

И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, А.Э. Эргешов, Т.Р. Багдасарян, Л.Н. Черноусова

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва, Российская Федерация

Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы

В статье обсуждаются вопросы химиотерапии туберкулеза в условиях высокого распространения лекарственно устойчивых форм заболевания. Изучены отдаленные результаты лечения стандартными режимами терапии у 1658 больных с впервые выявленным туберкулезом легких и у пациентов с рецидивом заболевания. Установлено, что благоприятный отдаленный результат отмечается при сохранении чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам как у больных с впервые выявленным туберкулезом, так и у пациентов с рецидивами. По мере нарастания лекарственной устойчивости возбудителя эффективность лечения стандартной терапии снижается. К факторам риска неблагоприятного отдаленного результата у больных туберкулезом легких относят исходную устойчивость к изониазиду и множественную лекарственную устойчивость возбудителя. Подходами, обеспечивающими высокий терапевтический эффект у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя как по прекращению бактериовыделения (97,7%), так и по заживлению деструктивных изменений в легких (82,7%), являются своевременное начало лечения и правильный подбор индивидуализированной терапии препаратами резервного ряда по результатам ускоренных молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости возбудителя.

Ключевые слова: туберкулез, режимы химиотерапии, эффективность, множественная лекарственная устойчивость, молекулярно-генетические методы диагностики.

9

Введение

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в первое десятилетие XXI в. характеризуется относительной стабилизацией уровня заболеваемости и смертности от туберкулеза в Российской Федерации, хотя Россия по-прежнему относится к странам с «высоким бременем туберкулеза». Причиной этого является огромный резервуар туберкулезной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ). В 2009 г. в мире было зарегистрировано около 30 000 случаев МЛУ ТБ [1]. Официальной статистике РФ известны 8130 случаев МЛУ ТБ среди больных с впервые выявленным заболеванием и пациентов с его рецидивами, диагностированных в том же году [2]. Таким образом, 27% больных МЛУ ТБ, диагноз у которых был верифицирован в 2009 г. во всем мире, проживают на территории нашей страны, тогда как вклад РФ в общее число впервые выявленных больных и пациентов с рецидивами туберкулеза, зарегистрированных в мире в 2009 г., составляет лишь 2% [1].

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) — один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии заболевания [3]. Общеизвестно, что вопрос о предупреждении лекарственной резистентности МБТ и тактике врача при наличии у больного устойчивых штаммов — один из важнейших во фтизиатрии [4].

Понятие ЛУ МБТ было сформулировано вскоре после открытия первых противотуберкулезных препаратов. Терапия химиопрепаратом, эффективным на ранних этапах, неминуемо вела к развитию устойчивости к нему микобактерий [5]. Проблему решали путем назначения больным двух или более препаратов одновременно. Комбинированное лечение предотвращало развитие устойчивости и приводило к повышению показателей излечения. Терапия с использованием нескольких препаратов стала фундаментальным принципом лечения туберкулеза [6].

С микробиологической точки зрения, устойчивость к противотуберкулезным препаратам развивается

I.A. Vasil'eva, A.G. Samoilova, A.E. Ergeshov, T.R. Bagdasaryan, L.N. Chernousova

Central Tuberculosis Research Institute of RAMS, Moscow, the Russian Federation

Chemotherapy of tuberculosis: problems and perspectives

*Challenges of tuberculosis chemotherapy under conditions of high drug resistant (DR) tuberculosis burden are discussed. Ultimate results of treatment by standard regimens of 1658 patients with new tuberculosis cases and relapses were analyzed. Favorable ultimate results were observed among both patients with new tuberculosis cases and relapses having drugs sensitivity. Efficacy of tuberculosis treatment by standard regimens of chemotherapy is decreasing as a result of DR amplification. Risk factors of unfavorable ultimate result among pulmonary tuberculosis patients are primary resistance to isoniazid (OR =2,1) and multiple drug resistance of *M. tuberculosis* (OR =8,0). Earlier onset of treatment and correct individual therapy with second line drugs as a result of rapid methods of DR tuberculosis diagnostics are those approaches which provide the best therapeutic effect among multiple drug resistant tuberculosis patients both in culture conversion (97,7%) and cavity closure rate (82,7%).*

Key words: tuberculosis, multi-drug resistance, treatment, regimens of chemotherapy, molecular-genetic methods of DR diagnostics.

из-за генетических мутаций МБТ, происходящих естественным путем. Известно, что частота возникновения мутаций колеблется от 10^{-5} для стрептомицина, до 10^{-8} для рифампицина и изониазида. Такие мутации редко возникают в популяциях бактерий, на которые ранее не было оказано воздействий данными лекарственными препаратами. Лечение одним противотуберкулезным препаратом приводит к уничтожению чувствительных МБТ, а устойчивые к данному препарату мутанты продолжают размножаться и становятся доминирующими в популяции. Устойчивость к двум и более лекарственным препаратам является результатом серийного накопления не связанных между собой мутаций под действием избирательного влияния противотуберкулезных препаратов, поочередно действующих на популяции бактерий [7].

С клинической точки зрения, к причинам возникновения МЛУ ТБ относят позднюю диагностику первичной лекарственной резистентности возбудителя, неадекватное или незавершенное предыдущее лечение, а также использование некачественных противотуберкулезных препаратов. Неадекватный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что лекарственно устойчивый мутант, встречающийся в микобактериальной популяции, становится доминирующим у пациента, болеющего туберкулезом. Однако даже при правильно назначенной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя [8].

По последним данным официальной статистики, доля больных с МЛУ МБТ в России к 2010 г. достигла 17,1% среди впервые выявленных больных, а эффективность лечения когорты 2009 г. составила лишь 68,9% среди впервые выявленных больных и 51,7% — среди пациентов с рецидивом болезни. Еще ниже эти показатели у больных с бактериовыделением (55,8 и 40,7%, соответственно) и распадом легочной ткани (54,7 и 41,1%, соответственно) [9, 10].

Постоянно увеличивающееся число больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя и низкие результаты лечения требуют разработки новых подходов к химиотерапии.

Цель исследования: проанализировать отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом и у пациентов с рецидивом заболевания в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ; определить факторы риска неблагоприятного отдаленного результата; при помощи молекулярно-генетических методов оценить эффективность химиотерапии туберкулеза, основанной на ускоренной диагностике ЛУ МБТ.

Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от спектра лекарственной устойчивости микобактерий

Было проведено ретроспективное когортное исследование отдаленных результатов лечения 1658 больных туберкулезом органов дыхания. Размер выборочной совокупности соответствовал должному, рассчитанному для когортного исследования с 95% уровнем достоверности и 80% мощностью.

В исследование были включены взрослые больные туберкулезом органов дыхания из гражданского сектора трех субъектов РФ, зарегистрированные для лечения

в 2007–2008 гг. и получавшие стандартные режимы (1, 2А и 2Б) химиотерапии. 1 и 2А режимы химиотерапии соответствовали требованиям приказа МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и состояли из препаратов основного ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин). 2Б режим включал комбинацию из 4 препаратов основного ряда и 2–3 препаратов резервного ряда (канамицин, фторхинолон, протионамид).

Всех больных разделили на 2 группы: с впервые выявленным туберкулезом (1411 человек) и с рецидивом заболевания (247 пациентов). В свою очередь, группы делились на подгруппы в зависимости от назначенного режима химиотерапии. Группа больных с впервые выявленным туберкулезом состояла из 1143 пациентов, получавших лечение по 1-му режиму, и 268 человек, проходивших лечение по режиму 2Б. Группа рецидивов — 124 больных туберкулезом органов дыхания, которым был назначен 2А режим химиотерапии, и 123 пациента, получавшие лечение по 2Б режиму. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Коррекцию режимов терапии проводили при выявлении устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам по результатам бактериологических тестов на плотных средах, для выполнения которых требовалось от 2 до 3 мес в зависимости от скорости роста культуры возбудителя.

Оценку эффективности лечения по отдаленным результатам осуществляли через 2–3 года от момента начала лечения. Эффективным (благоприятный отдаленный результат) лечение считали, если больной был клинически излечен и снят с диспансерного учета. Лечение расценивали как неэффективное (неблагоприятный отдаленный результат) в случае, если у пациента сохранялись или возобновлялись признаки активного туберкулезного процесса через 3 года наблюдения.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ Epi Info v. 3.5.3, «Биостатистика» для Windows v. 4.03, Microsoft Excel 2003. Межгрупповые различия оценивали по критерию соответствия (χ^2), достоверность результатов исследования определяли как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p , доверительные интервалы). Факторы риска неблагоприятного отдаленного результата были найдены при помощи отношения шансов (ОШ).

Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от стартовых стандартных режимов химиотерапии и спектра ЛУ возбудителя представлены в табл. 1. Благоприятный отдаленный результат лечения туберкулеза органов дыхания был достигнут у 85,3% больных (1415 из 1658). Наилучшие результаты регистрировали у пациентов с впервые выявленным туберкулезом, получавших лечение по 1-му режиму: 90,5% (1034 из 1143). У больных с впервые выявленным туберкулезом, получавших лечение по 2Б режиму — 73,5% (197 из 268), у больных с рецидивом туберкулеза, получавших лечение по 2А режиму — 75,0% (93 из 124) и 2Б режиму — 74,0% (91 из 123).

Эффективность лечения снижалась при нарастании спектра ЛУ возбудителя и достигала наименьших значений у больных с МЛУ МБТ. Так, благоприятный отдаленный результат у больных с впервые выявленной патологией с исходной чувствительностью МБТ был достигнут при назначении 1-го режима химиотерапии у 93,8% больных (484 из 516), 2Б режима —

Таблица 1. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом органов дыхания стандартными режимами терапии в зависимости от спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Режимы химиотерапии	Число больных	Благоприятный отдаленный результат	Чувствительность к изониазиду и рифампицину		Устойчивость к изониазиду или рифампицину и другим препаратам		Устойчивость к изониазиду и рифампицину	
			Число больных	Благоприятный отдаленный результат	Число больных	Благоприятный отдаленный результат	Число больных	Благоприятный отдаленный результат
1+2А режимы, абс. %	1267	1127	559	518	113	97	85	52
	100,0	89,0*	100,0	92,7*	100,0	85,8*	100,0	61,2*
2Б режим, абс. %	391	288	131	112	91	58	44	17
	100,0	73,7*	100,0	85,5*	100,0	63,7*	100,0	38,6*
Всего, абс. %	1658	1415	690	630	204	155	129	69
	100,0	85,3	100,0	91,3	100,0	76,0	100,0	53,5

Примечание. * — различие между значениями ячеек столбца статистически значимо, $p < 0,05$.

Таблица 2. Факторы риска неблагоприятного отдаленного результата лечения туберкулеза

Факторы риска	Число больных	Неблагоприятный отдаленный результат лечения	Благоприятный отдаленный результат лечения	ОШ	ДИ 95%	p
При назначении стандартных режимов 1 и 2А						
Устойчивость к изониазиду (без МЛУ)	113	16 (14,2%)	97 (85,8%)	2,1	1,07–4,01	<0,05
МЛУ	85	33 (38,8%)	52 (61,2%)	8,0	4,51–14,25	<0,05
При назначении стандартного режима 2Б						
Устойчивость к изониазиду (без МЛУ)	65	24	41	3,7	1,71–7,93	<0,05
МЛУ	44	27	17	10,0	4,25–23,71	<0,05

Примечание. МЛУ — множественная лекарственная устойчивость, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p — уровень достоверности отличий показателей результатов лечения.

у 83,5% (76 из 91) наблюдаемых. У пациентов с рецидивом заболевания и сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя при назначении 2А режима лечение было эффективно у 79,1% (34 из 43), 2Б режима — у 87,8% больных (36 из 40). При исходной МЛУ возбудителя у пациентов, которые начинали лечение по 1-му режиму, благоприятный отдаленный результат был достигнут в 64,1% случаев (41 из 64), а по 2Б — в 48,0% (12 из 25). Было излечено 52,4% (11 из 21) больных с рецидивом заболевания с исходной МЛУ МБТ, начинавших лечение по 2А режиму, и 26,3% (5 из 19), начинавших лечение по 2Б режиму.

Кроме того, был исследован спектр начальной ЛУ МБТ как фактора риска неблагоприятного исхода (табл. 2). При этом было установлено, что исходная устойчивость к изониазиду при возможной устойчивости и к другим противотуберкулезным препаратам, кроме рифампицина (ОШ = 2,1), и множественная лекарственная устойчивость возбудителя (ОШ = 8,0) являются значимыми факторами риска неблагоприятного отдаленного результата у больных туберкулезом органов дыхания при начальных стандартных режимах из 4–5 препаратов основного ряда. Влияние этих факторов риска на отдаленный результат лечения оказалось наиболее выражено при назначении 2Б режима терапии, включавшего препараты основного и резервного ряда (ОШ = 3,7; ОШ = 10,0, соответственно), что объясняется нарастанием спектра лекарственной устойчивости в процессе стандартного эмпирического лечения без учета первичной ЛУ МБТ.

Таким образом, стандартные режимы химиотерапии эффективны лишь при лечении случаев заболевания, вызываемых чувствительными формами возбудителей.

Напротив, устойчивость МБТ к наиболее активным препаратам (изониазиду и рифампицину) в значительном числе случаев предопределяет неудачный исход терапии и высокую вероятность развития рецидива.

Эффективность режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на молекулярно-генетических методах определения лекарственной устойчивости микобактерий

Определение эффективных индивидуальных режимов химиотерапии основано на результатах качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов МБТ, выделенных от больных. Приоритетным подходом к составлению схемы терапии является использование ускоренных тестов определения лекарственной чувствительности МБТ.

Диагностика лекарственной устойчивости МБТ традиционными микробиологическими методами требует длительного времени. Так, результаты метода абсолютных концентраций могут быть получены через 12 нед после сдачи мокроты на исследование. При этом запоздалая диагностика лекарственной устойчивости возбудителя болезни к одному из назначенных противотуберкулезных препаратов может привести к ускоренному развитию устойчивости к другим, ранее действенным лекарственным средствам. В результате проведения подобной неадекватной терапии нарастает спектр резистентности, и развивается МЛУ.

Изучение молекулярных основ лекарственной устойчивости наряду с появлением новых молекулярно-биологических методов способствовало развитию

нескольких новых генотипических методик экспресс-выявления лекарственной устойчивости МБТ. Все они основаны на выделении ДНК, амплификации специфического участка гена и обнаружении мутаций в генах микобактерий, ответственных за чувствительность к определенным препаратам. Эти методики обладают несколькими преимуществами:

- время ожидания ответа сокращается от нескольких недель до нескольких часов;
- появляется возможность прямого применения на клинических образцах;
- снижается биологическая опасность;
- есть возможность автоматизации [6].

Методы, основанные на применении полимеразной цепной реакции, менее чувствительны, чем традиционные культуральные методы, но их роль неопределима в быстрой диагностике ЛУ к ключевым противотуберкулезным препаратам — изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. Чувствительность генотипического тестирования в исследованиях составляет 90–95% от штаммов, фенотипически устойчивых к изониазиду и рифампицину [11].

Одной из молекулярно-генетических тест-систем, позволяющих обнаружить МБТ в образце мокроты и определить ее ЛУ к рифампицину менее чем за 2 ч, является GeneXpert (Cepheid, Inc., USA) [12]. GeneXpert TB/RIF позволяет идентифицировать МБТ у 98% больных, у которых бактериовыделение определяется как микроскопическими, так и культуральными методами (включая 70% больных, у которых микобактерии могут быть обнаружены только культуральными методами) [13]. По данным ряда исследований, при сравнении с другими фенотипическими методами определения ЛУ GeneXpertTB/RIF безошибочно определяет резистентность к рифампицину в 98–100% случаев, что дает возможность в кратчайшие сроки диагностировать туберкулез с множественной ЛУ возбудителя и назначить адекватную химиотерапию [13, 14].

Стриповый метод GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Германия) также позволяет определить мутации в генах, ответственных за устойчивость микобактерий к изониазиду и рифампицину, — из выделенной культуры или непосредственно из образца мокроты, в которой бактериоскопически обнаружены кислотоустойчивые микро-

бактерии. Устойчивость МБТ к рифампицину по этому методу корректно может быть определена у 97–99% штаммов, фенотипически устойчивых к рифампицину, и у 80–92% штаммов, устойчивых к изониазиду [15]. Экспресс-определение устойчивости к фторхинолонам, аминогликозидам, капреомицину и этамбутолу стало возможно с появлением GenoType MTBDRsl. Чувствительность возбудителя к этим препаратам определяется безошибочно, однако устойчивость — лишь в 70–90% случаев [16].

В Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН были разработаны молекулярно-генетические методики «ТБ-БИОЧИП» (для определения МЛУ МБТ) и «ТБ-БИОЧИП-2» (для выявления МЛУ МБТ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам) [17]. Результат исследования при их применении становится известен в течение 24 ч, что позволяет назначать адекватную химиотерапию больным с первичной МЛУ на начальном этапе, до получения данных классического метода абсолютных концентраций [18–20].

Нами была проведена сравнительная оценка режимов химиотерапии, основанных на раннем выявлении МЛУ МБТ с помощью тест-системы «ТБ-БИОЧИП» у больных с впервые выявленным туберкулезом легких. Был проведен анализ 195 историй болезни этих пациентов. Все они были разделены на 3 группы. В первую вошли 75 больных, у которых была определена устойчивость возбудителя к изониазиду и рифампицину (МЛУ МБТ) ускоренным молекулярно-генетическим методом «ТБ-БИОЧИП» в первые дни после поступления в клинику. Этой группе больных изначально назначали режим химиотерапии из 5 препаратов резервного (второго) ряда: аминогликозид/полипептид, фторхинолон, парааминосалициловая кислота, циклосерин/теризидон, протинамид. При выявлении МЛУ МБТ в сочетании с резистентностью к офлоксацину назначали терапию с включением в режим моксифлоксацина и антибактериальных препаратов широкого спектра действия (линезолид, амоксициллина клавуланат, имипенем, кларитромицин). Во вторую группу вошли 75 человек, от которых выделили чувствительные к изониазиду и рифампицину микобактерии по данным экспресс-метода «ТБ-БИОЧИП». Этой группе назначали первый стандартный режим химиотерапии из 4 препаратов основного ряда. В третью, контрольную, группу вошли 45 больных с МЛУ МБТ, у которых ЛУ возбудителя была определена традиционным методом абсолютных концентраций спустя 2–3 мес после начала лечения. Этим больным назначали 1-й режим химиотерапии с последующей коррекцией после получения результатов теста на лекарственную чувствительность. При этом установили, что раннее назначение режима химиотерапии из 5 препаратов резервного ряда больным с впервые выявленным МЛУ ТБ позволяет добиться высокоэффективных результатов лечения в течение первых 6 мес: прекращение бактериовыделения у 97,7% и заживление полостей распада у 82,7% больных. Это сопоставимо с результатами лечения больных с впервые выявленным лекарственно-чувствительным туберкулезом (98,8 и 86,7%, соответственно). В то же время запоздалая диагностика МЛУ МБТ и позднее назначение адекватного режима терапии спустя 2–3 мес от начала лечения приводят к замедлению темпов абациллирования мокроты (62,2%) и процессов инволюции воспалительно-деструктивных изменений в легких (57,8%) в эти же сроки ($p < 0,05$; рис. 1, 2).

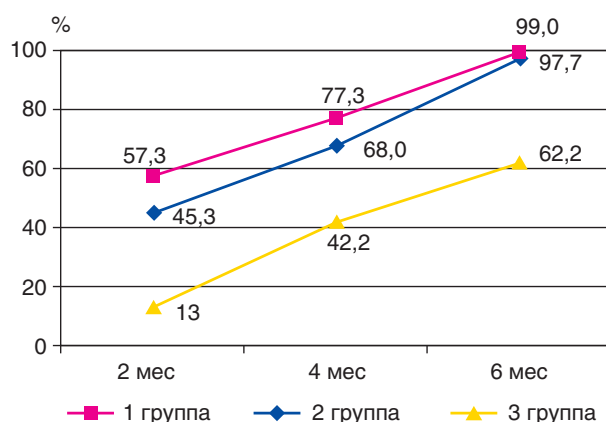


Рис. 1. Динамика прекращения бактериовыделения по культуральному методу.

Заключение

Таким образом, в настоящее время требуется пересмотр подходов к назначению химиотерапии туберкулеза. Эмпирическое лечение при неизвестной лекарственной устойчивости микобактерий зачастую грозит не только снижением эффективности курса терапии, но и развитием дополнительной резистентности к ранее действенным препаратам и, как следствие, формированием хронических бациллярных форм туберкулеза [21, 22]. В этих условиях особое значение приобретает доступное, качественное и быстрое определение лекарственной чувствительности МБТ с помощью высокотехнологичных молекулярно-генетических методов. Неизменным остается и то, что химиотерапия больных туберкулезом должна проводиться без перерывов, под тщательным контролем медицинского персонала, с постоянным мониторингом эффективности лечения и побочных реакций на противотуберкулезные препараты, при строгом соблюдении мер инфекционного контроля и проведении мероприятий по привлечению больных к лечению.

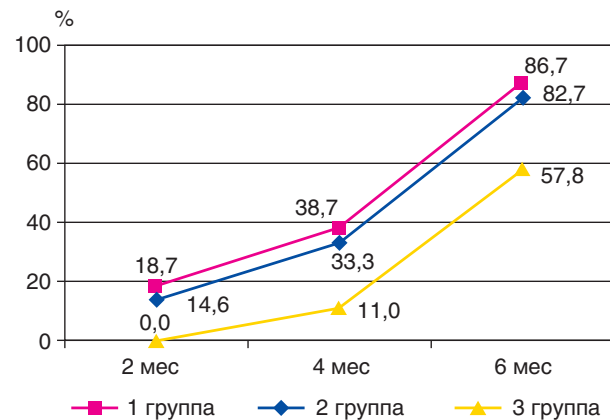


Рис. 2. Динамика заживления полостей распада в легких.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2010. Geneva. 2010.
- Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2008–2009 гг.: статистические материалы. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. М. 2011.
- Хоменко А.Г. Туберкулез вчера, сегодня, завтра. Пробл. туб. 1997; 6: 9–11.
- Рудой Н.М. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Москва. 1969. 287 с.
- Rossmann M.D., MacGregor R.R. Tuberculosis: clinical management and new challenges. N.-Y.: McGraw Hill Inc. 1995.
- Бастиян И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. Москва: Медицина и жизнь. 2003.
- Mitchinson D.A., Nunn A.J. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1986; 133: 423–430.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva. 2008.
- Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2009–2010 гг.: статистические материалы ЦНИИОИЗ. М. 2011. 60 с.
- Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. М. 2011. 280 с.
- Grandjean L., Moore D. Tuberculosis in the developing world: recent advances in diagnosis with special consideration of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB). Curr. Opin. Infect. Dis. 2008; 21 (5): 454–461.
- Raja S., Ching J., Xi L., Hughes S.J., Chang R., Wong W., McMillan W., Gooding W.E., McCarty K.S., Chestney M., Luketich J.D., Godfrey T.E. Technology for automated, rapid, and quantitative PCR or reverse transcription-PCR clinical testing. Clin Chem. 2005; 51 (5): 882–890.
- Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D., Nicol M.P., Shenai S., Krapp F., Allen J., Tahirli R., Blakemore R., Rustomjee R., Milovic A., Jones M., O'Brein S.M., Persing D.H., Ruesch-Gerdes S., Gotuzzo E., Rodrigues C., Alland D., Perkins M. D. Rapid molecu-
- lar detection of tuberculosis and rifampin resistance. N. Engl. J. Med. 2010; 363 (11): 1005–1015.
- Helb D., Jones M., Story E., Boehm C., Wallace E., Ho K., Kop J., Owens M. R., Rodgers R., Banada P., Safi H., Blakemore R. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. J. Clin. Microbiol. 2010; 48 (1): 229–237.
- Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. J. Clin. Microbiol. 2007; 45 (8): 2635–2640.
- Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. J. Clin. Microbiol. 2007; 47 (6): 1767–1772.
- Грядун Д.А., Зименков Д.В., Михайлович В.М., Наседкина Т.В., Дементьева Е.И., Рубина А.Ю., Паньков С.В., Барский В.Е., Заседателев А.С. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской практике. Медицинский алфавит. 2009; 3: 10–14.
- Васильева И.А., Черноусова Л.Н., Заседателев А.С., Соболев А.Ю., Михайлович В.М. Клиническое значение микрочиповой технологии определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Пробл. туб. 2002; 6: 21–24.
- Исакова Ж.Т. Практическое значение тест-системы «ТБ-БИОЧИП MDR» в экспресс-идентификации штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью. Клин. лаб. диагностика. 2009; 2: 50–51.
- Кузьмин А.В., Васильева И.А., Черноусова Л.Н. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких, основанной на результатах экспресс-детекции лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину тест-системой «ТБ-БИОЧИП». Пробл. туб. и бол. легких. 2006; 8: 17–23.
- Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Зиминова В.Н., Черноусова Л.Н. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя. Пробл. туб. и бол. легких. 2011; 10: 28.
- Ерохин В.В. Романова Л.К. Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: Медицина. 2000. 456 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Васильева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела фтизиатрии
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел./факс: (499) 748-30-26

E-mail: vasil39@list.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фтизиатрии
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: (499) 785-90-52

E-mail: a.samoilova.ctri@mail.ru

Эргешов Атаджан Эргешович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной
работе ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: (499) 785-90-60

E-mail: cniit@cniitramn.ru

Багдасарян Татевик Рафиковна, кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: (499) 785-90-52

E-mail: norair04@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна, доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела микробиологии
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: (499) 748-30-15

E-mail: lchernousova@mail.ru