

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Ю.Д. Михайлова, М.В. Макарова, И.В. Перетокина, Л.Ю. Крылова, А.О. Чижова, Н.В. Литвинова  
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом  
Департамента здравоохранения города Москвы»

## CHARACTERISTIC OF THE DRUG SUSCEPTIBILITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ISOLATED FROM THE NEW TUBERCULOSIS PATIENTS IN MOSCOW

Yu.D. Mikhaylova, M.V. Makarova, I.V. Peretokina, L.Yu. Krylova, A.O. Chizhova, N.V. Litvinova

Изучено 189 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от 189 больных с впервые выявленным туберкулезом. Определена лекарственная чувствительность (преимущественно в системе BACTEC™ MGIT™ 960) к антибактериальным препаратам, которые применяются для лечения таких больных. Установлено, что *M. tuberculosis*, выделенные от впервые выявленных больных в городе Москве, обладают разным уровнем чувствительности к исследованным антибактериальным препаратам (от 100,0% к линезолиду и 99,5% к цикloserину до 52,9% к стрептомицину и 57,7% к изониазиду). В целом к большинству антибактериальных препаратов значительная часть изученных штаммов сохраняет чувствительность, множественной лекарственной устойчивостью обладает менее 1/3 штаммов (28,6%), а широкой – менее 5% (4,2%). Такая ситуация имеет место, несмотря на ряд сложных обстоятельств (миграция из регионов с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом, высокая частота случаев развития сочетанной патологии – ВИЧ и туберкулез). Это является следствием хорошей организации противотуберкулезной работы (своевременное выявление туберкулеза, индивидуализированное и контролируемое высокоэффективное лечение).

**Ключевые слова:** распространенность лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*, тестирование чувствительности к антибактериальным препаратам, BACTEC™ MGIT™ 960, туберкулез

We studied 189 strains of *M. tuberculosis* isolated from 189 patients with newly diagnosed tuberculosis. Drug susceptibility testing was performed mainly in the system of BACTEC™ MGIT™ 960. Our research has shown that *M. tuberculosis* have different levels of susceptibility to the studied antimicrobial drugs (100,0% of strains were susceptible to linezolid and 99,5% to cycloserine, 52,9% to streptomycin, and 57,7% to isoniazid). In general, a significant part of the studied strains were susceptible to the majority of antimicrobial drugs, less than 1/3 of the strains (28,6%) were MDR, and less than 5% (4,2%) were XDR. Despite a migration of TB-patients from other regions with a high incidence of tuberculosis, a high frequency of cases of HIV/TB coinfection the situation in Moscow looks preferable due to the good organization of anti-TB arrangements including fast TB detection, individualized and controlled highly effective therapy.

**Keywords:** spreading of drug resistance *Mycobacterium tuberculosis*, drug susceptibility testing, BACTEC™ MGIT™ 960, tuberculosis

### Введение

Проблема туберкулеза, вызванного *M. tuberculosis* с устойчивостью к основным противотуберкулезным препаратам, является одной из самых обсуждаемых в течение последних двух-трех десятилетий. Практически все исследователи солидарны во мнении, что лекарственная устойчивость возбудите-

ля, в первую очередь множественная (МЛУ) и широкая (ШЛУ), является главным препятствием для успешного лечения заболевания [1, 3, 4, 13, 18, 21, 27, 28, 31]. Спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* существенно отличается в разных регионах мира, разных странах и даже в различных регионах одной страны [2, 8, 9, 11, 14, 17, 19, 20, 22, 25, 33, 35, 39].

Известно, что лечение впервые выявленного (особенно на ранних стадиях заболевания) туберкулеза позволяет добиться в большинстве случаев клинического выздоровления. На основании использования информации о спектре лекарственной устойчивости возбудителя становится возможным назначение адекватной специфической антибактериальной терапии этому контингенту больных, что позволяет повысить эффективность лечения и снизить риск хронизации заболевания. В то же время раннее выявление лекарственно-устойчивого туберкулеза имеет решающее значение для предотвращения дальнейшего распространения заболевания.

В настоящее время для сокращения времени выделения и определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя туберкулеза все большее распространение получают молекулярно-генетические методы [1, 3, 37]. Однако, несмотря на главное достоинство данных методов – получение результата в короткие сроки, проведение тестирования на ЛЧ *M. tuberculosis* возможно только к ограниченному числу антибактериальных препаратов, используемых во фтизиатрии.

Вместе с тем культуральные (фенотипические) методы с использованием питательных сред остаются «золотым стандартом» определения ЛЧ *M. tuberculosis* к широкому спектру лекарственных средств [1, 37].

## Цель исследования

Изучить с использованием культуральных методов лекарственную чувствительность *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом в городе Москве, к антибактериальным препаратам, которые применяются для лечения заболевания.

## Материалы и методы исследования

По результатам сплошной выборки всего изучено 189 клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных во втором полугодии 2017 года от 189 больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания при поступлении в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ» и ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ». Культуры были получены из респираторного материала больных до начала проведения им противотуберкулезной терапии или ее проведения длительностью не более одного месяца. В бактериологических лабораториях при вышеуказанных лечебных учреждениях возбудителя выделяли с использованием стандартных методов либо в жидкой среде Миддлбука с помощью автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (Bactec 960), либо на плотной среде Левенштейна-Йенсена. Полученные культуры микобактерий идентифицировали микробиологическими и молекулярно-генетическими методами.

Далее в Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» все культуры, часть из которых была транспортирована из двух других лабораторий, исследовали на ЛЧ с помощью автоматизированной системы Bactec 960 к 15 антибактериальным препаратам. Исследование проводили согласно стандартной методике с использованием рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2014 году значений критических концентраций препаратов (для ципрофлоксацина применяли критерий ВОЗ 2008 г.). Ввиду отсутствия рекомендованной ВОЗ критической концентрации циклосерина для тестирования в системе Bactec 960 чувствительность к препарату определяли классическим неавтоматизированным методом абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна-Йенсена в соответствии с общепринятой методикой.

Таким образом определяли число чувствительных и устойчивых штаммов к противотуберкулезным препаратам: изониазид (INH), рифампицин (RIF), этамбутол (EMB), пиразинамид (PZA) и стрептомицин (STR); инъекционным аминогликозидам/полипептидному антибиотику: канамицин (KAN), амикацин (AMI) и капреомицин (CPM); фторхинолонам: левофлоксацин (LFX), моксифлоксацин (MXF), офлоксацин (OFX) и ципрофлоксацин (CFX); а также – аминосалициловой кислоте (PAS), циклосерину (CYC), этионамиду (ETH) и линезолиду (LZD).

Подсчитывали число штаммов с монорезистентностью (устойчивость только к одному препарату), полирезистентностью (устойчивость к двум и более препаратам, но не к сочетанию изониазида и рифампицина), МЛУ (одновременная устойчивость к изониазиду и рифампицину независимо от устойчивости к другим препаратам), пре-ШЛУ (МЛУ в сочетании с устойчивостью к любому препарату из группы фторхинолонов (пре-ШЛУ ФХ) или инъекционным аминогликозидам/полипептидному антибиотику (пре-ШЛУ ИН), независимо от устойчивости к другим препаратам), ШЛУ – (МЛУ в сочетании с одновременной устойчивостью к любому препарату из групп фторхинолонов и инъекционных аминогликозидов/полипептидному антибиотику, независимо от устойчивости к другим препаратам).

Статистическую обработку данных проводили с применением программы EpiInfo 7.1.4.0, рассчитывали 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ).

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования ЛЧ *M. tuberculosis* представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, изученные штаммы *M. tuberculosis* сохраняли чувствительность к большинству антибактериальных препаратов: к рифампицину – 71,4%, этионамиду – 77,8%, пиразинамиду – 79,9%, этамбутолу – 82,0%, канамицину – 85,2%, аминосалициловой кислоте – 87,8%, амикацину – 91,5%,

Таблица 1. Количество устойчивых и чувствительных штаммов *M. tuberculosis* к антибактериальным препаратам

| Препарат |        | абс. | %     | 95%ДИ      |
|----------|--------|------|-------|------------|
| INH      | чувст. | 109  | 57,7  | 50,3-64,8  |
|          | уст.   | 80   | 42,3  | 35,2-49,7  |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| RIF      | чувст. | 135  | 71,4  | 64,4-77,8  |
|          | уст.   | 54   | 28,6  | 22,3-35,6  |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| EMB      | чувст. | 155  | 82,0  | 75,8-87,2  |
|          | уст.   | 34   | 18,0  | 12,8-24,2  |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| PZA      | чувст. | 151  | 79,9  | 73,5-85,4  |
|          | уст.   | 38   | 20,1  | 14,6-26,5  |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| STR      | чувст. | 100  | 52,9  | 45,5-60,2  |
|          | уст.   | 89   | 47,1  | 39,8-54,5  |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| KAN      | чувст. | 161  | 85,2  | 79,3-89,9  |
|          | уст.   | 28   | 14,8  | 10,1-20,7  |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| AMI      | чувст. | 173  | 91,5  | 86,6-95,1  |
|          | уст.   | 16   | 8,5   | 4,9-13,4   |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| CPM      | чувст. | 176  | 93,1  | 88,5-96,3  |
|          | уст.   | 13   | 6,9   | 3,7-11,5   |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| LFX      | чувст. | 179  | 94,7  | 90,5-97,4  |
|          | уст.   | 10   | 5,3   | 2,6-9,5    |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| MFX      | чувст. | 183  | 96,8  | 93,2-98,8  |
|          | уст.   | 6    | 3,2   | 1,2-6,8    |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| OFX      | чувст. | 176  | 93,1  | 88,5-96,3  |
|          | уст.   | 13   | 6,9   | 3,7-11,5   |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| CFX      | чувст. | 176  | 93,1  | 88,5-96,3  |
|          | уст.   | 13   | 6,9   | 3,7-11,5   |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| PAS      | чувст. | 166  | 87,8  | 82,3-92,1  |
|          | уст.   | 23   | 12,2  | 7,9-17,7   |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| CYC      | чувст. | 188  | 99,5  | 97,1-100,0 |
|          | уст.   | 1    | 0,5   | 0,0-2,9    |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| ETH      | чувст. | 147  | 77,8  | 71,2-83,5  |
|          | уст.   | 42   | 22,2  | 16,5-28,8  |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |
| LZD      | чувст. | 189  | 100,0 | 98,1-100,0 |
|          | уст.   | 0    | 0,0   | 0,0-1,9    |
|          | Всего  | 189  | 100,0 |            |

Примечание: чувст. – чувствительные, уст. – устойчивые.

капреомицину – 93,1%, офлоксацину – 93,1%, ципрофлоксацину – 93,1%, левофлоксацину – 94,7%, моксифлоксацину – 96,8%, циклосерину – 99,5%, линезолиду – 100,0%. К стрептомицину и изониазиду количество чувствительных и устойчивых штаммов было примерно одинаковым: чувствительных к стрептомицину – 52,9%, изониазиду – 57,7%.

Рисунок наглядно иллюстрирует вышеприведенные данные (в порядке увеличения количества чувствительных штаммов) – большинство штаммов *M. tuberculosis* проявляли чувствительность к исследованным антибактериальным препаратам, кроме стрептомицина и изониазида и (в меньшей степени) рифампицина.

Различные виды лекарственной устойчивости у клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом, представлены в таблице 2.

Среди изученной популяции *M. tuberculosis* устойчивость к одному препарату имел 21 штамм из 189 (11,1%; 95%ДИ 7,0–16,5%). Наибольшая доля монорезистентности наблюдалась в отношении стрептомицина (6,9%; 95%ДИ 3,7–11,5%) и изониазида (2,1%; 95%ДИ 0,6–5,3%). Примечательно, что у трех штаммов (1,6%; 95%ДИ 0,3–4,6%) была обнаружена устойчивость только к пиразинамиду и у одного (0,5%; 95%ДИ 0,0–2,9%) – к этионамиду. Монорезистентности к рифампицину и другим препаратам обнаружено не было (0%; 95%ДИ 0,0–1,9%).

Первичная устойчивость к двум и более препаратам (кроме сочетания устойчивости к изониазиду и рифампицину) была отмечена у 24 штаммов (12,7%; 95%ДИ 8,3–18,3%). Диапазон спектра полирезистентности составил от 2 до 5 антибактериальных препаратов. Наибольшее количество штаммов (6,9%; 95%ДИ 3,7–11,5%) имели сочетанную устойчивость к изониазиду и стрептомицину (13 штаммов). Комбинаций устойчивости с такими препаратами, как рифампицин, моксифлоксацин, циклосерин и линезолид, отмечено не было (0%; 95%ДИ 0,0–1,9%).

Изучение ЛЧ показало, что у 54 обследованных впервые выявленных больных (28,6%; 95%ДИ 22,3–35,6%) обнаружены штаммы *M. tuberculosis*, обладающие МЛУ. В данной популяции штаммы различались по количеству препаратов, к которым они были устойчивы. Всего выявлено 36 комбинаций с диапазоном от 1 до 12 препаратов (кроме изониазида и рифампицина): 23 комбинации встречались однократно у 23 МЛУ-штаммов из 54 (42,6%; 95%ДИ 29,2–56,8%), 10 – повторялись дважды у 20 штаммов (37,0%; 95%ДИ 24,3–51,3%), 2 – трижды у 6 (11,1%; 95%ДИ: 4,2–22,6%). Комбинация из трех препаратов – изониазид, рифампицин и стрептомицин – была представлена у пяти штаммов (9,3%; 95%ДИ 3,1–20,3%). Микробиологическое исследование также показало, что на начало лечения у впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в 100% случаев (95%ДИ 93,4–100,0%) имеет место устойчивость к стрептомицину (54 штамма), в 59,3% (95%ДИ 45,0–72,4%) – устойчивость к пиразинамиду (32 штамма) и в 57,4% (95%ДИ

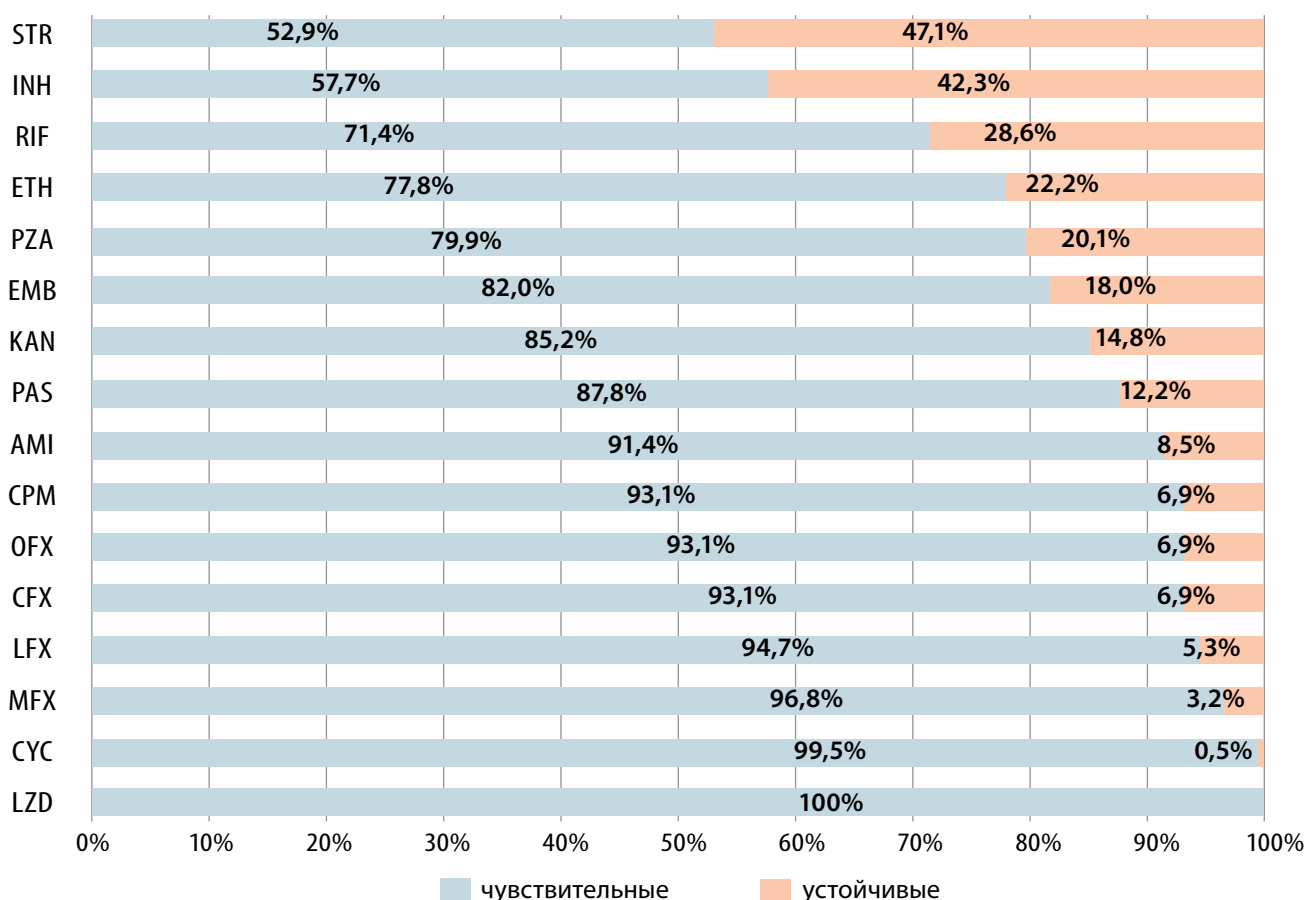


Рисунок. Доля (в %) чувствительных и устойчивых штаммов *M. tuberculosis* к антибактериальным препаратам

43,2–70,8%) – к этамбутолу (31 штамм). Устойчивость хотя бы к одному из инъекционных препаратов (канамицин, амикацин и капреомицин) отмечена у 26 штаммов с МЛУ (48,1%; 95%ДИ 34,3–62,2%), а устойчивость к препаратам из группы фторхинолонов – у 12 (22,2%; 95%ДИ 12,0–35,6%). Следует отметить, что среди МЛУ-штаммов устойчивость к этионамиду была выявлена у 37 штаммов из 54 (68,5%; 95%ДИ 54,5–80,5%).

Проведенный анализ ЛЧ в отношении всех исследованных штаммов *M. tuberculosis* показал, что у 22 штаммов из 189 (11,6%; 95%ДИ 7,44–17,09%) обнаружена пре-ШЛУ и у 8 – ШЛУ (4,2%; 95%ДИ 1,8–8,2%) (табл. 2). Устойчивость к инъекцион-

ным препаратам среди случаев пре-ШЛУ была в 4,5 раза выше по сравнению с показателем для фторхинолонов. Появления штаммов с устойчивостью ко всем изученным препаратам (тотальной) выявлено не было (0%; 95%ДИ 0,0–1,9%).

Таким образом, анализ результатов культурального исследования выявил, что примерно в половине случаев (47,6%; 95%ДИ 40,3–55,0%) у впервые выявленных больных штаммы *M. tuberculosis* имели чувствительность ко всем изученным антибактериальным препаратам, а в половине (52,4%; 95%ДИ 45,0–59,7%) – устойчивость к одному и более (до 14 препаратов). Представленные данные о наличии разных спектров

Таблица 2. Количество штаммов *M. tuberculosis* с различной лекарственной устойчивостью

| Виды лекарственной устойчивости | Количество штаммов и 95%ДИ |       |           |
|---------------------------------|----------------------------|-------|-----------|
|                                 | абс.                       | %     | 95%ДИ     |
| Монорезистентность              | 21                         | 11,1  | 7,0-16,5  |
| Полирезистентность              | 24                         | 12,7  | 8,3-18,3  |
| МЛУ                             | 54                         | 28,6  | 22,3-35,6 |
| Пре-ШЛУ ФХ                      | 4                          | 2,1   | 0,6-5,3   |
| Пре-ШЛУ ИН                      | 18                         | 9,5   | 5,7-14,6  |
| Пре-ШЛУ (от МЛУ)                | 22                         | 40,7  | 27,6-55,0 |
| ШЛУ                             | 8                          | 4,2   | 1,8-8,2   |
| ШЛУ (от МЛУ)                    | 8                          | 14,8  | 6,6-27,1  |
| Устойчивости нет                | 90                         | 47,6  | 40,3-55,0 |
| Всего                           | 189                        | 100,0 |           |

устойчивости у изученных штаммов *M. tuberculosis* подтверждают необходимость культурального тестирования ЛЧ для успешного проведения химиотерапии у больных туберкулезом.

Для определения ЛЧ *M. tuberculosis* в настоящее время применяют самые различные культуральные методы и питательные среды: классические методы, такие как абсолютные концентрации и пропорции на плотных питательных средах (яичная среда Левенштейна-Йенсена, агаровая Миддлбука 7Н10 и 7Н11) [3, 12, 24, 34, 38], культивирование в автоматизированных системах Bactec 960 и Versa TREK с использованием жидкой среды Миддлбука 7Н9 [3, 12, 26, 27, 34, 36], колориметрические методы с использованием красителя резазурина и реактива Грисса [15, 16, 24, 30]. Постепенно все большую и большую нишу занимает количественный метод серийных микроразведений (чаще всего с использованием тест-системы Sensititre MycoTB) [5, 6, 7, 10, 23, 29, 32, 38].

На сегодняшний день в городе Москве основным методом культурального определения ЛЧ *M. tuberculosis* является качественный метод с применением автоматизированной системы Bactec 960. Можно констатировать, что полученные преимущественно с помощью этой системы данные свидетельствуют о том, что в Москве все-таки более чем в половине случаев у впервые выявленных больных обнаруживалась чувствительность к изониазиду и более  $2/3$  – к рифампицину, что касается других антибактериальных препаратов, то в большинстве случаев *M. tuberculosis* были к ним чувствительны.

Следует отметить, что в ряде регионов земного шара (в т.ч. России) ситуация сходная с таковой в городе Москве, в других –

определялось больше или меньше штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к тому или иному антибактериальному препарату [2, 9, 11, 17, 19, 22]. Что касается ШЛУ, то можно считать, что в Москве обстановка с особенно сложными для лечения случаями туберкулеза обстоит не так уж плохо [8, 9].

## Заключение

В настоящем исследовании дана характеристика ЛЧ клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных в городе Москве, к антибактериальным препаратам, которые применяются для лечения туберкулеза. Установлено, что штаммы обладают разным уровнем чувствительности к препаратам: от 100,0% к линезолиду и 99,5% к циклосерину до 52,9% к стрептомицину и 57,7% к изониазиду.

В целом к большинству антибактериальных препаратов значительная часть изученных штаммов сохраняет чувствительность; МЛУ обладает менее  $1/3$  штаммов (28,6%), а широкой – менее 5% (4,2%). Такая ситуация имеет место, несмотря на ряд сложных обстоятельств (миграция из регионов с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом, высокая частота случаев развития сочетанной патологии – ВИЧ и туберкулез). Это является следствием хорошей организации противотуберкулезной работы (своевременное выявление туберкулеза, индивидуализированное и контролируемое высокоэффективное лечение).

## Литература

1. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Баласанянц Г.С., Богородская Е.М., Борисов С.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – Москва, 2015. (3-е издание).
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. 5-17.
3. Лабораторные исследования при туберкулезе / Под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 343 с.
4. Литвинов В.И., Макарова М.В., Носова Е.Ю., Сафонова С.Г. Изучение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 4. – С. 45-55.
5. Макарова М.В., Сафонова С.Г., Крылова Л.Ю., Литвинова Н.В., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* с помощью тест-системы Sensititre® MYCOTB TREK Diagnostics // Туберкулез и болезни легких. – М. – 2015. – № 4. – С. 42-46.
6. Макарова М.В., Крылова Л.Ю., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Характеристика штаммов *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью с помощью тест-системы SENSITITRE MYCOTB (предпосылки для внесения корректив в лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя) // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 38-43.
7. Макарова М.В., Крылова Л.Ю., Сафонова С.Г., Литвинова Н.В., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, в тест-системе «SENSITITRE MYCOTB» // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61. – № 5. – С. 308-310.
8. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. 2012 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 164 с.
9. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. 2017 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2018. – 288 с.
10. Abuali M., Katariwala R., LaBombardi V. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 31. – N. 5. – P. 835-839.

11. 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. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.008.
12. 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. doi: 10.1128/JCM.02378-13.
13. 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. – Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 3. Chapter 11.
14. Cambau E., Viveiros M., Machado D. et al. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicentre study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – Vol. 70. – N. 3. – P. 686-696. doi: 10.1093/jac/dku438.
15. Cho S., Lee H., Franzblau S. Microplate alamar blue assay (MABA) and low oxygen recovery assay (LORA) for *Mycobacterium tuberculosis* // *Methods. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 1285. – P. 281-292. doi: 10.1007/978-1-4939-2450-9\_17.
16. Collins L., Franzblau S. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1997. – Vol. 41. – N. 5. – P. 1004-1009.
17. Dean A., Cox H., Signol M. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 1019. – P. 209-220. doi: 10.1007/978-3-319-64371-7\_11.
18. 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. – P. 291-360. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
19. Goyal V., Kadam V., Narang P., Singh V. Prevalence of drug-resistant pulmonary tuberculosis in India: systematic review and meta-analysis // *BMC Public. Health.* – 2017. – Vol. 17. – N. 1. – P. 817. doi: 10.1186/s12889-017-4779-5.
20. Grobusch M., Schaumburg F., Altpeter E., Bèlard S. Drug-resistant tuberculosis. Epidemiology, diagnostics and therapy // *Internist. (Berl.)*. – 2016. – Vol. 57. – N. 2. – P. 126-135. doi: 10.1007/s00108-015-0010-x.
21. Günther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges // *Clin. Med. (Lond.)*. – 2014. – Vol. 14. – N. 3. – P. 279-285. doi: 10.7861/clinmedicine.14-3-279.
22. 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. doi: 10.3201/eid2103.141343.
23. 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. doi: 10.1128/JCM.02048-12.
24. Halwai D., Gurung R., Poudyal N. et al. Evaluation of nitrate reductase assay in 7H11 agar for diagnosis of multi-drug-resistant tuberculosis in eastern Nepal // *Trop. Med. Health.* – 2018. – Vol. 46. – P. 26. doi: 10.1186/s41182-018-0109-6.
25. 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. doi: 10.4314/ahs.v17i2.40.
26. Heifets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988. – Vol. 137. – N. 5. – P. 1217-1222.
27. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections // CRC Press. Boca. Raton. Ann. Arbor. Boston. London. – 2000. – 212 p.
28. Lange C., Chesov D., Heyckendorf J. et al. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment // *Respirology.* – 2018. – Vol. 23. – N. 7. – P. 656-673. doi: 10.1111/resp.13304.
29. 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. doi: 10.1128/AAC.01209-13.
30. Leonard B., Coronel J., Siedner M. et al. Inter- and intra-assay reproducibility of microplate Alamar blue assay results for isoniazid, rifampicin, ethambutol, streptomycin, ciprofloxacin, and capreomycin drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46. – N. 10. – P. 3526-9. doi: 10.1128/JCM.02083-07.
31. Lynch J. Multidrug-resistant Tuberculosis // *Med. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 97. – N. 4. – P. 553-579, ix-x. doi: 10.1016/j.mcna.2013.03.012.
32. Martin I., Dionne K., Deml S., Wengenack N., Parrish N. Automated broth-based systems versus the MYCOTB plate for antimicrobial susceptibility testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: challenges in interpretation // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 91. – N. 1. – P. 38-41. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.01.002.
33. Matteelli A., Roggi A., Carvalho A. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 111-118. doi: 10.2147/CLEP.S35839.
34. Sanders C., Nieda R., Desmond E. Validation of the use of Middlebrook 7H10 agar, BACTEC MGIT 960, and BACTEC 460 12B media for testing the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to levofloxacin // *Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42. – N. 11. – P. 5225-5228.
35. 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. doi: 10.1128/JCM.05195-11.
36. Siddiqi S., Ahmed A., Asif S. et al. Direct drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* for rapid detection of multidrug resistance using the Bactec MGIT 960 system: a multicenter study // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50. – N. 2. – P. 435-440. doi: 10.1128/JCM.05188-11.
37. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis // WHO/CDS/TB/2018.5. Geneva. – 2018.

38. Yamane N., Ichiyama S., Kawahara S. et al. Multicenter evaluation of broth microdilution test, BrothMIC MTB, to determine minimum inhibitory concentrations (MICs) of antimicrobial agents for *Mycobacterium tuberculosis* – evaluation of interlaboratory precision and interpretive compatibility with agar proportion method // Rinsho. Byori. – 1999. – Vol. 47. – N. 8. – P. 754-766.
39. Zignol M., Dara M., Dean A. et al. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data // Drug. Resist. Updat. – 2013. – Vol. 16. – N. 6. – 108-115. doi: 10.1016/j.drug.2014.02.003.

## Сведения об авторах

**Михайлова Юлия Дмитриевна** – 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 биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: juliaisaeva81@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, тел./факс 8 (495) 964-86-37

e-mail: makarova75@yandex.ru

**Перетокина Ирина Витальевна** – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории, научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: iraperetokina@yandex.ru

**Крылова Людмила 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 биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: luda.yurievna2017@yandex.ru

**Чижова Александра Олеговна** – научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 3

Тел. +7 (926) 627-80-16

e-mail: alechizhova@gmail.com

**Литвинова Наталья Витальевна** – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела 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) 268-04-15

e-mail: mnpbtlv@yandex.ru