

УДК 616.24-002.5

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Лекция

Б.И. Вишневский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Drug resistance of mycobacterium tuberculosis. Lecture information

B. Vishnevsky

St. Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology

© Б.И. Вишневский, 2017 г.

Резюме

Изложены виды лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ — первичная и вторичная, частота и структура ЛУ — монорезистентность, полирезистентность, множественная ЛУ (МЛУ, MDR), широкая ЛУ (ШЛУ, XDR), тотальная ЛУ, методика их расчета. Представлены методы тестирования ЛУ МБТ — культуральные, в том числе ускоренные, и молекулярно-генетические. Изложены механизмы развития ЛУ МБТ, тесная связь резистентности и принадлежности штаммов к генетическому семейству Beijing. Показаны частота и структура ЛУ МБТ при различных локализациях туберкулеза и опасные тенденции ее неуклонного возрастания и утяжеления структуры.

Ключевые слова: лекарственная резистентность, микобактерии туберкулеза, туберкулез легких, внелегочный туберкулез, виды резистентности, частота и структура, механизмы развития, методы определения.

Summary

In the lecture are stated the types of drug resistance (DR) of MBT — primary and secondary, the frequency and structure of DR — monoresistance, polyresistance, multiple DR (MDR), extremal DR (XDR), total DR and a technique of their measurement. There are presented methods of MBT DR testing — cultural, including accelerated, and molecular genetic ones. Mechanisms of DR development by MBT, close association of resistance strains and their belonging to the Beijing genetic family are described. There is shown frequency and structure of MBT DR in relation to the various TB localizations and dangerous tendencies in such of steady increase with growing severity of its structure.

Keywords: drug resistance, tuberculosis micobacteria, pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, types of resistance, frequency and structure, development mechanisms, definition methods.

Введение

Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) — одна из самых серьезных проблем современной фтизиатрии. Определение ЛУ МБТ является решающим фактором для выбора оптимальной химиотерапии туберкулеза, прогноза и своевре-

менной коррекции лечения, а также служит важным показателем эпидемиологической напряженности по туберкулезу в отдельных регионах или даже в масштабах страны.

Проблема лекарственной устойчивости МБТ и, особенно, множественной резистентности (МЛУ) признана ВОЗ глобальной угрозой [1], тем более что

в последние годы причиной смерти больных туберкулезом в 98% случаев являются мультирезистентные штаммы.

Дефиниции

Лекарственная чувствительность — это неспособность бактериальных клеток штамма расти на питательных средах с соответствующими критическими концентрациями данного препарата, который при стандартных условиях постановки опыта оказывает на микобактериальную популяцию бактериостатическое или бактерицидное действие.

Критическая концентрация — это концентрация антибактериального препарата (АБП), подавляющая рост так называемых «диких» штаммов (в основном клинических), но не мутированных устойчивых.

Для различных противотуберкулезных препаратов (ПТП) установлена определенная критическая концентрация. Она отличается от минимальной ингибирующей концентрации и имеет клиническое значение, так как отражает воздействие препарата на МБТ в условиях макроорганизма и выбрана с учетом его фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Устойчивость (резистентность) — определяется как снижение чувствительности до такой степени, что данный штамм микобактерий способен размножаться при воздействии на него препарата в критической или более высокой концентрации.

Уровень или степень резистентности данного штамма микобактерий выражается той максимальной концентрацией препарата (мкг/мл), при которой еще наблюдается размножение микобактерий.

Виды лекарственной устойчивости МБТ и методы ее определения в соответствии с международной практикой отражены и регламентированы в Приказе № 109 МЗ РФ 2003 г. и Клинических рекомендациях «Фтизиатрия» (2015) [2].

Первичная лекарственная устойчивость — это резистентность аутоштамма МБТ больного, никогда прежде не получавшего ПТП или леченного не более одного месяца. т.е. заразившегося лекарственно-устойчивыми микобактериями.

Частота первичной ЛУ в определенном регионе или стране рассчитывается как отношение количества впервые выявленных больных туберкулезом с резистентными МБТ ко всем обследованным на резистентность впервые выявленным бациллярным больным за определенный период (как правило, календарный год).

Вторичная (приобретенная) лекарственная устойчивость — это резистентность аутоштамма МБТ больного, получавшего ПТП в течение месяца и более.

Развитие приобретенной ЛУ у больного с впервые выявленным туберкулезом является обычно результатом неэффективного лечения.

Вторичная ЛУ у хронически больных туберкулезом характеризует состояние так называемого «бациллярного ядра» в отдельных регионах.

Частота вторичной ЛУ рассчитывается как отношение количества больных с приобретенной ЛУ МБТ ко всем леченым более месяца больным, штаммы которых исследованы на лекарственную устойчивость за определенный период, как правило, календарный год.

Структура лекарственной устойчивости

Монорезистентность — устойчивость только к одному (любому) ПТП.

Полирезистентность — устойчивость к двум и более ПТП, исключая резистентность одновременно к изониазиду и рифампицину.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ, или MDR, от англ. Multy Drug Resistance) — особая категория среди полирезистентных штаммов, у которых имеется устойчивость по крайней мере к изониазиду и рифампицину одновременно, независимо от резистентности к другим препаратам.

Широкая (экстремальная, XDR) лекарственная устойчивость (ШЛУ) — это МЛУ + резистентность к офлоксацину (к фторхинолонам) + резистентность хотя бы к одному из резервных инъекционных ПТП (канамицин, капреомицин, амикацин).

Тотальная лекарственная устойчивость — это резистентность ко всем ПТП.

Механизмы развития лекарственной устойчивости МБТ

В основе развития ЛУ МБТ, как и любых других инфекционных микроорганизмов, лежит селекция. т.е. отбор и преимущественное выживание микобактерий, имеющих мутации в генах, ассоциированных с устойчивостью к антибактериальным агентам, при воздействии ПТП.

В каждой микобактериальной популяции имеется незначительное количество предсуществующих мутантных клеток, как правило, 10^{-6} – 10^{-9} (для рифампицина и фторхинолонов даже 10^{-12}), резистентных к тому или иному противотуберкулезному препарату. В процессе химиотерапии достаточно быстро отмирают чувствительные микробные клетки, но размножаются *лекарственно-резистентные*, если не достигается абациллирование.

В основе адаптации микроорганизмов к неблагоприятным воздействиям лежит спонтанный мутагенез, происходящий в каждой бактериальной клетке.

В результате этого процесса случайным образом возникают повреждения молекулы ДНК — мутации.

Эти мутации не взаимосвязаны, т.е. устойчивость к одному препарату не ассоциирована с резистентностью к препаратам других групп. Иными словами, при полирезистентности возникает накопление хромосомных мутаций, связанных с устойчивостью к различным препаратам. Это отличает микобактерии от других микроорганизмов, полирезистентность которых чаще всего обусловлена плазмидами или другими мобильными генетическими элементами.

Феномен перекрестной лекарственной устойчивости связан с одинаковым механизмом антибактериальной активности препаратов. В наибольшей степени это относится к фторхинолонам, так как все они являются блокаторами фермента ДНКгиразы. Реже это наблюдается среди аминогликозидов как блокаторов белкового синтеза.

У МБТ, в отличие от других патогенов, имеется только по одной копии 16S РНК и 23S РНК. Именно поэтому одна мутация в соответствующем гене уже ведет к **резистентности**, все рибосомы в полисоме будут устойчивы к ингибиторам белкового синтеза (стрептомицин и другие аминогликозиды). У других микробов множественность копий рибосомальных генов требует для образования ЛУ мутационных изменений в каждой копии. Этим можно объяснить чрезвычайно высокую частоту устойчивости МБТ к стрептомицину.

Микробные организмы используют ряд механизмов, обуславливающих устойчивость к лекарственным препаратам [3]. Эти механизмы условно можно разделить на три категории: барьерный механизм (изменение проницаемости клеточных стенок и мембран), разложение или инактивация ферментами (например, бета-лактамаза как причина природной резистентности микобактерий к бета-лактамам антибиотикам), модификация мишени антибиотика, происходящая благодаря изменению нуклеотидной последовательности соответствующих генов и, как следствие, изменение метаболизма. **В настоящее время для каждого препарата первого ряда и большинства резервных определен хотя бы один ген, специфические мутации в котором приводят к развитию устойчивых вариантов МБТ.**

Методы определения лекарственной устойчивости МБТ

Непрямой метод абсолютных концентраций — основной метод, рекомендуемый для использования в РФ. Заключается в дозированном посеве — 10 млн микробных клеток аутоштамма МБТ больного на пробирку с питательной средой Левенштейна–Йенсена,

содержащие различные концентрации ПТП. Результаты исследования ЛУ культуры МБТ учитываются через 3–4 нед после инкубации в термостате при температуре 37 °С.

При определении МБТ методом абсолютных концентраций приняты следующие критические концентрации ПТП (мкг/мл).

Препараты основного ряда: стрептомицин — 10, изониазид — 1, рифампицин — 40, этамбутол — 2. К препаратам основного ряда относится также пирозинамид (100), ЛУ к которому в настоящее время тестируется на ВАСТЕС.

Препараты резервного ряда: амикацин — 30, канамицин — 30, капреомицин — 30, офлоксацин — 2, этионамид (протионамид) — 30, циклосерин — 30, ПАСК — 1.

При использовании метода абсолютных концентраций культура МБТ считается устойчивой, если на питательной среде с определенным препаратом вырастает 20 и более колоний микроорганизмов.

Альтернативные методы

Метод пропорций и метод коэффициента резистентности. Метод пропорций был предложен Canetti в 1963 г. Он заключается в определении соотношения числа колоний, выросших на среде, содержащей ПТП, и числа колоний в контрольной пробирке, не содержащей препарата. Это соотношение является отражением пропорции резистентных бактерий в популяции. Метод позволяет количественно оценить степень резистентности штамма МБТ, однако широкое применение его в классическом варианте затруднено вследствие большой трудоемкости. Определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий модифицированным методом пропорций проводится с использованием автоматических систем ВАСТЕС.

Метод соотношения (коэффициента) резистентности (resistance ratio method) заключается в определении соотношения минимальных ингибирующих концентраций ПТП для тестируемого штамма и референс-штамма H37Rv, чувствительного ко всем препаратам. Величина соотношения 2 и менее характеризует штамм как чувствительный, 8 и более — как устойчивый.

Эти методы позволяют установить, какая часть микобактериальной популяции в процентном отношении является устойчивой к данному препарату, методы значительно более трудоемкие, поэтому в практической деятельности (за исключением тестирования ЛЧ на ВАСТЕС) используются редко.

Прямой метод абсолютных концентраций — одновременный посев диагностического материала на контрольные питательные среды и среды с соот-

ветствующими ПТП. Для прямого метода необходимо исследование только бактериоскопически положительного материала с массивностью бактериовыделения не менее ++.

Культуральные методы ускоренного определения ЛУ МБТ

Метод определения лекарственной чувствительности по нитрат-редуктазной активности, разработанный в ЦНИИТ. Позволяет получить результаты исследования через 7 сут. Не пригоден для исследования *M. bovis*.

Метод определения лекарственной чувствительности на полужидкой агаризованной среде Сотона, разработанный в СПбНИИФ. Метод чрезвычайно экономичный, доступен для практических бактериологических лабораторий и позволяет провести тестирование ЛУ МБТ в течение 3–5 сут.

Системы ВАСТЕС. Культуральная диагностика туберкулеза переживает в настоящее время принципиальные изменения, связанные с внедрением в практику полностью автоматизированных систем культивирования МБТ. Главное отличие этих методов — применение жидких питательных сред для культивирования с последующей радиометрической (ВАСТЕС 460), колориметрической (Mb-Vact, VactALERT) и люминесцентной детекцией роста (ВАСТЕС MGIT 960). Рост МБТ на жидкой питательной среде в этих системах удается обнаружить уже через 1–2 нед в зависимости от их исходного количества в диагностическом материале. Частота выявления микобактерий также несколько выше, чем на плотных питательных средах. **Автоматизированные системы ВАСТЕС с использованием соответствующих флаконов, содержащих различные ПТП, позволяют сократить время исследования ЛУ микобактерий до 4–14 сут.**

Из перечисленных автоматизированных систем наиболее эффективна в настоящее время система ВАСТЕС MGIT 960BD. Флаконы MGIT с жидкой питательной средой 7H9 содержат в придонной части под силиконом флуоресцентный индикатор, «погашенный» высокими концентрациями кислорода. При наличии роста микобактерий в процессе поглощения кислорода индикатор начинает светиться, регистрация флуоресценции в системе ВАСТЕС MGIT производится автоматически. Основным недостатком ВАСТЕС MGIT, как и других систем ВАСТЕС, является высокая стоимость оборудования (до 100 000 долларов США) и флаконов с питательной средой.

Для исследования чувствительности МБТ к ПТП используются специальные флаконы, содержащие определенные концентрации ПТП, куда входит и набор ВАСТЕС MGIT 960 PZA Kit, который позволяет вы-

полнять тестирование чувствительности к пипразинамиду при концентрации 100 мкг/мл.

Молекулярно-генетические методики

Развитие молекулярно-генетических методов быстрого определения чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (как и выявления МБТ) произвело революцию в бактериологии туберкулеза, так как, в отличие от культуральных методов, позволяет получить результат от нескольких часов до 1–2 сут. Молекулярно-генетические методы основаны на амплификации с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) специфических участков генов, кодирующих мишени лекарственных веществ, с определением мутаций, связанных с возникновением устойчивости. Основные методы анализа: определение мутаций с помощью секвенирования (определение нуклеотидных последовательностей) полученных ампликонов; гибридизация ампликонов на полосках (стрипах) с олигонуклеотидными ДНК-зондами, комплементарными к известным мутациям, — метод *line probe assay*; гибридизация с ДНК-зондами в формате микробиочипа, технологии, основанные на ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ).

Разработан новый молекулярно-генетический метод быстрого определения лекарственной устойчивости МБТ в клинических штаммах и образцах мокроты на основе мультиплексной аллель-специфической ПЦР-РВ; метод отличается относительной технологической простотой и по предварительным расчетам не превышает стоимость традиционного определения лекарственной чувствительности МБТ.

Совпадаемость результатов ПЦР-анализа резистентности МБТ и культурального микробиологического исследования составляет в среднем 94%; совпадаемость результатов повторного тестирования в независимой лаборатории случайно избранных 100 штаммов МБТ культуральным методом пропорций составила 99% для изониазида и 100% для рифампицина.

GenXpert

Быстрый и эффективный метод диагностики туберкулеза был недавно открыт доктором Катариной Боехм (Dr. Catharina Boehme) и ее коллегами. Метод, называемый Xpert MTB/RIF-тестом, позволяет продиагностировать наличие туберкулеза и устойчивости к рифампицину (*rifampin*) менее чем за два часа. Он обеспечивает более высокую чувствительность и специфичность, чем такие общепринятые методы, как микроскопия мокроты. Xpert MTB/RIF-тест позволяет провести быструю одновременную диагностику туберкулеза и устойчи-

ности к рифампицину, как индикатору МЛУ. Тест прост в исполнении, он не требует присутствия большого количества МБТ, а также отпадает необходимость в наличии кабинета-ламинара. Xpert MTB/RIF это самокупаемый и высокоэффективный метод обнаружения туберкулеза и лекарственной устойчивости.

Микробиочипы

Принципиально новым подходом для молекулярной диагностики МБТ является технология гидрогелевых биочипов, разработанная в Институте молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН. В настоящее время для определения ЛУ МБТ используются две тест-системы. Тест-система «ТБ-Биочип 1» позволяет выявить мутации, ответственные за устойчивость к рифампицину и изониазиду. Вторая тест-система «ТБ-тест» направлена на определение резистентности МБТ к фторхинолонам, аминогликозидам и капуреомцину.

Правила тестирования ЛУ МБТ

Определение лекарственной чувствительности МБТ требует четкой организации баклаборатории с обязательным выделением чистой и инфицированной зоны и необходимым лабораторным оборудованием. Работа с культурами МБТ должна проводиться в ламинарных шкафах безопасности 2 класса. При приготовлении питательных сред для тестирования ЛЧ необходимо использовать только чистые субстанции ПТП. Обязателен ежедневный внутренний контроль качества работы лаборатории: инкубация в термостате каждой партии вновь приготовленной питательной среды для проверки стерильности, использование при постановке лекарственной чувствительности контрольных штаммов МБТ — лекарственно-чувствительного (H37Rv) и мультирезистентного, регулярная проверка используемого лабораторного оборудования — АСИС, автоматических дозаторов, термостатов, рН-метров, стандартов мутности и др.

Обязателен также внешний контроль качества путем использования ФСВОК (или другой референс-лаборатории) для получения и тестирования на ЛЧ не менее 20 зашифрованных штаммов МБТ с различными концентрациями ПТП.

При получении от больного культур МБТ из **различного патологического материала** (мокрота, лаважная жидкость, экссудаты, моча, гной, биопсийный и послеоперационный материал) необходимо исследование **каждого** штамма.

При **одновременном** получении от больного двух и более культур МБТ из однородного диагностического материала достаточно исследовать **один штамм** из пробирки с наиболее массивным ростом.

Лекарственная устойчивость МБТ при различных локализациях заболевания

Подавляющее большинство исследований ЛУ МБТ относится к туберкулезу легких (ТЛ). При внелегочном туберкулезе (ВТ) подобные работы крайне немногочисленны, в них указано, что частота ЛУ МБТ при экстрапульмональном туберкулезе существенно ниже, чем при ТЛ, но имеется тенденция к ее нарастанию, более выраженная у предварительно леченных больных.

Особую актуальность исследованиям ЛУ при различных локализациях туберкулеза придают выявленные компенсаторные мутации лекарственной резистентности МБТ («secondary mutations»), в результате которых сохраняется не только скорость роста, часто замедленная у лекарственно-устойчивых штаммов, но и показатели вирулентности [4]. Более того, в широкомасштабном исследовании показаны особенности именно российских мультирезистентных штаммов [5]. При полногеномном секвенировании 1000 штаммов МБТ, отобранных от больных Самарской области, в 65% у мультирезистентных изолятов была выявлена ранее неизвестная компенсаторная мутация, позволяющая бактериям преодолевать связанный с развитием устойчивости эффект снижения способности к быстрому размножению и способствующая повышению вирулентности микроорганизмов и заразности инфекции. Не вдаваясь в подробный анализ причин этого явления, можно утверждать, что выявленные мутации — важный биологический фактор, способствующий распространению мультирезистентного туберкулеза в России.

В этом отношении большой интерес представляют результаты длительного динамического мониторинга лекарственной устойчивости МБТ при различных локализациях туберкулеза, проведенного в бактериологической лаборатории СПб НИИ фтизиопульмонологии с 1984 по 2014 г. по материалам клиники института, где находились на лечении не только больные из Санкт-Петербурга и Ленинградской области, но и из многих других регионов России [6].

Анализ проводился по материалам когорт больных: 1984–1988 гг. (первый, стартовый период), 1996–2000 гг. (второй период, который характеризуется чрезвычайным обострением эпидемиологической ситуации по туберкулезу и резким, «взрывным» ростом лекарственной устойчивости возбудителя), 2007–2011 гг. (третий период — стабилизации и снижения заболеваемости туберкулезом), 2012–2014 гг. (четвертый, заключительный период).

Всего исследовано 2967 штаммов МБТ от больных различными формами туберкулеза легких, в основном с тяжелым распространенным процессом, и 691 штамм от больных внелегочным туберкулезом. У больных ТЛ исследован респираторный, биопсий-

Частота и структура ЛУ МБТ при различных локализациях туберкулеза

Периоды: годы, число штаммов МБТ	Туберкулез легких					Внелегочный туберкулез				
	чувствитель- ные штаммы, абс. (%)	моно-/поли- резистент., абс. (%)	МЛУ, абс. (%)	суммарная ЛУ, абс. (%)	всего штам- мов	чувствитель- ные штаммы, абс. (%)	моно-/поли- резистент. абс. (%)	МЛУ, абс. (%)	суммарная ЛУ, абс. (%)	всего штам- мов
I: 1984–1988 n=549	136 (31,0)	178 (40,5)	125 (28,5)	303 (69,0)	439	67 (60,5)	31 (28,9)	12 (10,5)	43 (39,4)	110
II: 1996–2000 n=1286	170 (13,8)	252 (20,5)	808 (65,7)	1060 (86,2)	1230	80 (31,2)	58 (22,8)	118 (46,0)	176 (68,8)	256
III: 2007–2011 n=912	108 (14,0)	90 (15,6)	576 (74,4)	666 (86,0)	774	36 (26,1)	18 (13,0)	84 (60,9)	102 (73,9)	138
IV: 2012–2014 n=711	52 (9,9)	43 (8,2)	429 (81,9)	472 (90,1)	524	37 (19,8)	20 (10,7)	130 (69,5)	150 (80,2)	187

ный и послеоперационный диагностический материал, у больных ВТ в исследование включен в основном биопсийный и послеоперационный материал.

Результаты исследования представлены в таблице.

Как видно из таблицы, при всех локализациях туберкулеза наблюдается неуклонный рост суммарной ЛУ МБТ и утяжеления ее структуры. При этом темпы роста ЛУ МБТ при ВТ выше, чем при ТЛ.

Для объяснения феномена более высоких темпов развития ЛУ при ВТ надо учесть, что вегетация МБТ в очагах ВТ происходит в неблагоприятных условиях при повышенном ацидозе и анаэробии (Драбкина Р.О., 1963).

Для выживания в таких очагах требуется повышенная адаптивная способность возбудителя, которой отличаются МБТ широко распространенного семейства Beijing с высокой долей мультирезистентных и высоковирулентных штаммов [7]. Резкое повышение частоты ЛУ, особенно МЛУ, в 1996–2000 гг. совпадает по времени с периодом широкой циркуляции генотипа Beijing в России [8].

По нашим данным сполитипирование 124 штаммов МБТ из очагов туберкулезного спондилита — наиболее тяжелой и частой формы КСТ — в период 2007–2011 гг. выявило 23 варианта сполитипов, большинство из которых (73,4%) были отнесены к генотипу Beijing. Кроме того, сполитипирование 78 изолятов из очагов ТС с типом устойчивости МЛУ/ШЛУ показало, что 70 из них (89,7%) принадлежали генотипу Beijing. Более того, в 37% мультирезистентных изолятов от больных ТС был выявлен подтип B0/W148 [9], наиболее вирулентный и контагиозный, часто связанный с распространенным прогрессирующим течением туберкулеза.

Таким образом, ситуацию с лекарственной устойчивостью МБТ при всех локализациях заболевания можно охарактеризовать как чрезвычайно напряженную. Это требует дальнейших углубленных исследований и может, если своевременно не принять соответствующих мер, привести к непредсказуемым последствиям.

Список литературы

- Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs — worldwide, 2000–2004 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2006. Vol. 55, N 11. P. 301–305.
- Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / ред. П.К. Яблонский. М., 2015. 228 с. *Phtisiatriya. Nacionalnye klinicheskie rekomendacii* / ed. P.K. Yablonskiy. Moscow, 2015. 228 p.
- Ермилова Е.В. Молекулярные аспекты адаптации прокариот. СПб.: СПбГУ, 2007. 296 с. *Ermilova E.V. Molekulyarnye aspekty adaptacii prokariot.* SPb.: SPbGU, 2007. 296 p.
- Cohen T., Becerra M.C., Murray M.B. Isoniazid resistance and the future drug-resistance tuberculosis // *Microb. Drug. resist.* 2004. Vol. 10, N 4. P. 280–285.
- Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., Harris S.R., Ignatyeva O., Kontsevaya I., Corander J., Bryant J., Parkhill J., Nejentsev S., Horstmann R.D., Brown T., Drobniewski F. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population // *Nat. Genet.* 2014. Vol. 46, N 3, P. 279–286.
- Яблонский П.К., Вишневецкий Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А., Догондзе М.З., Журавлев В.Ю. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания // *Инфекция и иммунитет.* 2016. № 2. С. 133–140. *Yablonskiy P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyova O.A., Dogondze M.Z., Zhuravlev V.Yu.*

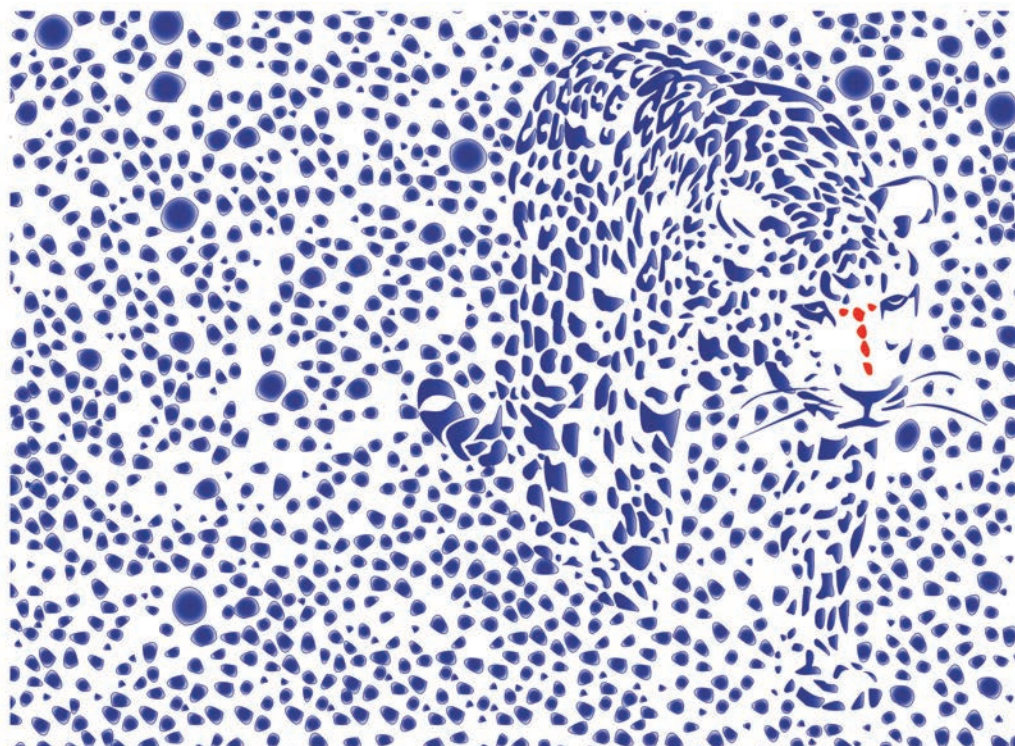
- va N.S., Manicheva O.A., Dogonadze M.Z., Jouravlev V.Y. Lekarstvennaya ustojchivost mikobakterij tuberkuleza pri razlichnyh lokalizacijah zabolevaniya // Infekcija i immunitet. 2016. N 2. P. 133–140.
7. Маничева О.А., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Барнаулов А.О., Догондзе М.З., Оттен Т.Ф., Вишнеvский Б.И. Лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность in vitro штаммов Mycobacterium tuberculosis различных генотипов // Инфекция и иммунитет. 2011. № 4. С. 341–349. Manicheva O.A., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Y., Barnaulov A.O., Dogonadze M.Z., Otten T.F., Vishnevskiy B.I. Lekarstvennaya ustojchivost mikobakterij tuberkuleza pri razlichnyh lokalizacijah zabolevaniya // Infekcija i immunitet. 2011. N 4. P. 341–349.
 8. Нарвская О.В. Молекулярная микробиология и перспективы контроля инфекционных болезней. СПб.: НИИ ЭМ им. Пастера, 2007. 27 с. Narvskaya O.V. Molekulyarnaya mikrobiologiya i perspektivy kontrolya infekcionnyh boleznej. SPb.: The Pasteur Institute, 2007. 27 p.
 9. Vyazovaya A., Mokrousov I., Solovieva N., Mushkin A., Manicheva O., Vishnevsky B., Zhuravlev V., Narvskaya O. Tuberculous spondylitis in Russia and prominent role of multidrug-resistant clone Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148 // Antimicrob Agents Chemother. 2015. Vol. 59 (4). P. 2349–2357.

Поступила в редакцию 22.12.2016 г.

Сведения об авторе:

Вишнеvский Борис Израилевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: bivish@rambler.ru.

Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

T-SPOT® TB

