

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* К ПРЕПАРАТАМ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ

Ю.Д. Михайлова, М.В. Макарова, И.В. Перетокина, Л.Ю. Крылова, Е.Ю. Носова, А.Б. Кулько, С.Г. Сафонова
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

CRITERIA FOR EVALUATING THE SENSITIVITY OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* TO DRUGS OF THE FLUOROQUINOLONE GROUP

Yu. D. Mikhajlova, M.V. Makarova, I.V. Peretokina, L.Yu. Krylova,
E.Yu. Nosova, A.B. Kulko, S.G. Safonova

В статье рассмотрены современные представления о принципах определения лекарственной чувствительности микроорганизмов, критериях ее оценки, применяемых в бактериологии.

Представлены данные ретроспективного анализа результатов чувствительности/устойчивости 593 штаммов *M. tuberculosis* к препаратам группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин), полученных с помощью автоматизированной системы Bactec™ MGIT™ 960 в разные периоды времени, когда тестировали к различным критическим концентрациям препаратов, рекомендованных ВОЗ. Проанализирована закономерность перекрестной устойчивости штаммов *M. tuberculosis* к фторхинолонам. Установлено, что процент перекрестной устойчивости изменялся в зависимости от применяемых критических концентраций препаратов.

При лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с помощью химиотерапии, включающей препараты из группы фторхинолонов, необходимы более полные сведения об уровне лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к данным препаратам. Определение лекарственной чувствительности с использованием критических концентраций препаратов должно быть дополнено методами количественного определения (определение МИК).

Ключевые слова: микобактериология, критическая концентрация, фторхинолоны, перекрестная устойчивость *M. tuberculosis*

The article considers modern concepts of the principles of determining the drug sensitivity of microorganisms, the criteria for its evaluation used in bacteriology. The data of the retrospective analysis of the results of the sensitivity/resistance of 593 strains of *M. tuberculosis* to drugs of the fluoroquinolone group (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin), obtained using the automated system BACTEC™ MGIT™ 960 in different periods, when tested to the different critical concentrations of the drugs recommended by WHO. The regularity of cross-resistance of *M. tuberculosis* strains to fluoroquinolones is analyzed. It was found that the percentage of cross-resistance changed depending on the critical concentrations of drugs.

In the treatment of tuberculosis with MDR/XDR pathogen, with chemotherapy, including drugs from the group of fluoroquinolones, more complete information on the drug resistance level of *M. tuberculosis* to these drugs is needed. Determination of drug sensitivity using critical drug concentrations should be supplemented by quantitative methods (determination of MIC).

Key words: mycobacteriology, critical concentration, fluoroquinolones, cross-resistance *M. tuberculosis*

Введение

С увеличением частоты выделения от больных туберкулезом штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возрастает потребность ускоренного определения их чувствительности к химиопрепаратам, применяемым для лечения этого заболевания.

В специализированных микобактериологических лабораториях тестирование лекарственной чувствительности возбудителя отличается от такового в лабораториях клинической микробиологии, где в качестве основного метода используют метод последовательных разведений для определения количественного показателя – **минимальной концентрации, ингибирующей (подавляющей) (МИК/МПК)** видимый рост микроорганизмов *in vitro* в пределах определенного периода времени [9]. Общепринятые методы определения лекарственной чувствительности МБТ основаны на способности микроорганизма расти или не расти на питательной среде в присутствии препарата с критической концентрацией [8].

В документах ВОЗ [27] и Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI [15]) указано, что для каждого препарата **критической** является наименьшая концентрация, подавляющая рост не менее 95% «диких» штаммов МБТ (которые предположительно чувствительны к нему), выделенных от больных, ранее не принимавших данный лекарственный препарат, но одновременно не препятствующая размножению «недиких» штаммов (предположительно устойчивых), выделенных от больных при неэффективной химиотерапии. В 2018 г. в техническом докладе ВОЗ указано новое определение критической концентрации, которой является самая низкая концентрация противотуберкулезного препарата *in vitro*, ингибирующая рост 99% фенотипически «диких» штаммов комплекса *M. tuberculosis* [30].

Из вышесказанного следует, что значение критической концентрации, в принципе, основано на лабораторных данных и является также определенным эпидемиологическим параметром, который используют для разделения штаммов «дикого» и «недикого» типов. Если следовать терминологии, то значение критической концентрации в какой-то степени соответствует тому, что определяется как **эпидемиологическая точка отсечения** (англ. *epidemiological cut-off*, ECOFF – самое высокое значение МИК, установленное в отношении 99% популяции микроорганизмов «дикого» типа).

В зарубежной литературе для оценки лекарственной чувствительности МБТ иногда используют термин *breakpoint* (англ. *break* – ломать, разрывать и *point* – точка, т.е. точка преломления) [13, 19, 20]. Первым и самым очевидным значением понятия о *breakpoint* является МИК любого антибактериального препарата, которая разделяет популяции бактерий «ди-

кого» типа и штаммов с первичной или приобретенной устойчивостью (т.е. это наивысшая МИК, установленная для «дикой» популяции микроорганизмов, «пограничное значение»), которую иногда называют **микробиологическим пограничным значением** [26]. Возникает вопрос: «Существует ли разница между понятиями «микробиологическое пограничное значение», «эпидемиологическая точка отсечения» и «критическая концентрация»? На сегодняшний день данные понятия в отношении МБТ имеют одинаковое значение или, по крайней мере, являются очень близкими.

При интерпретации результатов оценки лекарственной чувствительности для всех видов оппортунистических микроорганизмов применяют **клинические пограничные значения** [6, 25]. Клиническим пограничным значением (англ. *clinical breakpoint*) является значение или значения МИК, разделяющие штаммы, которые, вероятнее всего, будут реагировать на лечение от тех, которые, вероятнее всего, не будут реагировать на лечение [30]. Данную концентрацию определяют по корреляции с имеющимися данными клинического исхода, распределениями МИК, данными генетических маркеров и фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) показателей, учитывая дозу препарата. В идеале установление критических концентраций (КК) химиопрепаратов должно быть основано не только на лабораторных, но и на ФК/ФД показателях, а также клинических данных [12]. Однако при лечении больных туберкулезом применяют комбинацию из нескольких препаратов, в связи с этим нельзя сказать с уверенностью об эффективности действия конкретного лекарства против нечувствительного штамма. Как следствие, КК могут быть определены в большей степени только по результатам бактериологических исследований. Несмотря на то что условно-патогенные бактерии (включая группу нетуберкулезных микобактерий) и грибы (дрожжевые и плесневые) значительно отличаются по культуральным и патогенным свойствам, общепринятые подходы к разделению штаммов на чувствительные к препарату, штаммы с промежуточной чувствительностью и устойчивые – идентичны [5, 6, 9, 15, 25]. Тестирование же к КК препарата позволяет классифицировать клинический штамм МБТ только как чувствительный или устойчивый [8], что не всегда отражает возможные варианты чувствительности штамма к препарату.

Одними из наиболее эффективных и часто используемых в лечении туберкулеза, в первую очередь с МЛУ возбудителя, являются бактерицидные препараты резервного ряда – фторхинолоны (прежде всего последних поколений), включающие большую группу antimicrobных препаратов широкого спектра действия из класса хинолонов – ингибиторов ДНК-гиразы [1, 11].

В течение последних лет накоплено достаточно знаний в отношении генетических механизмов устойчивости микобактерий к фторхинолонам [10, 16, 20-24]. Результатом

Таблица 1. Концентрации, рекомендованные ВОЗ для оценки чувствительности *M. tuberculosis* к препаратам группы фторхинолонов в 2008, 2014 и 2018 гг.

Препарат	Концентрации (мкг/мл) на средах:				
	Левенштейна-Йенсена (метод пропорций)	Middlebrook 7H10 (метод пропорций)	Middlebrook 7H11 (метод пропорций)	ВАСТЕС 460	ВАСТЕС 960
2008 г.					
Ципрофлоксацин	2,0	2,0	2,0	2,0	1,0
Офлоксацин	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Левифлоксацин	–	2,0	–	–	2,0
Моксифлоксацин	–	–	–	0,5	0,25
Гатифлоксацин	–	1,0	–	–	–
2014 г.					
Ципрофлоксацин	–	–	–	–	–
Офлоксацин	4,0	2,0	2,0	–	2,0
Левифлоксацин	–	1,0	–	–	1,5
Моксифлоксацин	–	0,5/2,0	–	–	0,5/2,0
Гатифлоксацин	–	1,0	–	–	–
2018 г.					
Левифлоксацин	–	1,0	–	–	1,0
Моксифлоксацин (критическая концентрация – КК)	1,0	0,5	0,5	–	0,25
Моксифлоксацин (клиническое пограничное значение – КПЗ)	–	2,0	–	–	1,0
Гатифлоксацин	0,5	–	–	–	0,25

молекулярно-генетического анализа являются экспресс-данные о наличии или отсутствии мутаций в генах, ответственных за развитие устойчивости возбудителя ко всей группе фторхинолонов в целом.

Установить факт перекрестной устойчивости возможно при условии культурального определения лекарственной чувствительности МБТ с использованием КК препаратов. Для тестирования чувствительности МБТ к фторхинолонам экспертный комитет ВОЗ в 2008, 2014 и 2018 гг. рекомендовал разные значения КК препаратов и разнообразные культуральные методы и питательные среды [27, 29, 30] (табл. 1).

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, критерии оценки, предлагаемые ВОЗ для тестирования чувствительности МБТ к фторхинолонам, были пересмотрены или вновь установлены в течение 2008–2018 гг. Так, в 2014 г. значения КК левофлоксацина (LFX) и моксифлоксацина (MFX) были пересмотрены и рекомендованы только для двух методов: метода пропорций на агаровой среде *Middlebrook 7H10*, который в США и ряде стран Европы считался «золотым стандартом», и метода с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (ВАСТЕС 960), который в настоящее время остается основной культуральной технологией с использованием жидкой питательной среды. Значения КК офлоксацина (OFX) не изменились, в отличие от фторхинолонов последних поколений, а определение чувствительности к ципрофлоксацину (CFX) потеряло свою актуальность. Также в 2014 г. эксперты ВОЗ кроме КК 0,5 мкг/мл предложили определять

чувствительность к MFX с использованием более высокой концентрации – 2,0 мкг/мл, которая позволяет выделить штаммы с низким уровнем устойчивости возбудителя.

Материалы и методы исследования

Начиная с 1998 г. в лабораторной практике МНПЦ борьбы с туберкулезом наряду с методом культивирования МБТ на плотных средах используют автоматизированные системы ВАСТЕС 960, позволяющие в 3,5 раза ускорить выделение микобактерий и в 2,7 раза – определение их чувствительности к препаратам основного ряда [3]. После того, как в 2008 г. ВОЗ впервые рекомендовала значения критических концентраций препаратов резервного ряда, в повседневную практику Централизованной бактериологической лаборатории было внедрено тестирование чувствительности МБТ к данным препаратам в системе ВАСТЕС 960 [2].

Проведено ретроспективное исследование по изучению результатов определения чувствительности МБТ к препаратам группы фторхинолонов – CFX, OFX, LFX и MFX. По результатам сплошной выборки проанализирована чувствительность 507 CFX-устойчивых клинических штаммов МБТ. Данные о лекарственной чувствительности получены в автоматизированной системе ВАСТЕС 960 в жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* в процессе рутинной клинической работы за два разных периода (по 16 месяцев в каждом). В первом периоде изучили результаты чувствительности 295 штаммов, во втором – 212. В первом периоде тесты на чувствительность к OFX, LFX и MFX

Таблица 2. Чувствительность клинических штаммов *M. tuberculosis* к препаратам группы фторхинолонов

Препарат	Количество штаммов МБТ и данные об устойчивости/чувствительности								Достоверность различий (p)
	I период (n = 295)				II период (n = 212)				
	устойчивые		чувствительные		устойчивые		чувствительные		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ципрофлоксацин	295	100	0	0	212	100	0	0	> 0,05
Офлоксацин	291	98,6	4	1,4	212	100	0	0	> 0,05
Левофлоксацин	219	74,2	76	25,8	174	82,1	38	17,9	< 0,05
Моксифлоксацин	295	100	0	0	164	77,4	48	22,6	< 0,05
Перекрестная устойчивость	218 (73,9%)				161 (75,9)				> 0,05

были выполнены с применением критических концентраций, рекомендованных ВОЗ в 2008 г. [29], во втором – рекомендованных ВОЗ в 2014 г. [27]. Тесты на чувствительность к CFX в оба периода проведены с использованием КК, рекомендованной ВОЗ [29].

Результаты исследования и обсуждение

Результаты определения чувствительности штаммов МБТ к CFX, OFX, LFX и MFX, полученные за два разных периода, представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, достоверно различались результаты, полученные в отношении LFX и MFX (p < 0,05), для которых ВОЗ и были пересмотрены в 2014 г. значения критических концентраций. В первом периоде наибольший процент чувствительных штаммов был обнаружен к LFX, тогда как к MFX все штаммы были устойчивые, что не совсем логично, так как MFX является препаратом четвертого поколения, тогда как LFX – третьего. Наблюдали полную перекрестную устойчивость к CFX и MFX, что также подтверждает недостаточную эффективность тестирования. Напротив, во втором периоде чаще встречали штаммы чувствительные к MFX, что оправдывает пересмотр в 2014 г. ВОЗ значений критических концентраций LFX и MFX. Следует отметить, что во втором периоде из 212 штаммов у 38 (17,9%) наблюдали устойчивость к «ранним» фторхинолонам – OFX и CFX и чувствительность к «поздним» (новым) – LFX и MFX. Вероятнее всего, данная группа штаммов обладала устойчивостью низкого уровня.

В данном исследовании также проанализировали закономерность перекрестной устойчивости МБТ к CFX, OFX, LFX и MFX. Выявлена полная перекрестная устойчивость штаммов к CFX и OFX. Из 295 штаммов, протестированных в первом периоде, 218 (73,9%) обладали перекрестной устойчивостью ко всем изученным препаратам, а во втором периоде из 212 – 161 (75,9%). Результаты значимо не отличались (p > 0,05).

Таким образом, приблизительно у 25% штаммов, исследованных в оба периода, не отмечена перекрестная устойчивость к фторхинолонам при использовании КК, рекомендованных ВОЗ в 2008 и 2014 гг. Однако поскольку это сравнение проведено с использованием двух разных групп штаммов, то

утверждение о том, что изменение значений КК фторхинолонов не повлияло на процент перекрестной устойчивости, будет не совсем корректно.

В техническом отчете 2018 г. ВОЗ предлагает значения концентраций (критической и клинической) только для фторхинолонов новых поколений и призывает лаборатории определять чувствительность к конкретным фторхинолонам, используемым для лечения туберкулеза [30]. Тестирование чувствительности к OFX не рекомендуется, поскольку данный препарат редко используют для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ. Однако исследование в отношении OFX может быть выполнено вместо тестирования чувствительности МБТ к новым фторхинолонам при использовании КК, рекомендованных ВОЗ в 2014 г.

Впервые в 2018 г. ВОЗ рекомендовано клиническое пограничное значение MFX – 1,0 мкг/мл (для дозы препарата 800 мг/сутки), которое в 4 раза выше КК (0,25 мкг/мл). Результаты оценки чувствительности возбудителя при использовании клинического пограничного значения предоставят врачу-клиницисту информацию для принятия решения о необходимости модификации режима химиотерапии. При наличии чувствительности к препарату по клиническому пограничному значению возможно увеличение дозы MFX до максимально допустимой для того, чтобы преодолеть устойчивость, наблюдаемую при применении низкой дозы. При наличии устойчивости по клиническому пограничному значению применение данного препарата не рекомендовано. Использование данного параметра оправдано при назначении индивидуальных схем лечения пациентов и не применимо с целью наблюдения за лекарственной устойчивостью возбудителя.

При формировании ВОЗ в 2018 г. технического отчета о КК для тестирования лекарственной чувствительности МБТ к препаратам, используемым в лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ, были учтены данные культуральных и молекулярно-генетических исследований, полученных в разных странах мира, включая Российскую Федерацию. В отчете использованы результаты совместной работы, проведенной сотрудниками МНПЦ борьбы с туберкулезом и Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,

по изучению чувствительности МБТ к препаратам фторхинолонового ряда [18, 21, 31]. Рекомендованные ВОЗ в 2018 г. значения КК LFX, MFX и GFX для оценки чувствительности в автоматизированной системе ВАСТЕС 960 соответствуют значениям КК, установленным в МНПЦ борьбы с туберкулезом [4], что свидетельствует о высоком методическом уровне проведенного исследования и о достоверности полученных результатов. В то же время сохраняется актуальность продолжения данного исследования.

В рамках ранее выполненного исследования [4] при изучении чувствительности к LVX, MOX, GTX с помощью системы ВАСТЕС 960 в отношении 86 штаммов МБТ с мутациями в генах *gyrA* и *gyrB* проследили закономерность перекрестной устойчивости при использовании КК, полученных в МНПЦ борьбы с туберкулезом. При этом перекрестную устойчивость наблюдали в 97,8% случаев. Анализ полученных данных позволил нам сделать предположение о том, что нет необходимости в определении чувствительности МБТ ко всем изучаемым фторхинолонам. Это связано с появлением мутаций в генах *gyrA* и *gyrB*, приводящих к возникновению устойчивости к препаратам данной группы. Поэтому значения КК фторхинолонов будут различны в зависимости от активности препарата и используемого метода, а результат культурального исследования в большинстве случаев будет одинаков.

Отметим, что определение чувствительности по КК не позволяет в полной мере оценить уровень устойчивости МБТ к химиопрепаратам. Авторы статьи полностью разделяют мнение Е.С. Böttger и соавт. [14], что после многолетнего тестирования с использованием КК и с учетом методов, доступных сегодня, настало время адаптировать тесты на чувствительность МБТ к стандартным процедурам микробиологии. И хотя рекомендуемые КК химиопрепаратов, безусловно, подходят для скрининга, для выявления каких-либо изменений в популяциях, отличающихся от штамма «дикого» типа, тестирование на лекарственную чувствительность должно быть дополнено методами количественного определения МИК. Учитывая ограниченное количество лекарственных средств, имеющих для

лечения туберкулеза с ШЛУ возбудителя, важно знать преимущество тех, которые могли бы быть использованы в режиме химиотерапии при значительной доле МБТ с низким уровнем устойчивости. Решить данный вопрос возможно с помощью количественного определения лекарственной чувствительности – способности микроорганизмов расти на среде, содержащей широкий диапазон концентраций препарата [7, 17].

Заключение

Предлагаемые ВОЗ значения критических концентраций для оценки чувствительности МБТ к препаратам группы фторхинолонов, менялись три раза в течение 2008–2018 гг., что было связано с изменением эффективности лечения (прекращение использования фторхинолонов первых поколений) [28] и необходимостью широких и углубленных исследований для установления более точных критериев (МИК наиболее клинически активных фторхинолонов). Следует подчеркнуть, что рекомендованные ВОЗ в 2018 г. значения критических концентраций LFX – 1,0; MFX и GFX – 0,25 мкг/мл для оценки чувствительности МБТ в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 соответствуют ранее установленным в МНПЦ борьбы с туберкулезом [4], что свидетельствует о значимости и достоверности полученных в Центре результатов.

В связи с тем, что наличие устойчивости МБТ к препаратам группы фторхинолонов, по данным культурального исследования, носит перекрестный характер, проведение тестирования на чувствительность ко всем изучаемым фторхинолонам с использованием КК, рекомендованных ВОЗ в 2018 г., не целесообразно.

В заключение отметим, что при лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с применением схем химиотерапии, включающих препараты из группы фторхинолонов, необходимо иметь достоверные сведения об уровне лекарственной устойчивости МБТ к данным препаратам. Тестирование лекарственной чувствительности по КК препаратов обязательно должно быть дополнено методами количественного определения (определение МИК).

Литература

1. Борисов С.Е., Мохирева Л.В., Иванушкина Т.Н. и др. Фторхинолоны в лечении туберкулеза – в поисках новой парадигмы (обзор зарубежной литературы) // *Туберкулез и болезни легких*. – 2011. – № 12. – С. 5-16.
2. Дорожкова И.Р., Носова Е.Ю., Абрамова З.П. и др. Успешное решение многолетней проблемы экспресс-диагностики возбудителя туберкулеза и его лекарственной чувствительности к препаратам I и II ряда // *Тезисы докладов III Научно-практич. конф. «Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ»*. – М., 2010. – С. 28-29.
3. Дорожкова И.Р., Фрейман Г.Е., Абрамова З.П. и др. Новая технология для скрининга туберкулеза легких // *Рос. мед. журнал*. – 2007. – № 2. – С. 12-15.
4. Исаева Ю.Д. Критерии оценки лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к препаратам группы фторхинолонов культуральными методами: дис. ... канд. биол. наук. – М., 2013. – 102 с.
5. Кулько А.Б. Изучение чувствительности к противогрибковым препаратам грибов рода *Aspergillus* – возбудителей бронхолегочных инфекций у больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – № 7. – С. 54-60.

6. Кулько А.Б., Федорова Н.И., Жерносенко А.О. Критерии интерпретации результатов лабораторных исследований при диагностике оппортунистических бронхолегочных микозов различной этиологии // Вестник Нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12. – № 2. – С. 117-120.
7. Макарова М.В., Исаева Ю.Д., Хачатурьянц Е.Н. и др. Определение лекарственной чувствительности микобактерий с помощью тест-системы «Sensititre» // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 30-34.
8. Определение лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам / Приказ № 109 Минздрава России от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – Москва, 2003. – С. 186-198.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2.1890-04 от 4 марта 2004 года. [Электронный ресурс]. URL: http://www.antibiotic.ru/стас/pdf/6_4_306.pdf. (Дата обращения 11.05.2018).
10. Носова Е.Ю., Галкина К.Ю., Антонова О.В. Молекулярно-биологический микрочип ТБ-БИОЧИП-2 для определения чувствительности *M. tuberculosis* с множественной устойчивостью к фторхинолонам у больных с впервые выявленным и хроническим течением туберкулеза // Вестник РАМН. – 2008. – № 3. – С. 16-19.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя – Москва, 2015. – С. 14-15. [Электронный ресурс]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf. (Дата обращения 11.05.2018).
12. Ångeby K.A., Jureen P., Giske C.G. et al. Wild-type MIC distributions of four fluoroquinolones active against *Mycobacterium tuberculosis* in relation to current critical concentrations and available pharmacokinetic and pharmacodynamic data // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – Vol. 65. – P. 946-952.
13. Ångeby K., Jureen P., Kahlmeter G. et al. Challenging a dogma: antimicrobial susceptibility testing breakpoints for *Mycobacterium tuberculosis* // *Bull World Health Organ.* – 2012. – Vol. 90. – N. 9. – P. 693-698.
14. Böttger E.C. The ins and outs of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing // *J. Clinical Microbiology and Infection.* – 2011. – Vol. 17. – N. 8. – P. 1128-1134.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – second edition: document M24-A2. CLSI, Wayne, PA, USA, 2011.
16. Coeck N., De Jong B. C., Diels M. et al. Correlation of different phenotypic drug susceptibility testing methods for four fluoroquinolones in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – Vol. 71. – P. 1233-1240.
17. Hall L., Jude K.P., Clark S. L. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB plate for susceptibility testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex against first- and second-line agents // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50. – № 11. – P. 3732-3734.
18. Isaeva Y.D., Bukatina A.A., Krylova L.Y. et al. Determination of critical concentrations of moxifloxacin and gatifloxacin for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the BACTEC MGIT 960 system // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68. – N 10. – P. 2274-2281.
19. Maruri F., Sterling T.R., Kaiga A.W. et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67. – P. 819-831.
20. Niward K., Ångeby K., Chryssanthou E. et al. Susceptibility testing breakpoints for *Mycobacterium tuberculosis* categorize isolates with resistance mutations in *gyrA* as susceptible to fluoroquinolones: implications for MDR-TB treatment and the definition of XDR-TB // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – Vol. 71. – N. 2. – P. 333-338.
21. Nosova E.Y., Bukatina A.A., Isaeva Y.D. et al. Analysis of mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes and their association with the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin // *J. Medical Microbiology.* – 2013. – Vol. 62. – Pt. 1. – P. 108-113.
22. Pantel A., Petrella S., Matrat S. et al. DNA gyrase inhibition assay are necessary to demonstrate fluoroquinolone resistance secondary to *gyrB* mutations in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. – P. 4524-4529.
23. Schön T., Jureen P., Giske C.G. et al. Evaluation of wild-type MIC distributions as a tool for determination of clinical breakpoints for *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 64. – P. 786-793.
24. Sirgel F.A., Warren R.M., Streecher E.M. et al. *GyrA* mutations and phenotypic susceptibility levels to ofloxacin and moxifloxacin in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67. – P. 1088-1093.
25. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.eucast.org>. (Дата обращения 11.05.2018).
26. Turnidge J., Paterson D.L. Setting and Revising Antibacterial susceptibility breakpoints // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2007. – Vol. 20. – № 3. – P. 391-408.
27. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Chapter 3. Laboratory. – Geneva: WHO, 2014. – P. 39-60.
28. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2008.402.). – Geneva: WHO, 2008. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/2006/who_htm_tb_2008_402.pdf. (Дата обращения 11.05.2018).
29. World Health Organization. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs (WHO/HTM/TB/2008.392.). – Geneva: WHO, 2008. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/tb/publications/2008/who_htm_tb_2008_392.pdf. (Дата обращения 11.05.2018).

30. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.5.). – Geneva: WHO, 2018.

[Электронный ресурс]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260470/1/WHO-CDS-TB-2018.5-eng.pdf?ua=1> (Дата обращения 11.05.2018).

31. Zimenkov D.V., Antonova O.V., Kuz'min A.V. et al. Detection of second-line drug resistance in Mycobacterium tuberculosis using oligonucleotide microarrays// BMC Inf. Dis. – 2013. – Vol. 13. – N. 240 – [Электронный ресурс]. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/240>. (Дата обращения 11.05.2018).

Сведения об авторах

Михайлова Юлия Дмитриевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

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

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

e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

Макарова Марина Витальевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

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

Тел. + 7 (916) 688-98-25, тел./факс 8 (495) 964-86-37

e-mail: makarova75@yandex.ru

Перетокина Ирина Витальевна – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

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

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

e-mail: iraperetokina@yandex.ru

Крылова Людмила Юрьевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

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

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

e-mail: luda.yurievna2017@yandex.ru

Носова Елена Юрьевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел. 8 (495) 603-30-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: rna68@rambler.ru

Кулько Александр Борисович – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

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

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

e-mail: kulko-fungi@yandex.ru

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

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

Тел. 8 (499) 268-08-76, тел./факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: safonova.s.g@inbox.ru