

УДК 616-002.5

DOI 10.24412/2312-2935-2024-2-34-43

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ У БОЛЬНЫХ ТБ/ВИЧ

Е.В. Савинцева¹, Д.В. Страинов¹, О.Н. Страинова¹, А.М. Битнева²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Ижевск

²Республиканская клиническая туберкулезная больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г.Ижевск

Введение. Тяжесть современной эпидемической ситуации усугубляется постоянным увеличением в популяции доли лиц с ВИЧ-инфекцией. Бактериологическая характеристика возбудителя, выделенного от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, подтверждает высокую вероятность неблагоприятного прогноза: чувствительность к противотуберкулезным препаратам выявлена лишь у 17,9% больных, тогда как у 82,1% пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом в спектре устойчивости доминировали наиболее тяжелые варианты в виде широкой лекарственной устойчивости (41%), множественной лекарственной устойчивости (47%), тогда как на долю моно- и полирезистентности приходилось 3% и 9% соответственно.

Цель. Сопоставить результаты тестирования чувствительности/устойчивости к рифампицину и другим противотуберкулезным препаратам молекулярно-генетическими методами и фенотипическими тестами изолятов МБТ выделенных из клинического материала больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. В статье изложены результаты анализа историй болезни с диагнозом «Туберкулёз лёгких». Проведено ретроспективное исследование 176 историй стационарных больных с диагнозом «Туберкулёз лёгких» с сопутствующей ВИЧ-инфекцией - пациентов фтизиатрического отделения БУЗ УР «РКТБ МЗ УР» за период января по декабрь 2023 г, которым проводили тестирование мокроты на микробактерии туберкулеза (МБТ) методом выделения культур МБТ на плотных (Левенштейна-Йенсена) и жидких питательных средах (ВАСТЕС MGIT 960). Дополнительно мокрота тестировалась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ).

Результаты. При сопоставлении результатов тестирования чувствительности/устойчивости к рифампицину и другим противотуберкулезным препаратам молекулярно-генетическими методами и фенотипическими тестами изолятов МБТ выделенных из клинического материала больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в выборочных совокупностях было выявлено, что все три метода совпали лишь у 20 человек из 176 исследуемых - 11,36±2,4%, а у больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией, в том числе больных с ШЛУ, выделяющих устойчивые МБТ к рифампицину и изониазиду, к фторхинолонам, а также бедаквилину или линезолиду по результатам ПЦР, ППС – нет за зарегистрированных случаев, по результатам Вастес - 97 случаев (55,11±7,40%), что, в свою очередь, подтверждает высокую чувствительность метода оценки устойчивости Вастес MGIT 960.

Заключение. На основе выборочной совокупности и ее исследования выявлено: совпадения результатов анализов между ВАСТЕС, классическим методом, ПЦР - метод - 11,36±2,4%. В свою очередь, это доказывает то, что ни один из методов современной диагностики

определения ЛЧ МБТ не является «золотым стандартом». По результатам ретроспективного анализа наиболее чувствительным методом оценки устойчивости МБТ явился метод Bactec MGIT 960.

Ключевые слова: туберкулез легких, ВИЧ-инфекция, МБТ, автоматизированная система BACTEC™MGIT™960, ПЦР - метод, культуральный метод

COMPARISON OF ETIOLOGICAL DIAGNOSTIC METHODS IN TB/HIV PATIENTS

Savintseva E.V.¹, Strashnov D.V.¹, Strashnova O.N.¹, Bitneva A.M.²

¹*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia*

²*Republican Clinical Tuberculosis Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia*

Introduction. The severity of the current epidemic situation is aggravated by the constant increase in the proportion of people with HIV infection in the population. The bacteriological characteristics of the pathogen isolated from patients with HIV-associated tuberculosis confirm the high probability of an unfavorable prognosis: sensitivity to anti-tuberculosis drugs was detected only in 17.9% of patients, whereas in 82.1% of patients with drug-resistant tuberculosis, the most severe variants in the form of broad drug resistance (41%), multidrug resistance (47%), whereas mono- and polyresistance accounted for 3% and 9%, respectively.

Aim. To compare the results of testing sensitivity/resistance to rifampicin and other anti-tuberculosis drugs using molecular genetic methods and phenotypic tests of MBT isolates isolated from clinical material of tuberculosis patients with HIV infection.

Materials and methods. The article presents the results of the analysis of medical records with a diagnosis of pulmonary tuberculosis. A retrospective study was conducted of 176 histories of inpatient patients diagnosed with pulmonary tuberculosis with concomitant HIV infection - patients of the phthisiological department of the BUZ UR "RCTB MH UR" for the period January to December 2023, who underwent sputum testing for tuberculosis microbacteria (MBT) by isolating MBT cultures on dense (Levenstein-Jensen) and liquid nutrient media (VASTES MGIT 960). Additionally, sputum was tested by real-time polymerase chain reaction (PCR RV).

Results. When comparing the results of testing sensitivity/resistance to rifampicin and other anti-tuberculosis drugs by molecular genetic methods and phenotypic tests of MBT isolates isolated from clinical material of tuberculosis patients with HIV infection in sample populations, it was revealed that all three methods coincided only in 20 people out of 176 studied - $11.36 \pm 2.4\%$, and in tuberculosis patients with HIV infection, including patients with XDR who secrete resistant MBT to rifampicin and isoniazid, to fluoroquinolones, as well as bedaquiline or linezolid according to PCR results, there are no PPP for registered cases, according to Bactec results - 97 cases ($55.11 \pm 7.40\%$), which, in turn, confirms the high the sensitivity of the Bactec MGIT 960 stability assessment method.

Conclusion. Based on the sample and its study, it was revealed: the coincidence of the analysis results between BACTEC, the classical method, and the PCR method was $11.36 \pm 2.4\%$. In turn, this proves that none of the methods of modern diagnostics for determining LF MBT is the "gold standard". According to the results of a retrospective analysis, the most sensitive method for assessing the stability of MBT was the Bactec MGIT 960 method.

Key words: pulmonary tuberculosis, HIV infection, MBT, automated system BACTEC™MGIT™960, PCR-method, classical method

Введение. Тяжесть нынешней эпидемии усугубляется постоянно растущей долей ВИЧ-инфицированных среди населения. Бактериологические характеристики возбудителей, выделенных от пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, подтвердили высокую вероятность неблагоприятного прогноза. Чувствительность к противотуберкулезным препаратам была выявлена только у 17,9 % пациентов, тогда как у 82,1 % больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью в спектре резистентности преобладали наиболее тяжелые варианты в виде широкой (41 %) и множественной (47 %) лекарственной устойчивости, а моно- и полирезистентная устойчивость встречались у 3 и 9 % соответственно [1,6]. Для эффективного контроля заболевания необходимо совместное участие медицинских работников, пациентов, общественных организаций и государственных структур. Полное соблюдение режима лечения туберкулеза имеет решающее значение для успешного исхода лечения. Однако низкая приверженность пациентов к лечению является серьезной проблемой, которая снижает эффективность терапии и способствует развитию лекарственно-устойчивого туберкулеза [5,8,9]. Поэтому туберкулез – это серьезная проблема общественного здравоохранения во многих стран мира [4]. Для эффективного совместного участия медицинских работников, пациентов, общественных организаций и государственных структур [2].

Туберкулез легких (ТБЛ) остается глобальной проблемой здравоохранения, и его лабораторная диагностика имеет решающее значение для контроля распространения заболевания. Традиционно для диагностики ТБЛ использовались микробиологические методы, такие как микроскопия и посев мокроты. Однако эти методы часто оказываются недостаточно чувствительными и специфичными, что приводит к задержкам в диагностике и лечении. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является молекулярным методом, который позволяет обнаружить наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) в исследуемом материале, путем многократного копирования специфических участков ДНК МБТ. ПЦР обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что делает его ценным инструментом для диагностики ТБЛ. Метод ПЦР может быть использован для исследования различных клинических образцов, включая мокроту, мокроту со слизью, бронхоальвеолярный лаваж, плевральный выпот, ткани и другие. Это позволяет повысить вероятность обнаружения МБТ даже в тех случаях, когда они присутствуют в небольших количествах. В настоящее время ПЦР широко используется в лабораторной диагностике ТБЛ. По сравнению с традиционными микробиологическими методами, ПЦР обладает рядом преимуществ. Во-первых, ПЦР позволяет получить результаты в течение нескольких часов, что значительно сокращает время диагностики. Во-вторых, ПЦР является более чувствительным методом и может обнаруживать МБТ даже в тех случаях, когда они присутствуют в небольших

количествах. В-третьих, ПЦР является более специфичным методом и позволяет отличить МБТ от других микобактерий, которые могут встречаться в клинических образцах.

Однако, ПЦР имеет и некоторые недостатки. Во-первых, ПЦР является более дорогим методом, чем традиционные микробиологические методы. Во-вторых, ПЦР требует специального оборудования и квалифицированного персонала. В-третьих, ПЦР может быть подвержена контаминации, что может привести к ложноположительным результатам. В целом, ПЦР является ценным инструментом для диагностики ТБЛ и обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными микробиологическими методами. Однако, для успешного использования ПЦР в лабораторной диагностике ТБЛ необходимо соблюдать строгие стандарты качества и обеспечить квалифицированный персонал.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), устойчивость МБТ к рифампицину традиционно определяли, как тест-системами, основанными на полимеразной цепной реакции (ПЦР) (Cepheid Xpert MTB/RIF, Hain GenoType MTBDRplus), так и фенотипическим методом, с использованием технологии Bactec MGIT. Однако в 2018 г. в качестве референсного метода тестирования лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину было предложено секвенирование всего гена *rpoB* (а не только RRDR-региона), а также отмечено, что технология Bactec MGIT может давать ненадежные данные для некоторых изолятов [10,11,12]. В России, согласно федеральным клиническим рекомендациям, помимо тестов, рекомендованных ВОЗ, для определения устойчивости к рифампицину широко используют метод абсолютных концентраций, а также молекулярно-генетические тесты – ТБ-ТЕСТ «БИОЧИП-ИМБ» (гибридизационная технология) и Амплитуб-МЛУ-РВ «НПК Синтол» (ПЦР в режиме реального времени).

Таким образом, наличие различных технологий определения чувствительности/устойчивости МБТ к рифампицину и существующие расхождения результатов, полученных с использованием этих технологий, оставляют актуальным вопрос о клинической интерпретации результатов необходимых для своевременной диагностики, что позволяет выбрать верную химиотерапию [3], особенно для сложных пациентов с коморбидной патологией ТБЛ и ВИЧ-инфекция.

Цель исследования: сопоставить результаты тестирования чувствительности/устойчивости к рифампицину и другим противотуберкулезным препаратам молекулярно-генетическими методами и фенотипическими тестами изолятов МБТ выделенных из клинического материала больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проанализированы случаи 176 пациентов с диагнозом «Туберкулез» с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, которым проводили тестирование мокроты на микробактерии туберкулеза (МБТ) методом выделения культур МБТ на плотных (Левенштейна-

Йенсена) и жидких питательных средах (ВАСТЕС MGIT 960). Дополнительно мокрота тестировалась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ).

Исследования проводились у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом.

Результаты и их обсуждение. Метод посева, также известный как культуральный метод, представляет собой эффективный способ выявления микобактерий в патологическом материале. Он позволяет обнаружить наличие множества жизнеспособных особей возбудителя в образцах. Главным преимуществом этого метода является возможность получить культуру микроорганизма, которая впоследствии может быть подробно изучена и идентифицирована с точки зрения лекарственной чувствительности, вирулентности и других биологических свойств.

Существуют реальные возможности для повышения результативности классического микробиологического исследования путем улучшения методов подготовки образцов, применения новых красителей, модификации систем культивирования и регистрации роста микобактерий. Примером такого улучшенного метода является использование автоматизированных систем, например, ВАСТЕС MGIT 960, которые значительно ускоряют размножение туберкулезных микобактерий в жидких питательных средах по сравнению с плотными средами.

Однако, идентификация изолятов из жидких сред является значительно более сложной задачей. Кроме того, использование стандартной среды (как правило, Middlebrook-7H12) в таких системах имеет свои ограничения, так как не все штаммы туберкулезных микобактерий могут успешно расти на ней.

Недостатками данного подхода являются следующие факторы:

1. Медленная скорость размножения микобактерий (результаты негативного ответа на плотных питательных средах можно получить только через 60 дней, а при использовании системы ВАСТЕС MGIT 960 - через 42 дня).
2. Для проведения посева требуются дорогостоящие питательные среды.
3. Обработка патологического материала представляет сложность.
4. Для проведения данного метода требуется лаборатория третьего уровня.

Вышеуказанные факторы не позволяют считать бактериологический метод идеальным.

Один из способов обнаружения возбудителей туберкулеза (МБТ) - это использование прямых методов, которые позволяют выявить специфические фрагменты ДНК возбудителя в исследуемом образце. Наиболее широко распространенным молекулярно-биологическим методом для этой цели является полимеразная цепная реакция (ПЦР), основанная на

увеличении числа копий специфической ДНК-последовательности (направленной амплификации ДНК). Этот метод особенно полезен для туберкулеза, так как он эффективен в отношении возбудителей с высокой изменчивостью антигенов (включая L-формы), их обнаружение требует длительного культивирования или сложных питательных сред, а также для обнаружения внутриклеточных паразитов и персистирующих микроорганизмов. Кроме того, методы ПЦР-диагностики обладают перспективами при межвидовой и штаммовой идентификации микобактерий для различия туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий (возбудителей микобактериозов), а также для быстрой оценки лекарственной устойчивости микобактерий.

Существуют недостатки данного подхода, включающие:

1. Не возможность оценить жизнеспособность обнаруженных микобактерий.
2. Необходимость наличия высококвалифицированных специалистов и хорошо оборудованных лабораторий, соответствующих требованиям генной инженерии, а также непрерывной поставки высококачественных и дорогостоящих расходных материалов.
3. Большое количество ложноположительных результатов, вызванных как техническими ошибками, так и особенностями самого метода. [7].

Изучая представленный материал, исследования осуществлялись при анализе одних и тех же образцов мокроты, которые после лизиса и получения осадков были поделены для проведения культурального исследования и молекулярно-генетического ПЦР-анализа, с целью определения лекарственной чувствительности клеток МБТ.

При сопоставлении результатов тестирования чувствительности/устойчивости к рифампицину и другим противотуберкулезным препаратам молекулярно-генетическими методами и фенотипическими тестами изолятов МБТ выделенных из клинического материала больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в выборочных совокупностях было выявлено:

– все три метода совпали у 20 человек из 176 исследуемых - $11,36 \pm 2,4\%$ - (ПЦР «+», ВАСТЕС «+», посев «+» или ПЦР «-», ВАСТЕС «-», посев «-»);

– два метода совпали:

1. ПЦР «+», посев «+» - 2 человека ($1,14 \pm 0,8\%$),
2. ПЦР «+», ВАСТЕС «+» - 53 человека ($30,11 \pm 3,5\%$),
3. Посев «+», ВАСТЕС «+» - 16 человек ($9,09 \pm 2,2\%$);

– один метод положительный:

1. ПЦР «+» - 21 человек ($11,93 \pm 2,4\%$),
2. Посев «+» - 0 человек,

3. ВАСТЕС «+» - 64 человека (36,36±3,6%).

Исследование показало, что среди 176 больных туберкулезом, у 1 случая (0,57±1,12%) была выявлена устойчивость к изониазиду по результатам ПЦР. В то же время, среди пациентов, которые выделяют туберкулезные бактерии, устойчивые к рифампицину и изониазиду, было выявлено 82 случая (46,59±7,42%) по результатам ПЦР, 12 случаев (6,82±3,75%) по результатам Vastec-метода и 9 случаев (5,11±3,28%) по результатам ППС. Также были обнаружены случаи устойчивости к фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) у 17 пациентов (9,66±4,40%) по результатам ППС и у 35 пациентов (19,89±5,94%) по результатам Vastec-метода. Отмечается, что из 176 образцов, число с ШЛУ 97 случаев (55,11±7,40%) были отрицательными на устойчивость к рифампицину по результатам ПЦР и ППС, но положительными по результатам Vastec-метода.

Выводы. Исходя из проведенного исследования, можно сделать следующие выводы. Сравнение результатов различных методов определения лекарственной чувствительности МБТ в выборочной совокупности показало, что процент совпадения результатов анализов между методами ВАСТЕС, классическим методом и ПЦР-методом составляет 11,36±2,4%. Это говорит о том, что ни один из этих методов не является абсолютно надежным и точным "золотым стандартом".

Однако, при ретроспективном анализе было выявлено, что метод Vastec MGIT 960 является наиболее чувствительным при оценке устойчивости МБТ. Этот метод позволяет более точно и надежно определить чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Также были проведены сравнительные исследования анализа мокроты, полученной от 176 пациентов с длительно лечившимся туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Исследование показало, что по результатам ПЦР и ППС не было обнаружено устойчивых МБТ к рифампицину и изониазиду, к фторхинолонам, а также бедаквилину или линезолиду. Однако, при использовании метода Vastec было зарегистрировано 97 случаев (55,11±7,40%) устойчивости МБТ.

Такие результаты подчеркивают важность проведения более точных и надежных методов определения лекарственной чувствительности МБТ для правильного и эффективного назначения химиотерапии пациентам с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Это поможет предотвратить распространение устойчивых форм туберкулеза и обеспечить оптимальное лечение для каждого пациента.

Список литературы

1. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Обухова О.В., Пономарев С.Б., Кудлай Д.А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. статистические материалы. М.: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2022. – 64 с.
2. Зими́на ВН, Дягтярева СЮ, Белобородова ЕН, Соловьева АВ. Калабухова ЕИ, Винокурова ОО, Аганин МА. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. 2020. 121 с.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1
4. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (12): 7–19. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19
5. Филиппов АВ, Мельникова ИН, Косенков СА, Кубракова ЕП, Титомер АИ, Казаков АИ. Оценка приверженности больных туберкулезом к лечению: опыт применения градуированной шкалы на стационарном этапе. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2019; 1:42-49
6. Хазова Е.Ю., Иванова Н.А. Сложности диагностики и лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150) 2014; 4(5): 813
7. Rigouts L, Gumusboga M, de Rijk WB, Nduwamahoro E, Uwizeye C, de Jong B, et al. Rifampin Resistance Missed in Automated Liquid Culture System for Mycobacterium Tuberculosis Isolates with Specific rpoB Mutations. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2013 Aug;51(8):2641–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.02741-12>
8. Trauer J.M. TB, you're a long time cured. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900104. DOI: 10.1183/13993003.00104-2019.
9. WHO Global TB Programme. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. 2022;10. Accessed March 29, 2023. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/implementing-the-end-tb-strategy-theessentials_-2022-update.pdf
10. World Health Organization, Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. – 2018
11. World Health Organization, Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. – 2021

12. World Health Organization, Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). – 2021. 4, 38-44

References

1. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhaylova Yu.V., Obukhova O.V., Ponomarev S.B., Kudlay D.A. Otrasleyve i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkulyoznoy raboty v 2019-2020 gg. Statisticheskiye materialy. [Sectoral and economic rates of tuberculosis control in 2019-2020. Statistic materials]. Moscow, FGBU NMITS FPI Minzdrava Rossii Publ., 2022, 64 p. (In Russian)

2. Zimina VN, Dyagtyareva SYU, Beloborodova YeN, Solov'yeva AV, Kalabukhova YeI, Vinokurova OO, Aganin MA. Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii. Odobreno Nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava RF. 2020. (In Russian)

3. Ministry of Health of the Russian Federation. [Tuberculosis in adults: Clinical guidelines]. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1 (in Russian)

4. Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2020; 98 (12): 7–19. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19 (in Russian)

5. Filippov AV, Melnikova IN, Kosenkov SA, Kubrakova EP, Titomer AI, Kazakov AI. Evaluation of the treatment adherence in TB-patients: experience of the graduated scale in the inpatient clinic. Tuberculosis and Socially Significant Diseases. 2019;(1):42-49. (In Russian)

6. Khazova E.Yu., Ivanova N.A. The difficulties of diagnosis and treatment of patients with HIV-associated tuberculosis. Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150) 2014; 4(5): 813. (In Russian)

7. Rigouts L, Gumusboga M, de Rijk WB, Nduwamahoro E, Uwizeye C, de Jong B, et al. Rifampin Resistance Missed in Automated Liquid Culture System for Mycobacterium Tuberculosis Isolates with Specific rpoB Mutations. Journal of Clinical Microbiology [Internet]. 2013 Aug;51(8):2641–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.02741-12>

8. Trauer J.M. TB, you're a long time cured. Eur. Respir. J. 2019; 53 (3): 1900104. DOI: 10.1183/13993003.00104-2019

9. WHO Global TB Programme. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. 2022;10. Accessed March 29, 2023. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/implementing-the-end-tb-strategy-theessentials_-2022-update.pdf

10. World Health Organization, Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. – 2018

11. World Health Organization, Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. – 2021

12. World Health Organization, Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). – 2021. 4, 38-44

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

Савинцева Елена Валерьевна – ассистент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия, 426043, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, e-mail: dzuseov@gmail.com, ORCID 0000-0001-8815-1150

Страшнов Данил Владимирович – студент ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия, 426043, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, e-mail: danil.strashnov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-2004-4831

Страшнова Ольга Николаевна – студентка ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия, 426043, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, e-mail: olga.eickina@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2995-9322

Битнева Алевтина Михайловна – врач-фтизиатр БУЗ УР «Республиканская клиническая туберкулезная больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, Россия, Славянское шоссе, 0/1, e-mail: abitneva@mail.ru, ORCID: 0009-0005-2504-5859.

Information about the authors

Savintseva Elena Valeryevna – Assistant of the Department of Phthisiology of the Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia, 426043, Izhevsk, Kommunarov str., 281, e-mail: dzuseov@gmail.com, ORCID 0000-0001-8815-1150

Strashnov Danil Vladimirovich – Student of the Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia, 426043, Izhevsk, Kommunarov str., 281, danil.strashnov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-2004-4831

Strashnova Olga Nikolaevna – Student of the Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia, 426043, Izhevsk, Kommunarov str., 281, e-mail: olga.eickina@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2995-9322

Bitneva Alevtina Mikhailovna – Phthisiologist at the Republican Clinical Tuberculosis Hospital of the Ministry of Health of the UR, Izhevsk, Russia, 426043, Izhevsk, Russia, Slavyanskoe highway, 0/1, e-mail: abitneva@mail.ru, ORCID: 0009-0005-2504-5859

Статья получена: 19.01.2024 г.

Принята к публикации: 25.06.2024 г.