

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В КОНТЕКСТЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ОСНОВА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

С. А. ПОПОВ¹, Т. П. САБГАЙДА^{1,2}, Г. Н. МОЖОКИНА¹, А. В. КУЗЬМИН¹, Н. В. СТАВИЦКАЯ¹

HETEROGENEITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN RESPECT OF PHARMACOKINETICS OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS AS A BASIS FOR INDIVIDUAL TREATMENT REGIMEN

S. A. POPOV¹, T. P. SABGAIDA^{1,2}, G. N. MOZKOKINA¹, A. V. KUZMIN¹, N. V. STAVITSKAYA¹

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

²ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, г. Москва

¹Research Institute of Phthisiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, RF

²Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, RF

Рассмотрены возможности повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя путем перехода к персонализированным режимам лечения на основе объективных лабораторных данных. Показаны наличие популяционной гетерогенности *M. tuberculosis* по степени устойчивости к разным препаратам в контексте индивидуальных особенностей фармакокинетики у пациентов. Обсуждены технические возможности для реализации такого перехода, необходимость владения информацией в области детальной оценки устойчивости возбудителя и границы эффективного действия противотуберкулезных препаратов, связанной с их фармакокинетикой/фармакогенетикой.

Ключевые слова: туберкулез, персонализированные режимы лечения, лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*, минимальные ингибирующие концентрации противотуберкулезных препаратов, типы ацетилирования, фармакокинетика, фармакогенетика.

This article analyzes the ways of treatment efficacy enhancement in drug resistant tuberculosis patients through transfer to the individual treatment regimens basing on the objective laboratory data. The presence of *M. tuberculosis* population heterogeneity has been demonstrated as per the degree of resistance to different drugs relating individual pharmacokinetic features of the patients. The article includes discussion of technical opportunities for the implementation of such approach, the need for detail evaluation of the germ resistance and limits of effective action of anti-tuberculosis drugs related to their pharmacokinetics and pharmacogenetics.

Key words: tuberculosis, individual treatment regimens, drug resistance of *M. tuberculosis*, minimum inhibiting concentration of anti-tuberculosis drugs, acetylation types, pharmacokinetics, pharmacogenetics.

Эффективность лечения больных туберкулезом (ТБ) за последние 5 лет практически не меняется и остается неудовлетворительной, несмотря на значительные затрачиваемые средства и научные достижения в области борьбы с ним [2, 8]. Одной из причин недостаточно высокой эффективности лечения больных ТБ является распространение микобактерий туберкулеза (МБТ) с широким спектром устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в сочетании с быстрым прогрессированием процесса [3, 18]. На фоне некоторой стабилизации заболеваемости ТБ возбудители с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ ТБ) распространяются в России все шире.

Для лечения больных ТБ с МЛУ возбудителя рекомендованы несколько режимов лечения, включающие 5-6 препаратов. Однако при выявлении факта МЛУ назначение режимов лечения больным проводится эмпирически, эффективность лечения таких больных в среднем не превышает 35-40% [2, 8]. Больные длительно остаются контагиозны-

ми и представляют огромную эпидемическую опасность для окружающих за счет массивного и стойкого бактериовыделения на протяжении 4 мес. и более [4]. В арсенал средств лечения этих больных входят некоторые препараты 2-го ряда, такие как протионамид, циклосерин, аминосалицилаты и фторхинолоны [1, 8, 17]. Для лечения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя назначают препараты 2-го и 3-го рядов, среди которых и моксифлоксацин, несмотря на признак устойчивости МБТ к фторхинолонам [1, 8, 17]. Кроме того, в международных руководствах рекомендуется назначение изониазида по усиленному режиму [17]. В отсутствие детальных данных о степени устойчивости возбудителя параметры фармакокинетики таких режимов, как правило, не учитываются, так что их значения зачастую выходят за рамки критических с точки зрения эффективности воздействия на конкретный штамм возбудителя.

Решением проблемы может стать переход от слепого эмпирического назначения лечения к более обосно-

ванному – персонифицированному, за счет существенного расширения объема информации о возбудителе и пациенте, которую возможно получить на основе современных лабораторных методов исследований.

Основными направлениями индивидуализации химиотерапии являются расчет эффективности воздействия препарата на возбудитель, основанный на учете гетерогенности штаммов МБТ по чувствительности к ПТП и учете особенностей фармакокинетики ПТП в организме больного. Бактериологические лаборатории сегодня способны дать информацию о гетерогенности штаммов МБТ по чувствительности к ряду ПТП, однако эти данные остаются невостребованными фтизиатрами. Рутинные исследования фармакокинетики ПТП в организме больного ТБ не предусмотрены в отечественных клинических рекомендациях, однако уже накоплено достаточно результатов научных исследований в области формирования «терапевтического и токсического диапазонов» концентраций препаратов в организме в зависимости от активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков [10, 27]. Эти данные позволяют начать переход к персонифицированному лечению ТБ с позиций фармакогенетики [19, 27].

Цель работы – анализ возможности применения результатов лабораторных исследований для обоснования персонифицированных режимов химиотерапии больных ТБ с МЛУ/ШЛУ.

Материалы и методы

Проанализировали результаты анализа клинических лабораторных исследований фенотипических и генотипических особенностей возбудителя ТБ, архивные данные о клинических исследованиях в области фармакогенетики ряда ПТП, полученных в лабораториях НИИ фтизиопульмонологии, а также опубликованные данные метаанализа в этой области.

Лекарственную чувствительность МБТ исследовали с помощью метода абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена в соответствии с Приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. [7], на жидких питательных средах в системе Bactec-960 в соответствии с операционными процедурами [6].

Минимальные ингибирующие концентрации определяли методом серийных разведений в соответствии с рекомендациями NCLSI [27] в модификации, приближающей его к методу пропорций. Изучали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) следующих препаратов: стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол, моксифлоксацин, офлоксацин, парааминосалициловая кислота, амикацин, канамицин, циклосерин, рифабутин, этионамид. Для этих целей использовали систему Sensititre и соответствующее оборудование, предоставленное компанией TrekDiagnostic Systems (США). Всего изучено 198 клинических культур

МБТ в параллельных исследованиях, включая музейный штамм МБТ H37Rv.

Границы эффективности действия препаратов определяли в соответствии с положениями EUCAST [12, 14].

Результаты и обсуждение

Гетерогенность штаммов МБТ по чувствительности к ПТП проявляется в варьировании величины МИК препаратов в широких пределах. При этом даже среди устойчивых штаммов МБТ не наблюдается единообразия по степени устойчивости. Например, устойчивые к изониазиду штаммы МБТ на основании определения по Bactec-технологии (критическая концентрация равна 0,1 мкг/мл, что соответствует МИК, равной 0,2 мкг/мл) по величине МИК существенно различаются между собой. Детальное определение МИК, полученное с помощью модифицированного метода серийных разведений в системе Sensititre, по данным лаборатории НИИ фтизиопульмонологии 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, показал, что МИК изониазида варьировала от 0,25 до 8 мкг/мл и более (рис. 1).

Стандартная дозировка изониазида составляет 5 мг/кг ежедневно (300 мг при массе тела больного более 60 кг). При этом достигаемая концентрация препарата в крови в среднем составляет 5,5 мкг/мл (от 4 до 7 мкг/мл по данным РЛС [9]) со средним периодом полувыведения 2,5 ч (от 1 до 4 ч). Это значит, что через 10 ч (необходимое время эффективного действия препарата [12, 14]) концентрация препарата снизится до 0,34 мкг/мл, то есть, действительно, для большинства изониазид-устойчивых штаммов эта величина недостаточна для проведения эффективного курса лечения. В то же время в современных клинических руководствах по лечению больных ТБ с лекарственно-устойчивым возбудителем рекомендуется в качестве препарата 3-го ряда использовать изониазид в высоких концентрациях при внутривенном пути введения. В более четком изложении эта рекомендация дается с пометкой «в случае невысокой степени устойчивости» [13, 17]). При этом суточную дозировку предлагается увеличивать

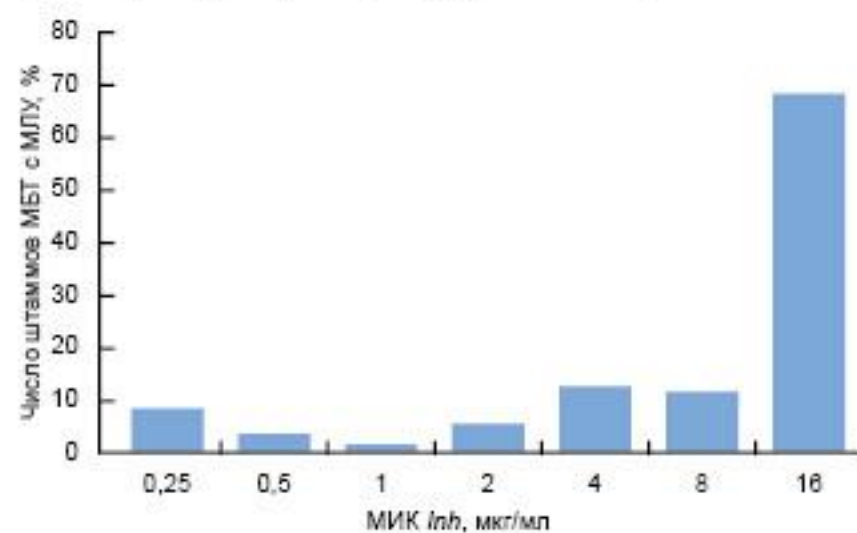


Рис. 1. Распределение изониазид-устойчивых штаммов МБТ по значению МИК изониазида (n = 94)

вплоть до 1 500 мг. Пределом же устойчивости (целесообразности применения изониазида) производитель Bactec-960 считает МИК, равную 0,8 мкг/мл, определяемую в жидких питательных средах [11]. В большинстве случаев врачи ограничиваются дозировкой 15 мг/кг, т. е. в среднем 900 мг в сутки. В этом случае концентрация изониазида в крови через 10 ч в среднем составит около 1 мкг/мл, что приведет к эффективной терапии у седьмой части больных (рис. 1). Это дает объяснение ряду положительных результатов клинических исследований, в которых изониазид не отменялся при обнаружении мультирезистентности, а предлагалось повышать его суточные дозировки, основываясь на эмпирических знаниях [20].

Другим важным лекарственным средством для лечения больных ТБ с лекарственно-устойчивым возбудителем является препарат из группы фторхинолонов – моксифлоксацин (Мох), который, согласно клиническим рекомендациям, назначается в обязательном порядке при ТБ с ШЛУ возбудителя, несмотря на наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам. Для того чтобы понять эти рекомендации, следует иметь в виду особенности фармакокинетики препаратов этого класса соединений. При рекомендуемой дозировке 400 мг в сутки максимальная концентрация Мох в крови в среднем составляет 3,1 мг/л. Через 10 ч его концентрация составит 1,9 мг/л. Критическая концентрация моксифлоксацина, разделяющая чувствительные и устойчивые штаммы МБТ, составляет 0,25 мкг/мл в системе Bactec-960 (т. е. МИК, равная 0,5 мкг/мл). Эти значения существенно ниже порога эффективности препарата (1,9 мг/л).

Детальное изучение МИК моксифлоксацина, проведенное в лаборатории НИИ фтизиопульмонологии, показало, что 32,4% моксифлоксацин-устойчивых штаммов МБТ имели МИК до 2,0 мкг/мл, что не превышает порог эффективности препарата (рис. 2).

Знание МИК для конкретного штамма, выделенного у больного, позволяет не только обосновать применение этого препарата в случае ТБ с ШЛУ, но и возможность решить, следует ли назначать этот препарат, когда его МИК превышает значение 4 мкг/мл, т. е. когда время эффективного воздействия препарата (подавление роста МБТ) будет ме-

нее 10 ч между приемами. Возможно, в таком случае целесообразно найти альтернативный препарат.

При изменении практики определения лекарственной чувствительности МБТ и переходе от качественной оценки наличия устойчивости к препарату «есть/нет» к количественной оценке, позволяющей учитывать степень устойчивости, появляется возможность для переориентации на персонализированную химиотерапию больных ТБ. При этом в контексте прогнозируемой эффективности воздействия ПТП, наряду со знанием степени устойчивости МБТ к этому препарату, следует учитывать второй источник неоднородности – популяционную гетерогенность фармакокинетики ПТП в организме больных.

Особенности фармакокинетики препаратов зависят не только от режима дозирования и способа введения, но и от генотипических и фенотипических особенностей их метаболизма в организме пациента. В настоящее время клинические рекомендации назначения доз и режимов приема препаратов приводятся на основе усредненных значений фармакокинетики препаратов (максимально достижимых концентраций препаратов, период полувыведения и т. д.). В то же время активность ферментов метаболизма лекарств вследствие полиморфизма кодирующих их генов может варьировать в 100 раз и более [16]. Фармакокинетика основного ПТП – изониазида (но и не только его) – определяется, в первую очередь, скоростью его ацетилирования под действием фермента N-ацетилтрансферазы 2 типа (NAT-2).

Для NAT-2 характерен генетический полиморфизм. Известно 29 аллелей (вариантов гена) данного фермента, которые характеризуются различной активностью фермента, а их носителей подразделяют на быстрых и медленных ацетиляторов [23] в зависимости от сочетания аллелей этого гена [25]. В популяциях имеется бимодальное распределение индивидов по ацетилирующей способности.

В исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, получавших изониазид в дозе 3,3 мг/кг, медианное время выведения изониазида у медленных и быстрых ацетиляторов составляло 3,3 и 1,2 ч соответственно [22], в исследовании, проведенном на больных ТБ легких, – 6,4 и 1,8 ч [5], в инструкции по медицинскому применению изониазида время полувыведения для быстрых ацетиляторов указано в диапазоне 0,5-1,6 ч (в среднем 1 ч), для медленных – 2-5 ч (в среднем 4 ч). Очевидно, при любом способе определения выявляется огромный диапазон параметров, который скажется на эффективности режима лечения.

Высокая и стабильная концентрация в сыворотке крови характерна для медленных ацетиляторов, более низкая концентрация – для быстрых ацетиляторов. Следует подчеркнуть, что медленные ацетиляторы более подвержены гепатотоксичности [26]. Согласно инструкции по медицинскому применению изониазида, его пиковая концентрация при стандартной дозировке варьирует от 3 до 7 мкг/мл. Поскольку наибольшая концентрация изониазида в крови

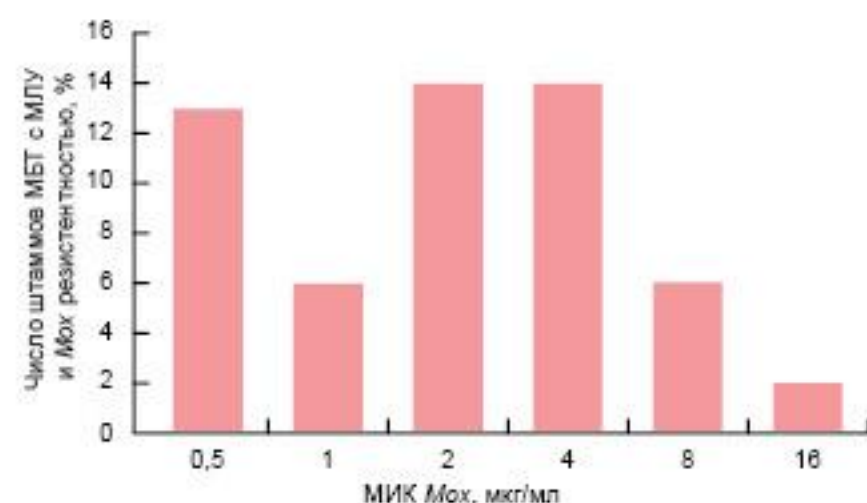


Рис. 2. Распределение моксифлоксацин-устойчивых штаммов МБТ по значению МИК моксифлоксацина (n = 55)

зависит от типа ацетилирования [21], то наименьшая и наибольшая указываемые пиковые концентрации соответствуют фармакокинетике препарата у быстрых и медленных ацетиляторов. На основе этих данных можно рассчитать, что у быстрых ацетиляторов при стандартной дозировке через 10 ч после достижения пикового значения концентрация препарата снизится до 0,003 мкг/мл, у медленных ацетиляторов – до 2,19 мкг/мл, т. е. для части медленных ацетиляторов с изониазид-устойчивым ТБ даже стандартная дозировка изониазида сможет иметь терапевтический эффект.

В случае увеличения дозировки препарата до 900 мг в сутки (пиковая концентрация варьирует от 15 до 17 мкг/мл) концентрация изониазида в крови быстрых ацетиляторов через 10 ч составит 0,015 мкг/мл, что не приведет к эффективной терапии, тогда как у медленных ацетиляторов достигнутая концентрация изониазида (5,3 мкг/мл) существенно превысит порог эффективности препарата почти у трети больных с изониазид-устойчивым возбудителем ТБ. При этом, правда, у них резко повысится вероятность гепатотоксичных реакций [13], т. е. назначение препаратов в экстремальных концентрациях для преодоления лекарственной устойчивости или назначение на фоне хронических заболеваний печени должно опираться на знания о ковариантах (полиморфизме) энзимных систем пациента, участвующих в метаболизме назначаемых препаратов, чтобы обеспечить необходимую концентрацию препарата в крови, предупредить или купировать возможную токсическую реакцию.

Таким образом, определение типа ацетилирования важно для персонификации терапии. Успехи генетики в последние десятилетия породили надежду, что знание генотипа индивида, определенное однажды, позволит отказаться от дорогих и небезопасных методов установления фенотипа с помощью нагрузочных доз тестовых лекарственных средств. Знание особенностей ферментной активности на основе генотипирования пациентов позволяет дифференцированно назначать/исключать высокие дозировки препарата, прогнозируя эффективность схемы лечения на основе параметров фармакокинетики у конкретного пациента и степени лекарственной устойчивости выделенного у него штамма МБТ. Следует подчеркнуть, что практика использования стандартных режимов лечения, число которых год от года неуклонно растет, маскирует назревшую необходимость трансформации химиотерапии ТБ в более индивидуализированные режимы, способные обеспечить их безопасность с минимальным риском побочных реакций и максимальную эффективность на основе оптимизации параметров фармакокинетики.

Выводы

1. При лечении больных ТБ, вызванным лекарственно-устойчивым возбудителем, наблюдается

эмпирический переход к персонифицированным режимам назначения лекарственных средств.

2. Для переориентации на объективно обоснованную персонифицированную химиотерапию больных ТБ необходима информация о количественной оценке степени лекарственной устойчивости МБТ, генетическом полиморфизме генов, ассоциированных с фармакокинетикой ПТП, лекарственной устойчивостью возбудителя к ним, а также обусловленностью возникновения побочных негативных реакций на химиотерапию.

3. Необходимо функциональное взаимодействие врачей-фтизиатров, клинических фармакологов и врачей-лаборантов для выработки алгоритма обоснованных персонализированных режимов лечения больных ТБ, вызванным мультирезистентными штаммами возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Аксенова В. А., Эргешев А. Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство "Трида"», Выпуск 2. – 2014. – 72 с.
2. Касаева Т. Ч., Стерликов С. А., Сон И. М. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: ООО «Колор Медиа», 2014. – 71 с.
3. Кибрик Б. С., Мельников В. П., Маковой Ю. В. Особенности диагностики и течения прогрессирующего диссеминированного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 2008. – № 8. – С. 3-5.
4. Маркелов Ю. М. Особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и приоритетные мероприятия по ограничению его распространения в Карелии // Вестн. совр. клин. мед. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 50-56.
5. Мутайхан Ж. Переносимость противотуберкулезных препаратов и индивидуальные характеристики их метаболизма у больных туберкулезом легких с латентно протекающими хроническими вирусными гепатитами и заболеваниями пищеварительного тракта: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 150 с.
6. Попов С. А., Пузанов В. А., Rusch-Gerdes S. и др. Система MGIT для культуральной диагностики и определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Стандартные операционные процедуры. – М.: BD 2007. – 24 с.
7. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М.: МЗ РФ, 2003. – 347 с.
8. Приказ МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания». – М.: МЗ РФ, 2014. – 42 с.
9. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Под ред. Вышковского Г. Л.: – М.: РЛС-2007, 2007. – 1503 с. – http://www.rlsnet.ru/nnn_index_id_627.htm. – 03.02.2015
10. Чубарян В. Т. Использование особенностей фармакокинетики противотуберкулезных препаратов с целью оптимизации комбинированной терапии больных туберкулезом легких Дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2008. – 180 с.
11. BD Bactec MGIT 960 SIRE kits for the antimycobacterial susceptibility testing of *Micobacterium tuberculosis*: USA MD.: Becton, Dickinson and Company. – 2010. – 73 p.
12. Craig W. A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 26. – P. 1-12.
13. Berode M., Savolainen H. Occupational exposure to isocyanates and individual susceptibility // Soz. Praventivmed. – 1993. – Vol. 38, Suppl. 2. – P. S125-S127.
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 1.3: EUCAST, 2011. – 2011. – 68 p.
15. Global tuberculosis report 2014. WHO. [Online]. – 2014. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Дата обращения 12.11.2014)

16. Guengerich E.P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? // *Drug. Metab. Rev.* – 2004. – Vol. 36, № 2. – P. 159-197.
17. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update, WHO, Geneva. – 2011. – 44 p.
18. Jenkins H. E., Crudu V., Soltan V. et al. High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 1132-1141.
19. Johnson J. Pharmacogenetics: Potential for individualized drug therapy through genetics // *Trends in Genetics.* – 2003. – Vol. 19, № 11. – P. 660-666.
20. Katiyar S. K. et al. A Randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 139-145.
21. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A. et al. Should we use Nacetyltransferase type 2 genotyping to personalize doses? // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 5. – P. 1733-1738.
22. Peloquin C. A., Jaresko G. S., Yong C. L. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41, № 12. – P. 2670-2679.
23. Rao K. V., Mitchison D. A., Nair N. G. et al. Sulphadimidine acetylation test for classification of patients as slow or rapid inactivators of isoniazid // *Br. Med. J.* – 1970. – Vol. 3(5721). – P. 495-497.
24. Rey E., Gendrel D., Treluyer J. M. et al. Isoniazid pharmacokinetics in children according to acetylase phenotype // *Sci. Fundamental & Clinical Pharmacology.* – 2001. – Vol. 15. – P. 355-359.
25. Vatsis K. P., Martell K. J., Weber W. W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88, № 14. – P. 333-337.
26. Vavilin V. A., Makarova S. I., Kolpakova T. A. et al. The prognostic value of genetic and phenotypic markers of drug metabolism and host and exposure factors for antituberculous drug-induced hepatotoxicity // *EhrlichII – 2nd World Conference on Magic Bullets, Nurnberg, October 2-5, 2008.*
27. Woods G. L., Brown-Elliott B. A., Conville P. S. et al. Susceptibility testing of *Micobacteria*, *Nocardiae*, and other aerobic *Actinomycetes*; Approved standard – second edition: USA. NCLSI. – 2011. – M24-A2, Vol. 31, № 5. – 63 p.
9. *Registr lekarstvennykh sredstv Rossi. Entsiklopedia lekarstv.* [Russian register of medications. Encyclopedia of drugs.] Edited by Vyshkovsky G.L., Moscow, RLS-2007 Publ., 2007, 1503 p. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_627.htm. 03.02.2015
10. Chubaryan V.T. *Ispolzovaniye osobennostey farmakokinetiki protivotuberkuleznykh preparatov s tselyu optimizatsii kombinirovannoy terapii bolnykh tuberkulezom legkikh. Diss. dokt. med. nauk.* [Application of pharmacokinetic features of anti-tuberculosis drug in order to optimize combined therapy of pulmonary tuberculosis patients. Doct. Diss.] Volgograd, 2008, 180 p. (in Russ.)
11. BD Bactec MGIT 960 SIRE kits for the antimycobacterial susceptibility testing of *Micobacterium tuberculosis*: USA MD: Becton, Dickinson and Company. 2010, 73 p.
12. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, vol. 26, pp. 1-12.
13. Berode M., Savolainen H. Occupational exposure to isocyanates and individual susceptibility. *Soz. Pravenivmed.* 1993, vol. 38, suppl. 2, pp. 125-S127.
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 1.3: EUCAST, 2011. 2011, 68 p.
15. Global tuberculosis report 2014. WHO. [Online]. 2014, URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed 12.11.2014)
16. Guengerich E.P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? *Drug. Metab. Rev.* 2004, vol. 36, no. 2, pp. 159-197.
17. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update, WHO, Geneva. 2011, 44 p.
18. Jenkins H.E., Crudu V., Soltan V. et al. High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 43, no. 4, pp. 1132-1141.
19. Johnson J. Pharmacogenetics: Potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends in Genetics.* 2003, vol. 19, no. 11, pp. 660-666.
20. Katiyar S.K. et al. A Randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2008, vol. 12, no. 2, pp. 139-145.
21. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A. et al. Should we use Nacetyltransferase type 2 genotyping to personalize doses? *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 5, pp. 1733-1738.
22. Peloquin C.A., Jaresko G.S., Yong C.L. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, vol. 41, no. 12, pp. 2670-2679.
23. Rao K.V., Mitchison D.A., Nair N.G. et al. Sulphadimidine acetylation test for classification of patients as slow or rapid inactivators of isoniazid. *Br. Med. J.*, 1970, vol. 3(5721), pp. 495-497.
24. Rey E., Gendrel D., Treluyer J.M. et al. Isoniazid pharmacokinetics in children according to acetylase phenotype. *Sci. Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2001, vol. 15, pp. 355-359.
25. Vatsis K. P., Martell K. J., Weber W. W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1991, vol. 88, no. 14, pp. 333-337.
26. Vavilin V.A., Makarova S.I., Kolpakova T.A. et al. The prognostic value of genetic and phenotypic markers of drug metabolism and host and exposure factors for antituberculous drug-induced hepatotoxicity. *EhrlichII, 2nd World Conference on Magic Bullets, Nurnberg, October 2-5, 2008.*
27. Woods G.L., Brown-Elliott B.A., Conville P.S. et al. Susceptibility testing of *Micobacteria*, *Nocardiae*, and other aerobic *Actinomycetes*; Approved standard, second edition: USA. NCLSI. 2011, M24-A2, vol. 31, no. 5, 63 p.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Aksenova V.A., Ergeshev A.E. et al. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya.* [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance]. Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ, Issue 2, 2014, 72 p.
 2. Kasayeva T.Ch., Sterlikov S.A., Son I.M. et al. *Otraslevye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2012-2013 gg. Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy.* [Economic rates for TB control in 2012-2013. Analysis of main rates and statistic materials.] Moscow, OOO Kolor Media Publ., 2014, 71 p.
 3. Kibrik B.S., Melnikov V.P., Makovey Yu. V. Specifics of diagnosis and progression of disseminated pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2008, no. 8, pp. 3-5. (In Russ.)
 4. Markelov Yu.M. Specifics of multiple drug resistant tuberculosis and priority actions to limit its transmission in Karelia. *Vestn. Sovr. Klin. Med.*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 50-56. (In Russ.)
 5. Mutaykhan J. *Perenosimost protivotuberkuleznykh preratov i individualnye kharakteristiki ikh metabolizma u bolnykh tuberkulezom legkikh s latentno protekayuschimi khronicheskimi virusnymi gepatitami i zabolevaniyami pischevaritel'nogo trakta. Diss. kand. med. nauk.* [Tolerance of TB drugs and individual parameters of their metabolism in pulmonary tuberculosis patients with latent hepatitis viruses and digestive system disorders. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2007, 150 p. (In Russ.)
 6. Popov S.A., Puzanov V.A., Rusch-Gerdes S. et al. *Systema MGIT dlya kultural'noy diagnostiki i opredeleniya lekarstvennoy chuvstvitelnosti mikobakteriy tuberkuleza. Standartnye operatsionnye protsedury.* [MGIT for culture diagnostics and drug susceptibility testing of tuberculosis mycobacteria. Standard operation procedures.] Moscow, BD 2007, 24 p.
 7. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, MZ RF Publ., 2003, 347 p.
 8. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.19.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. Moscow, MZ RF Publ., 2014, 42 p.
- ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**
- Попов Сергей Александрович**
 Научно-исследовательский институт
 фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО
 «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
 кандидат медицинских наук,
 заведующий лабораторией микробиологии.
 127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.
 Тел./факс: 8 (495) 681-02-33, 681-51-23; 8 (495) 681-59-88.
 E-mail: popov_s55@mail.ru

Поступила 10.02.2015

BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность
в диагностике туберкулеза



Экспресс-идентификация положительных пробирок



Определение ЛЧ к препаратам первого и второго ряда



Результаты исследования
Эпидемиологический мониторинг



5

4

Выявление микобактерий



3

Обработка диагностического материала



2

Окраска для микроскопии



1

Сбор диагностического материала



Представительство
компании BD в России:
123317, РФ, г. Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С, этаж 7-й,
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru

Реклама

ЗАО «Р-ФАРМ»:
123317, г. Москва, ул. Тестовская,
д. 10, подъезд 1, этаж 20
Бизнес-центр «Северная Башня»
Тел./Факс: +7 (495) 956 79 37, +7 (495) 956 79 38
www.r-pharm.com

Департамент «Лабораторная диагностика
и медицинская техника»:
603000, Россия, г. Нижний Новгород,
ул. Белинского, 32, офис 403
Тел./факс: +7 (831) 257 76 21
E-mail: info@rpharm.ru



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья