

ЮРИЙ МИХАЙЛОВИЧ МАРКЕЛОВ

доктор медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, онкологии, урологии и фтизиатрии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)

markelov@psu.karelia.ru

МАРИЯ СЕРГЕЕВНА ДРАЧЕВА

врач-интерн, Республиканский противотуберкулезный диспансер (Петрозаводск, Российская Федерация)

markelov@psu.karelia.ru

ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА ДОРОДНАЯ

заведующий бактериологической лабораторией, Республиканский противотуберкулезный диспансер (Петрозаводск, Российская Федерация)

markelov@psu.karelia.ru

СПЕКТР ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ СРЕДИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ*

Изучен спектр лекарственной устойчивости (ЛУ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного (I) и резервного (II) рядов среди 422 больных туберкулезом (ТБ), относящихся к различным категориям с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Частота вторичной широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) среди вторичной МЛУ составила 13,3%, что в 1,9 раза превышает приводимые литературные данные по РФ. Частота первичной тотальной ЛУ к ПТП I ряда среди новых случаев с МЛУ составила 48,5%. Приобретенная частота тотальной ЛУ к ПТП I ряда составляла от 53,8% среди категории «прервавшие курс химиотерапии (ХТ)» с последующим формированием МЛУ до 80% среди категории «прерванный курс ХТ с МЛУ», что подтверждает нецелесообразность использования эмпирического режима ИБ при подозрении на ТБ с МЛУ. Наиболее высокая частота и неблагоприятная структура ЛУ к ПТП резервного ряда отмечалась среди категорий «контингенты с МЛУ» и «прерванный курс ХТ с МЛУ», являющихся основным источником формирования случаев с ШЛУ (приобретенной ШЛУ-ТБ). Полученные данные требуют внедрения новых организационных форм лечения больных с МЛУ с целью улучшения приверженности к лечению и диктуют необходимость внедрения молекулярно-генетических методов, обеспечивающих быстрое определение ЛУ к ПТП основного и резервного рядов с назначением адекватной химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, категории больных с множественной лекарственной устойчивостью, спектр лекарственной устойчивости

Одной из наиболее актуальных проблем современной фтизиатрии является предупреждение распространения лекарственно устойчивого туберкулеза. Наряду с распространением ТБ с множественной лекарственной устойчивостью в последние годы появились случаи с наиболее неблагоприятной структурой ЛУ – широкой лекарственной устойчивостью – сочетанной устойчивостью к изониазиду (H), рифампицину (R), и ПТП II ряда: фторхинолону и канамицину и/или амикацину и/или капреомицину. ШЛУ-ТБ формируется в результате неадекватной химиотерапии противотуберкулезными препаратами резервного ряда больных с МЛУ-ТБ как на этапе назначения им эмпирической ХТ, так и в результате перерывов и «отрывов» от лечения, в связи с чем важно изучение спектра лекарственной устойчивости среди различных категорий больных с МЛУ-ТБ. По данным ВОЗ [13], в 2010 году уже 58 стран мира отметили ШЛУ-ТБ, который

составляет, по расчетным данным, 5,4% от всех случаев МЛУ-ТБ в мире. По данным Центрального научно-исследовательского института туберкулеза Российской академии медицинских наук (ЦНИИТ РАМН), ШЛУ-ТБ составляет 3% от впервые выявленных случаев ТБ с МЛУ и 7% среди больных с МЛУ-ТБ, ранее получавших лечение [14]. Анализ причин распространения ТБ с МЛУ на территории Республики Карелия (РК), проведенный ранее, показал [4], что основным путем распространения явился эпидемический. Этому способствовала высокая ассоциированность на территории РК штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с МЛУ с генотипом Beijing (более 90%) [6], обладающих повышенной контагиозностью и вирулентностью [1], [2], [3], [7], [9], [10], [11], [12], поздняя диагностика открытых форм ТБ, частые уклонения от лечения (отрывы от лечения) больных ТБ, длительное определение ЛУ и как следствие – развитие амплифика-

ции ЛУ в условиях неадекватной ХТ эмпирическими режимами, а также внутрибольничная передача штаммов МБТ с МЛУ другим пациентам во время длительного пребывания в стационаре [4]. Одной из причин быстрого распространения приобретенной МЛУ на территории РК явилось широкое использование эмпирического режима ПА для лечения рецидивов ТБ и случаев неудачи лечения по I режиму в условиях высокой распространенности полирезистентности и ЛУ к стрептомицину (S) среди данных категорий больных [5]. Учитывая, что ПТП резервного (II) ряда обладают меньшей активностью, чем ПТП основного ряда, имеют больше побочных эффектов и хуже переносятся больными, а отрывы от лечения больных с МЛУ-ТБ на фоне длительного курса лечения отмечаются значительно чаще [4], вышеуказанные факторы способствуют быстрому распространению ШЛУ-ТБ.

Нами проанализирована частота распространения ЛУ к ПТП основного ряда (S – стрептомицину, H – изониазиду, R – рифампицину, E – этамбутолу) и резервного ряда (K – канамицину, Pt – противамиду, OfI – офлоксацину, Cm – капреомицину, Cs – циклосерину, Am – амикацину, PASK) в течение 2008–2011 годов среди 422 больных ТБ с МЛУ, относящихся к различным категориям. Категории больных с МЛУ были выделены согласно [8]: «МЛУ из новых случаев» (больные, у которых впервые выявлен ТБ, ранее не получавшие лечение по поводу ТБ) (198 случаев); «рецидивы больных с МЛУ» (больные с рецидивом ТБ, у которых ранее был зарегистрирован эффективный исход курса ХТ по поводу МЛУ) (47 случаев); «прерванный курс ХТ» (больные, зарегистрированные как прервавшие курс ХТ, у которых в процессе ХТ выявлена МЛУ) (26 случаев); «прерванный курс ХТ с МЛУ» (больные с МЛУ, получавшие ХТ препаратами резервного ряда, прервавшие курс ХТ) (59 случаев); «неэффективный курс ХТ» (больные, получавшие ХТ ПТП основного ряда, перерегистрированные как «неэффективный курс ХТ», у них в процессе ХТ выявлена МЛУ) (37 случаев); «контингенты с МЛУ» (больные, получившие более 2 курсов ХТ с неэффективным лечением,

у больных выявлена МЛУ) (55 случаев). Лекарственная устойчивость к препаратам основного (I) и резервного (II) рядов определялась на плотных средах методом абсолютных концентраций и на жидких средах (ВАСТЕС–MGIT – 960).

Анализ лекарственной устойчивости к резервным ПТП среди штаммов МБТ, полученных от больных с МЛУ в 2011 году, выявил 35 случаев с ШЛУ, в том числе 4 с первичной ШЛУ. Анализ частоты ШЛУ среди случаев с МЛУ-ТБ, ранее получавших лечение, показал, что частота приобретенной ШЛУ (13,3%) в 1,9 раза превышала аналогичные данные, приведенные в [14] (табл. 1).

Таблица 1

Динамика множественной и широкой лекарственной устойчивости среди штаммов микобактерий туберкулеза, выделенных среди «новых случаев» и «ранее леченных» больных ТБ на территории Карелии (2008–2011 годы)

Год	МЛУ среди «новых случаев» ТБ	В том числе с ШЛУ	МЛУ среди ранее леченных	В том числе с ШЛУ
2008	61	1	215	20
2009	59	–	191	22
2010	54	2	186	32
2011	56	4	201	31
Мср (и уд. вес МЛУ среди ШЛУ)	57,5	1,8 (3,0%)	198,3	26,3 (13,3%)

Анализ частоты ЛУ к ПТП основного ряда и канамицину среди категории «МЛУ из новых случаев ТБ» показал, что частота первичной тотальной ЛУ ко всем препаратам основного ряда в 2008–2009 годах среди данной категории колебалась от 45 до 60,7% (табл. 2). В среднем за 4 года среди новых случаев с МЛУ первичная тотальная ЛУ к ПТП основного ряда составила 48,5%. В связи с тем что число больных из других категорий с МЛУ в течение 2008–2011 годов было незначительным, мы объединили другие категории с МЛУ, зарегистрированные за 4 года, в одну таблицу (табл. 3). Как видно из табл. 3, анализ частоты приобретенной тотальной ЛУ к ПТП основного ряда и K колебался от 53,8%

Таблица 2

Структура первичной лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам основного ряда среди новых случаев больных с МЛУ (2008–2011 годы)

Год	Кол-во МЛУ (абс.)	HRE		SHR		SHRE		SHREK		Сочетание SHRE + SHREK	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2008	43	1	2,3	10	23,3	19	44,2	3	7,0	23	60,5
2009	48	2	4,2	14	29,2	23	47,9	1	2,1	24	58,3
2010	51	3	5,9	18	35,3	17	33,3	2	3,9	19	45,1
2011	56	–	–	15	26,8	27	48,2	3	5,3	30	60,7
Всего за 4 года	198	3	1,5	57	28,8	86	43,4	9	4,5	96	48,5

Примечание. Достоверность различий частоты ЛУ к 3 ПТП (30,3%) и тотальной ЛУ 48,5% (по Фишеру) < 0,05.

Таблица 3

Частота приобретенной тотальной ЛУ к ПТП I ряда и канамицину (SHRE + SHREK) среди различных категорий больных с МЛУ (2008–2011 годы)

Категория больных	Рецидивы	Неэффективный курс ХТ	Контингенты «хроники» с МЛУ	Прерванный курс ХТ	Прерванный курс ХТ с МЛУ
Всего за 4 года с МЛУ (абс.)	47	37	55	26	59
Сочетание SHRE + SHREK (абс.)	31	22	41	14	47
Уд. вес среди данной категории (%)	65	59,5	74,5	53,8	80
Достоверность различий между «Прерванный курс ХТ с МЛУ» (по Фишеру)	P > 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P < 0,05	–

среди категории «прервавшие курс ХТ» с последующим формированием МЛУ до 80% среди категории «прерванный курс ХТ с МЛУ». Высокий удельный вес тотальной ЛУ к ПТП I ряда среди больных с МЛУ свидетельствует об опасности развития амплификации на фоне лечения эмпирическими режимами (I и IIА) и необходимости внедрения молекулярно-генетических методов для быстрого определения ЛУ. Полученные данные также подтверждают целесообразность использования препаратов основного ряда в составе эмпирического режима ПБ при подозрении на ТБ с МЛУ – как среди новых случаев, так и при подозрении МЛУ среди других категорий больных.

Анализ частоты ЛУ к ПТП II ряда среди категории «МЛУ из новых случаев» представлен в табл. 4. Как видно из табл. 4, наиболее часто встречалась ЛУ к К (8,3–23,2%) и Pt (7,1–18,6%). Следует отметить достоверное (P < 0,05) нарастание частоты ЛУ к Cm и снижение к К, что связано с широким использованием Cm вместо К при лечении больных с МЛУ в 2009–2010 годах на территории РК. Анализ частоты ЛУ к ПТП резервного ряда среди других категорий больных с МЛУ (табл. 5) показал, что наиболее часто встречалась ЛУ к К (от 14,6% случаев среди «МЛУ из новых случаев» до 36,3% среди «контингентов с МЛУ») и «Pt» (от 12,1% среди «МЛУ из новых случаев» до 30,9% среди «контингентов с МЛУ»), что связано с частым использованием данных препаратов при проведении предыдущих курсов ХТ для лечения случаев ТБ с МЛУ. Наиболее высокая частота и неблагоприятная структура ЛУ к ПТП резерв-

ного ряда отмечались среди категорий «контингенты с МЛУ» и «прерванный курс ХТ с МЛУ» (табл. 5). Среди категорий «прерванный курс ХТ с МЛУ» в 15,3% случаев отмечалось сочетание ЛУ к фторхинолонам OfI и Cm, что свидетельствовало о наличии ШЛУ.

ВЫВОДЫ

Значительный удельный вес приобретенной ШЛУ среди случаев с МЛУ-ТБ, ранее получавших лечение (13,3%), на территории РК свидетельствует о серьезных дефектах в организации контролируемой ХТ больных с МЛУ-ТБ и требует внедрения новых организационных форм лечения, в том числе с включением мер социальной поддержки, направленных на снижение отрывов от лечения, а также диктует необходимость внедрения молекулярно-генетических методов для быстрого определения ЛУ к ПТП основного и резервного рядов и последующей коррекции ХТ.

В среднем за последние 4 года частота тотальной лекарственной устойчивости к ПТП I ряда составила от 56% среди категории «МЛУ из новых случаев» до 80% среди категории «прерванный курс ХТ с МЛУ», что является основанием для отказа от использования противотуберкулезных препаратов основного ряда при лечении данных категорий больных (режим ПБ) и свидетельствует о необходимости внедрения молекулярно-генетических методов, обеспечивающих быстрое определение лекарственной устойчивости.

Частота ЛУ к канамицину среди категории «МЛУ из новых случаев» невысока, колеблется от 8,3 до 23,2%, причем отмечено ее достовер-

Таблица 4

Частота ЛУ к ПТП II ряда среди новых случаев с МЛУ (2008–2011 годы)

Год	Всего новых случаев с МЛУ (абс.)	К		Pt		OfI		Cm	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2008	43	10	23,2	8	18,6	2	4,6	1	2,3
2009	48	4	8,3	6	12,5	1	2,1	–	–
2010	51	7	13,7	4	7,8	2	3,9	3	5,9
2011	56	8	14,3	4	7,1	2	3,6	6	10,7
Достоверность различий (2008 и 2011) (по Фишеру)	–	P < 0,05		P < 0,05		P > 0,05		P < 0,05	

Таблица 5

Частота ЛУ к ПТП резервного ряда среди различных категорий больных с МЛУ
(2008–2011 годы)

Категория больных	Кол-во больных	K (%)	Pt (%)	Ofi (%)	Cm (%)	Cs (%)	Am (%)	PASK (%)
Новые случаи	198	14,6	12,1	3,5	5	–	–	–
Рецидивы	47	17	17	4,3	14,9	–	–	–
Достоверность различий по Фишеру (P)		P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,05			
НЭКХТ	37	32,4	10,8	–	2,7	2,7	–	–
Достоверность различий по Фишеру (P)		P < 0,05	P > 0,05	–	P > 0,05			
Контингенты	55	36,3	30,9	5,5	9,1	7,3	–	7,3
Достоверность различий по Фишеру (P)		P < 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P < 0,05			
Прерванный курс ХТ с МЛУ	59	35,6	25,4	15,3	15,3	–	6,8	–
Достоверность различий по Фишеру (P)		P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05			
Прерванный курс ХТ	26	15,4	19,2	7,7	7,7	–	–	–
Достоверность различий по Фишеру (P)		P > 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P < 0,05			

Примечание. Достоверность различий по Фишеру (P) рассчитана между частотой ЛУ среди новых случаев и других категорий.

ное снижение (до 8,3 % в 2011 году), что позволяет использовать канамицин в программе химиотерапии для лечения данной категории больных вместо капреомицина (до получения данных о лекарственной устойчивости) и существенно сократить расходы на проведение ХТ данной категории.

При выборе эмпирических режимов ХТ малоэффективным будет считаться применение канамицина у следующих категорий больных: «неэффективный курс ХТ» (ЛУ к канамицину в 32,4 % случаев), «прерванный курс ХТ с МЛУ» (ЛУ к канамицину в 35,6 %), «контингенты» (ЛУ к канамицину в 36,4 %), в программу ХТ

этих категорий необходимо с самого начала включать капреомицин.

Наиболее высокая частота к противотуберкулезным препаратам резервного ряда отмечена среди категорий «контингенты с МЛУ», «прерванный курс химиотерапии с МЛУ» (ЛУ к канамицину в 35,6–36,4 % случаев; ЛУ к протионамиду в 25,4–30,9 % случаев) и «сочетанная ЛУ к фторхинолонам» (5,5–15,3 %). Данные категории являются основным источником формирования случаев с широкой лекарственной устойчивостью, они и требуют особого внимания при отборе на лечение и контроля при проведении ХТ препаратами резервного ряда.

* Работа выполнена при поддержке Программы стратегического развития ПетрГУ в рамках реализации комплекса мероприятий по развитию научно-исследовательской деятельности на 2012–2016 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреевская С. Н. и др. Изучение *ex vivo* роста в макрофагах штаммов *Mycobacterium tuberculosis* разных генотипических кластеров // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. № 12. С. 43–48.
2. Вишневский Б. И., Нарвская О. В., Васильева С. Н., Сапожникова Н. В., Мокроусов И. В., Оттен Т. Ф. Вирулентность микобактерий туберкулеза // Проблемы туберкулеза. 2002. № 10. С. 33–36.
3. Маничева О. А., Ласунская Е. Б., Журавлев В. Ю. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. № 12. С. 18–22.
4. Маркелов Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Карелии // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 8. С. 11–17.
5. Маркелов Ю. М., Дородная И. А. Лекарственно-устойчивый туберкулез в Карелии (2000–2005 гг.) // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007. № 8. С. 8–10.
6. Маркелов Ю. М., Нарвская О. В. Циркуляция штаммов возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью на территории Республики Карелия // Туберкулез и болезни легких. М., 2010. № 2. С. 54–56.
7. Нарвская О. В. Геномный полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis* и его значение в эпидемическом процессе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2003. 35 с.
8. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза // ВОЗ. 2007. С. 208.
9. Скворцова Л. А., Павлова М. В., Сапожникова Н. В. Туберкулез сегодня: способность возбудителя, клиника и лечение // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 11. С. 6–9.
10. Тунгусова О. С. Бактериология и молекулярная генетика микобактерий туберкулеза. Архангельск: Изд. центр СГМУ, 2003. 102 с.

11. Тунгусова О. С., Марьяндышев А. О., Каугант Д. А. и др. Влияние лекарственной устойчивости на фитнес микобактерий туберкулеза генотипа W – Beijing // Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2005. № 11. С. 46–50.
12. Glynn J., Whitley J., Bifani P. et al. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review // Emerg. Infect. Dis. 2002. Vol. 8. P. 843–849.
13. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 (WHO) global report on surveillance and response. P. 58.
14. Punga V. V., Jakubowiak W. M., Danilova I. D., Somova T. R., Volchenkov G. V., Kazionny B. Y., Nemtsova T. S., Kiryanova E. V., Kourbatova E. V. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2009. № 13. P. 1309–1312.

Markelov Yu. M., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)
Dracheva M. S., TB dispensary (Petrozavodsk, Russian Federation)
Dorodnaya I. A., TB dispensary (Petrozavodsk, Russian Federation)

DRUG RESISTANCE SPECTRUM OF TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

The spectrum of drug resistance (DR) to anti-TB drugs of primary (I) and alternative (II) group was studied in 422 patients suffering from tuberculosis (TB). The patients belong to different categories characterized by multi-drug resistance (MDR). The frequency of secondary drug-resistant patients (XDR) among secondary MDR was 13,3 %, which is 1,9 times higher than reflected in published data cited in the Russian Federation. The frequency of primary total DR to anti-TB drugs of the I series in new cases of MDR was 48,5 %. The acquired total frequency for DR to anti-TB drugs of the I series ranged from 53,8 %, in the category of “Abort rate XT”, followed by subsequent development of MDR, and amounted to 80 % in the category of “Interrupted course of chemotherapy with MDR”. The highest frequency and most unfavorable structure of DR to the second group of anti-TB drugs were revealed in the following categories: “Contingents MDR” and “Interrupted course of chemotherapy with MDR”. These categories are the main source of drug-resistant (XDR) (acquired XDR) cases. The obtained data speak of the need to introduce new organizational forms of treatment for patients with MD. Introduction of molecular genetic methods will help to identify DR to primary and alternative drugs rapidly and administer proper chemotherapy.

Key words: multiple drug-resistant TB, drug resistance to anti-TB drugs of the I and II line

REFERENCES

1. Andreevskaya S. N. et al. The study of ex vivo growth in macrophages of different strains of mycobacterium tuberculosis genotype clusters. Problems of Tuberculosis and Lung Disease [Izucheniye ex vivo rosta v makrofagakh shtammov mycobacterium tuberculosis raznykh genotipicheskikh klasterov]. *Problemy tuberkuleza*. 2006. № 12. P. 43–48.
2. Vishnevskiy B. I., Narvskaya O. V., Vasil'yev S. N., Sapozhnikov N. V., Mokrousov I. V., Otten T. F. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis* Probl. tubes [Virulentnost' mikobakteriy tuberkuleza]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh* [Problems of tuberculosis and lung disease]. 2002. № 10. P. 33–36.
3. Manicheva O. A. Mycobacterium tuberculosis drug sensitivity in relation to their viability, cytotoxicity, genotype and the course of the process in patients with pulmonary tuberculosis [Lekarstvennaya chuvstvitel'nost' mycobacterium tuberculosis v sopostavlenii s ikh zhiznesposobnost'yu, tsitotoksichnost'yu, genotipom i techeniyem protsessa u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh* [Problems of tuberculosis and lung disease]. 2008. № 12. P. 18–22.
4. Markelov Yu. M. Drug-resistant tuberculosis in the Republic of Karelia (2000 to 2005) [Lekarstvenno-ustoychivyy tuberkulez v Karelii (2000–2005 gg.)]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh* [Problems of tuberculosis and lung disease]. 2007. № 8. P. 8–10.
5. Markelov Yu. M., Narvskaya O. V. The circulation of multi-drug resistant strains in the Republic of Karelia. Tuberculosis and Lung Disease [Tsirkulyatsiya shtammov vzbudatelya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu na territorii Respubliki Kareliya]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2010. № 2. P. 54–57.
6. Markelov Yu. M. Clinical and epidemiological characteristics of multidrug resistance and the reasons for its spread in Karelia. Tuberculosis and Lung Disease [Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu i prichiny ego rasprostraneniya v Karelii]. *Problemy Tuberkuleza*. 2011. № 8. P. 11–17.
7. Narvskaya O. V. *Genomnyy polimorfizm mycobacterium tuberculosis i ego znachenije v epidemicheskom protsesse. Avtoref. dis. dokt. med. nauk* [Mycobacterium tuberculosis genome polymorphism and its importance in the epidemic process. Dr med. sci. diss.]. St. Petersburg, 2003. 35 p.
8. Guidelines for programmed management of drug-resistant tuberculosis [Rukovodstvo po programmnomu vedeniyu lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza]. *VOZ*. 2007. P. 208.
9. Skvortsova L. A., Pavlova M. V., Sapozhnikov N. V. etc. Tuberculosis today: the ability of the pathogen, clinic and treatment [Tuberkulez segodnya: sposobnost' vzbudatelya, klinika i lecheniye]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh* [Problems of tuberculosis and lung disease]. 2005. № 11. P. 6–9.
10. Tungusova O. S. *Bakteriologiya i molekulyarnaya genetika mikobakteriy tuberkuleza* [Bacteriology and molecular genetics of mycobacteria]. Arkhangelsk, Izd. Tsentr SGMU, 2003. 102 p.
11. Tungusova O. S., Mar'yandyshchev A. O., Kaugant D. A. etc. The influence of drug resistance on the fitness of *Mycobacterium tuberculosis* genotype W – Beijing. Problems of Tuberculosis and Lung Disease [Vliyaniye lekarstvennoy ustoychivosti na fitness mikobakteriy tuberkuleza genotipa W – Beijing]. *Problemy tuberkuleza i bolezni legkikh* [Problems of tuberculosis and lung disease]. 2005. № 11. P. 46–50.
12. Glynn J., Whitley J., Bifani P. et al. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review // Emerg. Infect. Dis. 2002. Vol. 8. P. 843–849.
13. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 (WHO) global report on surveillance and response. P. 58.
14. Punga V. V., Jakubowiak W. M., Danilova I. D., Somova T. R., Volchenkov G. V., Kazionny B. Y., Nemtsova T. S., Kiryanova E. V., Kourbatova E. V. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2009. № 13. P. 1309–1312.

Поступила в редакцию 05.02.2012