



Департамент здравоохранения города Москвы
Московский городской научно-практический центр
борьбы с туберкулезом

ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ

Под редакцией
Е.М. Богородской, Д.А. Кудлая, В.И. Литвинова

Москва 2021

Департамент здравоохранения города Москвы
Московский городской научно-практический центр борьбы
с туберкулезом

ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ

Под редакцией

Е.М. Богородской, Д.А. Кудлая, В.И. Литвинова

Москва 2021

УДК 579.821

ББК 52.64

П78

П78. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий / Под ред. Е.М. Богородской, Д.А. Кудлая, В.И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ. – 2021. – 504 с.: 29 ил.

SBN 978-5-89180-134-9

Эта книга – первое за последние 20 лет издание, в котором описаны и проанализированы результаты исследований, посвященных чрезвычайно важной проблеме – устойчивости возбудителей широко распространенных во всех странах мира заболеваний – микобактерий. В XX веке по этой проблеме издана только одна книга – L. Heifets «Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections» CRC Press. Boca Raton Ann Arbor Boston. London. – 2000. – 212 p.

Лекарственная устойчивость в последние десятилетия явилась важнейшим фактором распространения в мире туберкулеза с неопределенными перспективами лечения. Представления о том, что надо делать в этой ситуации, существенно отличаются у ученых и клиницистов в разных странах. О значении в клинической практике лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий известно гораздо меньше. Издание этой книги имеет своей целью создание базы для преодоления разногласий по данной проблеме на основе результатов научных исследований и практического опыта эпидемиологов и клиницистов.

Книга предназначена для научных работников и врачей многих специальностей (фтизиатров, пульмонологов, эпидемиологов и др.).

In the last 20 years, this book is the first edition describes and analyzes the results of research on the significant problem of resistance of agents of widespread diseases in all countries of the world such as mycobacteria. There was the only published book dedicated to the considering problem in the 20th century – L. Heifets Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections // CRC Press. Boca Raton Ann Arbor Boston. London. – 2000. – 212 p.

In the past decades, drug resistance has been the most remarkable factor in the distribution of tuberculosis that has uncertain prospects for therapy. Many scientists and clinicians in different countries have controversial points of view about what is necessary to do in this situation. Much less is known about the importance of drug resistance of non-tuberculosis mycobacteria in clinical practice. The purpose of this book publication is to establish a basis to overcome the disagreement on this problem based on the results of scientific research and the practical experience of epidemiologists and clinicians.

This book is intended for scientists and doctors of many specialties (phthiatrician, pulmonologists, epidemiologists, etc.).

УДК 579.821

ББК 52.64

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера, либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

© Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Литвинов В.И. (ред.), 2021
ISBN 978-5-89180-134-9 © Коллектив авторов МНПЦ борьбы с туберкулезом, Москва, 2021
© МНПЦ борьбы с туберкулезом, Москва, 2021

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

- Богородская Елена Михайловна** *Директор ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук.*
- Борисов Сергей Евгеньевич** *Заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор.*
- Ванеева Татьяна Валерьевна** *Ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук.*
- Галкина Ксения Юрьевна** *Ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат биологических наук.*
- Гунтупова Лидия Доржиевна** *Заведующая отделением легочного туберкулеза Клинико-диагностического центра ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук.*
- Иванова Диана Александровна** *Ученый секретарь ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук.*

- Исакова Александра Николаевна** *Научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы.*
- Краснова Мария Александровна** *Ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук.*
- Крылова Людмила Юрьевна** *Ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат биологических наук.*
- Кудлай Дмитрий Анатольевич** *Ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук.*
- Литвинов Виталий Ильич** *Научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор.*
- Макарова Марина Витальевна** *Главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, доктор биологических наук.*

**Михайлова
Юлия Дмитриевна** Ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат биологических наук.

**Николенко
Николай Юрьевич** Научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы.

**Носова
Елена Юрьевна** Ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук.

**Перетокина
Ирина Владимировна** Научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы.

**Сафонова
Светлана Григорьевна** Заведующая отделом проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, доктор биологических наук.

**Синицын
Михаил Валерьевич** Заместитель директора по научно-методической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук.

**Филиппов
Алексей Вениаминович**

Старший научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы.

**Фрейман
Георгий Ефимович**

Заведующий Централизованной бактериологической лабораторией ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат биологических наук.

**Хахалина
Анастасия Александровна**

Ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат биологических наук.

**Хачатурьянц
Елена Николаевна**

Врач-бактериолог Центральной бактериологической лаборатории ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	13
ПРЕДИСЛОВИЕ	15

ЧАСТЬ I ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

ГЛАВА 1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА, УСТОЙЧИВЫМИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ Богородская Е.М., Литвинов В.И.	20
ГЛАВА 2 МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА Михайлова Ю.Д., Макарова М.В., Крылова Л.Ю., Фрейман Г.Е., Сафонова С.Г., Литвинов В.И.	49
ГЛАВА 3 МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ Носова Е.Ю., Галкина К.Ю., Краснова М.А., Хахалина А.А., Кудлай Д.А.	87
ГЛАВА 4 МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ Носова Е.Ю., Краснова М.А., Галкина К.Ю., Исакова А.И., Хахалина А.А., Кудлай Д.А.	107

ГЛАВА 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Крылова Л.Ю., Сафонова С.Г.,
Фрейман Г.Е., Литвинов В.И. **164**

ГЛАВА 6

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К «НОВЫМ» АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Литвинов В.И., Макарова М.В., Перетокина И.В.,
Михайлова Ю.Д., Сафонова С.Г., Крылова Л.Ю. **201**

ГЛАВА 7

ФАРМАКОГЕНЕТИКА, ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Литвинов В.И.,
Богородская Е.М. **234**

ГЛАВА 8

ПРОБЛЕМЫ СИНЕРГИЗМА ДЕЙСТВИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Краснова М.А., Литвинов В.И. **301**

ГЛАВА 9

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Борисов С.Е., Филиппов А.В., Литвинов В.И.,
Богородская Е.М. **318**

ГЛАВА 10

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

Синицын М.В., Аюшева Л.Б., Ванеева Т.В., Литвинов В.И. **353**

ЧАСТЬ II
ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ
НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ

ГЛАВА 11

**НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИИ, УСТОЙЧИВЫЕ
К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ В РАЗНЫХ СТРАНАХ
И МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ИХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ**

Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А., Михайлова Ю.Д.,
Гунтупова Л.Д., Хачатурьянц Е.Н., Богородская Е.М. **392**

ГЛАВА 12

**МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ
НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ, ФАРМАКОКИНЕТИКА,
ФАРМАКОДИНАМИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ,
ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКОБАКТЕРИОЗОВ,
И ПРОБЛЕМЫ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Краснова М.А., Иванова Д.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю.,
Литвинов В.И. **404**

ГЛАВА 13

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ**

Макарова М.В., Гунтупова Л.Д., Хачатурьянц Е.Н.,
Михайлова Ю.Д., Литвинов В.И. **431**

ГЛАВА 14

**ЛЕЧЕНИЕ МИКОБАКТЕРИОЗОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ
УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Макарова М.В., Литвинов В.И.,
Богородская Е.М. **480**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ **497**

TABLE OF CONTENTS

ABBREVIATIONS	13
FOREWORD	15

PART I DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

CHAPTER 1 EPIDEMIOLOGY OF DISEASES CAUSED BY MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS RESISTANT TO ANTIMICROBIAL DRUGS Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I.	20
CHAPTER 2 MICROBIOLOGICAL METHODS FOR STUDYING THE DRUG SUSCEPTIBILITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS Mikhailova Yu.D., Makarova M.V., Krylova L.Yu., Freiman G.E., Safonova S.G., Litvinov V.I.	49
CHAPTER 3 METHODS FOR IDENTIFICATION OF GENETIC DETERMINANTS OF RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TO ANTIMICROBIAL DRUGS Nosova E.Yu., Galkina K.Yu., Krasnova M.A., Khakhalina A.A., Kudlay D.A.	87
CHAPTER 4 THE MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE AND THE RESULTS OF STUDYING THE DRUG SUSCEPTIBILITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS USING MOLECULAR GENETIC METHODS Nosova E.Yu., Krasnova M.A., Galkina K.Yu., Isakova A.I., Khakhalina A.A., Kudlay D.A.	107

CHAPTER 5

RESULTS OF STUDYING THE DRUG SUSCEPTIBILITY OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* USING MICROBIOLOGICAL METHODS

Makarova M.V., Mikhailova Yu.D., Krylova L.Yu., Safonova S.G.,
Freiman G.E., Litvinov V.I. **164**

CHAPTER 6

RESULTS OF STUDYING THE DRUG SUSCEPTIBILITY OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* TO «NEW» ANTIMICROBIAL DRUGS

Litvinov V.I., Makarova M.V., Peretokina I.V., Mikhailova Yu.D.,
Safonova S.G., Krylova L.Yu. **201**

CHAPTER 7

PHARMACOGENETICS, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACO- DYNAMICS OF ANTIMICROBIAL DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

Ivanova D.A., Galkina K.Yu., Litvinov V.I., Bogorodskaya E.M. **234**

CHAPTER 8

PROBLEMS OF SYNERGISM OF THE ACTION OF ANTIBACTERIAL DRUGS ON *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Krasnova M.A., Litvinov V.I. **301**

CHAPTER 9

TREATMENT OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Borisov S.E., Filippov A.V., Litvinov V.I., Bogorodskaya E.M. **318**

CHAPTER 10

DRUG RESISTANCE OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN HIV-INFECTED PERSONS

Sinitsyn M.V., Ayusheva L.B., Vaneeva T.V., Litvinov V.I. **353**

PART II
DRUG RESISTANCE OF NON-TUBERCULOUS
MYCOBACTERIA

CHAPTER 11

**NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA RESISTANT TO ANTIMICROBIAL
DRUGS IN THE DIFFERENT COUNTRIES AND METHODS OF STUDYING
THEIR DRUG SUSCEPTIBILITY**

Litvinov V.I., Makarova M.V., Guntupova L.D., Khachataryants E.N.,
Mikhailova Yu.D., Krasnova M.A., Bogorodskaya E.M. **392**

CHAPTER 12

**MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE OF NON-TUBERCULOUS
MYCOBACTERIA, PHARMACOKINETICS, THE PHARMACODYNAMICS
OF ANTIBACTERIAL DRUGS USED FOR THE TREATMENT
OF MYCOBACTERIOSIS, AND THE PROBLEMS OF THEIR INTERACTION**

Krasnova M.A., Ivanova D.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu.,
Litvinov V.I. **404**

CHAPTER 13

**RESULTS OF STUDIES OF DRUG SUSCEPTIBILITY OF NON-TUBERCULOUS
MYCOBACTERIA**

Makarova M.V., Guntupova L.D., Khachataryants E.N.,
Mikhaylova Yu.D., Litvinov V.I. **431**

CHAPTER 14

**TREATMENT OF MYCOBACTERIOSIS WITH DRUG RESISTANCE
OF THE PATHOGEN**

Guntupova L.D., Borisov S.E., Makarova M.V.,
Litvinov V.I., Bogorodskaya E.M. **480**

CONCLUSION **497**