

УДК 616.9, 579.61

DOI 10.24412/2312-2935-2023-4-34-46

## ПЕРВИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА В 2016–2021 ГГ. ПО ДАННЫМ ЦЕНТРА ПЕРЕДОВОГО ОПЫТА СЕТИ СУПРАНАЦИОНАЛЬНЫХ РЕФЕРЕНС-ЛАБОРАТОРИЙ ВОЗ В ЦЕНТРАЛЬНОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ИНСТИТУТЕ ТУБЕРКУЛЁЗА

Л.И. Русакова, Л.Н. Черноусова, Т.В. Измайлова, Д.А. Кучерявая

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

**Актуальность.** Сведения о первичной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к различным противотуберкулёзным препаратам важны. Имеют особое значение для фтизиатров, так как позволяют определить оптимальные режимы профилактики и лечения туберкулёза.

**Цель исследования.** Провести анализ первичной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* на основании выборочного исследования, проведённого в Центре передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ в Центральном научно-исследовательском институте туберкулёза в период 2016-2021 гг.

**Материалы и методы.** Одномоментное (кросс-секционное) исследование 966 новых случаев туберкулёза из 69 субъектов Российской Федерации, обследованных в Центре передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ Центрального научно-исследовательского института туберкулёза. Анализировали первичную лекарственную чувствительность микобактерий туберкулёза из материала, взятого до начала лечения путём их тестирования на жидких питательных средах. Рассчитывали доли устойчивых микобактерий от числа протестированных на лекарственную чувствительность, 95% доверительные интервалы (95%ДИ).

**Результаты.** Первичная лекарственная устойчивость: к изониазиду была выявлена у 585 из 966 протестированных – 60,9% при 95%ДИ [57,7-63,9]; к рифампицину у 443 из 954 – 46,3%, 95%ДИ [43,2-49,6]; к этионамиду у 417 из 966 – 44,2%, 95%ДИ [40,9-47,6]; к пиразинамиду у 318 из 791 – 40,8%, 95%ДИ [37,4-44,3]; к левофлоксацину у 246 из 858 – 29,1%, 95%ДИ [26,1-32,2], этамбутолу у 374 из 856, 43,7%, 95%ДИ [40,4-47,0], амикацину у 202 из 859 – 23,5%, 95%ДИ [20,8-26,5], капреомицину у 213 из 860 – 24,8%, 95 %ДИ [22,0-27,8], моксифлоксацину у 239 из 966 – 24,7%, 95 %ДИ [22,1-27,6], линезолиду у 13 из 365 – 3,6%, 95 %ДИ [2,1-6,0], бедаквилину у 15 из 276 – 5,4%, 95 %ДИ [3,3-8,8].

**Выводы.** Результаты исследования материала от впервые выявленных больных из разных регионов России на лекарственную чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в микробиологической лаборатории международного уровня показали высокий уровень лекарственной устойчивости, превышающий таковой при его исследовании в региональных бактериологических лабораториях. Необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности использования изониазида в качестве единственного препарата для химиопрофилактики туберкулёза, а также о целесообразности назначения режимов лечения чувствительного туберкулёза без предварительного подтверждения чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* как минимум к изониазиду и рифампицину.

**Ключевые слова:** Туберкулёз, микобактерия туберкулёза, первичная лекарственная устойчивость, тестирование на жидких питательных средах, противотуберкулезные препараты

## **DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN 2016-2021 ACCORDING TO THE CENTER OF EXCELLENCE OF THE WHO SUPRANATIONAL REFERENCE LABORATORY NETWORK OF THE CENTRAL TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE**

*Rusakova L.I., Chernousova L.N., Izmailova T.V., Kucheryavaya D.A.*

*Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia*

**Introduction.** Information about the primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to various anti-tuberculosis drugs is important. They are of particular importance for phthisiologists, as they allow determining the optimal regimens for the prevention and treatment of tuberculosis.

**Aim.** To analyze the primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* on the basis of a sample study conducted at the Center of Excellence of the WHO Supranational Reference Laboratories Network at the Central Tuberculosis Research Institute in 2016-2021.

**Methods.** A cross-sectional study of 966 new cases of tuberculosis from 69 subjects of the Russian Federation examined at the Center of Excellence of the WHO Supranational Reference Laboratories Network of the Central Tuberculosis Research Institute. For primary drug sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* was analyzed material taken before the start of treatment by testing them on liquid nutrient media. Proportions of resistant mycobacteria calculated from the number tested for drug susceptibility, 95% confidence intervals (95% CI).

**Results.** Primary drug resistance: to isoniazid was detected in 585 of 966 - 60.9% at 95% CI [57.7-63.9]; to rifampicin in 443 out of 954 - 46.3%, 95% CI [43.2-49.6]; to ethionamide in 417 out of 966 - 44.2%, 95% CI [40.9-47.6]; to pyrazinamide in 318 out of 791 - 40.8%, 95% CI [37.4-44.3]; to levofloxacin in 246 of 858 - 29.1%, 95% CI [26.1-32.2], to ethambutol in 374 of 856, 43.7%, 95% CI [40.4-47.0], amikacin 202 of 859 had 23.5%, 95% CI [20.8-26.5], capreomycin in 213 of 860, 24.8%, 95% CI [22.0-27.8], moxifloxacin in 239 of 966 - 24.7%, 95% CI [22.1-27.6], linezolid in 13 of 365 - 3.6%, 95% CI [2.1-6.0], bedaquiline 15 out of 276 had 5.4%, 95% CI [3.3-8.8].

**Conclusions.** The results of the study of the material from newly identified patients from different regions of Russia for the drug sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* in an international microbiological laboratory suggest a high level of drug resistance exceeding that in its study in regional bacteriological laboratories. It is necessary to consider the expediency of using isoniazid as the only drug for chemoprophylaxis of tuberculosis, as well as the expediency of prescribing treatment regimens for sensitive tuberculosis without prior confirmation of susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to at least isoniazid and rifampicin.

**Key words:** Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, primary drug resistance, testing on liquid nutrient media, anti-tuberculosis drugs

**Актуальность.** Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) является актуальной проблемой во всём мире, что подтверждается мониторингом и анализом данных о ней как в глобальном докладе ВОЗ по

туберкулёзу, так и в докладах европейского регионального бюро ВОЗ, а также в национальных обзорах по туберкулёзу [1, 2, 3]. Однако при публикации данных о лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* следует учитывать, что большинство из них собираются в рамках рутинного статистического наблюдения. Информация, собираемая в рамках рутинного статистического наблюдения, с одной стороны, обладает преимуществом, поскольку отражает данные генеральной совокупности. С другой стороны, источником данной информации являются микробиологические лаборатории, которые определяют лекарственную чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* с неравномерным качеством. Проведение тестов лекарственной чувствительности для микобактерий туберкулёза – сложный, многокомпонентный процесс. В Российской Федерации, начиная с 2005 г., в рамках Федеральной системы внешней оценки качества «межлабораторные сличительные испытания Федеральной системы внешней оценки качества (МСИ ФСВОК) клинических лабораторных исследований, совместно с супранациональными лабораториями ВОЗ, проводится независимая оценка качества исследований лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* [4]. Так, по данным последнего системного обзора эпидемической ситуации по туберкулёзу и состояния оказания противотуберкулёзной помощи населению отмечалось, что в целом для критических концентраций совпадение правильных результатов лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* составило для рифампицина 95,3%, изониазида – 93,8%, канамицина – 93,6%, офлоксацина – 92,6%, капреомицина – 88,7%, этамбутола – 84,3%. При этом результаты, полученные в противотуберкулёзных медицинских организациях, были лучше, чем в медицинских организациях общей лечебной сети [5]. В 2019 г. С.А. Попов и соавт. [6] отмечали тенденцию как к сокращению числа участников ФСВОК, так и к снижению числа лабораторий, давших удовлетворительные результаты. Охват лабораторий системой МСИ ФСВОК в 2019 г. составил по культуральной диагностике 36%, по определению лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к ПТП первого ряда культуральными методами – 41,9%, к ПТП второго ряда – 44,2%. При этом только 70–71% лабораторий предоставили адекватные результаты лекарственной чувствительности (95% совпадение результатов).

По данным Ю.В. Михайловой и соавт., описывающими современное состояние проблемы, в 2021 г. в МСИ ФСВОК по программе «Выявление МБТ и определение их лекарственной чувствительности культуральными методами», приняло участие 100 лабораторий, из которых адекватную чувствительность к изониазиду показало 95 лабораторий – 95,0% [95%ДИ 88,8-97,9], а к рифампицину – 96 лабораторий – 96,0% [95%ДИ 90,2-98,4] [7].

В последнее время в практику были внедрены инновационные противотуберкулёзные препараты, в том числе – бедаквилин и линезолид, для которых имеются методики определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis*. Однако сведения о лекарственной чувствительности к ним при этом ограничены; практически имеется единственная публикация, основанная на дополнительно запрашиваемых в 2021 г. сведениях о результатах тестирования лекарственной чувствительности к ним в 2020 г. [8]; причём только для больных, имеющих одновременную лекарственную устойчивость к рифампицину и фторхинолону. Данные этого исследования также сложно считать достоверными, поскольку, во-первых, выводы сделаны на основании анализа единичных случаев, во-вторых – лишь небольшая часть лабораторий проводит тестирование на лекарственную чувствительность к бедаквилину и линезолиду (по данным Ю.В. Михайловой и соавт., тестирование МБТ на лекарственную чувствительность к бедаквилину в 2021 г. проводили в 33 лабораториях гражданского здравоохранения, а к линезолиду – в 58 лабораториях [7]).

Вместе с тем, сведения о первичной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к различным противотуберкулёзным препаратам важны, поскольку позволяют рассмотреть возможность применения тех или иных препаратов для профилактики и лечения туберкулёза, а также оценить результативность принимаемых мер по предотвращению роста доли лекарственно-резистентных штаммов.

В связи с этим актуальным является проведение анализа результатов тестирования впервые выявленных больных туберкулёзом, поступивших для обследования и лечения туберкулёза в Центре передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ в Центральном научно-исследовательском институте туберкулёза.

**Цель исследования.** Провести анализ первичной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* на основании выборочного исследования, проведённого в Центре передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ в Центральном научно-исследовательском институте туберкулёза в период 2016-2021 гг.

**Материалы и методы.** Дизайн: одномоментное (кросс-секционное) исследование 966 впервые выявленных больных туберкулёзом из 69 субъектов Российской Федерации, проведенное в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2016–2021 гг. Указанные пациенты не имели истории предыдущего лечения, благодаря чему лекарственную чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* у них можно в полной мере считать первичной. В предлагаемом исследовании мы анализировали результаты тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ),

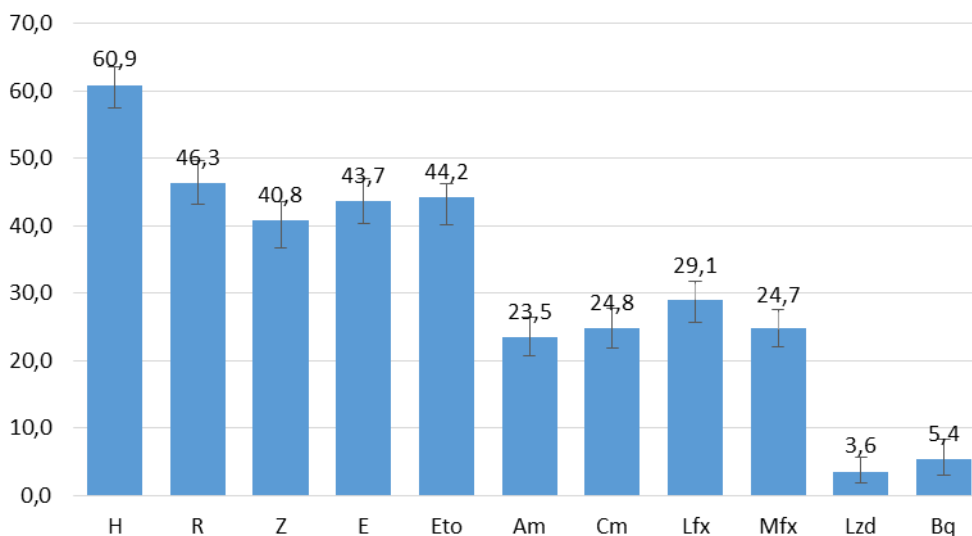
выполненных модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 в системе ВАСТЕС MGIT960. [9,10]. Фенотипический тест лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* в Центре определяли к 11 противотуберкулезным препаратам: рифампицин (R), изониазид (H), этамбутол (E), пиразинамид (Pz), этионамид (Eto), амикацин (Am), капреомицин (Cp), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx), линезолид (Lzd), бедаквилин (Bq).

В ходе статистической обработки материала рассчитывали экстенсивные показатели (процентное отношение числа пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью к числу пациентов, материал от которых был тестирован), определяли границы 95% доверительных интервалов (95%ДИ) для качественных признаков (метод Фишера); при сопоставлении с результатами других исследований и рутинного статистического наблюдения рассчитывали статистическую значимость различий.

**Результаты.** Первичная лекарственная устойчивость: к изониазиду была выявлена у 585 из 966 тестированных – 60,9% при 95%ДИ [57,7-63,9]; к рифампицину у 443 из 954 – 46,3%, 95%ДИ [43,2-49,6]; к этионамиду у 417 из 966 – 44,2%, 95%ДИ [40,9-47,6]; к пиразинамиду у 318 из 791 – 40,8%, 95%ДИ [37,4-44,3]; к левофлоксацину у 246 из 858 – 29,1%, 95%ДИ [26,1-32,2], этамбутолу у 374 из 856, 43,7%, 95%ДИ [40,4-47,0], амикацину у 202 из 859 – 23,5%, 95%ДИ [20,8-26,5], капреомицину у 213 из 860 – 24,8%, 95 %ДИ [22,0-27,8], моксифлоксацину у 239 из 966 – 24,7%, 95 %ДИ [22,1-27,6], линезолиду у 13 из 365 – 3,6%, 95 %ДИ [2,1-6,0], бедаквилину у 15 из 276 – 5,4%, 95 %ДИ [3,3-8,8] (рис. 1).

Наибольшая первичная лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* определялась к изониазиду. Лекарственная устойчивость к рифампицину, пиразинамиду, этамбутолу и этионамиду была приблизительно на одинаковом уровне. Различия между ПТП в этой группе также были статистически малозначимыми ( $p>0,05$ ), за исключением двух пограничных в этой группе препаратов – рифампицин и пиразинамид ( $p=0,02$ ). Первичная лекарственная устойчивость у остальных препаратов была более низкой, однако также заметной: от трети до четверти пациентов были изначально устойчивы к тому или иному препарату.

Единственными препаратами с низким уровнем лекарственной устойчивости были инновационные – бедаквилин и линезолид, которые не применяются для лечения впервые выявленных больных без устойчивости к рифампицину.



**Рисунок 1.** Первичная лекарственная устойчивость к препаратам с противотуберкулёзной активностью, суммарно за период 2016–2021 гг., %. Вертикальными отрезками показаны границы 95% ДИ.

**Обсуждение.** Проведен сопоставительный анализ результатов представленного исследования с результатами исследований, проведённых другими учеными. Исследование, проведённое в 2011 г. И. Даниловой и соавт. [11] на базе 9 регионов, лаборатории которых относятся к классу «А» (наивысший) по точности исследований и к классам «А» и «Б» по погрешности, включающее 1734 новых случаев туберкулёза, показало, что в указанных регионах медиана первичной лекарственной устойчивости к изониазиду составила 32,5%, рифампицину – 15,9%, этамбутолу – 14,4%; это значительно ниже значений, полученных в лаборатории ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», и позволяет предположить существенный рост лекарственной устойчивости за указанный период (что также согласуется с данными регулярного статистического наблюдения) [3]. По сравнению с подвергнутыми вторичной обработке результатами исследования В.С. Бурыхина и соавт., базирующегося на данных генеральной совокупности [12] и проведённого сравнительно недавно (2020 и 2021 гг; т.е. в годы проведения нашего исследования), устойчивость к рифампицину, определённая статистическим методом, в нашем исследовании была статистически значимо выше (хотя и близка): 46,3%, 95% ДИ [43,2-49,6] в нашем исследовании и 35,4%, 95% ДИ [34,8-36,0] по данным В.С. Бурыхина и соавт. ;  $p < 0,0001$ . Аналогичная ситуация отмечалась и в отношении изониазида (60,9%, 95% ДИ [57,7-63,9] и 45,6%, 95% ДИ [44,9-46,2];  $p < 0,0001$ ), а также этамбутола (43,7%, 95% ДИ [40,4-47,0] и 24,3%,

95% ДИ [23,7-24,8];  $p < 0,0001$ ). На наш взгляд, это обусловлено различиями применяемых методик микробиологической диагностики и качества исследований, что позволяет предполагать более высокую долю лекарственно-устойчивых *Mycobacterium tuberculosis*, полученную в нашем исследовании, по сравнению с генеральной совокупностью, результаты которой базируются на данных, полученных в лабораториях с неравномерным их качеством. При сопоставлении наших данных с результатами исследования М.Н. Головановой и соавт. [13] (данные пересчитаны; взяты только значения за 2016 и 2017 гг.), полученных в лаборатории с удовлетворительными результатами качества по изониазиду и рифампицину, в исследовании М.Н. Головановой и соавт. отмечаются даже более высокие значения лекарственной устойчивости к изониазиду (284 из 365; 77,8%, 95% ДИ [73,4-81,9];  $p < 0,0001$ ) и рифампицину (195 из 278; 70,1%, 95% ДИ [64,6-75,4];  $p < 0,0001$ ) при меньшей доле лекарственно-устойчивых культур к этамбутолу 70 из 278; 25,2%, 95% ДИ [20,4-30,4];  $p < 0,0001$ ), этионамиду (39 из 278; 14,0%, 95% ДИ [10,2-18,4];  $p < 0,0001$ ), капреомицину (29 из 278; 10,4%, 95% ДИ [7,1-14,3];  $p < 0,0001$ ), циклосерину (5 из 278; 1,8%, 95% ДИ [0,6-3,7], а также при сопоставимой лекарственной устойчивости к канамицину/амикацину (49 из 234; 20,9%, 95% ДИ [16,0-26,4]).

С одной стороны, представленная нами выборка может быть «смещённой» вследствие того, что для диагностики часто поступали наиболее сложные пациенты. С другой стороны, на базе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» решением ВОЗ и Глобальной программой по туберкулёзу ВОЗ в 2015 г. утверждён Центр передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ (далее - Центр), который участвует в международном контроле качества, выполняет тесты для определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к полному спектру противотуберкулёзных препаратов, благодаря чему результаты тестирования лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* можно считать достоверными.

Полученные нами репрезентативные выборочные данные позволяют сделать несколько выводов, которые не только согласуются, но и акцентируют мнения других авторов. Ещё в 2008 г., Стерликов С.А. и соавт. поднимали вопрос о неэффективности химиопрофилактики с использованием традиционных схем [14]. А.Э. Эргешов и соавт. [15] отмечали, что при уровне первичной множественной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* - 32,8%, необходимо пересмотреть схемы химиопрофилактики латентной туберкулёзной инфекции. Результаты ранее проведенных научных исследований и нашего исследования, при котором был выявлен критически высокий уровень первичной лекарственной устойчивости к

изониазиду (60,9%), позволяют сделать вывод о том, что включение изониазида в схемы химиопрофилактики туберкулёза в качестве единственного препарата не целесообразно.

Существенную проблему представляет высокая доля неудач лечения в Российской Федерации, которая в 2021 г. составила для впервые выявленных больных и больных рецидивом 12,0%. Это самый высокий показатель в Европейском регионе ВОЗ (в целом по Европейскому региону ВОЗ он составляет 6,1%) [2], что, по нашему мнению, в значительной мере может быть связано с выявлением лекарственно-устойчивого туберкулёза в ходе ранее начатой неадекватной схемы лечения. Таким образом, необходимо поднять вопрос о нецелесообразности назначения режимов лечения чувствительного туберкулёза без предварительного подтверждения чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* как минимум к изониазиду и рифампицину.

### **Выводы**

1. Результаты исследования диагностического материала от впервые выявленных больных из разных регионов России на лекарственную чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в микробиологической лаборатории международного уровня показали высокий уровень лекарственной устойчивости, превышающий таковой при его исследовании в региональных бактериологических лабораториях.

2. В перечне препаратов с наиболее высокой лекарственной устойчивостью лидирует изониазид, в связи с чем возникают вопросы: целесообразно ли при такой высокой лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* назначать изониазид в качестве единственного препарата для химиопрофилактики туберкулёза и при лечении чувствительного туберкулёза без предварительного подтверждения чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* как минимум к изониазиду и рифампицину.

### **Список литературы**

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022:51
2. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023 2021 data. Copenhagen: World Health Organization and the European Centre for Disease Prevention and Control; 2023:145. DOI: 10.2900/637206
3. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Галкин В.Б., Сон И.М., Тестов В.В., Попов С.А., Бурыхин В.С., Пономарёв С.Б., Русакова Л.И., Мезенцева Н.И., Кучерявая Д.А., Обухова О.В., Дергачёв А.В., Саенко С.С. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной



работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. Москва, 2022: РИО ЦНИИОИЗ; 2020:92

4. Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н. Тесты лекарственной чувствительности микобактерий. Вестник ЦНИИТ. 2021;(2):81–93. DOI: 10.7868/S2587667821020084

5. Малахов В.Н., Мезенцева Н.И., Заикин Е.В., Белиловский Е.М. Качество выявления МБТ и определения их чувствительности к противотуберкулёзным препаратам в лабораториях Российской Федерации в 2014 году. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. Москва; 2015:253–267

6. Попов С.А., Мезенцева Н.И., Пономарёв С.Б. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. Москва, 2022: РИО ЦНИИОИЗ; 2020:14–19

7. Михайлова Ю.В., Мезенцева Н.И., Стерликов С.А., Михайлов А.Ю., Панкова Я.Ю. Мониторинг и оценка микробиологической диагностики туберкулёза: ресурсы и деятельность микробиологических лабораторий. Социальные аспекты здоровья населения. 2023;69(2). DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-2-11

8. Стерликов С.А., Васильева И.А., Михайлова Ю.В., Кудрина В.Г., Тестов В.В. Новое определение и эпидемиология туберкулёза с широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза в 2020 году. Туберкулез и болезни лёгких. 2023;101(2):14-19. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19

9. Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I., Ibraim E., Caminero J.A., De Vries G., D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., Menegale O., Kliiman K., Aksamit T., Cirillo D.M., Danilovits M., Dara M., Dheda K., Dinh-Xuan A.T., Kluge H., Lange C., Leimane V., Loddenkemper R., Nicod L.P., Raviglione M.C., Spanevello A., Thomsen V., Villar M., Wanlin M., Wedzicha J.A., Zumla A., Blasi F., Huitric E., Sandgren A., Manissero D. European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur Respir J.* 2012; 39: 807–819 DOI: 10.1183/09031936.00203811

10. Rusch-Gerdes S., Pfyffer G.E., Casal M. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol* 2006;44 (3):688-692. DOI: 10.1128/JCM.44.3.688-692.2006

11. Danilova I., Belilovsky E., Sterlikov S., Bogorodskaya E., Popov S., Pashkevich D. First-line drug resistance pattern of *M. tuberculosis*: monitoring and evaluation on regional level, *The Int. J. of Tuberc. Lung Dis.*, suppl., Vol 15 Number, 11 2011, Abstract Book, 42st World Conf. on Lung Health of the Union), Lille, France 26-30 October, S 366

12. Бурыхин В.С., Тестов В.В., Стерликов С.А. Возрастные и гендерные особенности первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;100(3):271–286. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-271-286

13. Голованова М.Н., Челнокова О.Г., Беликова Е.В., Ефремов И.А. Результаты мониторинга лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза на территории Ярославской области в 2011 – 2017 гг. с использованием IT-технологий. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(6)

URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28233> (Дата обращения: 17.08.2023).

14. Стерликов С.А., Аксёнова В.А., Богородская Е.М., Пучков К.Г. Эффективна ли химиопрофилактика и превентивная терапия латентной туберкулёзной инфекции в России? Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. 2008;(2): <http://vestnik.mednet.ru/content/view/68/30/> (Дата обращения: 17.08.2023)

15. Эргешов А., Русакова Л., Стерликов С. Динамика эпидемической ситуации по туберкулёзу в Российской Федерации. *Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина*. 2021;69(1): 12–15

### References

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022:51
2. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023 2021 data. Copenhagen: World Health Organization and the European Centre for Disease Prevention and Control; 2023:145. DOI: 10.2900/637206
3. Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Galkin V.B., Son I.M., Testov V.V., Popov S.A., Buryhin V.S., Ponomarjov S.B., Rusakova L.I., Mezenceva N.I., Kucherjavaja D.A., Obuhova O.V., Dergachjov A.V., Saenko S.S. Otrasleyve i jekonomicheskie pokazateli protivotuberkuljoznoj raboty v 2018–2019 gg. Analiticheskij obzor osnovnyh pokazatelej i statisticheskie materialy [Industry and economic indicators of TB work in 2018–2019 Analytical review of key indicators and statistical materials]. Moscow, 2022: RIO CNPIOIZ; 2020:92 (In Russian)
4. Sevast'janova Je.V., Larionova E.E., Andreevskaja S.N., Smirnova T.G., Chernousova L.N. Testy lekarstvennoj chuvstvitel'nosti mikobakterij [Mycobacteria drug susceptibility tests]. *Vestnik*

CNIIT [Bulletin of the Central Research Institute]. 2021;(2):81–93. DOI: 10.7868/S2587667821020084 (In Russian)

5. Malahov V.N., Mezenceva N.I., Zaikin E.V., Belilovskij E.M. Kachestvo vyjavlenija MBT i opredelenija ih chuvstvitel'nosti k protivotuberkuljoznym preparatam v laboratorijah Rossijskoj Federacii v 2014 godu [The quality of detecting MBT and determining its sensitivity to anti-tuberculosis drugs in the laboratories of the Russian Federation in 2014]. Tuberkulez v Rossijskoj Federacii, 2012/2013/2014 gg. Analiticheskij obzor statisticheskikh pokazatelej, ispol'zuemyh v Rossijskoj Federacii i v mire [Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014 Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world.]. Moscow; 2015:253–267 (In Russian)

6. Popov S.A., Mezenceva N.I., Ponomarjov S.B. Lekarstvennaja ustojchivost' mikobakterij tuberkuljoza k protivotuberkuljoznym preparatam [Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis to anti-tuberculosis drugs]. Otrasevye i jekonomicheskie pokazateli protivotuberkuljoznoj raboty v 2018–2019 gg. Analiticheskij obzor osnovnyh pokazatelej i statisticheskie materialy [Industry and economic indicators of TB work in 2018–2019 Analytical review of key indicators and statistical materials]. Moscow; 2022: RIO CNIIOIZ; 2020:14–19 (In Russian)

7. Mihajlova Ju.V., Mezenceva N.I., Sterlikov S.A., Mihajlov A.Ju., Pankova Ja.Ju. Monitoring i ocenka mikrobiologicheskoy diagnostiki tuberkuljoza: resursy i dejatel'nost' mikrobiologicheskikh laboratorij [Monitoring and evaluation of microbiological diagnosis of tuberculosis: resources and activities of microbiological laboratories.]. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [Social aspects of public health.]. 2023;69(2). DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-2-11 (In Russian).

8. Sterlikov S.A., Vasil'eva I.A., Mihajlova Ju.V., Kudrina V.G., Testov V.V. Novoe opredelenie i jepidemiologija tuberkuljoza s shirokoj lekarstvennoj ustojchivosti mikobakterij tuberkuljoza v 2020 godu [New definition and epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis in Mycobacterium tuberculosis in 2020]. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2023;101(2):14-19. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19 (In Russian)

9. Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I., Ibraim E., Caminero J.A., De Vries G., D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., Menegale O., Kliiman K., Aksamit T., Cirillo D.M., Danilovits M., Dara M., Dheda K., Dinh-Xuan A.T., Kluge H., Lange C., Leimane V., Loddenkemper R., Nicod L.P., Raviglione M.C., Spanevello A., Thomsen V., Villar M., Wanlin M., Wedzicha J.A., Zumla A., Blasi F., Huitric E., Sandgren A., Manissero D. European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur Respir J.* 2012; 39: 807–819 DOI: 10.1183/09031936.00203811

10. Rusch-Gerdes S., Pfyffer G.E., Casal M. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol* 2006;44 (3):688-692. DOI: 10.1128/JCM.44.3.688-692.2006
11. Danilova I., Belilovsky E., Sterlikov S., Bogorodskaya E., Popov S., Pashkevich D. First-line drug resistance pattern of M. tuberculosis: monitoring and evaluation on regional level, *The Int. J. of Tuberc. Lung Dis., suppl., Vol 15 Number,11 2011, Abstract Book, 42st World Conf.on Lung Health of the Union), Lille, France 26-30 October, S 366*
12. Buryhin V.S., Testov V.V., Sterlikov S.A. Vozrastnye i gendernye osobennosti pervichnoj lekarstvennoj ustojchivosti mikobakterij tuberkuljoza [Age and gender characteristics of primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis.]. *Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki [Current problems of public health and medical statistics.].* 2022;100(3):271–286. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-271-286 (In Russian)
13. Golovanova M.N., Chelnokova O.G., Belikova E.V., Efremov I.A. Rezul'taty monitoringa lekarstvennoj ustojchivosti mikobakterij tuberkuljoza na territorii Jaroslavskoj oblasti v 2011 – 2017 gg. s ispol'zovaniem IT-tehnologij [The results of monitoring drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in the Yaroslavl region in 2011-2017 using IT technologies.]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija [Modern problems of science and education.].* 2018;(6) (In Russian)
14. Sterlikov S.A., Aksjonova V.A., Bogorodskaja E.M., Puchkov K.G. Jeffektivna li himioprolifaktika i preventivnaja terapija latentnoj tuberkuljoznoj infekcii v Rossii? [Are chemoprophylaxis and preventive therapy of latent tuberculosis infection effective in Russia?]. *Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [Social aspects of public health.].* 2008;(2): <http://vestnik.mednet.ru/content/view/68/30/> (Cited: 17.08.202323) (In Russian)
15. Jergeshov A., Rusakova L., Sterlikov S. Dinamika jepidemicheskoy situacii po tuberkuljozu v Rossijskoj Federacii [Dynamics of the epidemiological situation of tuberculosis in the Russian Federation]. *Vestnik Akademii Nauk Moldovy. Medicina [Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medicine.].* 2021;69(1): 12–15 (In Russian)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Сведения об авторах

**Русакова Лариса Ивановна** – доктор медицинских наук, заведующий научно-организационным отделом, главный научный сотрудник ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2, E-mail: [larisa.rusakova@mail.ru](mailto:larisa.rusakova@mail.ru), ORCID 0000-0003-4622-9487, SPIN: 7807-6468

**Черноусова Лариса Николаевна** – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 107564 г. Москва, Яузская аллея, д.2, E-mail: [lchernousova@mail.ru](mailto:lchernousova@mail.ru), ORCID: 0000-0001-6288-7549, SPIN: 2267-8867

**Измайлова Тамара Викторовна** – научный сотрудник научно-организационного отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2, E-mail: [cniitramn@yandex.ru](mailto:cniitramn@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-4197-355X, SPIN: 9180-7644

**Кучерявая Дарья Александровна** – научный сотрудник научно-организационного отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2, E-mail: [koekoedaria@gmail.com](mailto:koekoedaria@gmail.com), ORCID: 0000-0002-5771-3701, SPIN: 5991-0098

### About the authors

**Rusakova Larisa Ivanovna** – Grand PhD in Medical Sciences, Head of the Scientific and Organizational Department, Chief Researcher of Central Research Institute of Tuberculosis. 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, E-mail: [larisa.rusakova@mail.ru](mailto:larisa.rusakova@mail.ru), ORCID: 0000-0003-4622-9487, SPIN: 7807-6468

**Chernousova Larisa Nikolaevna** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher of the Microbiology Department of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis". 107564, Moscow, Yauzskaya alley, d.2, E-mail: [lchernousova@mail.ru](mailto:lchernousova@mail.ru), ORCID: 0000-0001-6288-7549, SPIN: 2267-8867

**Izmailova Tamara Viktorovna** – Researcher of the Scientific and Organizational Department in Central Research Institute of Tuberculosis. 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, E-mail: [cniitramn@yandex.ru](mailto:cniitramn@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-4197-355X, SPIN: 9180-7644

**Kucheryavaya Darya Alexandrovna** – Researcher of the Scientific and Organizational Department in Central Research Institute of Tuberculosis. 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, E-mail: [koekoedaria@gmail.com](mailto:koekoedaria@gmail.com), ORCID: 0000-0002-5771-3701, SPIN: 5991-00984

Статья получена: 25.08.2023 г.

Принята к публикации: 25.12.2023 г.