

## Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких

Отдел фтизиатрии ЦНИИТ РАМН: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

I.A.Vasilieva, A.G.Samoilova

## Current approach to chemotherapy of pulmonary tuberculosis

**Key words:** pulmonary tuberculosis, drug resistance, *Mycobacterium tuberculosis*, antituberculosis drugs of the first and the second lines.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза, противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда.

В настоящее время эпидемическая ситуация по туберкулезу остается напряженной. В 2008 г. в мире туберкулезом заболело 9,4 млн человек — 139 на 100 тыс. населения. Большинство случаев туберкулеза приходится на страны Азии (55 %) и Африки (30 %). В 2008 г. туберкулез унес жизни 1,3 млн человек во всем мире [1].

Российская Федерация относится к странам с высоким бременем туберкулеза, несмотря на стабилизацию основных эпидемиологических показателей в начале XXI в. Заболеваемость туберкулезом в 2009 г. составила 82,6 на 100 тыс. населения, а смертность — 16,5 на 100 тыс. населения [2].

Показатели эффективности лечения больных туберкулезом в РФ в настоящее время остаются на низком уровне, что является крайне тревожным симптомом. Так, клиническое излечение впервые выявленных больных, зарегистрированных в 2008 г., составило 69,6 %, при наличии бактериовыделения — 57,6 % и распада легочной ткани — 53,6 %. Еще ниже эти показатели были у пациентов с рецидивами туберкулеза: 52,9; 42,3 и 39,3 % соответственно [2].

Одной из основных причин низкой эффективности лечения является рост количества больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Доля пациентов с МЛУ МБТ среди всех впервые выявленных больных (первичная МЛУ) в 2003 г. составляла 8,3 %, а в 2009 г. — уже 13,6 %. Среди пациентов, ранее получавших лечение от туберкулеза (вторичная МЛУ), эти показатели достигали 16,2 % и 28,8 % соответственно. Рост лекарственно устойчивых форм туберкулеза требует немедленного пересмотра подходов к химиотерапии [2].

Случаи лекарственно устойчивого туберкулеза регистрируются не только в Российской Федерации. В 2007 г. в мире было насчитывалось 0,5 млн случаев формы этого заболевания с МЛУ [3]. Ситуация осложняется тем, что ~ 60 стран мира уже отметили появление как минимум 1 случая туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ) [1].

Понятие лекарственной резистентности МБТ появилось вскоре после открытия первых противоту-

беркулезных препаратов. Терапия одним, эффективным на ранних этапах, химиопрепаратом неминуемо вела к развитию устойчивости к нему МБТ. Проблему решали путем назначения больным  $\geq 2$  лекарственных средств одновременно. Комбинированное лечение предотвращало развитие устойчивости и приводило к повышению показателей излечения. Терапия с использованием нескольких препаратов стала фундаментальным принципом лечения туберкулеза.

Различают несколько видов лекарственной устойчивости:

1. Начальная (первичная) лекарственная резистентность — наличие лекарственной устойчивости к  $\geq 1$  препарату у впервые выявленных больных, ранее не принимавших противотуберкулезные препараты или принимавших их  $< 1$  мес.
2. Приобретенная (вторичная) лекарственная устойчивость — устойчивость МБТ, развившаяся в процессе химиотерапии.
3. Монорезистентность — устойчивость МБТ к 1 противотуберкулезному препарату.
4. Полирезистентность — устойчивость МБТ к  $\geq 1$  химиопрепарату, но не к рифампицину и изониазиду одновременно.
5. МЛУ (в западной практике называемая MDR — *multidrug resistance*) — резистентность МБТ одновременно к рифампицину и изониазиду с возможной устойчивостью и к другим препаратам.
6. ШЛУ (известная также как XDR — *extensively drug resistance*) — МЛУ в сочетании с устойчивостью МБТ, по крайней мере, к 2 препаратам резервного ряда (фторхинолону и одному из инъекционных препаратов — канамицину, амикацину или капреомицину).

С микробиологической точки зрения, устойчивость к противотуберкулезным препаратам формируется за счет генетических мутаций МБТ, происходящих естественным путем. Известно, что частота возникновения таких мутаций колеблется от  $10^{-5}$  для стрептомицина до  $10^{-8}$  для рифампицина и изониазида. Они редко возникают в популяциях бактерий, на которые ранее не было оказано воздействия со стороны этих лекарственных препаратов. Лечение

1 противотуберкулезным препаратом приводит к уничтожению чувствительных МБТ, а устойчивые к нему мутанты продолжают размножаться и становятся доминирующими в популяции. Устойчивость к  $\geq 2$  лекарственным средствам является результатом серийного накопления не связанных между собой мутаций, происходящих под избирательным влиянием противотуберкулезных препаратов, периодически действующих на популяции бактерий.

С клинической точки зрения, к причинам возникновения МЛУ МБТ относят позднюю диагностику первичной лекарственной резистентности возбудителя, неадекватное или незавершенное лечение, а также использование некачественных противотуберкулезных препаратов. Неадекватный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что лекарственно устойчивый мутант, встречающийся в популяции МБТ, становится доминирующим у пациента. Но даже при корректной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя.

Диагностика лекарственной устойчивости МБТ традиционными микробиологическими методами требует длительного времени. Так, результаты метода абсолютных концентраций достигаются через 12 нед. после сдачи мокроты на анализ. При этом запоздалая диагностика лекарственной устойчивости возбудителя заболевания к одному из назначенных противотуберкулезных препаратов может привести к ускоренному развитию устойчивости к другим, ранее эффективным, лекарственным препаратам. В результате подобной неадекватной терапии нарастает спектр резистентности и развивается МЛУ.

В настоящее время разработаны высокотехнологичные методы ускоренного определения чувствительности МБТ к основным противотуберкулезным препаратам. Введение автоматизированных систем для культурального исследования ВАСТЕС сократило время, затрачиваемое на диагностику первичной лекарственной устойчивости, до 2–3 нед. Изучение молекулярных основ лекарственной устойчивости, наряду с появлением новых молекулярно-биологических методов, способствовало развитию нескольких новых генотипических методик экспресс-выявления лекарственной устойчивости МБТ. Все они основаны на выделении ДНК, амплификации гена и обнаружении мутаций в генах микобактерий, ответственных за чувствительность к определенным препаратам. Эти методики обладают несколькими преимуществами: время ожидания ответа сокращается от нескольких недель до нескольких часов; имеется возможность прямого применения на клинических образцах; снижается биологическая опасность; есть возможность автоматизации [4]. Методы, основанные на полимеразной цепной реакции, менее чувствительны, чем традиционные культуральные, однако они очень действенны в быстрой диагностике лекарственной устойчивости к ключевым проти-

вотуберкулезным препаратам — изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. Чувствительность генотипического тестирования в исследованиях составляет 90–95 % штаммов фенотипически устойчивых к изониазиду и рифампицину [5].

В Институте молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН разработаны молекулярно-генетические методики "ТБ-Биочип" (для выявления МЛУ МБТ) и "ТБ-Биочип-2" (для выявления МЛУ МБТ в сочетании с резистентностью к фторхинолонам) [6]. При их использовании результат исследования можно получить уже в течение 24 ч, что позволяет назначать адекватную химиотерапию больным с первичной МЛУ на начальном этапе, до получения данных классического метода абсолютных концентраций [7, 8].

Стриповый метод *GenoType MTBDRplus* (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) также позволяет определить мутации в генах, ответственных за устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину, из выделенной культуры или непосредственно из образца мокроты, в которой бактериоскопически обнаружены кислотоустойчивые МБТ. Резистентность МБТ к рифампицину на основании этого метода корректно может быть определена у 97–99 % штаммов, фенотипически устойчивых к рифампицину, и у 80–92 % — к изониазиду [9]. Экспресс-определение устойчивости к фторхинолонам, амикацину или капреомидину и этамбутолу стало возможно с появлением *GenoType MTBDRsl*. Чувствительность возбудителя к этим препаратам определяется безошибочно, однако устойчивость обнаруживается лишь у 70–90 % фенотипически устойчивых штаммов [10].

Адекватная стратегия лечения предусматривает назначение оптимальной комбинации противотуберкулезных препаратов, которая направлена на уничтожение популяции МБТ (бактерицидный эффект) или на подавление их размножения (бактериостатический эффект). Кроме того, такая стратегия должна включать в себя централизованный контроль за применением лекарственных средств, непосредственное наблюдение за выполнением режимов, наличие плана мониторинга и преодоления побочных реакций. Комплексный подход в лечении резистентного туберкулеза легких предполагает правильное и своевременное сочетание химиотерапии и других, дополнительных, методов: патогенетических, хирургических, физиотерапевтических, а также методов коллапсотерапии.

Химиотерапия туберкулеза должна быть начата в возможно более ранние сроки после установления диагноза [11, 12]. Используется комбинация из 4–6 противотуберкулезных препаратов одновременно, терапия проводится в 2 фазы в течение 6–24 мес. В 1-й фазе лечения — фазе интенсивной терапии — осуществляется максимальное воздействие на популяцию МБТ, исчезают клинические проявления и уменьшаются инфильтративные и деструктивные изменения в органах, предотвращается развитие лекарственной устойчивости. Во 2-й фазе — фазе продолжения — подавляется оставшаяся часть микробной популяции, происходит дальнейшая инволюция

туберкулезного процесса, восстанавливаются функциональные возможности организма, предотвращается обострение туберкулезного процесса [13].

Противотуберкулезные препараты подразделяются на основные (препараты выбора для лечения лекарственно чувствительного туберкулеза) и резервные (препараты выбора для лечения полирезистентного и МЛУ / ШЛУ туберкулеза). К основным относятся изониазид и другие препараты гидразид изоникотиновой кислоты, рифампицин и его производные (рифабутин), пиразинамид, этамбутол, стрептомицин (в настоящее время практически не используется в связи с развитием лекарственной устойчивости МБТ к этому препарату). Среди резервных противотуберкулезных препаратов — канамицин (амикацин), капреомицин, фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин), протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, парааминосалициловая кислота (ПАСК). В лечении больных с МЛУ / ШЛУ для усиления схем терапии также применяют препараты 3-го ряда с неутонченной противотуберкулезной активностью: линезолид, амоксициллина клавуланат, имепинем / циластатин, кларитромицин, клофазимин [13].

Фторхинолоны демонстрируют высокую бактерицидную активность против МБТ в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Высокая биодоступность при пероральном приеме, хорошая общая переносимость и относительно низкая стоимость делают их незаменимыми препаратами резервного ряда для лечения лекарственно устойчивого туберкулеза. Левофлоксацин более активен, чем офлоксацин, в отношении чувствительных к офлоксацину штаммов МБТ и также эффективен в отношении 50 % штаммов, устойчивых к офлоксацину [14, 15]. Моксифлоксацин и гатифлоксацин имеют наибольшую бактерицидную активность и самую низкую минимальную ингибирующую концентрацию.

Наличие резистентности МБТ к фторхинолонам значительно повышает риск безуспешного лечения и смерти больных с МЛУ [16]. К сожалению, устойчивость МБТ к фторхинолонам уже широко распространена. Одной из самых частых причин ее развития является необоснованное применение фторхинолонов в эмпирических схемах терапии туберкулеза при неизвестной лекарственной чувствительности МБТ к другим противотуберкулезным препаратам, а также использование субоптимальных доз фторхинолонов в плохо организованном лечении туберкулеза с МЛУ. Кроме того, фторхинолоны имеют широкий спектр антимикробной активности и часто используются в терапии различных заболеваний инфекционной природы, в т. ч. пневмонии. В этом кроется серьезная опасность, т. к. курс монотерапии фторхинолонами ошибочно диагностированной пневмонии приводит к развитию лекарственной устойчивости МБТ за 10–14 дней и, следовательно, к значительному снижению эффективности лечения больных туберкулезом. Монотерапия фторхинолонами затрудняет и замедляет диагностику туберкулеза,

т. к. при их применении наступает временное улучшение в состоянии пациента, однако он продолжает распространять туберкулезную инфекцию. В связи с этим необходимо разумно ограничить использование фторхинолонов в общей практике, особенно у лиц с подозрением на туберкулез [17–19].

Антибиотик класса оксазолидинонов — линезолид — в последнее время зарекомендовал себя как наиболее перспективный из всех препаратов 3-го ряда в лечении туберкулеза. При изучении эффективности комплексного лечения 78 больных туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя с применением линезолида и без него, проведенном в ЦНИИТ РАМН (Москва), установлено, что введение в режим лечения линезолида существенно повышает частоту и темпы абациллирования мокроты и заживления полостей распада. При применении данного препарата прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральным методом, было отмечено в 77,3 % случаев через 12 мес. терапии, а в группе больных, не принимавших линезолид, — лишь в 35,3 % ( $p < 0,05$ ). При анализе заживления полостей распада через 12 мес. лечения обнаружено, что при применении линезолида у 40,9 % пациентов наблюдалось заживление полостей распада и рассасывание инфильтративных изменений, без него — у 23,5 %, закрытие полостей распада с одной стороны с выраженным рассасыванием инфильтрации — у 36,4 % и 5,9 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

По данным ретроспективного анализа, проведенного группой специалистов под руководством G.B. Migliori, при оценке эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ (в режимы терапии был включен линезолид) и больных, не получавших линезолида, не было обнаружено существенной разницы в результатах. Однако время, необходимое для конверсии мокроты по методу бактериоскопии и культуральному методу, в группе пациентов, не принимавших линезолид, в среднем было на 37–40 дней больше [20].

Химиотерапия проводится в соответствии с режимом терапии, предполагающим комбинирование противотуберкулезных препаратов, соблюдение доз и сроков лечения. Режимы химиотерапии подразделяются на стандартные и индивидуализированные. Стандартный назначают всем больным при неизвестной начальной лекарственной чувствительности возбудителя и проводят до получения результатов идентификации выделенной культуры возбудителя и исследования его лекарственной чувствительности. При обнаружении лекарственной устойчивости МБТ проводится своевременная коррекция химиотерапии.

Стандартный режим химиотерапии туберкулеза комбинацией 4 препаратов основного ряда (ежедневный прием изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола или стрептомицина) в течение 2 мес. и 3 препаратов (изониазида, рифампицина и этамбутола или пиразинамида) в течение еще 4 мес. является высокоэффективным при лечении случаев заболевания, вызванных чувствительными формами



возбудителей [21, 22]. Выбор режимов химиотерапии для лечения пациентов с туберкулезом основан на распространенности МЛУ МБТ среди различных групп больных. Известно, что МЛУ МБТ встречается в 2–4 раза реже у впервые выявленных больных туберкулезом, чем у пациентов, имеющих в анамнезе  $\geq 1$  курса химиотерапии [23]. Таким образом, стандартный режим химиотерапии (комбинация 4 препаратов основного ряда) может быть назначен впервые выявленным пациентам с туберкулезом, не имевшим контакта с больными с МЛУ.

В противоположность этому устойчивость МБТ к наиболее активным препаратам изониазиду и рифампицину предопределяет неудачный исход вышеуказанной терапии и может привести к нарастанию устойчивости к назначенным препаратам [22, 24]. Подобный феномен получил название амплификационного эффекта стандартной краткосрочной химиотерапии. В ходе исследований определены группы больных с высоким риском МЛУ. Это впервые выявленные пациенты, контактировавшие с больными с МЛУ МБТ, случаи повторного лечения, ВИЧ-инфицированные, больные из дезадаптированных слоев населения [24]. Таким пациентам до получения индивидуальных результатов тестов лекарственной чувствительности необходимо использовать другой стандартный режим химиотерапии — комбинацию как минимум 5 противотуберкулезных препаратов: капреомицина, фторхинолона, цикloserина, ПАСК, протионамида или пипразинамида.

Определение эффективных индивидуализированных схем химиотерапии основывается на результатах качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов МБТ, выделенных от больных. Приоритетным подходом к формированию режима лечения является использование ускоренных культуральных и / или молекулярно-биологических методов определения лекарственной чувствительности МБТ.

При составлении индивидуализированных режимов лечения необходимо строго придерживаться следующего алгоритма, с помощью которого подбирают не менее 4 наиболее эффективных препаратов.

1. В терапию включаются противотуберкулезные препараты 1-го ряда, к которым сохранена лекарственная чувствительность (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол). Это наиболее эффективные и имеющие наименьшее количество побочных реакций лекарственные средства. При установлении МЛУ МБТ изониазид и рифампицин исключаются из режимов.
2. Используются высокобактерицидные инъекционные препараты — аминогликозиды (канамицин, амикацин) или полипептид (капреомицин) в максимальной дозировке.
3. Применяются фторхинолоны — высокобактерицидные препараты резерва (офлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин). При отсутствии данных и / или невозможности проведения теста лекарственной чувствительности МБТ к фторхинолонам реко-

мендуется использовать наиболее активные в отношении МБТ лекарственные средства: моксифлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин.

4. Назначаются остальные препараты резерва (цикloserин, ПАСК, этионамид / протионамид) в максимальных дозировках, т. к. они гораздо менее активны, чем фторхинолоны.
5. Для усиления лечения у больных с ШЛУ используются линезолид, амоксициллина клавуланат, кларитромицин, имипенем.

Длительность индивидуализированных режимов варьируется от 6 до 24 мес. и зависит от спектра лекарственной устойчивости. Наиболее длительным является лечение при МЛУ МБТ: фаза интенсивной терапии должна продолжаться  $\geq 6$  мес., и проводится она в стационарных условиях, т. к. больные нуждаются в более интенсивном мониторинге эффективности лечения и побочных реакций. Фаза продолжения лечения при МЛУ длится  $\geq 12$  мес. При ШЛУ необходимо использовать все имеющиеся резервы в лечении — все возможные эффективные химиопрепараты и хирургическое лечение. Из фторхинолонов у таких больных применяется препарат 4-го поколения — моксифлоксацин, а также в схему обязательно включаются линезолид и другие антибиотки широкого спектра действия. При этом длительность лечения инъекционным препаратом (капреомицином) не ограничивается 6 мес., а может составлять  $\geq 12$  мес.

Лечение больных туберкулезом должно проводиться без перерывов под строгим контролем медицинского персонала, с постоянным мониторингом эффективности химиотерапии и побочных реакций на противотуберкулезные препараты, при строгом соблюдении мер инфекционного контроля и проведении мероприятий по привлечению больных к терапии. Кроме того, особое значение имеет определение лекарственной чувствительности МБТ. Таким образом, для качественной химиотерапии туберкулеза, особенно с МЛУ и ШЛУ, необходим комплекс современных диагностических, лечебных и организационных мероприятий.

## Литература

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Geneva: World Health Organization, 2009.
2. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2008–2009 гг.: Статистические материалы. М.: 2010.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva: World Health Organization; 2010.
4. Бастуан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. М.: Медицина и жизнь; 2003.
5. Grandjean L., Moore D. Tuberculosis in the developing world: recent advances in diagnosis with special consideration of

- extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB). *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008; 21 (5): 454–461.
6. Грядунов Д.А., Зименков Д.В., Михайлович В.М. и др. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской практике. *Мед. алфавит* 2009; 3: 10–14.
  7. Кузьмин А.В., Васильева И.А., Черноусова Л.Н. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких, основанной на результатах экспресс-детекции лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину тест-системой "ТБ-БИОЧИП". *Пробл. туб. и бол. легких* 2006; 8: 17–23.
  8. Исакова Ж.Т. Практическое значение тест-системы "ТБ-биочип MDR" в экспресс-идентификации штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью. *Клин. лаб. диагн.* 2009; 2: 50–51.
  9. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45 (8): 2635–2640.
  10. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 47 (6): 1767–1772.
  11. Balabanova Y., Drobniewski F., Nikolayevskyy V. et al. An integrated approach to rapid diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance using liquid culture and molecular methods in Russia. *PLoS One* 2009; 4 (9): e7129.
  12. Brossier F., Veziris N., Aubry A. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (5): 1683–1689.
  13. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva: World Health Organization, 2008.
  14. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 2010; 10: 621–629.
  15. Boogaard J., Kibiki G., Kisanga E. et al. New drugs against tuberculosis: problems, progress, and evaluation of agents in clinical development. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53 (3): 849–862.
  16. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis? *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 904–910.
  17. Bernardo J., Yew W.W. How are we creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 288–289.
  18. Yoon Y.S., Lee H.J., Yoon H.I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2005; 9 (11): 1215–1219.
  19. Ginsburg A.S., Woolwine S.C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (20): 1977–1978.
  20. Migliori G.B., Eker B., Richardson M. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDRTB. *Eur. Respir. J. Express* 2009.
  21. Menzies D., Benedetti A., Paydar A. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2009; 6 (9): e1000146.
  22. Lew W., Pai M., Oxlade O. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149 (2): 123–134.
  23. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, World Health Organization, 2008.
  24. Faustini A., Hall A.J., Perucci C.A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61 (2): 158–163.

#### Информация об авторах

Васильева Ирина Анатольевна – д. м. н., зав. отделом фтизиатрии ЦНИИТ РАМН; тел. / факс: (499) 748-30-26; e-mail: vasil39@list.ru  
 Самойлова Анастасия Геннадьевна – к. м. н., научный сотрудник отдела фтизиатрии ЦНИИТ РАМН; тел: 8-915-061-17-29; e-mail: samoilovaa@mail.ru.

Поступила 23.12.10  
 © Васильева И.А., Самойлова А.Г., 2011  
 УДК 616.24-002.5-085.28