



ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕКРЕСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МБТ К НЕКОТОРЫМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

П. Н. ГОЛУБЧИКОВ, Е. А. КРУК, С. П. МИШУСТИН, В. Е. ПАВЛОВА, Д. Ю. ЩЕГЕРЦОВ, А. С. АЛЛИЛУЕВ

ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск, РФ

Цель исследования: среди больных туберкулезом в Томской области оценить распространенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к пиразинамиду, к линезолиду, перекрестную устойчивость между фторхинолонами, между инъекционными противотуберкулезными препаратами.

Материалы и методы. Проанализированы данные 814 больных туберкулезом. Из них тест на чувствительность МБТ к пиразинамиду проведен у 812 больных, к офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину – у 475 больных, к канамицину, амикацину, капреомицину – у 301 больного, к линезолиду – у 423 больных.

Результаты. Частота лекарственной устойчивости МБТ к пиразинамиду самая высокая у пациентов, ранее принимавших пиразинамид (рецидивы, хронические больные). У пациентов с наличием устойчивости МБТ к офлоксацину частота чувствительности к левофлоксацину низкая (16,9%), к моксифлоксацину – выше (41,3%). Перекрестная устойчивость МБТ между канамицином и амикацином составляет менее 50% от случаев наличия устойчивости МБТ к каждому из них. У 38,6% пациентов с сочетанной устойчивостью МБТ к канамицину и капреомицину сохраняется лекарственная чувствительность к амикацину. Уровень лекарственной устойчивости МБТ к линезолиду минимален – 2,8% от обследованных.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, пиразинамид, фторхинолоны, инъекционные препараты, линезолид

Для цитирования: Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Павлова В. Е., Щегерцов Д. Ю., Аллилуев А. С. Исследование перекрестной лекарственной чувствительности МБТ к некоторым противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Томской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 7-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-7-12>

THE STUDY OF CROSS-RESISTANCE OF MTB TO CERTAIN ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS AMONG TUBERCULOSIS PATIENTS IN TOMSK REGION

P. N. GOLUBCHIKOV, E. A. KRUK, S. P. MISHUSTIN, V. E. PAVLOVA, D. YU. SCHEGERTSOV, A. S. ALLILUEV

Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

The objective of the study: to assess the prevalence of drug resistance of tuberculous mycobacteria (MTB) to pyrazinamide, linezolid, cross-resistance to fluoroquinolones, and cross-resistance to injectable anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients in Tomsk Region.

Subjects and methods. The data of 814 patients with tuberculosis were analyzed. Of them, drug susceptibility test to pyrazinamide was performed in 812 patients; ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin – in 475 patients; kanamycin, amikacin, capreomycin – in 301 patients, and linezolid – in 423 patients.

Results. The frequency of resistance to pyrazinamide is the highest in patients who were treated with pyrazinamide in the past (relapses and chronic cases). In the patients resistant to ofloxacin, the frequency of susceptibility to levofloxacin is low (16.9%), while susceptibility to moxifloxacin is higher (41.3%). The cross-resistance of MTB to kanamycin and amikacin makes less than 50% in the cases resistant to one of these two drugs. 38.6% of patients with poly-resistance to kanamycin and capreomycin, remain sensitive to amikacin. The level of MTB resistance to linezolid was minimal – 2.8% of those examined.

Key words: tuberculosis, drug resistance, pyrazinamide, fluoroquinolones, injectable, linezolid

For citations: Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Pavlova V.E., Schegertsov D.Yu., Alliluev A.S. The study of cross-resistance of MTB to certain anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients in Tomsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 12, P. 7-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-7-12>

Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в Российской Федерации продолжает увеличиваться [2]. С учетом наличия в контингентах МЛУ больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ), в том числе с малой остаточной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным (ПТП) и антибактериальным препаратам для лечения туберкулеза, формирование адекватной схемы лечения таких больных представляет определенные сложности. К основным ПТП с возможностью определения лекарственной чувствительности,

оказывающим значимое влияние на эффективность лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, относятся инъекционные препараты, фторхинолоны, пиразинамид, линезолид. В публикациях отмечаются различная перекрестная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) между инъекционными препаратами (канамицин, амикацин, капреомицин) [3-6], фторхинолонами (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) [3, 8] и различная распространенность лекарственной устойчивости МБТ к пиразинамиду [3, 7, 8]. Публикаций о распространенности устойчивости к линезолиду недостаточно. Важно отметить, что, по данным ФГБУ

«Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ за 2016 г., среди всех субъектов Российской Федерации тесты на лекарственную чувствительность МБТ к офлоксацину и канамицину проводят лаборатории в 96,5% субъектов РФ, к капреомицину – в 92,9%, к левофлоксацину – в 22,4%, к моксифлоксацину – в 14,1%, к амикацину – в 47,1% [1]. Организация определения лекарственной чувствительности МБТ к максимальному числу ПТП автоматизированным методом посева на жидкие среды позволяет в короткие сроки оптимизировать схему химиотерапии туберкулеза и избегать назначения ПТП с имеющейся лекарственной устойчивостью.

Цель исследования: оценить среди больных туберкулезом в Томской области распространенность устойчивости МБТ к пиразинамиду, перекрестную устойчивость между фторхинолонами, перекрестную устойчивость между инъекционными ПТП и устойчивость к линезолиду.

Материалы и методы

В 2016 и 2017 гг. в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» выполнено 6 264 посева мокроты на жидкие среды (автоматизированная система Bactec), при этом получено 2 320 (37%) положительных результатов. Относительно низкий процент высеваемости связан с тем, что в числе обследованных были диагностические пациенты и больные туберкулезом, уже получающие противотуберкулезное лечение. Лекарственная чувствительность определялась к следующим ПТП: Н, R, S, E, Z, Km, Cm, Am, Ofx, Lfx, Mfx (в концентрации 0,5 и 2,0), Eto, PAS, Lzd. При сохранении чувствительности к ПТП 1-го ряда (Н, R, E, Z, S) тест на лекарственную чувствительность к ПТП 2-го и 3-го рядов не проводился. Методика определения лекарственной чувствительности – метод пропорций: к пиразинамиду – набор PZA Kit, остальные ПТП – добавление к культуре МБТ чистых субстанций в критических концентрациях. Используемые критические и рабочие концентрации чистых субстанций ПТП представлены в табл. 1.

Проанализированы данные 814 больных туберкулезом с ростом культуры и проведением теста на лекарственную чувствительность. Тест на чувствительность к пиразинамиду выполнен у 812 больных, к офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину – у 475 больных, к канамицину, амикацину, капреомицину – у 301 больного, к линезолиду – у 423 больных. Из 814 больных: впервые выявленные больные – 588 (72,2%), больные с рецидивом туберкулеза – 145 (17,8%), больные хроническим туберкулезом – 81 (10,0%). Статистическая обработка материалов проводилась в программе STATISTICA 10 с использованием критерия χ^2 Пирсона (для выборок от 4 до 9 пациентов с поправкой Йейтса), расчетом статистической значимости различий (*p*). Распределение пациентов по спектру выявленной лекарственной чувствительности в зависимости от группы пациентов представлено в табл. 2.

Таблица 1. Критические и рабочие концентрации чистых субстанций

Table 1. Critical and handling concentrations of pure active ingredients

Препарат	Критическая концентрация, мкг/мл	Рабочая концентрация, мкг/мл
Стрептомицин	1,0	84
Изониазид	0,1	8,4
Рифампицин	1,0	84
Этамбутол	5,0	420
Пиразинамид	100	Лиофилизат в наборе PZA Kit
Левофлоксацин	1,5	126
Офлоксацин	2,0	168
Капреомицин	2,5	210
Канамицин	2,5	210
Линезолид	1,0	84
Моксифлоксацин	0,5	42
Моксифлоксацин	2,0	168
ПАСК	4,0	336
Протионамид	2,5	210
Амикацин	1,0	84
Этионамид	5,0	420

Таблица 2. Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом по группам

Table 2. Drug resistance profiles of tuberculosis patients divided into groups

Группы пациентов	Число больных, абс.	Спектр ЛУ МБТ				
		чувствительные, абс. (%)	монорезистентные, абс. (%)	полирезистентные, абс. (%)	МЛУ	
					всего МЛУ, абс. (%)	из них ШЛУ, % от общего числа пациентов, абс. (%)
Впервые выявленные	588	243 (41,3%)	46 (7,8%)	65 (11,1%)	234 (39,8%)	58 (9,9%)
Рецидив	145	34 (23,4%)	3 (2,1%)	11 (7,6%)	97 (66,9%)	34 (23,4%)
Хроническое течение	81	0	0	2 (2,5%)	79 (97,5%)	58 (71,6%)
Итого	814	277 (34,0%)	49 (6,0%)	78 (9,6%)	410 (50,4%)	150 (18,4%)

Результаты исследования

1. Определение лекарственной чувствительности к пиразинамиду

С учетом укоренившегося во фтизиатрическом сообществе мнения о недостоверности теста на лекарственную чувствительность к пиразинамиду и практики назначения пиразинамида в качестве основного препарата в схеме химиотерапии в случае выявления к нему лекарственной устойчивости проанализирован уровень устойчивости к пиразинамиду у разных групп больных. Определение чувствительности к пиразинамиду выполнено у 812 пациентов. Распределение пациентов по группам с наличием чувствительности и устойчивости МБТ к пиразинамиду представлено в табл. 3.

Выявлен достоверно более высокий уровень устойчивости к пиразинамиду у больных с рецидивом туберкулеза в сравнении с впервые выявленными больными ($p < 0,001$), у больных хроническим туберкулезом в сравнении с впервые выявленными больными ($p < 0,001$), у больных с хроническим туберкулезом в сравнении с больными с рецидивом туберкулеза ($p < 0,001$).

Установлено, что в Томской области уровень распространенности устойчивости МБТ к пиразинамиду среди больных туберкулезом достаточно высок и статистически значимо выше у пациентов, ранее принимавших пиразинамид (рецидивы, хроническое течение).

2. Определение лекарственной чувствительности к фторхинолонам

В Томской области фторхинолоны применялись в схемах химиотерапии у больных туберкулезом: в 2000-2006 гг. – только офлоксацин; в 2007-2015 гг. – левофлоксацин и моксифлоксацин, при этом тест на

лекарственную чувствительность проводился посевами культуры на твердых средах только к офлоксацину. В случае сохранения чувствительности к офлоксацину в схеме химиотерапии применялся левофлоксацин, при установлении устойчивости к офлоксацину – моксифлоксацин. С 2016 г. рутинно проводится определение чувствительности к левофлоксацину и моксифлоксацину и назначаются эти препараты только при подтверждении к ним чувствительности методом *Vactec*.

С учетом имеющейся практики при выявлении устойчивости МБТ к офлоксацину назначать в схеме химиотерапии левофлоксацин без подтверждения чувствительности МБТ к нему или при невозможности тестирования (процент лабораторий в РФ, проводящих тест на лекарственную чувствительность МБТ к левофлоксацину, – 22,4%, ЦНИИОиЗ, 2016) была проанализирована перекрестная устойчивость между этими препаратами в зависимости от групп больных. Всего пациентов, которым проведен тест на лекарственную чувствительность ко всем фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин; концентрация 0,5), было 475, выявлена устойчивость МБТ к офлоксацину у 160 (33,7%), к левофлоксацину – у 134 (28,2%), к моксифлоксацину – у 96 (20,2%).

2.1. Проанализированы данные 160 пациентов с туберкулезом с установленной устойчивостью МБТ к офлоксацину, из них: впервые выявленных было 67 (47,9%); с рецидивом – 33 (20,6%); с хроническим течением – 60 (37,5%). Все 160 пациентов были с МЛУ-ТБ. Проведен анализ чувствительности МБТ к левофлоксацину и моксифлоксацину у этих пациентов. Результаты представлены в табл. 4 и 5.

Получены данные о низком уровне чувствительности к левофлоксацину МБТ у пациентов с

Таблица 3. Чувствительность к пиразинамиду у больных разных групп

Table 3. Sensitivity to pyrazinamide in patients from different groups

Группы пациентов	Число пациентов, абс.	Из общего числа пациентов	
		МБТ чувствительны к пиразинамиду, абс. (%)	МБТ устойчивы к пиразинамиду абс. (%)
Впервые выявленные	586	395 (67,4%)	191 (32,6%)
Рецидив	145	69 (47,6%)	76 (52,4%)
Хроническое течение	81	10 (12,3%)	71 (87,7%)
Итого	812	474 (58,4%)	338 (41,6%)

Таблица 4. Частота чувствительности МБТ к левофлоксацину при наличии устойчивости к офлоксацину у больных разных групп

Table 4. Frequency of susceptibility to levofloxacin with concurrent resistance to ofloxacin in patients from different groups

Группы пациентов с туберкулезом	Число пациентов с устойчивостью МБТ к офлоксацину, абс.	Чувствительность МБТ к левофлоксацину, абс. (%)	Устойчивость МБТ к левофлоксацину, абс. (%)
Впервые выявленные	67	12 (17,9%)	55 (82,1%)
Рецидив	33	5 (15,2%)	28 (84,8%)
Хронические больные	60	10 (16,7%)	50 (83,3%)
Итого	160	27 (16,9%)	133 (83,1%)

Таблица 5. Частота чувствительности к моксифлоксацину МБТ с устойчивостью к офлоксацину у больных разных групп**Table 5.** Frequency of susceptibility to moxifloxacin with concurrent resistance to ofloxacin in patients from different groups

Группы пациентов	Число пациентов с устойчивостью МБТ к офлоксацину, абс.	Чувствительность МБТ к моксифлоксацину, абс. (%)	Устойчивость МБТ к моксифлоксацину, абс. (%)
Впервые выявленные	67	32 (47,8%)	35 (52,2%)
Рецидив	33	17 (51,5%)	16 (48,5%)
Хроническое течение	60	17 (28,3%)	43 (73,3%)
Итого	160	66 (41,3%)	94 (58,8%)

устойчивостью к офлоксацину в Томской области, равномерно (статистически нет разницы между группами пациентов; $p > 0,5$) распределенной среди всех групп пациентов (впервые выявленные, рецидивы, хронические больные), что позволяет предположить высокий уровень природной перекрестной устойчивости (не выявлено влияния эффекта амплификации) МБТ к офлоксацину и левофлоксацину. Отметим, что из 315 пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ к офлоксацину только у 1 пациента (рецидив туберкулеза) выявлена устойчивость к левофлоксацину. У остальных 314 пациентов чувствительность к левофлоксацину сохранена.

Назначение левофлоксацина без подтверждения чувствительности МБТ к нему у пациентов с выявленной устойчивостью МБТ к офлоксацину неоправданно у 83,1% больных туберкулезом с МЛУ МБТ по данным Томской области.

Получены данные о среднем уровне чувствительности МБТ к моксифлоксацину при устойчивости к офлоксацину у больных туберкулезом в Томской области и статистически значимом более высоком уровне устойчивости МБТ к моксифлоксацину у больных с хронически текущим процессом по сравнению с впервые выявленными больными и больными с рецидивом туберкулеза ($p < 0,05$).

У пациентов с определенной устойчивостью к офлоксацину уровень чувствительности к моксифлоксацину составил 41,3%, т. е. выше, чем уровень чувствительности к левофлоксацину (16,9%). При выявлении устойчивости к офлоксацину и непроведении теста на лекарственную чувствительность к левофлоксацину и моксифлоксацину, как правило, препаратом выбора из фторхинолонов является моксифлоксацин. При этом необходимо учитывать, что чувствительность к моксифлоксацину будет сохранена примерно у 50% впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза и только примерно у 30% больных хроническим туберкулезом.

Определение лекарственной чувствительности ко всем фторхинолонам позволяет избегать назначения неэффективных ПТП в схеме химиотерапии и рассматривать вопрос о коррекции схемы химиотерапии в зависимости от индивидуального спектра лекарственной чувствительности. Требуется изучения вопроса распространенности лекарственной устой-

чивости к спарфлоксацину в связи с началом рутинного использования его при лечении МЛУ-ТБ в Российской Федерации.

3. Определение чувствительности к инъекционным ПТП. Всего 301 пациенту проведен тест на лекарственную чувствительность ко всем инъекционным ПТП (канамицин, амикацин и капреомицин). Среди них выявлена устойчивость МБТ к канамицину у 148 (49,2%), к амикацину – у 58 (19,3%), к капреомицину – у 83 (27,6%) пациентов.

3.1. Среди 148 пациентов с устойчивостью МБТ к канамицину устойчивость к амикацину определена у 58 (39,2%) пациентов, чувствительность к амикацину у 90 (60,8%) пациентов соответственно. Пациентов с устойчивостью к амикацину и чувствительностью к канамицину не было. Полученные данные свидетельствуют о сравнительно низкой перекрестной устойчивости между канамицином и амикацином у больных туберкулезом в Томской области.

3.2. Проанализированы данные 83 пациентов с сочетанной устойчивостью МБТ к канамицину и капреомицину на предмет наличия лекарственной чувствительности к амикацину. Все пациенты были с МЛУ-ТБ, из них впервые выявленных – 39 (47,0%); с рецидивом туберкулеза – 17 (20,5%); с хронически текущим туберкулезом – 27 (32,5%). Результаты представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, среди больных с устойчивостью МБТ к капреомицину и канамицину в 61,4% случаев имеет устойчивость МБТ и к амикацину (по данным Томской области). Статистически значимые различия по частоте устойчивости МБТ к амикацину между разными группами больных отсутствуют ($p > 0,05$).

При выявлении сочетанной устойчивости к канамицину и капреомицину и непроведении теста на лекарственную чувствительность к амикацину препаратом выбора из инъекционных ПТП является амикацин.

4. Определение лекарственной чувствительности к линезолиду

В Томской области линезолид назначался при лечении больных с ШЛУ-ТБ в 2011-2015 гг. в составе 4-го режима химиотерапии (25 пациентов; результаты лечения: 15 (60%) – излечены, 8 (32%) – неудача, 2 (8%) – отрыв), в 2015-2017 гг. в составе 5-го режима химиотерапии (40 пациентов; результаты

Таблица 6. Частота чувствительности МБТ к амикацину при наличии устойчивости к канамицину и капреомицину у больных туберкулезом разных групп**Table 6. Frequency of MTB resistance to amikacin in case of resistance to kanamycin and capreomycin in tuberculosis patients from different groups**

Группы пациентов	Число пациентов с сочетанной устойчивостью МБТ к канамицину и капреомицину, абс.	Чувствительность МБТ к амикацину, абс. (%)	Устойчивость МБТ к амикацину, абс. (%)
Впервые выявленные	39	16 (41,0%)	23 (59,0%)
Рецидив	17	7 (41,2%)	10 (58,8%)
Хроническое течение	27	9 (33,3%)	18 (66,7%)
Итого	83	32 (38,6%)	51 (61,4%)

лечения: 32 (80%) – излечены, 1 (2,5%) – неудача, 4 (10%) – умер не от туберкулеза, 3 (7,5%) – отрыв). Проведен тест на лекарственную чувствительность к линезолиду 423 пациентам, из них впервые выяв-

ленных – 247 (58,4%); с рецидивом – 100 (23,6%); с хронически текущим туберкулезом – 76 (18,0%). Анализ чувствительности МБТ к линезолиду у этой группы представлен в табл. 7.

Таблица 7. Частота чувствительности МБТ к линезолиду у больных разных групп**Table 7. Frequency of susceptibility MTB to linezolid in patients from different groups**

Группы пациентов	Число пациентов, абс.	Из общего числа пациентов	
		МБТ чувствительны к линезолиду, абс. (%)	МБТ устойчивы к линезолиду, абс. (%)
Впервые выявленные	247	241 (97,6%)	6 (2,4%)
Рецидив	100	100 (100,0%)	0 (0,0%)
Хроническое течение	76	70 (92,1%)	6 (7,9%)
Итого	423	411 (97,2%)	12 (2,8%)

Из 12/423 (2,8%) пациентов с выявленной устойчивостью МБТ к линезолиду 11 ранее линезолид не получали. Одна пациентка ранее самостоятельно принимала линезолид (монотерапия 6 мес.), находясь на диспансерном учете в другом регионе РФ.

Из 76 хронических больных 6 ранее принимали линезолид в схеме 4-го режима химиотерапии в 2011-2015 гг. в Томской области с исходом курса химиотерапии – неудача (5 пациентов) и рецидив туберкулеза после эффективно завершеного курса химиотерапии (1 пациентка). При проведении теста на лекарственную чувствительность МБТ к линезолиду в 2016-2017 гг. у этих пациентов определена сохраненная чувствительность к линезолиду. Полученные данные свидетельствуют о низком

уровне природной устойчивости МБТ к линезолиду и отсутствию склонности к амплификации.

Заключение

Определение у пациентов лекарственной чувствительности МБТ к пиперазину, левофлоксацину, моксифлоксацину, канамицину, амикацину, капреомицину на аппарате Bactek MGIT 960 позволяет избежать назначения ПТП, к которым есть лекарственная устойчивость возбудителя, в качестве основных в составе 4-го и 5-го режимов химиотерапии и позволяет формировать эффективную индивидуализованную схему лечения у пациентов с МЛУ-ТБ в рамках 4-го режима химиотерапии и у пациентов с ШЛУ-ТБ в рамках 5-го режима химиотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА**REFERENCES**

1. Сеть противотуберкулезных медицинских организаций в России в 2016 г. (аналитический обзор). – М.: ЦНИИОИЗ, 2017. – 56 с.
2. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России в 2016 г. (аналитический обзор). – М., ЦНИИОИЗ, 2017. – 69 с.
3. Chuang P.H., Wu M.H., Fan S.Y., Lin K.Y. Population-based drug resistance surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan, 2007-2014 // *PLoS One*. – 2016. – 11, № 11. – P. e0165222.

1. *Set protivotuberkuleznykh meditsinskikh organizatsiy v Rossii v 2016 g. (analiticheskiy obzor)*. [The network of medical TB units in Russia in 2016. (analytic review)]. Moscow, TSNIIOIZ Publ., 2017, 56 p.
2. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii v 2016 g. (analiticheskiy obzor)*. [Tuberculosis epidemiological situation in Russia in 2016 (analytic review)]. Moscow, TSNIIOIZ Publ., 2017, 69 p.
3. Chuang P.H., Wu M.H., Fan S.Y., Lin K.Y. Population-based drug resistance surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan, 2007-2014. *PLoS One*, 2016, 11, no. 11, pp. e0165222.

4. Du Q., Dai G., Long Q., Yu X., Dong L., Huang H., Xie J. *Mycobacterium tuberculosis* rrs A1401G mutation correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical isolates from mainland China // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 77, № 2. – P. 138-142.
5. Jugheli L., Bzekalava N., de Rijk P., Fissette K., Portaels F., Rigouts L. High level of cross-resistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Georgia and a close relation with mutations in the rrs gene // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53, № 12. – P. 5064-5068.
6. Krüüner A., Jureen P., Levina K., Ghebremichael S., Hoffner S. Discordant Resistance to Kanamycin and Amikacin in Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 9. – P. 2971-2973.
7. Pang Y., Zhu D., Zheng H., Shen J., Hu Y., Liu J., Zhao Y. Prevalence and molecular characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Southern China // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – № 17. – P. 711.
8. Zignol M., Dean A. S., Alikhanova N., Andres S., Cabibbe A. M. et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 10. – P. 1185-1192.
4. Du Q., Dai G., Long Q., Yu X., Dong L., Huang H., Xie J. *Mycobacterium tuberculosis* rrs A1401G mutation correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical isolates from mainland China. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2013, vol. 77, no. 2, pp. 138-142.
5. Jugheli L., Bzekalava N., de Rijk P., Fissette K., Portaels F., Rigouts L. High level of cross-resistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Georgia and a close relation with mutations in the rrs gene. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, no. 12, pp. 5064-5068.
6. Krüüner A., Jureen P., Levina K., Ghebremichael S., Hoffner S. Discordant Resistance to Kanamycin and Amikacin in Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, vol. 47, no. 9, pp. 2971-2973.
7. Pang Y., Zhu D., Zheng H., Shen J., Hu Y., Liu J., Zhao Y. Prevalence and molecular characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Southern China. *BMC Infect. Dis.*, 2017, no. 17, pp. 711.
8. Zignol M., Dean A.S., Alikhanova N., Andres S., Cabibbe A.M. et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 1185-1192.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ОГБУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр»,
634009, г. Томск, ул. Р. Люксембург, д. 17.
Тел.: 8 (3822) 51-42-98.

Голубчиков Петр Николаевич

заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Крук Евгений Александрович

главный врач.
E-mail: rf200@list.ru

Мишустин Сергей Павлович

заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях.
E-mail: MishustinSP@stoptb.tomsk.ru

Павлова Вера Егоровна

заведующая клинико-диагностической лабораторией.
E-mail: PavlovaVE@stoptb.tomsk.ru

Щегерцов Дмитрий Юрьевич

заведующий отделением для больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя № 2.
E-mail: ShchegertsovDY@stoptb.tomsk.ru

Аллилуев Александр Сергеевич

заместитель главного врача по организационно-методической работе.
E-mail: AlliluevAS@stoptb.tomsk.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center,
17, R. Luxemburg St.,
Tomsk. 634009.
Phone: +7 (3822) 51-42-98.

Petr N. Golubchikov

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Email: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Evgeny A. Kruk

Head Physician.
Email: rf200@list.ru

Sergey P. Mishustin

Deputy Head Physician
for Out-Patient Medical Care.
Email: MishustinSP@stoptb.tomsk.ru

Vera E. Pavlova

Head of Clinical Diagnostic Laboratory.
Email: PavlovaVE@stoptb.tomsk.ru

Dmitry Yu. Schegertsov

Head of Department no.2
for Respiratory Multiple
Drug Resistant Tuberculosis.
Email: ShchegertsovDY@stoptb.tomsk.ru

Aleksandr S. Alliluev

Deputy Head Doctor
on Reporting and Statistics.
Email: AlliluevAS@stoptb.tomsk.ru