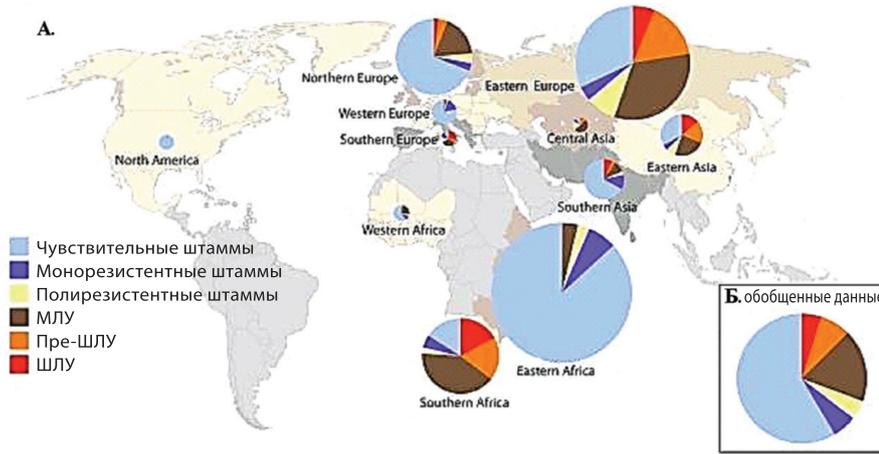


Рис. 4. Различные варианты ЛУ в разных странах мира (по A. Manson и соавт. 2017)

На рисунке 4(а) представлены данные о распределении 5310 изолятов *M. tuberculosis* по вариантам ЛУ (круговые диаграммы) в 11 регионах ООН (не описаны варианты ЛУ в регионах, окрашенных в серый цвет – обнаружено менее 30 изолятов). Данные об общем соотношении по вариантам всех 5310 изолятов представлены на рисунке 4(б). Хотя они в определенной мере отражают истинную ситуацию, но их достоверность зависит от числа обследованных в соответствующем регионе и качества работы лабораторий.



Рис. 5. Охват исследованием лекарственной устойчивости МБТ больных туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ (по M.Zignol и соавт., 2013)

В график (рис. 3) включены страны с числом новых случаев туберкулеза с МЛУ/РУ более 50. Знаком (*) отмечены страны, входящие в список ВОЗ, как государства с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ/РУ МБТ (оценка ВОЗ 2015 г. на основе данных надзора и исследований 2011–2015 гг.).

A. Manson и соавт. (2017) также приводят данные о географическом распределении изолятов *M. tuberculosis* с разными вариантами ЛУ к антибактериальным препаратам, применяемым для лечения туберкулеза (рис. 4).

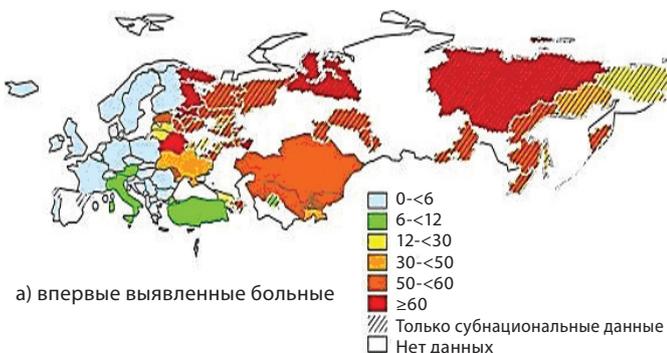


Рис. 6 (а, б). Количество (%) случаев туберкулеза с МЛУ МБТ среди впервые выявленных и ранее леченных больных в Европейском регионе ВОЗ (по M.Zignol и соавт., 2013)

Разумеется, наиболее детально эпидемиология ЛУ туберкулеза изучена в Европе [Devaux I. et al., 2010; Sotgiu G. et al., 2011; Abubakar I. et al., 2012; Günther G. et al., 2015, 2018]. В 2015 году в Европе из 10,4 млн случаев заболевания туберкулезом и 1,8 млн смертей около 480 тыс. случаев было с МЛУ МБТ (190 тыс. смертей) [WHO, 2016].

M. Zignol и соавт. (2013) проанализировали данные о ЛУ МБТ, выделенных от впервые выявленных и ранее леченных больных, зарегистрированных в 1997–2012 гг. в Европейском регионе ВОЗ. По их оценкам в общей сложности 15,7% (95%ДИ 9,5–21,9%) впервые выявленных и 45,3% (95%ДИ 39,2–51,5%) ранее леченных больных выделяли МБТ МЛУ. Туберкулез с ШЛУ МБТ был зарегистрирован в 38 из 53 стран региона. Доля ШЛУ среди больных с МЛУ составила 11,4% (95%ДИ 8,6–14,2%). В указанный период доля заболеваемости туберкулезом с МЛУ МБТ снизилась в Эстонии, Латвии, Германии и увеличилась в Великобритании, Швеции и Томской области Российской Федерации (табл. 2, рис. 5, 6 а, б).

На рис. 5 показан охват эпиднадзором за ЛУ МБТ в Европейском регионе ВОЗ (данные получены в 51 из 53 стран). Большинство стран (88%; 45 из 51) имели систему непрерывного наблюдения. Остальные шесть стран (Армения, Азербайджан, Румыния, Таджикистан, Туркменистан и Узбекистан) использовали специальные обследования репрезентативных выборок пациентов.



Доля новых случаев туберкулеза с МЛУ МБТ варьировала от 0 до 34,8% (рис. 6а, табл. 2) и была выше 20,0% в Азербайджане (22,3 в 2007 г.), Беларуси (34,8% в 2012 г.), Казахстане (22,9% в 2012 г.), Кыргызстане (26,4% в 2012 г.), Республике Молдова (23,7% в 2012 г.), Российской Федерации (в среднем 23,1%, при этом в Ямало-Ненецком автономном округе показатель является самым высокими: 41,9% в 2011 г.) и Узбекистане (23,2% в 2011 г.).

Можно констатировать также, что уровень ЛУ МБТ остается низким (менее 3% у впервые выявленных больных) в большинстве стран Западной Европы.

Доля ранее леченных больных туберкулезом с МЛУ МБТ при первичном обследовании варьировала от 0 до 68,6% (для тех стран, в которых в 2012 году было зарегистрировано более 10 ранее леченных случаев) (рис. 6б, табл. 2). Странами или субнациональными районами с наиболее высокими долями МЛУ МБТ были Азербайджан (г. Баку – 55,8% в 2007 г.), Беларусь (68,6% в 2012 г.), Эстония (50,0% в 2012 г.), Казахстан (55,0% в 2012 г.), Кыргызстан (68,4% в 2012 г.), Республика Молдова (62,3% в 2012 г.), Таджикистан (56,0% в 2012 г.) и Узбекистан (62,0% в 2011 г.). В Российской Федерации, где общая доля туберкулеза с МЛУ МБТ среди ранее леченных больных соста-

вила 48,6%, она превысила 50,0% в 12 (30,0%) из 39 субъектов, представивших информацию, и достигла 74,0% в 2011 году в Ульяновской области.

В целом доля туберкулеза с МЛУ МБТ во всех странах региона составила 15,7% (95%ДИ 9,5–21,9%) у впервые выявленных и 45,3% (95%ДИ 39,2–51,5%) – у ранее леченных больных.

На рис. 7 приведены данные из трех групп стран или территорий с разными вариантами результатов наблюдения. В первой группе (Эстония, Латвия, Германия) показатели общей заболеваемости туберкулезом, как и предполагаемые уровни заболеваемости туберкулезом с МЛУ МБТ, снижались. Во второй группе (в т.ч. в Грузии, Литве и Архангельской области Российской Федерации) показатели общей заболеваемости снижались, а показатели заболеваемости туберкулезом с МЛУ МБТ оставались стабильными или незначительно возрастали. В третьей группе (в т.ч. в Великобритании, Швеции и Томской области Российской Федерации) показатели как общей заболеваемости туберкулезом, так и туберкулезом с МЛУ МБТ увеличивались, причем последний показатель рос быстрее, чем показатели выявления туберкулеза в целом.

К концу 2012 г. о выявлении ШЛУ и пре-ШЛУ МБТ сообщили 38 стран региона (72% от всех стран) [Zignol M. et al., 2013]

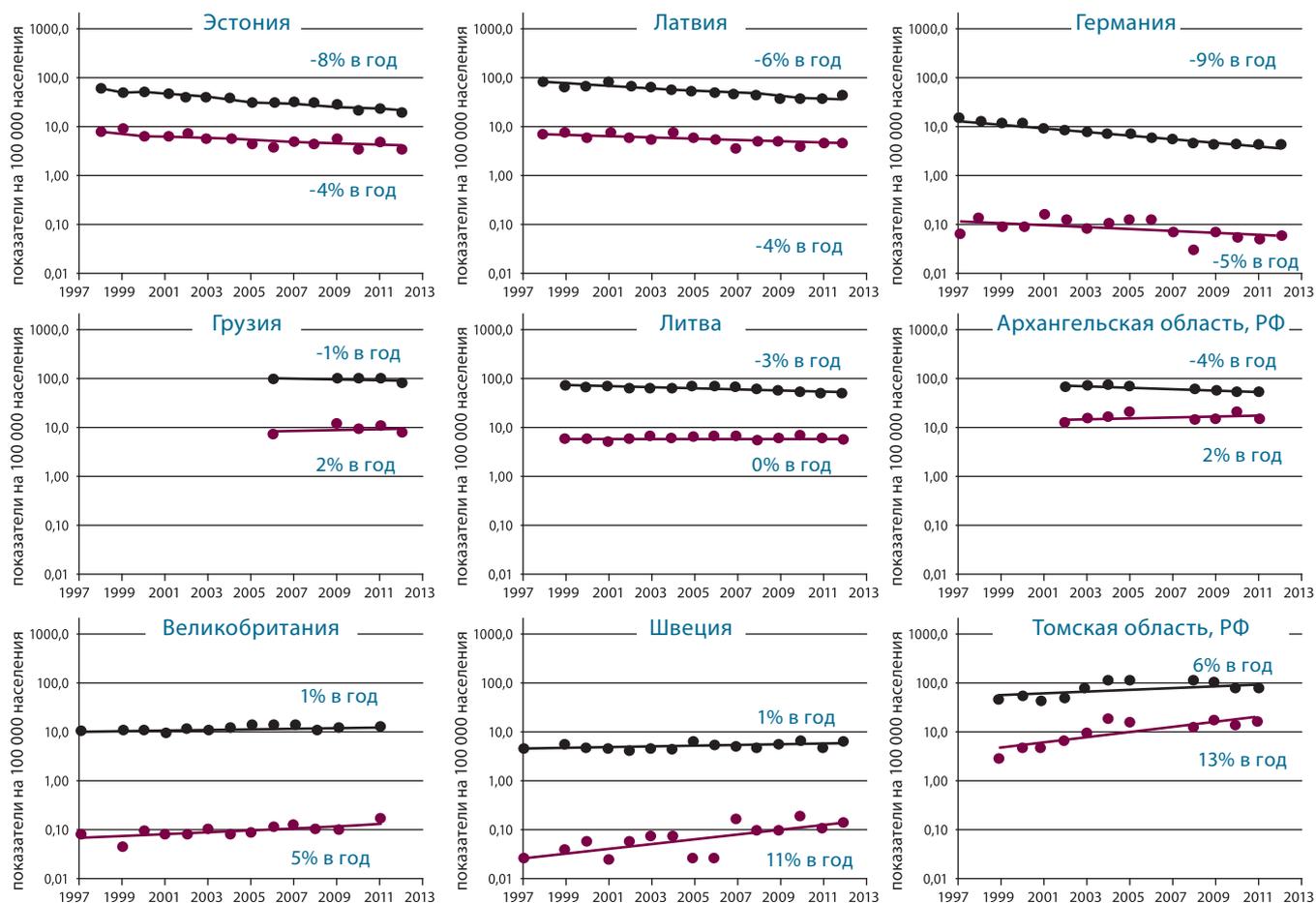


Рис. 7. Показатели (на 100 тыс. населения) заболеваемости туберкулезом в целом (черные точки) и туберкулезом с МЛУ МБТ (красные точки) в странах, представляющих три основных типа эпидемиологической картины в Европейском регионе ВОЗ в 1997–2013 гг. (средние данные об изменениях показателей приведены в %) (по M. Zignol и соавт., 2013)

Таблица 3. Устойчивость к противотуберкулезным препаратам второго ряда при туберкулезе с МЛУ МБТ (страны Европейского региона ВОЗ) (М. Zignol и соавт., 2013)

Страны	Год	Число случаев ТБ с МЛУ МБТ	Число случаев с МЛУ-ТБ, обследованных на ЛЧ к ПТП II ряда	Устойчивость к фторхинолонам		Устойчивость к инъекционным ПТП II ряда		ШЛУ-ТБ	
				n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)
Албания	2010	2	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Армения	2007	199	199	25	12,6 (8,3-18,0)			10	5,0 (2,4-9,0)
Австрия	2011	19	19	8	42,1	8	42,1	6	31,6
Азербайджан (г. Баку)	2007	431	431	125	29,0 (24,8-33,5)			55	12,8 (9,8-16,3)
Беларусь	2011	612	612	128	20,9 (17,8-24,4)	235	38,4 (34,5-42,4)	73	11,9 (9,5-14,8)
Бельгия	2011	15	15	4	26,7	7	46,7	3	20,0
Босния и Герцеговина	2011	5	5	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Болгария	2012	49	49	6	12,2	6	12,2	5	10,2
Кипр	2011	1	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Республика Чехия	2011	7	5	3	60,0	3	60,0	2	40,0
Дания	2011	3	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Эстония	2012	61	55	12	21,8	10	18,2	4	7,3
Финляндия	2012	3	3	1	33,3	2	66,7	1	33,3
Грузия	2012	346	341	51	15,0	149	43,7	30	8,8
Греция	2010	2	2	0	0,0	1	50,0	0	0,0
Венгрия	2010	18	18	4	22,2	2	11,1	2	11,1
Исландия	2012	1	1	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Ирландия	2012	1	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Израиль	2012	17	17	4	23,5	6	35,3	4	23,5
Италия	2011	81	50					6	12,0
Латвия	2012	106	106	21	19,8	61	57,5	17	16,0
Литва	2012	271	210	68	32,4	90	42,9	52	24,8
Мальта	2007	1	1					0	0,0
Черногория	2011	1	1	0	0,0	1	100,0	0	0,0
Нидерланды	2007	6	6					0	0,0
Норвегия	2011	4	4	0	0,0	1	25,0	0	0,0
Польша	2008	52	52	9	17,3	3	5,8	5	9,6
Португалия	2007	34	33					7	21,2
Российская Федерация (Томская обл.)	2005	201	201					11	5,5
Сербия	2012	5	5	0	0,0	1	20,0	0	0,0
Словакия	2012	1	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Испания (Каталония)	2005	4	4					0	0,0
Швеция	2012	14	14	2	14,3	2	14,3	2	14,3
Швейцария	2012	8	8	0	0,0	1	12,5	0	0,0
Таджикистан (г. Душанбе и р-н Рудаки)	2009	100	100	25	25,0 (16,9-34,7)			21	21 (13,5-30,3)
Македония	2010	7	5	1	20,0	1	20,0	1	20,0
Турция (г. Анкара)	2011	8	8	1	12,5	1	12,5	0	0,0
Великобритания и Сев. Ирландия	2011	81	79	19	24,1	16	20,3	6	7,6
Узбекистан	2011	370	319	23	7,2 (4,6-10,6)	63	19,7 (15,5-14,5)	17	5,3 (3,1-8,4)

Примечание: 95%ДИ приведены только для стран, которые провели опрос.

(табл. 3). Сведения о наличии ШЛУ МБТ среди случаев туберкулеза с МЛУ МБТ были представлены в 39 из 51 страны, в которых были доступны данные эпидемиологического надзора (76%). Во всех странах доля случаев туберкулеза с МЛУ МБТ

и устойчивостью к фторхинолонам, или инъекционным препаратам II ряда, или туберкулеза с ШЛУ МБТ составила 20,1% (95%ДИ 15,2–5,1%), 34,2% (95%ДИ 26,7–41,6%) и 11,4% (95%ДИ 8,6–14,2%) соответственно. В общей сложности 41,1% (95%ДИ

Таблица 4. Общая заболеваемость и распространенность туберкулеза и бремя МЛУ туберкулеза в развивающихся странах (по Н. Hashmi и соавт., 2017)

Страны с высоким «бременем» туберкулеза	Заболеваемость туберкулезом (на 100 тыс. населения)	Распространенность туберкулеза (на 100 тыс. населения)	Страны с высоким уровнем туберкулеза с МЛУ МБТ	Доля туберкулеза с МЛУ МБТ среди зарегистрированных больных (%)
Афганистан	189	340	Армения	9,4
Бангладеш	227	404	Азербайджан	13,0
Бразилия	44	52	Бангладеш	1,4
Камбоджа	390	668	Беларусь	34,0
Китай	68	89	Болгария	2,3
ДР Конго	325	532	Китай	5,7
Эфиопия	207	200	ДР Конго	2,2
Индия	167	195	Эстония	19,0
Индонезия	399	647	Эфиопия	1,6
Кения	246	266	Грузия	12,0
Мозамбик	551	554	Индия	2,2
Мьянма	369	457	Индонезия	1,9
Нигерия	322	330	Казахстан	26,0
Пакистан	270	341	Киргизия	26,0
Филиппины	288	417	Латвия	8,2
Российская Федерация	84	109	Литва	14,0
ЮАР	834	696	Мьянма	5,0
Таиланд	171	236	Нигерия	2,9
Уганда	161	159	Пакистан	3,7
Танзания	327	528	Филиппины	2,0
Вьетнам	140	198	Республика Молдова	24,0
Зимбабве	278	292	Российская Федерация	19,0
			ЮАР	1,8
			Таджикистан	8,1
			Украина	22
			Узбекистан	23
			Вьетнам	4,0

32,3–50,0%) МБТ с МЛУ были устойчивы либо к фторхинолону, либо к препарату для инъекций II ряда, либо к ним обоим. Только 9 (23,6%) стран сообщили о более чем 10 случаях туберкулеза с ШЛУ МБТ, среди них доля ШЛУ среди случаев МЛУ превысила 10,0%: в Азербайджане (г. Баку – 12,8% в 2007 г.), Беларуси (11,9% в 2011 г.), Латвии (16,0% в 2012 г.), Литве (24,8% в 2012 г.) и Таджикистане (г. Душанбе и район Рудаки – 21,0% в 2009 г.).

По данным, приведенным G. Gunter и соавт. (2015), в Европейском регионе ВОЗ предполагаемая заболеваемость туберкулезом с МЛУ МБТ заметно отличалась в разных странах: 1,6 на 100 тыс. населения в 29 странах Европейского экономического союза и 16,8 на 100 тыс. населения в 24 других странах региона.

В течение 2010–2011 гг. в 21 центре 16 стран Европы было зарегистрировано 380 пациентов с МЛУ МБТ и 376 – с отсутствием МЛУ. 52,4% больных туберкулезом с МЛУ МБТ никогда не лечились, что предполагает первичную устойчивость возбудителя.

Фактическое число пациентов с МЛУ МБТ может быть намного выше, так как значительная часть больных не прохо-

дит скрининга на ЛЧ МБТ до начала лечения, часто из-за отсутствия диагностических возможностей. В начале лечения туберкулеза с МЛУ МБТ 59,7% протестированных штаммов *M. tuberculosis* были устойчивы к пиперазину, 51,1% – к одному или более препаратам II ряда, 26,6% – к инъекционным препаратам II ряда, 17,6% – к фторхинолонам и 6,8% выделенных штаммов обладали ШЛУ. В целом для туберкулеза с МЛУ МБТ в Европе был характерен высокий уровень первичной передачи и высокая устойчивость к препаратам II ряда [Gunter G. et al., 2015].

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

Так, Н. Hashmi и соавт. (2017) привели данные о распространенности МЛУ туберкулеза в таких странах (по материалам WHO, 2015) (табл. 4). 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 МБТ) сильно отличается в разных странах.

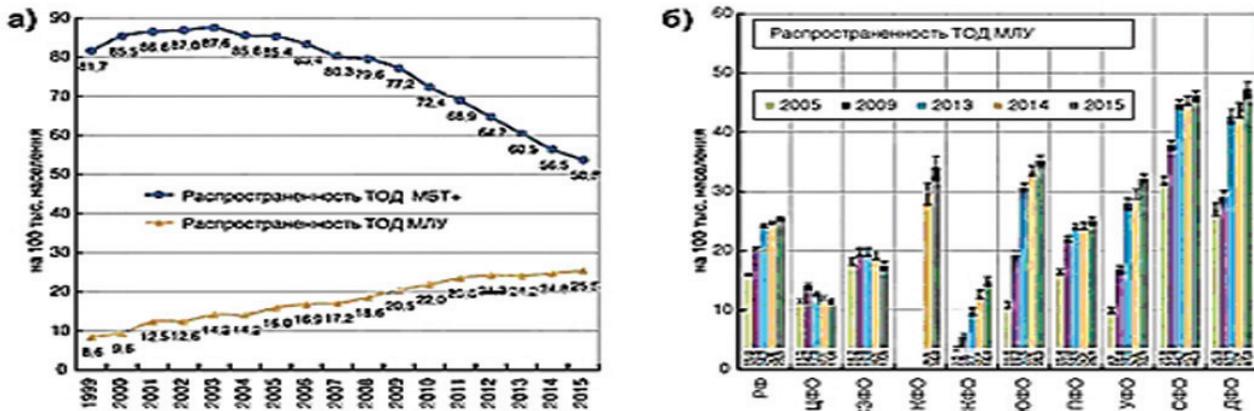


Рис. 8. Динамика распространенности туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением (на 100 тыс. населения), в том числе с МЛУ МБТ: а) в Российской Федерации в целом; б) в федеральных округах (по В.Б. Галкину и соавт., 2017)

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим «бременем» туберкулеза с МЛУ и РУ (устойчивость к рифампицину, как правило, по данным GeneXpert®). 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.В. 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 МБТ, в том числе с МЛУ, увеличивается [Васильева И.В. и др., 2017; Галкин В.Б. и др., 2017; Богородская Е.М. и др., 2019].

В 1999 году, когда впервые в отчетной форме появились соответствующие сведения (рис. 8, 9), на конец года было зарегистрировано 12 645 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ *M. tuberculosis* (8,6 на 100 тыс. населения), в 2005 г. – 22 820 больных (16,0 на 100 тыс. населения), в 2008 г. их число увеличилось, по сравнению с уровнем начала века, более чем в 2 раза – до 26 448 больных (18,6 на 100 тыс. населения), а в 2012 г. составило 34 832 больных (24,3 на 100 тыс. населения). В 2013 г. было отмечено незначительное снижение числа таких больных – до 34 778 чел., но в дальнейшем вновь зарегистрирован рост до 37 357 больных в 2015 г. (25,5 на 100 тыс. населения) (рис. 8а).

При этом распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ по федеральным округам Российской Федерации (рис. 8б) сильно отличалась и имела разную динамику.

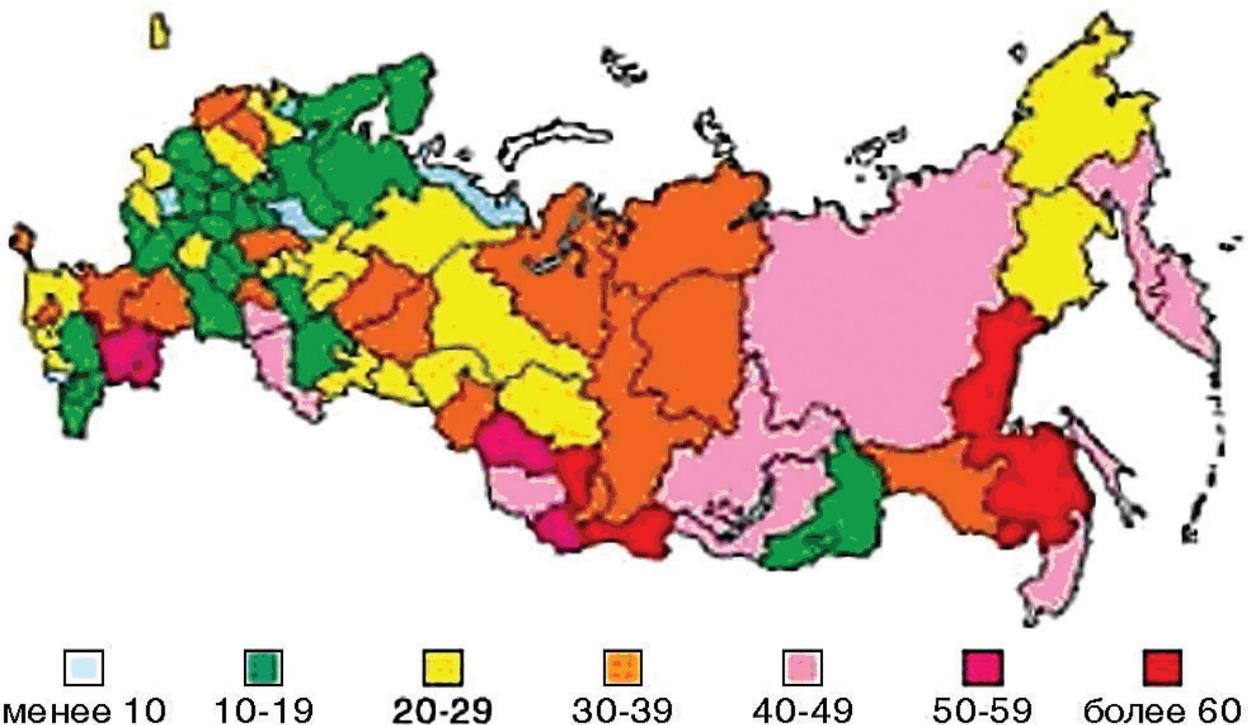


Рис. 9. Распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ в субъектах Российской Федерации (2015 г., на 100 тыс. населения) (по В.Б. Галкину и соавт., 2017)

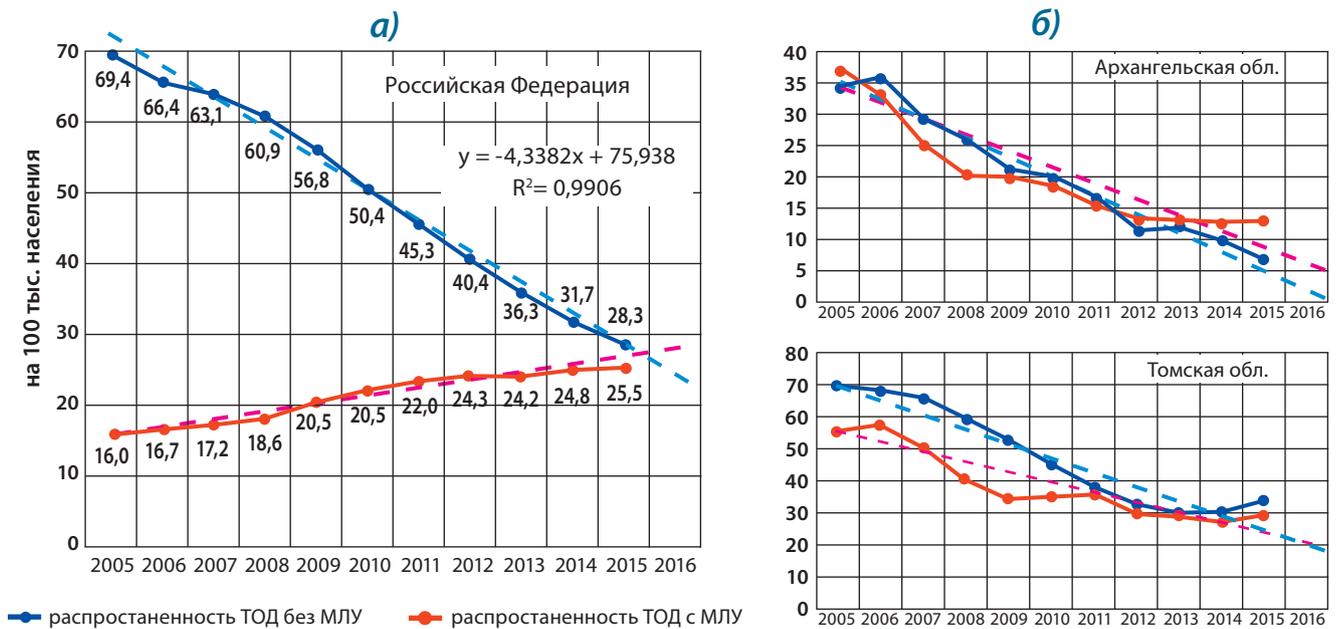


Рис. 10. Распространенность туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением (на 100 тыс. населения) при наличии и отсутствии МЛУ МБТ: а) в Российской Федерации; б) в Архангельской и Томской областях (по В.Б. Галкину и соавт., 2017)

Выраженный рост показателя в последние годы происходит на фоне проводимых мероприятий по повышению эффективности работы бактериологической службы.

Дифференцированный анализ динамики распространенности туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением с наличием и отсутствием МЛУ *M. tuberculosis* (рис.10а) подтверждает достоверно разнонаправленную динамику. Однако можно обратить внимание на то, что в Архангельской и Томской областях прослеживаются многолетние тенденции регрессии распространения туберкулеза органов дыхания как с наличием, так и с отсутствием МЛУ *M. tuberculosis*

(рис. 10б). Этот пример показывает, что даже при высокой распространенности туберкулеза с МЛУ МБТ с ним можно бороться не менее эффективно, чем с туберкулезом с ЛЧ возбудителя [Галкин В.Б. и др., 2017].

В течение последнего десятилетия в Российской Федерации происходит постоянный рост доли случаев туберкулеза с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания (рис. 11), состоящих на учете как бактериовыделители на конец года: с 18,7% в 2005-м до 47,5% в 2014 году. Уточнение этого показателя с расчетом на число обследованных больных показывает, что 50%-ный барьер был пройден уже в 2015 году (рис. 11а).

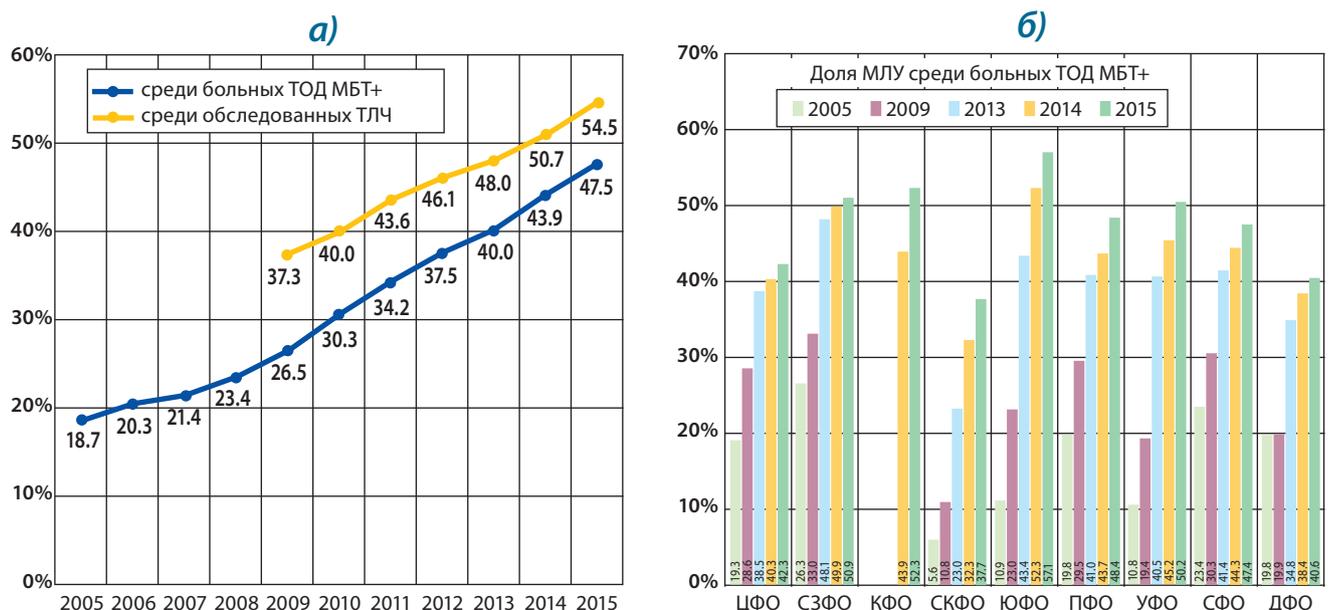


Рис. 11. Доля больных (%) туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ среди больных с бактериовыделением: а) по Российской Федерации в целом; б) по федеральным округам (2005–2015 гг.) (по В.Б. Галкину и соавт., 2017)

Таблица 5. Туберкулез с МЛУ МБТ в разных регионах Саудовской Аравии (2009–2010 гг.) (по S. Al-Hajoj и соавт., 2013)

Географическая зона	Впервые выявленные больные		Ранее леченные больные		Всего	
	абс.	% МЛУ МБТ (95% ДИ)	абс.	% МЛУ МБТ (95% ДИ)	абс.	% МЛУ МБТ (95% ДИ)
Центральный	477	1,7 (0,9-3,2)	100	14,0 (9,2-20,7)	577	3,8 (2,6-5,6)
Восточный	323	0,93 (0,3-2,7)	32	3,1 (0,4-19,1)	355	1,1 (0,4-2,9)
Северный	14	0	8	25,0 (4,2-71,9)	22	9,1 (2,0-32,6)
Южный	192	0	49	26,5 (16,5-39,7)	241	5,4 (3,2-9,0)
Западный	603	2,99 (2,0-4,5)	106	16,0 (11,1-22,6)	709	4,9 (3,7-6,6)

Эта неблагоприятная тенденция наблюдается во всех федеративных округах Российской Федерации на протяжении всего десятилетия (рис. 116). Если в 2005 году в 85% субъектов Российской Федерации доля туберкулеза с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением на конец года составляла менее 30,0%, в том числе в 55,4% субъектов – менее 20,0% (рис. 12), то в 2010-м число регионов с долей туберкулеза с МЛУ МБТ ниже 20,0% уменьшилось в 7,7 (7,2%) раза, а с долей выше 30,0% – увеличилось в 5 раз (с 14,5 до 74,7%). В 2015 году более 95% регионов имели данный показатель на уровне свыше 30%, в том числе 65% регионов – более 50%, а частоту МЛУМБТ менее 10% уже не определяли.

Можно отметить, что пока доля туберкулеза с МЛУ МБТ в структуре всех случаев туберкулеза органов дыхания едва превысила 20%, но темп ее прироста в последние 10 лет составляет в среднем около 10% в год (в 2005 г. – 8,2%, в 2010 г. – 13,1%, в 2014 г. – 19,1%, в 2015 г. – 20,8%). Следует также учесть, что регистрация МЛУ *M. tuberculosis* «сцеплена» с учетом бактериовыделения, так что реальная доля МЛУ туберкулеза среди больных туберкулезом органов дыхания значительно выше [Галкин В.Б. и др., 2017].

По лабораторным данным, в Пакистане частота обнаружения МЛУ МБТ увеличилась с 28% в 2004 г. до 47% в 2006 г. [Tanveer M. et al., 2008]. Однако качество лабораторной службы в Пакистане невысокое [Hashmi H. et al., 2017].

R. Hasan и соавт. (2009, 2010) констатировали, что в 1990–2007 годах МЛУ *M. tuberculosis* в Пакистане определяли в 3,2% случаев при впервые выявленном и в 35,0% – при ранее леченном туберкулезе. В разных провинциях Пакистана доля туберкулеза с МЛУ МБТ колеблется от 3,5 до 51,0% случаев. За период исследования количество случаев ЛУ МБТ, в том числе МЛУ, до 2003–2004 гг. увеличивалось, в 2005 г. снизилось и в 2005–2007 гг. оставалось на одном уровне.

По данным S. Al-Hajoj и соавт. (2013), в Саудовской Аравии монорезистентность к стрептомицину определена в 8,1% случаев (95%ДИ 7,2–9,1%), изониазиду – 5,4% (95%ДИ 4,7–6,2%), рифампицину – 1,0% (95%ДИ 0,7–1,3%), этамбутолу – 0,8% (95%ДИ 0,5–1,2%), МЛУ туберкулез – в 1,8% (95%ДИ 1,4–2,4%) у впервые выявленных и 15,9% (95%ДИ 15,4–16,5%) ранее леченных больных. При этом определены различия по этим параметрам в разных регионах страны: в частности, МЛУ от 9,0% на Севере до 1,1% на Востоке (табл. 5).

Дети также страдают туберкулезом с МЛУ МБТ [Abubakar I. et al., 2008; Seddon J. et al., 2012(a); Shah N. et al., 2012; WHO, 2014; Jenkins H. et al., 2014; Dodd P. et al., 2016; Smith S. et al., 2017]. В Европе в 2015 году расчетная доля туберкулеза с МЛУ МБТ у детей составила 2,9% (95%ДИ 2,7–3,1%) [Dodd P. et al., 2016].

По данным коллективного исследования [Ködmön C. et al., 2017], с 2007 по 2015 год в 26 странах Европы (Великобритания, Германия, Румыния, Швеция, Литва, Латвия, Болгария, Бельгия,

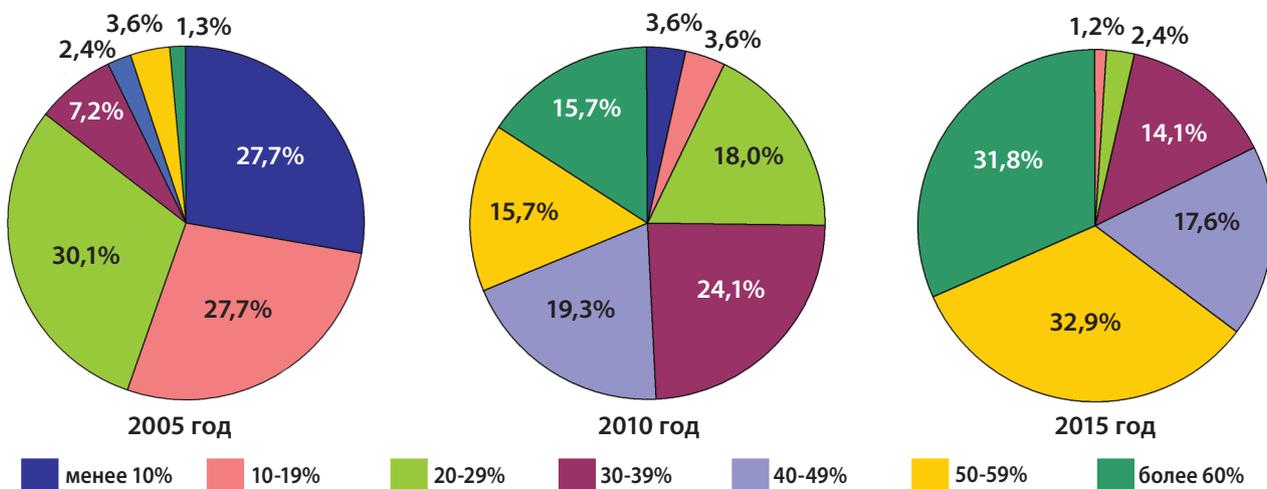


Рис. 12. Доля субъектов Российской Федерации с различным числом (в %) больных туберкулезом с МЛУ МБТ, состоящих на учете как бактериовыделители на конец года (2005, 2010 и 2015 гг.) (по В.Б. Галкину и соавт., 2017)

Таблица 6. Основные показатели по туберкулезу с МЛУ МБТ, г. Москва, 2013–2018 гг., и Российская Федерация, 2018 г. (по С.Е. Борисову и соавт., 2019)

Показатели	г. Москва						РФ*
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2018
Все группы населения (постоянное население, лица БОМЖ, прибывшие из других субъектов Российской Федерации и иностранцы)							
Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ (%)	14,3	15,9	19,0	18,8	20,8	17,7	31,9
Впервые выявленные больные туберкулезом легких с МЛУ МБТ (абс.)	157	154	193	165	199	152	8588
Доля больных с рецидивами туберкулеза легких с МЛУ МБТ (%)	33,6	31,1	36,2	37,4	47,8	28,7	54,4
Рецидивы туберкулеза легких с МЛУ МБТ (абс.)	48	37	55	49	64	35	3034
Постоянное население							
Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ (%)	12,5	13,9	19,4	17,6	21,9	21,5	НД
Впервые выявленные больные туберкулезом легких с МЛУ МБТ (абс.)	95	89	130	107	123	98	НД
Доля больных с рецидивами туберкулеза легких с МЛУ МБТ (%)	30,6	29,7	38,4	38,1	52,0	27,9	НД
Рецидивы туберкулеза легких с МЛУ МБТ (абс.)	34	27	48	40	52	24	НД
Доля больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, состоящих на учете на конец года (контингенты) (%)	30,9	29,3	30,0	33,5	40,5	38,1	55,3
Больные МЛУ МБТ, состоящие на учете на конец года (абс.)	573	481	428	418	415	310	34578
Больные МЛУ МБТ, состоящие на учете на конец года, на 100 тыс. населения	4,7	3,9	3,5	3,4	3,4	2,5	23,5

Примечание: * – без данных ФСИН; НД – нет данных.

Норвегия, Голландия, Австрия, Финляндия, Польша, Эстония, Ирландия, Люксембург, Португалия, Кипр, Чешская Республика, Дания, Греция, Венгрия, Мальта, Словакия, Словения, Исландия) было зарегистрировано 18 826 случаев туберкулеза у детей (до 15 лет) – 3,7% (95%ДИ 3,5–3,8%) от всех случаев в год. Среди лабораторно подтвержденных случаев туберкулеза, у которых определяли ЛУ, в 87,8% МБТ были чувствительными к химиопрепаратам, у 7,4% определяли ЛУ к одному препарату, у 1,9% выделяли полирезистентные МБТ, у 2,7% – МБТ с МЛУ и 0,2% – с ШЛУ. Наибольшее количество случаев ЛУ МБТ зарегистрировано в Великобритании, Германии, Румынии, Швеции, Литве. Ряд стран (9 из 26) не сообщали о случаях туберкулеза с МЛУ МБТ у детей. Страны с наибольшим «бременем» туберкулеза с МЛУ МБТ у детей были с большим населением (такие как Великобритания, Германия), с большой пораженностью туберкулезом (такие как Румыния) и с большим количеством мигрантов (например, Швеция). Процент случаев туберкулеза с МЛУ МБТ у детей среди всех заболевших колебался от 0,8% в Португалии до 16,7% в Люксембурге.

Следует подчеркнуть (на это указывают цитированные выше авторы), что не все случаи туберкулеза (особенно у детей) диагностируют, а частота лабораторного подтверждения сильно различается в разных странах (в зависимости от качества лабораторной службы).

Согласно данным С.Е. Борисова с соавт. (2019), среди впервые выявленных в г. Москве больных доля туберкулеза легких с МЛУ МБТ с 2013 по 2015 годы нарастала, затем оставалась

примерно на одном уровне до 2017 г. и несколько снизилась в 2018 г. (табл. 6). В принципе, подобным же образом изменялись абсолютные показатели.

Доля больных с МЛУ МБТ среди пациентов с рецидивами увеличилась в 2017 г. и снизилась в 2018 г. (как в абсолютных показателях, так и в процентном соотношении). Доля впервые выявленных больных с МЛУ среди постоянного населения города постепенно увеличивалась до 2017 г., а затем стала снижаться, а среди больных с рецидивами увеличивалась до 2017 г. и снизилась в 2018 г. Среди больных, состоящих на учете на конец года, доля больных с МЛУ МБТ была на одном уровне до 2016 г., а затем увеличивалась в 2017 г. и оставалась на том же уровне в 2018 г. При расчете на 100 тыс. населения число больных с МЛУ МБТ постепенно снижалось (все эти показатели в среднем по Российской Федерации были существенно выше).

Среди больных туберкулезом с МЛУ МБТ в 2018 г. две трети (64,5%) были из постоянного населения города (иногородние – 32,2%, лица БОМЖ – 3,3%)

Уменьшение в 2017–2018 гг. на 25,3% (с 415 до 310) числа больных туберкулезом с МЛУ МБТ определялось преобладанием больных, прекративших бактериовыделение в течение года, – 219 чел., или 52,8% от состоящих на учете на начало года (415 чел.), При этом в 2017–2018 гг. отмечено стабильное число умерших больных туберкулезом с МЛУ МБТ от туберкулеза и небольшой рост числа умерших от других причин. Таким образом, продолжается наблюдаемая с 2012 г. тенденция уменьшения числа состоящих на учете больных туберкулезом



Рис. 13. Распространенность туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ в г. Москве и Российской Федерации (по С.Е. Борисову и соавт., 2018)

с МЛУ МБТ преимущественно за счет абациллирования контингентов.

Снижение численности больных туберкулезом с МЛУ МБТ определило снижение показателя распространенности туберкулезом с МЛУ МБТ среди постоянных жителей Москвы. Его значение после семилетнего снижения достигло 2,5 на 100 тыс. населения – с 7,1 в 2010 г. до 3,4 и 2,5 в 2017–2018 гг. В России значение данного показателя значительно выше – 23,6 в 2018 г. (рис. 13).

Распространенность туберкулеза с бактериовыделением и с МЛУ МБТ из расчета на 100 тыс. населения в г. Москве минимальная в стране (первый ранг по стране, согласно данным Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации).

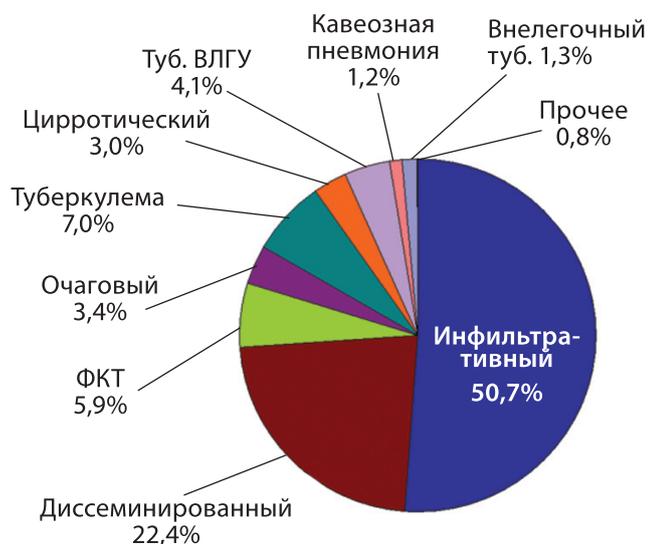


Рис. 14. Клинические формы туберкулеза с МЛУ МБТ у 1089 больных, взятых под наблюдение в г. Москве в 2016–2018 гг., постоянное население города (по С.Е. Борисову и соавт., 2019)

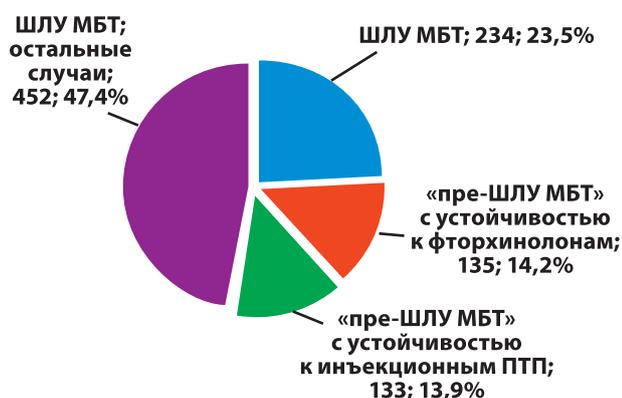
Среди больных туберкулезом с МЛУ МБТ, взятых под наблюдение в 2016–2018 гг., 94,6% имели туберкулез легких, 4,1% – туберкулез ВЛГУ и плевры и 1,3% – туберкулез внелегочной (внеторакальной) локализации (рис. 14). Основными формами у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ были инфильтративный (50,7%) и диссеминированный туберкулез легких (22,4%). Эти две формы ТОД составляли 73,1% всех больных ТБ с МЛУ МБТ.

Из 954 больных с документированным подтверждением наличия МЛУ МБТ 236 пациентов, или 24,7%, имели сочетанную инфекцию ТБ/ВИЧ (рис. 15).

Среди пациентов из когорт 2016–2018 гг. было зарегистрировано 234 больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, или 24,5% (95%ДИ 21,8–27,4%). Среди 417 впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ доля ШЛУ составляла 15,1% (63 чел.; 95%ДИ 11,8–18,9%).

Так называемая пре-ШЛУ, то есть сочетание МЛУ МБТ с устойчивостью только к инъекционным противотуберкулезным препаратам или только к фторхинолонам, имела место у 13,9% (95%ДИ 11,8–16,3%) и 14,2% (95%ДИ 12,0–16,5%) пациентов с МЛУ МБТ соответственно. Среди впервые выявленных эти спектры устойчивости отмечены соответственно у 14,1% (95%ДИ 10,9–17,9%) и 10,3% (95%ДИ 7,6–13,6%) пациентов.

Сегодня в эпидемиологических исследованиях туберкулеза с МЛУ и ШЛУ широко используют также молекулярно-генетические методы, в первую очередь GeneXpert® MTB/RIF (для оценки распространенности ЛУ) и fingerprint (для изучения передачи МБТ с ЛУ – оценки распределения различных генетических маркеров среди штаммов с ЛУ). С высокой частотой среди штаммов МБТ с МЛУ и ШЛУ определены генотипы Beijing, Harlem и др. [Dymova M. et al., 2014; Dheda K. et al., 2014; Flores-Trevino S. et al., 2014, 2015(a,b); Hu Y. et al., 2015; Tarashi S.



среди всех пациентов (954 чел.)



среди впервые выявленных больных (417 чел.)

Рис. 15. Больные туберкулезом с ШЛУ МБТ, МЛУ МБТ с устойчивостью к фторхинолонам и МЛУ МБТ с устойчивостью к инъекционным препаратам (пре-ШЛУ) в целом, среди всех пациентов и среди впервые выявленных больных в г. Москве (по С.Е. Борисову и соавт., 2019)

et al., 2017; Liu H. et al., 2018; Huo F. et al., 2018; Hoffner S. et al., 2018].

Так, K. Dheda и соавт. (2014) описали результаты одного такого исследования МЛУ туберкулеза в ряде стран Европы, Азии, Африки и Южной Америки (2011 г.). Они обращают внимание на то, что в большинстве стран, в которых проводили такое исследование, был обнаружен хотя бы один случай туберкулеза с МЛУ МБТ. При этом чаще всего определяли *M. tuberculosis*

генотипов Beijing, LAM (и др.) [Ahmed M. et al., 2016] (рис.16). Доля изолятов с определенным генотипом показана на рисунке для Южной Африки, Эфиопии, Аргентины, Португалии, Польши, Ирана, Пакистана, Индии, Непала, Камбоджи, Китая, Тайваня и Японии. Штаммы генотипа Beijing из Южной Африки классифицировали как типичные или нетипичные, LAM – латиноамериканско-средиземноморская семья, CAS – Центрально-Азиатская семья, T – T-семья, EAI – восточно-африканско-индийская семья, U – U-семья, S – S-семья, X – X-семья, H – гарлемская семья.

Частота заболевания туберкулезом с МЛУ МБТ была высока среди мигрантов (в зависимости от заболеваемости в стране первоначального проживания) и у пациентов, ранее получавших лечение [van Ingen J. et al., 2008; Seddon J. et al., 2012(a,b); Hamzaou N. et al., 2014; Ködmön C. et al., 2017; Sotgiu G. et al., 2017; Walker T. et al., 2018; Nellums L. et al., 2018].

Известно также, что лица без определенного места жительства в десятки раз чаще заболевают туберкулезом, чем другое население страны [Богородская Е.М. и др., 2019; Banzani O. et al., 2016]. Аналогичным образом существенно выше заболеваемость туберкулезом у мигрантов из стран с высокой пораженностью этим заболеванием. В этих группах населения особенно высокой является частота развития туберкулеза с МЛУ МБТ [Васильева И.А. и др., 2017; Богородская Е.М. и др., 2019; van Ingen J. et al., 2008; Sotgiu G. et al., 2017].

По данным S. Hargreaves и соавт. (2017), большинство случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в Европе определяется у мигрантов – от 100% в Австрии, Нидерландах и Норвегии, до 0% в Румынии и 2,2% в Литве (это происходит потому, что в последние страны миграция практически отсутствует (табл. 7).

Чрезвычайно важной проблемой фтизиатрии является трансмиссия ЛУ МБТ в семьях и других случаях совместного проживания, больницах, трудовых коллективах. В равной, даже в большей степени это относится и к трансмиссии МБТ с МЛУ и ШЛУ [Богородская Е.М. и др., 2019; Gunter G. et al., 2015;

Таблица 7. Туберкулез и туберкулез с МЛУ МБТ у мигрантов в Европе (по S. Hargreaves и соавт., 2017)

Страны	Год сообщения	Число случаев туберкулеза	Число мигрантов, больных ТБ, абс. (%)	Число случаев ТБ с МЛУ МБТ	Число мигрантов, больных ТБ с МЛУ МБТ, абс. (%)
Австрия	2014	582	374 (64,3%)	20	20 (100,0%)
Дания	2010	359	216 (60,2%)	2	1 (50,0%)
Франция	2014	4845	2692 (55,6%)	111	99 (89,2%)
Германия	2014	4488	2635 (58,7%)	89	79 (94,0%)
Италия	2010	3249	1809 (5,6%)	87	76 (87,4%)
Литва	2010	1938	47 (2,4%)	506	11 (2,2%)
Нидерланды	2014	823	602 (73,1%)	6	6 (100,0%)
Норвегия	2014	325	302 (92,9%)	10	10 (100,0%)
Португалия	2014	2264	360 (15,9%)	23	5 (21,7%)
Румыния	2010	21 078	38 (0,2%)	502	0
Испания	2014	5018	1446 (28,8%)	35	19 (54,3%)
Великобритания	2014	7077	4890 (69,1%)	52	47 (90,4%)



Рис. 16. Глобальное распределение туберкулеза с ЛУ МБТ по их генотипу и странам (по K. Dheda и соавт., 2014)

Dean A. et al., 2016, 2017]. Предположение о том, что это возможно и опасно, существует многие годы, что было доказано с помощью статистических методов, в первую очередь в отношении лиц, находящихся в «домашнем» контакте, или в таких коллективах, как студенты, медработники и др. (в России, США, Канаде, ЮАР, Вьетнаме и ряде других стран) [Богородская Е.М. и др., 2019; Teixeira L. et al., 2001; Palmero D. et al., 2002; Johnston V. et al., 2012; Fox G. et al., 2017; Golla V. et al., 2017; Lu P. et al., 2018].

Однако лишь в последние десятилетия удалось с помощью так называемого кластерного анализа доказать, что МБТ (в т.ч. с МЛУ и ШЛУ) у лиц из контакта с «первичным источником» (больным туберкулезом) чаще других (в определенном кластере – родственники, сослуживцы и др.) имеют один и тот же генотип [Vecerra M. et al., 2011; Shah N. et al., 2014, 2017; Grandjean L. et al., 2015].

Значительное количество работ свидетельствует о том, что в развитии ЛЧ (т.ч. МЛУ и ШЛУ) МБТ существенную роль играет первичная передача такого возбудителя домашним контактам [Cohen T. et al., 2011; Seddon J. et al., 2012; Shah N. et al., 2014; Lu P. et al., 2018], в коллективах (медработники, студенты) [Avalos E. et al., 2015; Outhred A. et al., 2017], тюрьмах [Kodama C. et al., 2017; Appelgren A. et al., 2017; Walker T. et al., 2018] и в других ситуациях [Devaux I. et al., 2009; Nodieva A. et al., 2010; Murase Y. et al., 2010; Barry P. et al., 2012; Kendall E. et al., 2015; Dheda K. et al., 2017(a,b); Kodama C. et al., 2017; McBryde E. et al., 2017].

Так, Y. Murase и соавт. (2010) для того, чтобы охарактеризовать особенности передачи МБТ с МЛУ и ШЛУ, провели анализ

Таблица 8. Распределение «семей» *M. tuberculosis* определенного сполиготипа среди 55 больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ, Японии (по Y. Murase и соавт., 2010)

Сполиготип «семьи»	Число случаев, абс. (%)		
	ШЛУ МБТ (n = 17)	МЛУ МБТ без ШЛУ (n = 38)	Все случаи (n = 55)
Beijing	8 (47)	26 (68)	34 (62)
T	2 (12)	5 (13)	7 (13)
LAM	3 (18)	0	3 (5)
Ural	0	1 (3)	1 (2)
EAI	0	1 (3)	1 (2)
X	0	1 (3)	1 (2)
Неклассифицированные	4 (24)	4 (11)	8 (15)

fingerprint ДНК 55 штаммов МБТ с МЛУ/ШЛУ, выделенных во всей Японии в 2002 г. (табл. 8). 21 (38%) из этих штаммов были классифицированы в девять кластеров разных сполиготипов с географическими связями. При этом штаммы МБТ с ШЛУ были более склонны к кластеризации, чем штаммы только с МЛУ (71% против 24%, $p = 0,03$). Это позволяет предположить, что передача играет критическую роль в частоте возникновения новых случаев туберкулеза с ШЛУ МБТ.

M. Naeili и соавт. (2013) провели исследование генетического разнообразия МБТ, циркулирующих в Иране, и проанализировали связь между генотипом и спектром ЛУ. 291 изолят *M. tuberculosis* был подвергнут сполиготипированию (табл. 9), которое определило 75 различных вариантов. 86,2% изолятов сгруппированы в 35 кластеров, остальные были уникальными.

Таблица 9. Ассоциация между генотипом и лекарственной устойчивостью МБТ (по М. Наеили и соавт., 2013)

Спектр ЛУ	Результаты сполитогипирования; количество штаммов, абс. (%) –					
	Ural	CAS	Beijing	Orphan	Другие	Всего
ЛУ к изониазиду	3 (3,0)	0	0	0	1 (0,9)	4 (1,3)
ЛУ к рифампицину	1 (1,0)	0	0	0	1 (0,9)	2 (0,6)
ЛУ к стрептомицину и этамбутолу	12 (12,0)	4 (5,7)	0	0	7 (6,6)	23 (8,0)
МЛУ	5 (5,0)	1 (1,4)	3 (100,0)	0	6 (5,7)	15 (5,0)
Чувствительность ко всем препаратам	79 (79,0)	65 (92,8)	0	13 (100,0)	90 (85,7)	247 (84,8)
Всего	100 (100,0)	70 (100,0)	3 (100,0)	13 (100,0)	105 (100,0)	291 (100,0)

Установлено, что штамм Ural является наиболее преобладающим (34,3%), за ним следует среднеазиатский штамм (CAS – 24,0%), T (18,2%), Manu2 (7,5%) и латиноамериканско-средиземноморский (LAM – 6,1%). К пяти крупнейшим кластерам относятся международный тип Ural (SIT) 127 (15,8%), CAS1/SIT26 (9,2%), T1/SIT53 (6,1%), T1/SIT284 (5,4%) и CAS1/SIT25 (4,4%). Около 5,0% изолятов имели МЛУ, а 10,0% – другие виды ЛУ. МЛУ была в значительной степени связана с пекинскими, но не уральскими штаммами. Это исследование подчеркивает доминирование семей Ural, CAS и T в Иране. Биогеографическая специфика семейств CAS и T для приграничных провинций Ирана позволяет предположить, что штаммы этого семейства были получены из других стран и могут передаваться из этих регионов в другие провинции страны.

N. Shah и соавт. (2017) обследовали 404 больных туберкулезом в Квазулу-Натале (Южная Африка), в большинстве случаев (311 чел. – 77%) ВИЧ-инфицированных. Был проведен анализ штаммов МБТ, выделенных от 386 больных, 280 из которых ранее не получали лечение. Установлено, что 323 (84%) штамма принадлежали к одному из 31 кластера. Кластеры содержали от 2 до 14 штаммов, за исключением одного большого кластера из 212 (55%) штаммов (LAM4/KZN). Эпиде-

миологические связи (в семьях и больницах) были выявлены в 123 из 404 случаев (30%). Авторы пришли к заключению (вполне обоснованному), что в борьбе с эпидемией туберкулеза с ЛУ МБТ необходимо уделить особое внимание предотвращению передачи *M. tuberculosis* (в первую очередь с ЛУ) (рис. 17, 18).

Большое значение в выявлении, и, соответственно, предотвращении трансмиссии МЛУ и ШЛУ туберкулеза имеет установление у конкретного больного наличия факторов риска «восприимчивости» к такой передаче.

Наиболее важным фактором риска развития МЛУ и ШЛУ туберкулеза 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 [Seddon J. et al., 2013; Mesfin Y. et al., 2014; Gunter G. et al., 2015; van den Hof S. et al., 2015; Dean A. et al., 2016, 2017; Huai P. et al., 2016; Di Gennaro F. et al., 2017; Kodama C. et al., 2017; Rumende C. et al., 2018].

Так, M. Loutet и соавт. (2018) изучили «эпидемиологию» факторов риска развития приобретенной ЛУ в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии (2000–2015 гг.) У больных туберкулезом

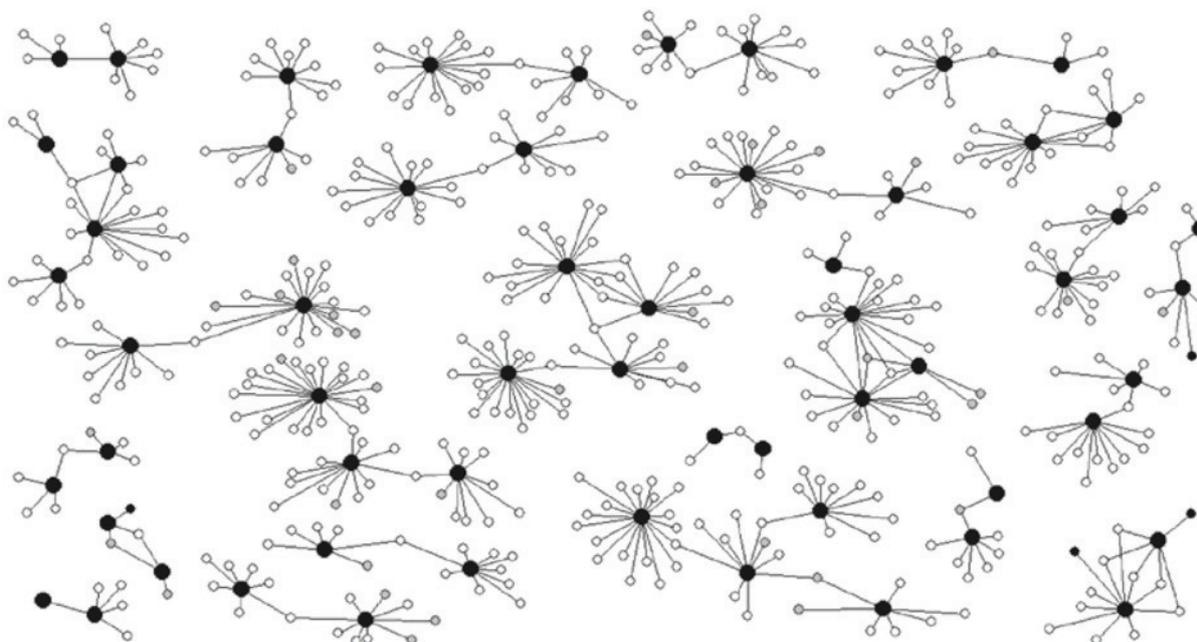


Рис. 17. Социальные «сети» в домах и «общинах» (генотипирование лекарственной устойчивости) (по N. Shah и соавт., 2017)

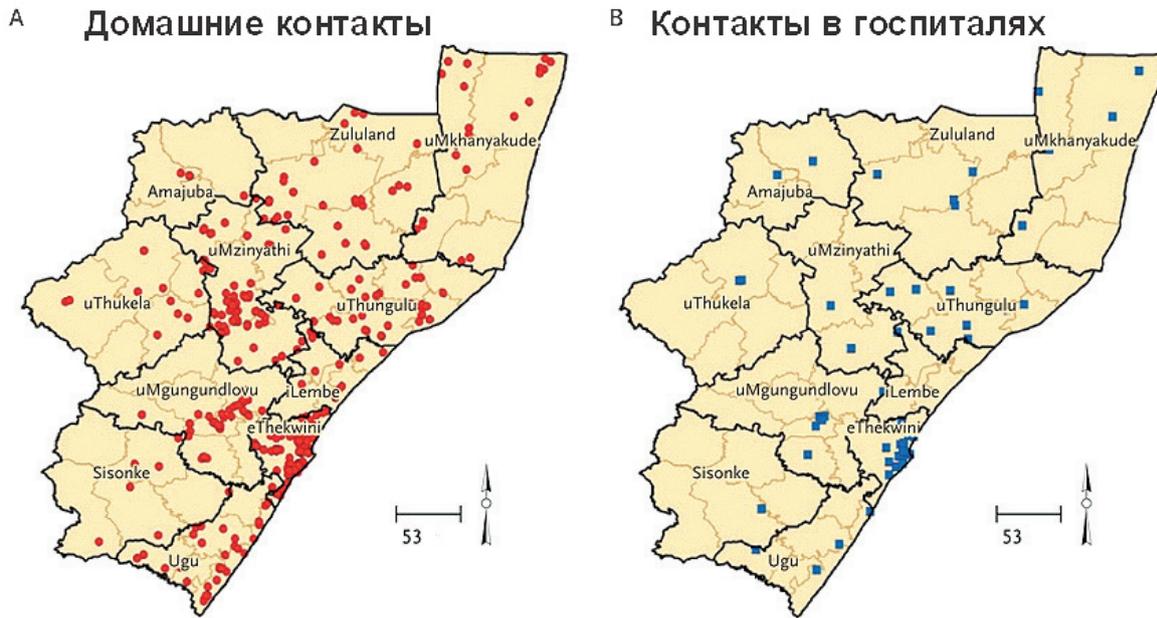


Рис. 18. Геопространственные координаты больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в провинции Квазулу-Натал, Южная Африка: а) дома (красные точки) всех 404 зарегистрированных больных; б) 53 больницы (синие квадраты), куда участники были госпитализированы до или после диагностики туберкулеза с ШЛУ МБТ (no N. Shah u соавт., 2017)

(культурально подтвержденным) ЛУ имела место в 0,2% (158/67 710) случаев. При использовании многомерно логистической регрессии определены основные факторы, способствующие развитию ЛУ: наличие заболеваний легких, ранее перенесенный туберкулез и прибытие из стран с высокой пораженностью туберкулезом (Китай и Южная Африка).

Таблица 10. Механизмы приобретенной лекарственной устойчивости НТМБ (no J. van Ingen u соавт., 2012; B. Brown-Elliott u соавт., 2012, с дополнениями)

Антимикробные препараты	Механизмы
Ингибиторы синтеза белка	
Аминогликозиды	Мутации генов <i>rpsL</i> , <i>16S rRNA</i>
Тетрациклины (тетрациклин, доксициклин) и глицилциклины (тигециклин)	Мутации гена <i>16S rRNA</i> Ионные насосы TET, OTR и TAP (гены <i>tet</i> , <i>otr</i> и <i>tap</i>)
Макролиды и кетолиды	Мутации гена <i>23S rRNA</i>
Оксазолидиноны (линезолид)	Мутации гена <i>23S rRNA</i>
Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот	
Фторхинолоны	Мутации гена <i>gyrA</i>
Рифампицин	Мутации гена <i>rpoB</i>
Триметоприм	Мутации гена <i>dfpA</i>
Сульфаниамиды	Мутации генов <i>folP1</i> и <i>sull</i>
Ингибиторы синтеза клеточной стенки	
Карбапенемы (имипенем, меропенем)	Мутации генов пенициллинсвязывающего протеина и d,d-транспептидазы
Цефалоспорины (цефокситин, цефтриаксон)	Мутации генов пенициллинсвязывающего протеина и d,d-транспептидазы
Этамбутол	Мутации генов <i>embB</i> и др. оперона <i>Emb</i>
Изониазид	Мутации генов <i>katG</i> , <i>inhA</i>

Факторы риска развития МЛУ туберкулеза у детей те же, что и у взрослых, но важно подчеркнуть, что в этих случаях имеются определенные особенности диагностики и лечения [Dean A. et al., 2017].

2. Эпидемиология лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий (НТМБ)

Хорошо известно, что обнаружение *M. tuberculosis* в мокроте, органах и тканях человека является практически 100%-ным указанием на заболевание туберкулезом. Что касается нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), то их обнаружение может свидетельствовать не только о заболевании, но и о колонизации или даже контаминации. Механизмы и генетический контроль естественной и приобретенной ЛУ НТМБ часто сходны, а частично отличаются от таковых *M. tuberculosis* [Behr M., Falkinham Y., 2009; Brown-Elliott B. et al., 2012; van Ingen J. et al., 2012] (табл. 10).

Следует отметить, что эпидемиологические исследования ЛУ НТМБ проводили гораздо реже, чем *M. tuberculosis*, и, как правило, не учитывали выделение НТМБ от больных туберкулезом или то, что они контаминируют в первую очередь дыхательные пути пациента. При этом в абсолютном большинстве исследований приводят данные, полученные в отдельных госпиталях разных городов: в Италии [Manfredi R. et al., 2004, a,b], Израиле [Shitrit D. et al., 2006], Саудовской Аравии [Al-Hajj S. et al., 2013], в Китае [Zhao X. et al., 2015; Zhang Z. et al., 2015; Luo L. et al., 2016; Zhang J. et al., 2016], Иране [Heidarich P. et al., 2016], Гане [Addo K. et al., 2017], Тайланде [Ananta P. et al., 2018], Тайване [Shiay M. et al., 2016; Lee M. et al., 2017].

Единственное исследование, которое можно в определенной степени считать эпидемиологическим, было проведено

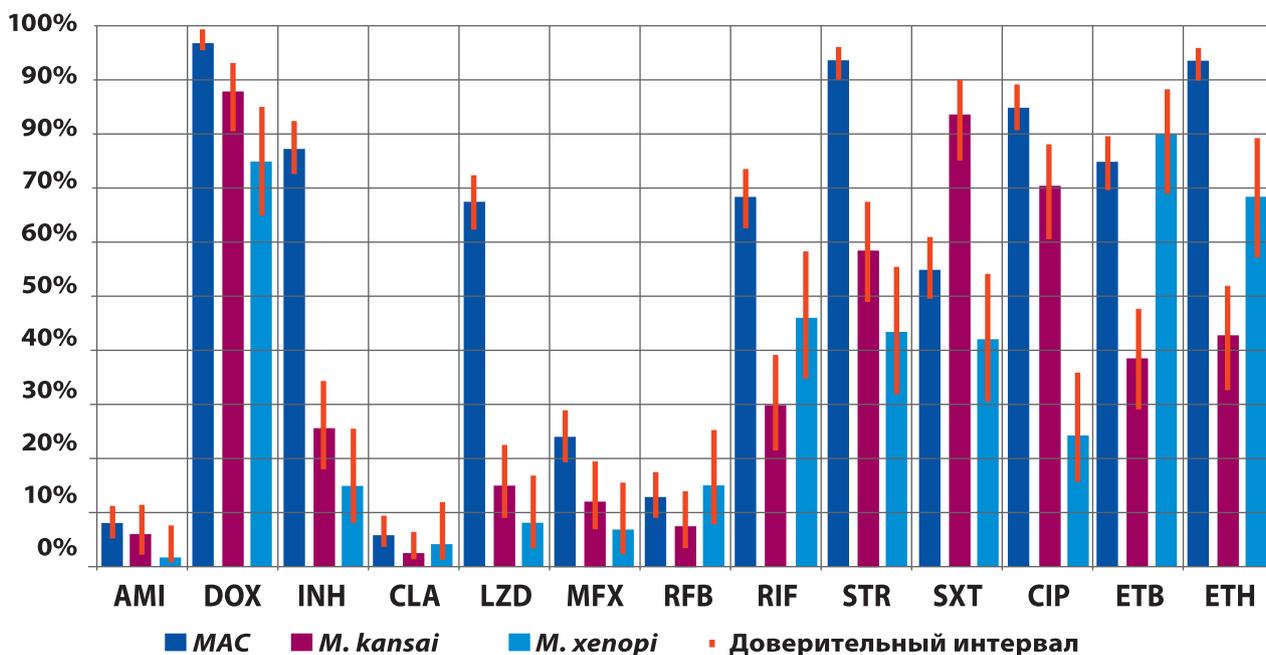


Рис. 19. Число (% и 95%ДИ) устойчивых к антибактериальным препаратам культур медленнорастущих НТМБ (данные МНПЦБТ)

в г. Москве, где в централизованную лабораторию МНПЦБТ поступают культуры НТМБ из всех учреждений города. Изучали ЛЧ наиболее часто встречающихся в городе медленнорастущих и быстрорастущих НТМБ. Сравнивали ЛУ медленнорастущих НТМБ внутри комплекса *M. avium* и *M. intracellulae* (MAC), а также MAC, *M. kansasii* и *M. xenopi* (табл. 11, рис. 19). Установлено, что *M. avium* чаще были устойчивы к антибактериальным препаратам, чем *M. intracellulae*, а MAC чаще устойчивы, чем *M. kansasii* и *M. xenopi*.

Среди быстрорастущих НТМБ (табл. 12, рис. 20) *M. abscessus* чаще были устойчивы к антибактериальным препаратам, чем *M. chelonae*. *M. fortuitum* и *M. peregrinum*, проявляли одинаковую устойчивость к большинству препаратов; *M. chelonae*

complex чаще были более устойчивы к триметоприм/сульфаметоксазолу, миноциклину, доксициклину, ципрофлоксацину, а *M. fortuitum complex* к имипенему, кларитромицину, тобрамицину, цефипиму, цефтриаксону.

Заключение

Штаммы *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью (в т.ч. МЛУ и ШЛУ) сегодня обнаруживают во всех странах мира, в которых проводили соответствующие исследования. С наибольшей частотой ЛУ определяли в Восточной Европе (в т.ч. в России). Это вполне объяснимо, поскольку в этих странах высокой является пораженность туберкулезом. В странах Африки, Юго-Восточной Азии, где пораженность туберкулезом

Таблица 11. Лекарственная устойчивость (%) медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий (г. Москва, данные МНПЦБТ)

Препарат	Виды НТМБ и статистические показатели					p			
	<i>M. avium</i> (n = 161) (1)	<i>M. intracellulae</i> (n = 16) (2)	MAC (n = 306) (3)	<i>M. kansasii</i> (n = 112) (4)	<i>M. xenopi</i> (n = 74) (5)	1-2	3-4	3-5	4-5
Амикацин (AMI)	9,3	6,3	7,5	5,4	1,4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Доксициклин (DOX)	99,4	93,8	97,4	87,5	75,7	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Изониазид (INH)	84,5	87,5	77,5	25,0	14,9	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Кларитромицин (CLA)	3,7	0,0	5,6	1,8	4,1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Линезолид (LZD)	75,2	37,5	67,3	14,3	8,1	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
Моксифлоксацин (MXF)	24,8	25,0	23,5	11,6	6,8	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
Рифабутин (RFB)	13,7	6,3	12,4	7,1	14,9	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Рифампицин (RIF)	77,0	62,5	68,0	29,5	45,9	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Стрептомицин (STR)	95,0	81,3	93,1	58,0	43,2	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Триметоприм/ Сульфаметоксазол (SXT)	60,9	62,5	55,0	83,0	41,9	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01
Ципрофлоксацин (CIP)	85,7	87,5	85,0	69,6	24,3	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01
Этамбутол (EMB)	86,3	56,3	74,5	37,5	79,7	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01
Этионамид (ETH)	93,8	100,0	93,1	42,0	68,9	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01

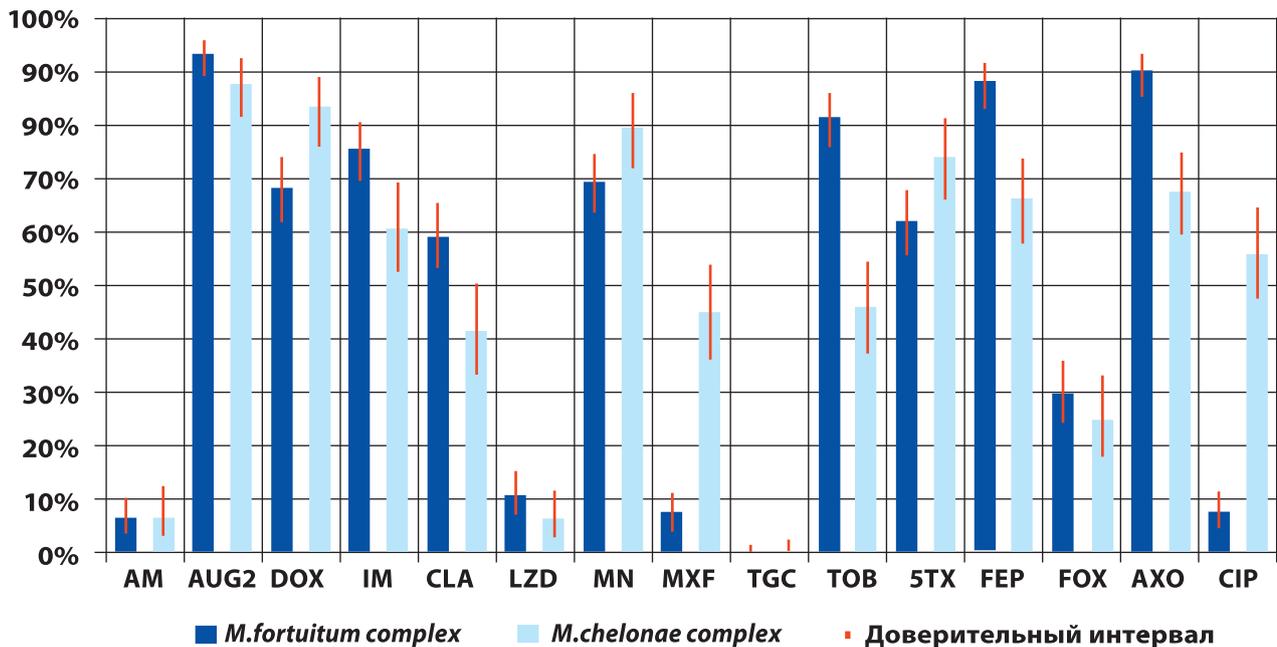


Рис. 20. Число (% и 95%ДИ) устойчивых к антибактериальным препаратам культур быстрорастущих НТМБ и 95%ДИ (данные МНПЦБТ)

Таблица 12. Лекарственная устойчивость (%) быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий (г. Москва, данные МНПЦБТ)

Препарат	Виды НТМБ и статистические показатели								
	M. chelonae (n = 90)	M. abscessus (n = 49)	p	M. fortuitum (n = 175)	M. peregrinum (n = 83)	p	M. fortuitum complex (n = 258)	M. chelonae complex (n = 139)	p
Амикацин (AMI)	5,6	10,2	>0,05	6,9	6,0	>0,05	7,2	6,6	>0,05
Амоксициллин-клавулановая кислота (AUG2)	81,1	100,0	<0,01	92,6	94,0	>0,05	87,8	93,0	>0,05
Доксициклин (DOX)	74,4	100,0	<0,01	66,9	71,1	>0,05	83,5	68,2	<0,01
Имипенем (IMI)	53,3	75,5	<0,05	72,0	83,1	>0,05	61,2	75,6	<0,01
Кларитромицин (CLA)	44,4	36,7	>0,05	60,6	56,6	>0,05	41,7	59,3	<0,01
Линезолид (LZD)	7,8	4,1	>0,05	8,6	15,7	>0,05	6,5	10,9	>0,05
Миноциклин (MIN)	70,0	98,0	<0,01	70,3	67,5	>0,05	79,9	69,4	<0,05
Моксифлоксацин (MXF)	42,2	51,0	>0,05	6,9	8,4	>0,05	45,3	7,4	<0,01
Тигециклин (TGC)	–	–	–	0,0	0,0	–	–	–	–
Тобрамицин (TOB)	50,0	38,8	>0,05	82,3	79,5	>0,05	46,0	81,4	<0,01
Триметоприм/Сульфаметоксазол (SXT)	66,7	87,8	<0,05	61,7	62,7	>0,05	74,1	62,0	<0,05
Цефипим (FEP)	56,7	83,7	<0,01	87,4	89,2	>0,05	66,2	88,0	<0,01
Цефоксацин (FOX)	18,9	36,7	<0,05	24,0	43,4	<0,01	25,2	30,2	>0,05
Цефтриаксон (AXO)	58,9	83,7	<0,01	90,3	89,2	>0,05	67,6	89,9	<0,01
Ципрофлоксацин (CIP)	44,4	77,6	<0,01	8,6	6,0	>0,05	56,1	7,8	<0,01

еще более значительна, ЛУ МБТ не изучали, да и лечение, в результате которого (в случае если оно неадекватно) происходит развитие ЛУ, в этих странах охватывает лишь небольшие группы населения.

Что касается эпидемиологии ЛУ НТМБ, то на сегодняшний день эта проблема разработана явно недостаточно. Однако данные, полученные в г. Москве, свидетельствуют о том, что назрела необходимость ее основательного изучения.

Литература

1. 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. – Гл. 5. – С. 95-105.

2. 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.
3. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский П.К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95. – № 3. – С. 5-12.
4. Лабораторные исследования при туберкулезе / Под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 342 с.
5. Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы // М.: МНПЦБТ. – 2014. – 254 с.
6. 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.
7. Abubakar I., Laundry M., French C., Shingadia D. Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999-2006 // *Arch. Dis. Child*. – 2008. – Vol. 93. – N. 12. – P. 1017-1021. doi: 10.1136/adc.2008.139543.
8. Abubakar I., Dara M., Manissero D. et al. Tackling the spread of drug-resistant tuberculosis in Europe // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 21-23.
9. Addo K., Addo S., Mensah G. et al. Genotyping and drug susceptibility testing of mycobacterial isolates from population-based tuberculosis prevalence survey in Ghana // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17. – N. 1. – P. 743.
10. Ahmed M., Velayati A., Mohammed S. Epidemiology of multidrug-resistant, extensively drug resistant, and totally drug resistant tuberculosis in Middle East countries // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol. 5. – N. 3. – P. 249-256.
11. Akkerman O., Aleksa A., Alffenaar J. et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 83. – P. 72-76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036.
12. Al-Hajoj S., Varghese B., Shoukri M. et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance in Saudi Arabia: findings of the first national survey // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2013. – Vol. 57. – N. 5. – P. 2161-2166.
13. Ananta P., Kham-Ngam I., Chetchotisakd P. et al. Analysis of drug-susceptibility patterns and gene sequences associated with clarithromycin and amikacin resistance in serial *Mycobacterium abscessus* isolates from clinical specimens from Northeast Thailand // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – N. 11. – e028053.
14. Appelgren A., Morquin D., Dufour S. et al. Investigation of pre-XDR Beijing *Mycobacterium tuberculosis* transmission to a healthcare worker in France, 2016 // *J. Hosp. Infect.* – 2017. – Vol. 97. – N. 4. – P. 414-417.
15. Barry P., Gardner T., Funk E. et al. Multistate outbreak of MDR TB identified by genotype cluster investigation // *Emerging. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 113-116.
16. Becerra M., Lombardía L., Lamas-Maceiras M. et al. Comparative transcriptome analysis of yeast strains carrying *slt2*, *rlm1*, and *pop2* deletions // *Genome*. – 2011. – Vol. 54. – N. 2. – P. 99-109. doi: 10.1139/G10-101.
17. Behr M., Falinkham J. Molecular epidemiology of nontuberculous mycobacteria // *Future Microbiol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 1009-1020.
18. Bloom B., Atun R., Cohen T. et al. Tuberculosis // In: Holmes K.K., Bertozzi S., Bloom B.R., Jha P., editors. *Major Infectious Diseases*. 3rd ed. Chapter 11. – Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017.
19. 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.
20. Cohen T., Murray M., Abubakar I. et al. Multiple introductions of multidrug-resistant tuberculosis into households, Lima, Peru // *Emerging. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 969-975.
21. Daley C., Caminero J. Management of multidrug-resistant tuberculosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 39. – N. 3. – P. 310-324. doi: 10.1055/s-0038-1661383.
22. Dean A., Cox H., Zignol M. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 1019. – P. 209-220.
23. Devaux I., Kremer K., Heersma H. et al. Clusters of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* cases, Europe // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15. – N. 7. – P. 1052-1060.
24. Devaux I., Manissero D., Fernandez de la Hoz K. et al. Surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe, 2003-2007 // *Euro. Surveill.* – 2010. – Vol. 15. – N. 11. – pii: 19518.
25. 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.
26. 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. – Vol. 5. – N. 4. – P. 291-360. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
27. Dheda K., Limberis J., Pietersen E. et al. Outcomes, infectiousness, and transmission dynamics of patients with extensively drug-resistant tuberculosis and home-discharged patients with programmatically incurable tuberculosis: a prospective cohort study // *Lancet. Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5. – N. 4. – P. 269-281.
28. Di Gennaro F., Pizzol D., Cebola B. et al. Social determinants of therapy failure and multi drug resistance among people with tuberculosis: A review // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2017. – Vol. 103. – P. 44-51.

29. 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. 1193-201.
30. Dymova M., Cherednichenko A., Alkhovik O. et al. Characterization of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates circulating in Siberia // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 3. – N. 14. – P. 478.
31. Falzon D., Schünemann H., Harasz E. et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – N. 3. – pii: 1602308. doi: .1183/13993003.02308-2016.
32. Flores-Treviño S., Mendoza-Olazarán S., Garza-González E. Drug resistance and molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico: a systematic review // *Salud. Publica. Mex.* – 2014. – Vol. 56. – N. 1. – P. 63-77.
33. Flores-Treviño S., Morfin-Otero R., Rodríguez-Noriega E. et al. Characterization of phenotypic and genotypic drug resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a city in Mexico // *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* – 2015a. – Vol. 33. – N. 3. – P. 181-185.
34. Flores-Treviño S., Morfin-Otero R., Rodríguez-Noriega E. et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* from Guadalajara, Mexico and identification of a rare multidrug resistant Beijing genotype // *PLoS One.* – 2015b. – Vol. 10. – N. 2. – e0118095.
35. Fox G., Anh N., Nhung N. et al. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2017. – Vol. 21. – N. 3. – P. 297-302.
36. Golla V., Snow K., Mandalakas A. et al. The impact of drug resistance on the risk of tuberculosis infection and disease in child household contacts: a cross sectional study // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17. – P. 593.
37. Grandjean L., Iwamoto T., Lithgow A. et al. The Association between *Mycobacterium Tuberculosis* Genotype and Drug Resistance in Peru // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – N. 5. – e0126271.
38. Günther G., van Leth F., Alexandru S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21. – N. 3. – P. 409-416.
39. Günther G., van Leth F., Alexandru S. et al. Clinical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in 16 European Countries // *J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2018. – Vol. 198. – N. 3. – P. 379-386.
40. Haeili M., Darban-Sarokhalil D., Fooladi A. et al. Spoligotyping and drug resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from five provinces of Iran // *Microbiologyopen.* – 2013. – Vol. 2. – N. 6. – P. 988-996.
41. 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.
42. Hasan R., Jabeen K., Mehraj V. et al. Trends in *Mycobacterium tuberculosis* resistance, Pakistan, 1990-2007 // *Int. J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 13. – N. 6. – P. 377-382.
43. Hasan R., Jabeen K., Ali A. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Pakistan // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16. – N. 9. – P. 1473-1475.
44. 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.
45. Heidarieh P., Mirsaiedi M., Hashemzadeh M. et al. In Vitro Antimicrobial Susceptibility of Nontuberculous *Mycobacteria* in Iran // *Microb. Drug. Resist.* – 2016. – Vol. 22. – N. 2. – P. 172-178.
46. Hoffner S., Sahebi L., Ansarin K. et al. *Mycobacterium tuberculosis* of the Beijing genotype in Iran and the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: a meta-analysis // *Microb. Drug. Resist.* – 2018. – Vol. 24. – N. 6. – P. 693-698.
47. Hu Y., Mathema B., Zhao Q. et al. Acquisition of second-line drug resistance and extensive drug resistance during recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in rural China // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21. – N. 12. – P. 1093.
48. Huai P., Huang X., Cheng J. et al. Proportions and risk factors of developing multidrug resistance among patients with tuberculosis in China: a population-based case-control study // *Microb. Drug. Resist.* – 2016. – Vol. 22. – N. 8. – P. 717-726.
49. Huo F., Luo J., Shi J. et al. A 10-year comparative analysis shows that increasing prevalence of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China is associated with the transmission of strains harboring compensatory mutations // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2018. – Vol. 27. – P. 62.
50. Jenkins H., Tolman A., Yuen C. et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – N. 9928. – P. 1572-1579.
51. Johnston J., Admon A., Ibrahim A. et al. Long term follow-up of drug resistant and drug susceptible tuberculosis contacts in a low incidence setting // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 266.
52. Kendall E., Fofana M., Dowdy D. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis // *Lancet. Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3. – P. 963-972.
53. 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.
54. Ködmön C., van den Boom M., Zucs P. et al. Childhood multidrug-resistant tuberculosis in the European Union and European Economic Area: an analysis of tuberculosis surveillance data from 2007 to 2015 // *Euro. Surveill.* – 2017. – Vol. 22. – N. 47. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.47.17-00103.

55. Lee M., Sun P., Wu T. et al. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium abscessus* complex isolated from patients with skin and soft tissue infections at a tertiary teaching hospital in Taiwan // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – Vol. 72. – N. 10. – P. 2782-2786.
56. Lee R., Behr M. The implications of whole-genome sequencing in the control of tuberculosis // *Ther. Adv. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 3. – N. 2. – P. 47-62. doi: 10.1177/2049936115624630.
57. Liu H., Zhang Y., Liu Z. et al. Associations between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and drug resistance to four first-line drugs: a survey in China // *Front. Med.* – 2018. – Vol. 12. – N. 1. – P. 92-97.
58. Loutet M., Davidson J., Brown T. et al. Acquired resistance to antituberculosis drugs in England, Wales, and Northern Ireland, 2000-2015 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 24. – N. 3. – P. 524-533.
59. Lowenthal P., Lin S., Desmond E. et al. Evaluation of the impact of a sequencing assay for detection of drug resistance on the clinical management of tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 69. – N. 4. – P. 668-675. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy937>.
60. Lu P., Ding X., Liu Q. et al. Mediating effect of repeated tuberculosis exposure on the risk of transmission to household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2018. – Vol. 98. – N. 2. – P. 364-371.
61. Luo L., Li B., Chu H. et al. Characterization of *Mycobacterium Abscessus* subtypes in Shanghai of China: drug sensitivity and bacterial epidemicity as well as clinical manifestations // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95. – N. 3. – e2338.
62. McBryde E., Meehan M., Doan T. et al. The risk of global epidemic replacement with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 56. – P. 14-20.
63. Manfredi R., Nanetti A., Morelli S. et al. A decade surveillance study of *Mycobacterium xenopi* disease and antimicrobial susceptibility levels in a reference teaching hospital of northern Italy: HIV-associated versus non-HIV-associated infection // *HIV Clin. Trials.* – 2004a. – Vol. 5. – N. 4. – P. 206-215.
64. Manfredi R., Nanetti A., Valentini R. et al. Epidemiological, clinical and therapeutic features of AIDS-related *Mycobacterium kansasii* infection during the HIV pandemic: an 11-year follow-up study // *HIV Med.* – 2004b. – Vol. 5. – N. 6. – P. 431-436.
65. Manson A., Cohen K., Abeel T. et al. Genomic analysis of globally diverse *Mycobacterium tuberculosis* strains provides insights into the emergence and spread of multidrug resistance // *Nat. Genet.* – 2017. – Vol. 49. – N. 3. – P. 395-402.
66. Matteelli A., Centis R., D'Ambrosio L. et al. WHO strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2016. – Vol. 10. – N. 9. – P. 991-1002. doi: 10.1080/17476348.2016.1199278.
67. 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.
68. Murase Y., Maeda S., Yamada H. et al. Clonal expansion of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, Japan // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16. – N. 6. – P. 948-954.
69. Nellums LB, Thompson H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18. – N. 7. – P. 796-811.
70. Nodieva A., Jansone I., Broka L. et al. Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2010. – Vol. 14. – P. 427-433.
71. Outhred A., Britton P., Marais B. Drug-Resistant tuberculosis – primary transmission and management // *J. Infect.* – 2017. – Vol. 74. – P. 128-135.
72. Palmero D., Cusmano L., Bucci Z. et al. Infectiousness and virulence of multidrug-resistant and drug susceptible tuberculosis in adult contacts // *Medicina (B Aires)*. – 2002. – Vol. 62. – N. 3. – P. 221-225.
73. Pang Y., Xia H., Zhang Z. et al. Multicenter evaluation of genechip for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Microbiol.* – 2013. – Vol. 51. – N. 6. – P. 1707-1713.
74. Rendon A., Centis R., D'Ambrosio L., Migliori G. WHO strategies for the management of drug-resistant tuberculosis // *Arch. Bronconeumol.* – 2017. – Vol. 53. – N. 3. – P. 95-97. doi: 10.1016/j.arbres.2016.07.015.
75. Rumende C. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis // *Acta. Med. Indones.* – 2018. – Vol. 50. – N. 1. – P. 1-2.
76. Sahebi L., Ansarin K., Hoffner S. et al. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* strains in the North-West and West of Iran // *Ann. Med. Health. Sci. Res.* – 2015. – Vol. 5. – N. 5. – P. 334-339.
77. Seaworth B., Griffith D. therapy of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Microbiol. Spectr.* – 2017. – Vol. 5. – N. 2. doi: 10.1128/microbiolspec.
78. Seddon J., Hesseling A., Marais B. et al. The evolving epidemic of drug-resistant tuberculosis among children in Cape Town, South Africa // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2012a. – Vol. 16. – N. 7. – P. 928-933.
79. Seddon J., Jordaan A., Victor T. et al. Discordant drug susceptibility for mycobacterium tuberculosis within families // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012b. – Vol. 31. – N. 7. – P. 783-785.
80. Seddon J., Warren R., Enarson D. et al. Drug-resistant tuberculosis transmission and resistance amplification within families // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012c. – Vol. 18. – N. 8. – P. 1342-1345.

81. Seddon J., Hesselting A., Godfrey-Faussett P. et al. Risk factors for infection and disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a cross-sectional study // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 392.
82. Shah I. Multidrug-resistant tuberculosis in children from 2003 to 2005: a brief report // *Indian. J. Med. Microbiol.* – 2012. – Vol. 30. – N. 2. – P. 208-211.
83. Shah N., Yuen C., Heo M. et al. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 58. – N. 3. – P. 381-391.
84. Shah N., Auld S., Brust J. et al. transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – N. 3. – P. 243-253.
85. Shiau M., Lee M., Huang T. et al. Mycobacterial prevalence and antibiotic resistance frequency trends in Taiwan of mycobacterial clinical isolates from 2002 to 2014 // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – N. 12. – e2942.
86. Shitrit D., Baum G., Priess R. et al. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection in Israel, 1999-2004: clinical features, drug susceptibility, and outcome // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – N. 3. – P. 771-776.
87. Smith S., Pratt R., Trieu L. et al. Epidemiology of pediatric multidrug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2014 // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65. – N. 9. – P. 1437-1443.
88. Sotgiu G., D'Ambrosio L., Centis R. et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles' heel? // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 1221-1223.
89. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. et al. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – N. 10037. – P. 2486-2487. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30729-2.
90. Tanasescu M., Didilescu C., Marica C. Present and future perspectives for the rapid molecular diagnosis of TB and MDR-TB // *Pneumologia.* – 2013. – Vol. 62. – N. 4. – P. 198-205.
91. Tanveer M., Hasan Z., Siddiqui A. et al. Genotyping and drug resistance patterns of *M. tuberculosis* strains in Pakistan // *BMC Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 24. – N. 8. – P. 171.
92. Tarashi S., Fateh A., Jamnani F. et al. Prevalence of Beijing and Haarlem genotypes among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Iran: Systematic review and meta-analysis // *Tuberculosis (Edinb).* – 2017. – Vol. 107. – P. 31-37.
93. Teixeira L., Perkins M., Johnson J. et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 321-328.
94. van den Hof S., Tursynbayeva A., Abildaev T. et al. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping risk factors // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 45. – P. 567-569.
95. van Ingen J., Boeree M., Wright A. et al. Second-line drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases of various origins in the Netherlands // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2008. – Vol. 12. – N. 11. – P. 1295-1299.
96. 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.
97. Walker T., Merker M., Knoblauch A. et al. A cluster of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among patients arriving in Europe from the Horn of Africa: a molecular epidemiological study // *Lancet. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18. – N. 4. – P. 431-440.
98. WHO Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control // *Wkly. Epidemiol. Rec.* – 2006. – Vol. 81. – P. 430-432.
99. World Health Organization (WHO). Tuberculosis MDR-TB and XDR-TB 2011 progress report. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/tb/challenges/mdr/factsheet_mdr_progress_march2011.pdf. (Дата обращения 12.09.2019).
100. World Health Organization (WHO). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. – Geneva: WHO, 2014. [Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf?ua=1. (Дата обращения 12.09.2019).
101. World Health Organization (2014a). Drug-resistant TB – surveillance and response. Supplement to global tuberculosis report 2014. WHO/HQ/TB/2014.12. – Geneva: WHO, 2014. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_supplement_web_v3.pdf. (Дата обращения 12.09.2019).
102. World Health Organization (2014b). Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational "how-to": practical considerations. – Geneva: WHO, 2014. [Электронный ресурс]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700_eng.pdf?sequence=1. (Дата обращения 12.09.2019).
103. World Health Organization (2016) Global tuberculosis report 2015. – Geneva: WHO, 2016. [Электронный ресурс]. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>. (Дата обращения 12.09.2019).
104. Zhang J., Gou H., Hu X. et al. Status of drug-resistant tuberculosis in China: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Infect. Control.* – 2016. – Vol. 44. – N. 6. – P. 671-676.
105. Zhang Z., Pang Y., Wang Y. et al. Differences in risk factors and drug susceptibility between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung diseases in China // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2015. – Vol. 45. – N. 5. – P. 491-495.

106. Zhao X., Wang Y., Pang Y. Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of *Mycobacterium intracellulare* in China // *Methods. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 1285. – P. 281-292.
107. Zignol M., Dara M., Dean A., et al. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data // *Drug. Resist. Updat.* – 2013a. – Vol. 16. – N. 6. – P. 108-115.
108. Zignol M., Sismanidis C., Falzon D. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance // *Eur. Respir. J.* – 2013b. – Vol. 42. – N. 3. – P. 701-707. doi: 10.1183/09031936.00175812
109. 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: mnpcbtlv@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

Макарова Марина Витальевна – главный научный сотрудник отдела 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 (916) 688-98-25, факс 8 (495) 964-86-37
e-mail: makarova75@yandex.ru

Краснова Мария Александровна – 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: dna77@mail.ru

Синицын Михаил Валерьевич – и. о. директора 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, стр. 1
e-mail: msinitsyn@mail.ru
Тел. 8 (499) 268-00-05

Белиловский Евгений Михайлович – заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 3
Тел. +7 (915) 190-90-10
e-mail: belilo5@mail.ru

Богородская Елена Михайловна – профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 10
Тел. +7 (925) 381-02-18
e-mail: El_bogorodskaya@mail.ru