

Ю. І. Фещенко, О. А. Журило, А. І. Барбова, П. С. Трофімова, С. В. Миронченко ВИЗНАЧЕННЯ ПРОФІЛЮ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ В ШТАМАХ *M. TUBERCULOSIS*, ВИДІЛЕНИХ В МЕЖАХ ПРОЕКТУ ЩОДО РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИХ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В УКРАЇНІ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОФИЛЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ У ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS*, ВИДЕЛЕННЫХ В РАМКАХ ПРОЕКТА ПО РАСПРОСТРАНЕНИЮ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В УКРАИНЕ

Ю. И. Фещенко, А. А. Журило, А. И. Барбова, П. С. Трофимова,
С. В. Миронченко

Резюме

Целью исследования было получить надежную и репрезентативную информацию о циркуляции и лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в Украине среди больных с новыми случаями и рецидивами с использованием современных фенотипических методов исследования.

Материалы и методы. В течение отбора пациентов для исследования из 40 кластеров было включено 1657 пациентов со случаями туберкулеза. Из них 1319 были с новыми случаями (79,6 %), 338 были с рецидивами (20,4 %).

В работе для посева были использованы среды: жидкая — бульон Middlebrook 7H9 и плотная яичная среда Левенштейна-Йенсена. Для идентификации выделенных штаммов использовали иммунохроматографический тест ID MTB MGIT и определение способности роста клинических изолятов микобактерий на среде с салициловокислым натрием и паранитробензойной кислотой с целью определения принадлежности выделенных микобактерий к туберкулезному комплексу.

Результаты. Установлен высокий уровень циркуляции мультирезистентных штаммов МБТ среди больных с новыми случаями (24,1 %) и большое количество мультирезистентных штаммов МБТ у ранее пролеченных больных (58,1 %). Выявлены высокие уровни резистентности к ПТП 1-го ряда, в первую очередь изониазида (37,3 %) и рифампицина (25,1 %) и устойчивости к 3-м и 4-м ПТП 1-го ряда, значительное количество штаммов МБТ с расширенной резистентностью (11,2 %) и пре-расширенной резистентностью (52,8 %).

Создана система управления качеством исследований в лабораториях, осуществляющих микробиологическую диагностику туберкулеза на различных уровнях оказания медицинской помощи, которая устанавливает унифицированные подходы к созданию, функционированию и управления качеством исследований.

Вывод. Исследование позволило организовать и провести в Украине полномасштабный внешний контроль качества работы лабораторий методом «повторной перепроверки» результатов тестов лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам 1-го и 2-го ряда, которые были выделены от больных с новыми случаями туберкулеза и с рецидивами.

Ключевые слова: микобактерия туберкулеза, химиорезистентность.

Укр. пульмонол. журнал. 2019, № 1, С. 33–40.

Фещенко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Академік НАМН України, професор

10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,

Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

DETERMINATION OF *M. TUBERCULOSIS* RESISTANCE PROFILE TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS AMONG THE STRAINS, ISOLATED WITHIN THE FRAMEWORK OF THE PROJECT OF *M. TUBERCULOSIS* RESISTANCE SURVEILLANCE IN UKRAINE

Y. I. Feshchenko, O. A. Zhurilo, A. I. Barbova, P. S. Trofimova,
S. V. Mironchenko

Abstract

The aim was to obtain a reliable and representative data about the circulation and drug resistance of *M. tuberculosis* in Ukraine among the patients with new cases and relapses of tuberculosis, using the modern phenotypical tests.

Material and methods. 1657 patients with tuberculosis from 40 clusters were included in the study: 1319 — with new cases (79,6 %) and 338 — with relapses (20,4 %).

The following media were used for sowing: liquid — Middlebrook broth 7H9 and dense — Lowenstein-Jensen egg medium. For identification of the isolated strains we used the immune chromatographic test of ID MTB MGIT and determination of growth on salicylic sodium and p-nitrobenzoic acid enriched media to identify mycobacterium tuberculosis complex.

Results. The high prevalence of circulating multidrug-resistant MBT strains revealed: 24.1 % — in patients with new cases and 58.1 % — in patients with tuberculosis relapses. High resistance to 1st line drugs, such as isoniazid (37.3 %) and rifampicin (25.1 %), and multi-resistance to 3-4 medications, as well as extensive resistance (11.2 %) and pre-extensive resistance (52.8 %) were established.

A quality management system, utilizing the unified operation approaches, has been set up in laboratories which carry out tuberculosis microbiological tests at different levels of medical care.

Conclusion. The survey allowed to organize and conduct a full-scale external control of the operational quality of laboratories using the method of the “repeated re-check” of the results of tests of *M. tuberculosis* 1st and 2nd line drug susceptibility in Ukraine in patients with new cases and the relapses of tuberculosis.

Key words: mycobacterium tuberculosis, chemoresistance.

Ukr. Pulmonol. J. 2019;1: 33–40.

Yurii I. Feshchenko

Director of National Institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine Academician of NAMS of Ukraine, professor 03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.

Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Туберкульоз (ТБ) з медикаментозною стійкістю (МС) залишається однією із актуальних проблем у всьому світі. Незалежно від різноманітних абсолютних показників простежується тенденція до неухиль-

ного росту частоти мультирезистентних випадків туберкульозу (МРТБ). Головне значення має резистентність до найбільш ефективних на даний час препаратів для лікування ТБ — до ізоніазиду (H) і рифампіцину (R) [3]. Одним із кроків на шляху запобігання поширення МС МБТ до ПТП та реальній загрозі епідемії мульти- і полірезистентного ТБ є виявлення у хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень

© Фещенко Ю. І., Журило О. А., Барбова А. І., Трофімова П. С.,
Миронченко С. В., 2019

www.search.crossref.org

DOI: 10.312.15/2306-4927-2019-103-1-33-40

(ВДТБ) резистентних варіантів МБТ і вивчення їх біологічних властивостей [1, 3].

Хворі-бактеріовиділювачі створюють велику епідемічну небезпеку для оточуючих, особливо дітей. Етіологічне підтвердження діагнозу ТБ за допомогою бактеріологічних досліджень гарантованої якості, зміцнення бактеріологічних лабораторій протитуберкульозних закладів (ПТЗ) України, епіднагляд за МС є основою сучасної клінічної фтизіатрії [8, 9, 10]. У контролі за МС ТБ значна роль належить постійно діючій системі моніторингу епідеміологічної ситуації.

В Україні на бактеріологічні лабораторії покладається особлива функція у питаннях діагностики заразних випадків захворювання на ТБ та мікробіологічного моніторингу ефективності процесу лікування. Саме тому важливим напрямком удосконалення та оптимізації роботи лабораторій ПТЗ України є обов'язкова стандартизація основних бактеріологічних методів. Впровадження їх в роботу дозволить отримати результати, які можуть бути порівняні з результатами досліджень інших лабораторій, що дасть можливість, своєчасно виявляти та реагувати на помилки в діагностиці, призначати оптимальне та своєчасне лікування хворим, оцінювати якість роботи лабораторій та проводити відповідний контроль ефективності лабораторних досліджень [3, 5].

Метою досліджень було отримання надійної та репрезентативної інформації щодо циркуляції і медикаментозної стійкості МБТ в Україні серед хворих з новими випадками та рецидивами з використанням сучасних фенотипічних методів дослідження.

Матеріали та методи

Дослідження щодо вивчення розповсюдження хіміо-резистентних (ХР) штамів *M. tuberculosis* в Україні було проведено в цивільному секторі. Рамки вибірки встановлені на основі дослідження нових випадків ТБ легень та пацієнтів, позитивних за мазком, які вже лікувалися.

Для відбору учасників у громадському секторі було застосовано підхід одноетапного кластеру. Було погоджено взяти 40 кластерів на території України. Необхідний розмір кластеру було розраховано, як 34 позитивних за мазком нових випадків ТБ. Враховуючи поточний рівень появи нових випадків ТБ в медичних установах цивільного сектору та кількість запропонованих кластерів (груп туберкульозних закладів), очікували, що цільова кількість пацієнтів на кластер буде досягнута протягом 2–6 місяців залежно від розміру кластеру. Одночасно, очікували появу близько 600 випадків повторного лікування, позитивних за мазком (по 20 в кожному кластері), які були зараховані до дослідження на додаток до нових випадків.

В процесі відбору із використанням підходу ймовірно-пропорційності до розміру, було обрано 5 кластерів у Донецькій області, по 3 кластери було обрано в Одеській, Харківській та Дніпропетровській областях; по 2 кластери було обрано в Львівській, Луганській, Запорізькій та Житомирській областях, в м. Києві та у АР Крим. В 14 областях було обрано по 1 кластеру. Жодного кластеру не було обрано в Чернівецькій та Тернопільській областях.

Коли загальна чисельність позитивних по мазку нових випадків досягала 34, набір пацієнтів до кластеру вважався завершеним. Реєстр кластера пересилася до аналітичного центру (лабораторія мікробіології НІФП НАМНУ).

Таким чином, протягом терміну відбору пацієнтів до дослідження з 40 кластерів було включено 1657 пацієнтів з випадками туберкульозу. З них 1319 були новими випадками (79,6 %), 338 були раніше пролікованими випадками (20,4 %).

МРТБ був визначений в якості основного результату даного дослідження, що представляє інтерес.

Середній вік учасників дослідження становив 42,6 роки (діапазон — 15–88 pp). Переважна більшість пацієнтів (74,8 %) були чоловіки, 243 (15,7 %) були ВІЛ-позитивними, 213 (13,7 %) раніше були ув'язнені, 1268 (81,8 %) на той час курили або регулярно курили протягом попередніх п'яти років і 93 (6,0 %) вживали заборонені наркотики протягом місяця, що безпосередньо передувало інтерв'ю.

Мазки мокротиння від всіх пацієнтів з підозрою на ТБ, були досліджені в лабораторіях (1–3 рівня) медичних закладів, які входили до кластеру, на наявність кислото-стійких бактерій шляхом прямої мікроскопії після фарбування за методом Ціля-Нільсена. Всі зразки з позитивними результатами мікроскопії транспортувались до лабораторій обласних закладів (3-го рівня), які виконували весь спектр бактеріологічних досліджень з діагностики ТБ, згідно алгоритму, затвердженому Наказом МОЗ України № 620 від 14.09.2014 р.

В роботі для посіву були використані середовища: рідке — бульйон Middlebrook 7H9 і щільне яєчне Левенштейна-Єнсена [2, 4, 7]. Для ідентифікації виділених штамів використовували імунохроматографічний тест (ID MTB MGIT) і визначення спроможності росту клінічних ізолятів мікобактерій на середовищі з саліциловокислим натрієм та паранітробензойною кислотою з метою визначення належності виділених мікобактерій до туберкульозного комплексу [6].

В аналітичному центрі лабораторії мікробіології НІФП НАМНУ зібрані в ході дослідження дані вводилися до комп'ютера. Аналіз даних проводився із використанням програми STATA 11.

Результати та обговорення

Було проведено дослідження 1550 штамів МБТ. Вивчено їх чутливість до ПТП 1-го та 2-го ряду, спектр і профіль МС. Рівень виділення хворими чутливих і резистентних штамів МБТ до ПТП представлені в табл.1.

Таблиця 1

МС штамів МБТ, виділених від хворих на ТБ, що були включені у дослідження

Випадки туберкульозу	Кількість хворих, що виділяли МБТ				
	чутливі		стійкі		всього
	абс.	М ± m, %	абс.	М ± m, %	
Нові	704	56,9 ± 1,4*	533	43,1 ± 1,4**	1237
Раніше проліковані	95	30,4 ± 2,6*	218	69,6 ± 2,6**	313

Примітки: * — $p < 0,01$ при порівнянні показників виділення чутливих штамів МБТ від хворих з новими випадками і раніше пролікованих; ** — $p < 0,01$ при порівнянні показників виділення стійких штамів МБТ від хворих з новими випадками і раніше пролікованих.

Як видно із табл.1, в Україні спостерігається велика кількість стійких штамів МБТ, що виділяються хворими з новими випадками. Загальна питома вага таких штамів складає (43,1 %) від кількості усіх циркулюючих варіантів МБТ серед хворих з ВДТБ. У раніше пролікованих хворих питома вага ХР штамів МБТ (69,6 %) переважає майже в 2,3 рази аналогічний показник виділення чутливих штамів (30,4 %). Аналізуючи рівні виділення МС штамів МБТ серед хворих з різними випадками ТБ, виявлено, що показник виділення ХР штамів МБТ у раніше пролікованих хворих в 1,6 разів перевищував рівень виділення таких штамів у хворих з новими випадками ТБ. При цьому була виявлена статистично достовірна різниця між показниками циркуляції резистентних МБТ ($p < 0,01$).

Структура МС штамів МБТ, які були нами виділені від хворих з різними випадками ТБ, представлена в табл.2.

Таблиця 2

Структура МС МБТ до ПТП у хворих з різними випадками ТБ, що були включені у дослідження

Випадки туберкульозу	Кількість хворих, що виділяли медикаментозно стійкі МБТ						Всього хворих з МБТ
	моно-резистентні		мульти-резистентні		полі-резистентні		
	абс.	М ± m, %	абс.	М ± m, %	абс.	М ± m, %	
Нові	130	10,5 ± 0,9*	298	24,1 ± 1,3**	704	56,9 ± 1,4***	1237
Раніше проліковані	19	6,1 ± 1,4*	182	58,1 ± 2,8**	95	30,4 ± 2,6***	313

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні показників монорезистентності МБТ; ** — $p < 0,001$ при порівнянні показників мультирезистентності МБТ; *** — $p < 0,001$ при порівнянні показників полірезистентності МБТ.

За даними табл.2 було виявлено 24,1 % мультирезистентних штамів МБТ, що підтверджує дуже високий рівень розповсюдження МРТБ серед нових випадків. Важливо відмітити, найвищий рівень розповсюдження в структурі первинної МС мають полірезистентні МБТ, за рахунок яких, в першу чергу, реєструється високий рівень хіміорезистентності серед нових випадків ТБ.

Аналіз даних табл.2 показав, що мультирезистентні штами МБТ, які були виділені від раніше пролікованих хворих на ТБ переважали в структурі МС МБТ. Рівень виділення таких штамів в 2,4 рази перевищував аналогічний показник, що був виявлений для нових випадків ТБ ($p < 0,01$). Полірезистентні варіанти МБТ у раніше пролікованих хворих на ТБ виділялись в 1,8 разів рідше, ніж у хворих з новими випадками ТБ (30,4 % і 56,9 % відповідно), ($p < 0,01$).

Рівень виділення монорезистентних варіантів МБТ був мінімальним як серед хворих з новими випадками ТБ, так і у раніше пролікованих хворих на ТБ. Така ситуація з виділенням монорезистентних штамів МБТ є цілком закономірна, оскільки збільшення штамів МБТ з множиною МС в структурі резистентності відбувається за рахунок зменшення монорезистентних варіантів збудника ТБ. При цьому у хворих, які раніше лікувались, питома вага виділення таких варіантів МБТ в 1,7 разів була нижчою, ніж у хворих з ВДТБ (6,1 % і 10,5 % відповідно), ($p < 0,05$).

В подальшому був зроблений детальний аналіз МС виділених штамів МБТ до ПТП 1-го ряду. Результати досліджень представлені в табл.3.

З даних табл.3 видно, що питома вага штамів МБТ, які були стійкими до 2-х препаратів 1-го ряду як серед хворих з новими випадками, так і серед раніше пролікованих хворих, є найнижчою. Нами не було виявлено достовірної різниці між рівнем виділення таких штамів ($p > 0,05$) серед хворих з різними випадками ТБ. Рівні виділення штамів МБТ, що були стійкими до 3-х та 4-х ПТП серед хворих з новими випадками, не відрізнялись між собою, але перевищували в 1,5 разів кількість штамів МБТ, що були стійкими до 3-х ПТП 1-го ряду.

Таблиця 3

Ступінь вираженості резистентності до ПТП 1-го ряду штамів МБТ, виділених від хворих з новими випадками ТБ і від раніше пролікованих хворих

До кількості препаратів МС МБТ	Кількість хворих з резистентністю МБТ до ПТП по випадках			
	нові випадки туберкульозу (n = 1237)		раніше проліковані хворі (n = 313)	
	абс.	М ± m, %	абс.	М ± m, %
2	103	8,3 ± 0,8**	21	6,7 ± 1,4**
3	149	12,0 ± 0,9*	62	19,8 ± 2,3*
4	151	12,2 ± 0,9***	115	36,7 ± 2,7***

Примітки: * — $p > 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до 2-х ПТП; ** — $p < 0,01$ при порівнянні показників МС МБТ до 3-х ПТП; *** — $p < 0,001$ при порівнянні показників МС МБТ до 4-х ПТП.

Аналіз рівня виділення штамів МБТ, що були стійкими до 3-х ПТП від хворих з різними випадками захворювання на ТБ показав, що раніше проліковані хворі виділяли такі штами МБТ в 1,7 разів частіше, ніж хворі з новими випадками (19,8 % і 12,0 % відповідно), ($p < 0,01$). Дані табл. 3 свідчать про те, що раніше проліковані хворі виділяли в 3 рази частіше штами МБТ, що були стійкими до 4-х ПТП, в порівнянні з хворими з новими випадками (36,7 % і 12,2 % відповідно), ($p < 0,01$).

Таким чином, проведені дослідження показали, що найвищим був ступінь вираженості резистентності штамів МБТ до 4-х ПТП 1-го ряду, як серед хворих з новими випадками, так і серед раніше пролікованих хворих, що підтверджує дуже загрозливу ситуацію з ХР ТБ в Україні.

Були визначені та окремо проаналізовані профілі монорезистентності до ПТП 1-го ряду штамів МБТ, які виділялись хворі з новими випадками ТБ та раніше проліковані хворі на ТБ. Результати досліджень наведені в табл. 4 і 5.

При аналізі результатів профілю первинної монорезистентності штамів МБТ до ПТП 1-го ряду, наведених в табл. 4, виявлено, що найбільший рівень резистентності серед хворих з новими випадками ТБ спостерігається до Н та складає 5,3 %. Показник монорезистентності штамів МБТ до R серед хворих з новими випадками ТБ є мінімальним — 0,6 % та в 8,8 разів нижчим, ніж до Н ($p < 0,01$). На другому місці за частотою виділення штамів МБТ з первинною монорезистентністю були клінічні ізоляти МБТ зі стійкістю до S — 4,7 % . Цей показник в 7,8 разів перевищував аналогічний щодо стійкості до R ($p < 0,01$).

При цьому не було виявлено достовірної різниці між рівнями первинної монорезистентності до Н та R ($p > 0,05$).

Таблиця 4

Профіль монорезистентності до ПТП 1-го ряду штамів МБТ, які виділені від хворих з новими випадками ТБ; n = 1237

Протитуберкульозні препарати 1-го ряду	Кількість хворих з новими випадками ТБ, що виділяли монорезистентні штами МБТ до ПТП 1-го ряду	
	абс.	M ± m, %
H	65	5,3 ± 0,6*
R	7	0,6 ± 0,2**
S	58	4,7 ± 0,6***
E	0	0

Примітки: * — $p < 0,01$ при порівнянні показників МС МБТ до Н та R; ** — $p < 0,01$ при порівнянні показників МС МБТ до R та S; *** — $p > 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до Н та S.

Таблиця 5

Профіль монорезистентності до ПТП 1-го ряду штамів МБТ, які виділені від раніше пролікованих хворих на ТБ; n = 313

Протитуберкульозні препарати 1-го ряду	Кількість раніше пролікованих хворих на ТБ, що виділяли монорезистентні штами МБТ до ПТП 1-го ряду	
	абс.	M ± m, %
H	8	2,6 ± 0,9*
R	2	0,6 ± 0,4**
S	9	2,9 ± 0,9***
E	0	0

Примітки: * — $p > 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до Н та R; ** — $p < 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до R та S; *** — $p > 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до S та H.

При аналізі результатів профілю монорезистентності штамів МБТ до ПТП 1-го ряду, що виділені від раніше пролікованих хворих на ТБ, наведених в табл.5, виявлено, що найбільший рівень резистентності спостерігається до S та складає 2,9 %. Показник монорезистентності штамів МБТ до R серед хворих з новими випадками ТБ є мінімальним — 0,6 % та в 4,8 разів нижчим, ніж до S ($p < 0,05$). На другому місці за частотою виділення штамів МБТ з первинною монорезистентністю були клінічні ізоляти МБТ зі стійкістю до Н — 2,6 %. Цей показник в 4,3 рази перевищував аналогічний щодо стійкості до R ($p < 0,01$). При цьому не було виявлено достовірної різниці між рівнями первинної монорезистентності до Н та R ($p > 0,05$).

Був проведений порівняльний аналіз розповсюдження монорезистентних штамів МБТ, що були виділені від хворих з різними випадками ТБ (табл.6).

Отримані результати свідчать майже про однакові закономірності щодо розповсюдження монорезистентних до ПТП 1-го ряду штамів МБТ, які були виділені від хворих з різними випадками ТБ. При цьому рівень виділення монорезистентних до R штамів МБТ в структурі резистентності був мінімальним, питома вага таких штамів була однаковою у хворих з новими випадками ТБ, у раніше пролікованих хворих та складала 0,6 %, ($p > 0,05$).

Таблиця 6

Порівняльний аналіз профілю монорезистентності до ПТП 1-го ряду штамів МБТ, які виділені від різних категорій хворих на ТБ

Протитуберкульозні препарати 1-го ряду	Кількість хворих з резистентністю МБТ до ПТП по випадках			
	нові випадки ТБ, (n = 1237)		раніше проліковані хворі, (n = 313)	
	абс.	M ± m, %	абс.	M ± m, %
H	65	5,3 ± 0,6*	8	2,6 ± 0,9*
R	7	0,6 ± 0,2**	2	0,6 ± 0,4**
S	58	4,7 ± 0,6***	9	2,9 ± 0,9***
E	0	0	0	0

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до Н; ** — $p > 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до R; *** — $p > 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до S.

При аналізі циркуляції штамів МБТ, що були монорезистентними до ПТП 1-го ряду виявлено, що статистично достовірної різниці між рівнями розповсюдження монорезистентних штамів МБТ до Н та S у хворих з різними випадками ТБ не спостерігалось ($p > 0,05$).

Було проаналізовано рівень будь-якої резистентності виділених штамів МБТ від хворих з різними категоріями до ПТП 1-го ряду. Важливо відмітити, що при проведенні аналізу були враховані як рівні монорезистентності до окремих ПТП 1-го ряду, так і комбінація їх резистентності з іншими ПТП. Результати наведені в табл.7.

Таблиця 7

Порівняльний аналіз профілю будь-якої резистентності до ПТП 1-го ряду штамів МБТ, які виділені від різних категорій хворих на ТБ

Протитуберкульозні препарати 1-го ряду	Кількість хворих з резистентністю МБТ до ПТП по випадках			
	нові випадки ТБ, (n = 1237)		раніше проліковані хворі, (n = 313)	
	абс.	M ± m, %	абс.	M ± m, %
H	462	37,3 ± 1,4*	206	65,8 ± 2,7*
R	310	25,1 ± 1,2**	185	59,1 ± 2,8**
S	443	35,8 ± 1,4#	198	63,3 ± 2,7#
E	172	13,9 ± 0,9&	120	38,3 ± 2,7&

Примітки: * — $p < 0,01$ при порівнянні показників МС МБТ до Н; ** — $p < 0,01$ при порівнянні показників МС МБТ до R; # — $p < 0,01$ при порівнянні показників МС МБТ до S; & — $p < 0,01$ при порівнянні показників МС МБТ до E.

Отримані результати свідчать про однакові закономірності щодо розподілу рівнів резистентності до ПТП 1-го ряду штамів МБТ, які були виділені від хворих з новими випадками ТБ і у раніше пролікованих хворих. Так найбільша стійкість МБТ серед хворих на ТБ з різними випадками виявлялась до Н. У раніше пролікованих хворих цей показник в 1,8 разів перевищувала аналогічний серед хворих з новими випадками ТБ та складав (65,8 % і 37,3 % відповідно), ($p < 0,01$).

На другому місці за частотою виділення були штами МБТ зі стійкістю до S. У раніше пролікованих хворих рівень виділення таких штамів також в 1,8 разів перевищувала питому вагу штамів серед хворих з новими

випадками ТБ (63,3 % і 35,8 % відповідно), ($p < 0,0$). На третьому місці за частотою виділення були штами МБТ зі стійкістю до R. Серед раніше пролікованих хворих такі штами зустрічались в 2,3 рази частіше, ніж у хворих з новими випадками (59,1 % і 25,1 % відповідно), ($p < 0,01$).

Найнижчим був показник виділення штамів МБТ зі МС до E, так у раніше пролікованих хворих цей показник склав 38,3 % та в 2,8 рази перевищував аналогічний показник серед нових випадків — 13,9 % , ($p < 0,01$).

МС штамів МБТ до найбільш ефективних ПТП 1-го ряду — H та R та високі рівні резистентності до цих ПТП, створює дуже небезпечну ситуацію щодо розповсюдження, насамперед, мультирезистентного ТБ.

В подальшому нами були визначені профілі МС мультирезистентних штамів МБТ, виділених від хворих з різними випадками ТБ, та проведений їх порівняльний аналіз. Результати наведені в табл. 8.

Таблиця 8

Порівняльний аналіз профілю МС до ПТП 1-го ряду мультирезистентних штамів МБТ, які виділені від різних категорій хворих на ТБ

Комбінація ПТП 1-го ряду	Кількість хворих з різними випадками ТБ, що виділяли мультирезистентні штами МБТ			
	нові випадки ТБ, (n = 1237)		раніше проліковані хворі, (n = 313)	
	абс.	M ± m, %	абс.	M ± m, %
HR	14	1,1 ± 0,3*	7	2,2 ± 0,8*
HRE	3	0,2 ± 0,1**	3	1,0 ± 0,5**
HRS	130	10,5 ± 0,9#	57	18,2 ± 2,1#
HRSE	151	12,2 ± 0,9&	115	36,7 ± 2,7&

Примітки: * — $p > 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до HR; ** — $p > 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до HRE; # — $p < 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до HRS; & — $p < 0,01$ при порівнянні показників МС МБТ до HRSE.

Результати досліджень свідчать про однакові закономірності щодо розподілу мультирезистентних штамів МБТ, які були виділені від хворих з новими випадками ТБ і у раніше пролікованих хворих. Так, найбільшу питому вагу серед мультирезистентних штамів МБТ серед хворих на ТБ з новими випадками та випадками повторного лікування складали штами з комбінованою МС до 4-х ПТП 1-го ряду (HRES) — (12,2 % та 36,7 % відповідно). При цьому у раніше пролікованих хворих цей показник в 3 рази перевищував аналогічний, що виявлявся при нових випадках ТБ ($p < 0,01$).

На другому місці за частотою виділення були штами МБТ зі стійкістю до 3-х ПТП 1-го ряду — HRS. У раніше пролікованих хворих рівень виділення таких штамів в 1,8 разів перевищував питому вагу штамів серед хворих з новими випадками ТБ (18,2 % і 10,5 % відповідно), ($p < 0,01$). На третьому місці за частотою виділення були штами МБТ зі стійкістю до HR. Найменша кількість мультирезистентних штамів МБТ як серед хворих з новими випадками ТБ, так і серед хворих, що раніше лікувалися, виявлялась до HRE. При цьому статистичної різниці між рівнями циркуляції таких штамів не спостерігалось ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз профілів МС полірезистентних штамів МБТ, виділених від хворих з різними випадками ТБ представлений в табл. 9.

Таблиця 9

Порівняльний аналіз профілю МС до ПТР 1-го ряду полірезистентних штамів МБТ, які виділені від різних категорій хворих на ТБ

Комбінація ПТП 1-го ряду	Кількість хворих з різними випадками ТБ, що виділяли полірезистентні штами МБТ			
	нові випадки ТБ, (n = 1237)		раніше проліковані хворі, (n = 313)	
	абс.	M ± m, %	абс.	M ± m, %
HE	1	0,1 ± 0,1	0	0
HS	83	6,7 ± 0,7*	14	4,5 ± 1,2*
HES	15	1,2 ± 0,3**	2	0,6 ± 0,5**
RE	0	0	0	0
RS	4	0,3 ± 0,2***	1	0,3 ± 0,3***
RES	1	0,1 ± 0,1	0	0
ES	1	0,1 ± 0,1	0	0

Примітки: * — $p > 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до HS; ** — $p > 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до HES; *** — $p < 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до RS.

Результати досліджень свідчать про однакові закономірності щодо розподілу мультирезистентних штамів МБТ, які були виділені від хворих з новими випадками ТБ і у раніше пролікованих хворих.

Отримані результати досліджень свідчать про однакові закономірності щодо розповсюдження полірезистентних штамів МБТ, які були виділені від хворих з новими випадками ТБ і у раніше пролікованих хворих. Так найбільшу питому вагу серед полірезистентних штамів МБТ серед хворих на ТБ з новими випадками та випадками повторного лікування складали штами зі стійкістю до HS — (6,7 % та 4,5 % відповідно). На другому місці за частотою виділення були штами МБТ зі стійкістю до HES — 1,2 % та 0,6 % . Було виявлено низький рівень виділення полірезистентних штамів, що були стійкими до RS. Достовірної різниці між рівнями виділення вищезазначених штамів МБТ від хворих з різними випадками захворювання виявлено не було ($p > 0,05$). Полірезистентні штами МБТ, що були стійкими до HE, RES та ES були виявлені на мінімальному рівні (0,1 %) у хворих з новими випадками. Дані табл.9 свідчать про те, що у хворих з новими випадками ТБ було більше комбінацій ПТП 1-го ряду, до яких виявлялась полірезистентність МБТ.

Таким чином, в результаті проведених досліджень виявлено, що з 1237 нових пацієнтів з результатами ТМЧ 533 (43,1 %) мали резистентність до одного або більше ПТП, в (24,1 %) випадків був виявлений первинний МРТБ. Будь-яка первинна резистентність до H була максимальною та визначена в 462 ізолятах, що склало 37,3 % , первинна резистентність до R має дуже високий рівень — 25,1 % (310 штамів МБТ), при цьому первинна монорезистентність до R спостерігалася в 0,6 % випадків (7 клінічних ізолятів).

Серед 313 раніше пролікованих пацієнтів питома вага штамів МБТ з резистентністю до будь-яких препаратів була виявлена в 69,6 % (218 ізолятів), МРТБ був виявлений на високому рівні — 58,1 % (182 випадки). Будь-яка резистентність до H спостерігалася в 65,8 % (206 пацієнтів), до R — в 59,1 % випадків (185 пацієнтів). Монорезистентність до H була виявлена в 2,6 % випадків (8 пацієнтів), монорезистентність до R — в 0,6 % випадків (2 пацієнта).

В результаті проведеного аналізу даних, що були отримані в ході дослідження, можна зробити висновок, що загальна МС МБТ до ПТП, первинна мульти- та полірезистентність, а також множинна МС у раніше пролікованих хворих в Україні залишаються на високому рівні, що створює загрозливу епідеміологічну ситуацію з ХР ТБ. Особлива небезпечність пов'язана з наявністю будь-якої МС до найбільш ефективних ПТП 1-го ряду — Н та R, в тому числі монорезистентності до цих препаратів, та до 3-х і 4-х ПТП, а також високими рівнями резистентності до найбільш ефективних препаратів 1-го ряду.

Оскільки наше дослідження було спрямовано на визначення МС штамів МБТ, що циркулювали серед хворих з новими випадками ТБ і раніше лікованих хворих на ТБ, в подальшому були здійснені ТМЧ штамів МБТ до ПТП 2-го ряду незалежно від наявності МС до Н та R, або інших ПТП 1-го ряду. Із 1550 штамів МБТ з результатами ТМЧ до ПТП 1-го ряду на ТМЧ до ПТП 2-го ряду було вивчено 1444 штамів, що склало 93,2 %.

Штами МБТ, що були виділені від хворих з різними випадками захворювання на ТБ, протестовані до фторхінолонових (Q) антибіотиків: офлоксацину (OfI) в концентрації 2,0 мкг/мл, моксифлоксацину (Mfx) в двох концентраціях — 0,5 мкг/мл та 2,0 мкг/мл, канаміцину (Km) в концентрації 30,0 мкг/мл, капреоміцину (Cm) в концентрації 40,0 мкг/мл, амікацину (Am) 30 мкг/мл. Результати досліджень представлені в табл.10.

Таблиця 10

Результати ТМЧ рифампіцинчутливих та рифампіцинрезистентних штамів МБТ, виділених від хворих з різними випадками захворювання на ТБ до ПТП 2-го ряду; n = 1444

Протитуберкульозні препарати 2-го ряду	Кількість штамів МБТ, виділених від хворих з різними випадками ТБ			
	рифампіцинчутливі, (n = 986)		рифампіцинрезистентні, (n = 458)	
	абс.	M ± m, %	абс.	M ± m, %
OfI	7	0,7 ± 0,3*	86	18,8 ± 1,8*
Mfx (0,5 мкг/мл)	15	1,5 ± 0,4*	80	17,5 ± 1,8*
Mfx (2,0 мкг/мл)	6	0,6 ± 0,3**	11	2,4 ± 0,7**
Km	3	0,3 ± 0,1*	149	32,5 ± 2,2*
Cm	2	0,2 ± 0,1*	69	15,1 ± 1,7*
Am	2	0,2 ± 0,1*	76	16,6 ± 1,7*

Примітки: * — $p < 0,01$ при порівнянні показників МС рифампіцинчутливих та рифампіцинрезистентних штамів МБТ; ** — $p < 0,05$ при порівнянні показників МС до Mfx (2,0 мкг/мл) рифампіцинчутливих та рифампіцинрезистентних штамів МБТ.

Як видно із табл.10, поширеність резистентності виділених штамів МБТ до Q та ін'єкційних ПТП 2-го ряду була найнижчою серед рифампіцинчутливих штамів в діапазоні від 0,2 до 1,5 % . Було виявлено, що рифампіцинчутливі штами МБТ мали найвищий рівень МС до Mfx в концентрації 0,5 мкг/мл, питома вага таких штамів складала 1,5 % .

Рифампіцинрезистентні штами МБТ мали достовірно значно вищі рівні МС до ПТП 2-го ряду в порівнянні з рифампіцинчутливими. Стійкість до Km була найпоширенішою до препаратів 2-го ряду (32,5 %) серед рифампіцинрезистентних штамів МБТ ($p < 0,01$). На другому і

третьому місці спостерігалась розповсюдженість стійкості МБТ до OfI — 18,8 % і Mfx в концентрації 0,5 мкг/мл — 17,5 % .

Поширеність розповсюдження штамів МБТ з МС до Km, Am та Cm серед рифампіцинчутливих варіантів збудника ТБ не відрізнялась між собою.

Розповсюдження штамів МБТ з МС до Km в 2 рази перевищувала рівень розповсюдження штамів МБТ з МС до Am серед рифампіцинрезистентних варіантів збудника ТБ. Важливо відмітити, що достовірної різниці між рівнями циркуляції рифампіцинрезистентних штамів МБТ, що були стійкими до OfI, Mfl (0,5 мкг/мл), Cm та Am не було ($p > 0,05$).

В ході дослідження були визначені та проаналізовані профілі резистентності до ПТП 2-го ряду штамів МБТ, які виділяли хворі з новими випадками ТБ та раніше проліковані хворі на ТБ. Результати досліджень наведені в табл.11.

Отримані результати свідчать майже про однакові закономірності щодо розповсюдження резистентних до ПТП 2-го ряду штамів МБТ, які були виділені від хворих з різними випадками ТБ. При цьому було виявлено, що найбільший рівень резистентності як серед хворих з новими випадками ТБ, так і в випадках повторного лікування спостерігався до Km. У раніше пролікованих хворих цей показник в 2 рази перевищував аналогічний серед хворих з новими випадками ТБ та складав (18,0 % та 8,8 % відповідно), ($p < 0,05$).

Таблиця 11

Профіль резистентності до ПТП 2-го ряду штамів МБТ, які виділені від різних категорій хворих на ТБ

Протитуберкульозні препарати 2-го ряду	Кількість хворих з резистентністю МБТ до ПТП 2-го ряду з різними випадками ТБ			
	нові випадки ТБ, (n = 1150)		раніше проліковані хворі, (n = 294)	
	абс.	M ± m, %	абс.	M ± m, %
OfI	54	4,7 ± 0,6*	40	13,6 ± 2,0*
Mfx (0,5 мкг/мл)	56	4,9 ± 0,6**	39	13,3 ± 2,0**
Mfx (2,0 мкг/мл)	7	0,6 ± 0,2*	8	2,7 ± 0,9*
Km	101	8,8 ± 0,8#	53	18,0 ± 2,2#
Cm	44	3,8 ± 0,6#	28	9,5 ± 1,7#
Am	49	4,3 ± 0,6#	29	9,9 ± 1,7#

Примітка. * — $p < 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до OfI та Mfx (2,0 мкг/мл); ** — $p < 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до Mfx (0,5 мкг/мл) та Mfx (2,0 мкг/мл); # — $p < 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до Km та Am і Cm.

На 2-му місці за частотою виділення були штами МБТ з МС до OfI та Mfx в низькій концентрації препарату — 0,5 мкг/мл. У раніше пролікованих хворих рівень виділення таких штамів в 2,7–2,9 разів перевищував питому вагу штамів серед хворих з новими випадками ТБ ($p < 0,01$). На 3-му місці за частотою виділення були штами МБТ з МС до Cm та Am. Серед раніше пролікованих хворих такі штами зустрічались в 2,3–2,5 разів частіше, ніж у хворих з новими випадками ($p < 0,01$).

Найнижчим був показник виділення штамів МБТ зі МС до Mfx в високій концентрації — 2,0 мкг/мл. У раніше пролікованих хворих цей показник склав 2,7 %, та в 4,5 рази перевищував аналогічний показник серед нових випадків — 0,6 % ($p < 0,05$).

Нами не було виявлено різниці між рівнями МС штамів МБТ, що були виділені від хворих з різними випадками ТБ, до Ofi та Mfx в низькій концентрації (0,5 мкг/мл). Важливо відмітити, що в усіх випадках захворювання на ТБ показник резистентності штамів МБТ, що були резистентними до Am був в 2 рази нижчим, ніж показник резистентності до Km ($p < 0,05$). Отримані дані доводять, що між МС до Km та Am не існує повної перехресної чутливості.

Таким чином, штами МБТ, що були виділені від раніше пролікованих хворих мали більш високі рівні резистентності до ПТП 2-го ряду в порівнянні з новими випадками. Будь-яка резистентність до препаратів 2-ряду серед нових і раніше пролікованих випадків була найвищою до Km — (8,8 % та 18,0 % відповідно), а найнижчою — до Mfx в концентрації 2,0 мкг /мл — (0,6 % та 2,7 % відповідно).

В подальшому нами були проаналізовані мультирезистентні штами МБТ щодо наявності МС до будь-яких Q антибіотиків та ін'єкційних препаратів 2-го ряду з метою виявлення штамів МБТ з РРТБ та пре-РРТБ. Було проаналізовано 445 штамів МБТ з МРТБ. Результати досліджень представлені в табл. 12.

Таблиця 12

Результати ТМЧ до ПТП 2-го ряду мультирезистентних штамів МБТ, (n = 445)

Групи ПТП 2-го ряду	Кількість мультирезистентних штамів МБТ з МС до груп ПТП 2-го ряду	
	абс.	M ± m, %
Q антибіотики	86	19,3 ± 1,9*
Ін'єкційні ПТП	149	33,5 ± 2,2**
Q антибіотики + ін'єкційні ПТП	50	11,2 ± 1,5

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні показників МС МБТ до Q антибіотиків та їх комплексу з ін'єкційними препаратами; ** — $p < 0,01$ при порівнянні показників МС МБТ ін'єкційних препаратів та їх комплексу з Q антибіотиками.

Як свідчать данні табл.12 із 445 штамів, що були виділені від хворих з МРТБ з різними випадками захворювання 50 (11,2 %) штамів виявилися резистентними до обох груп препаратів і, таким чином, класифікувалися, як штами МБТ із РРТБ. Тільки до фторхінолонів були стійкими 86 штамів, які склали 19,3 %, 149 штамів (33,5 %) штамів були резистентними тільки до ін'єкційних препаратів 2-го ряду. Ці штами класифікувалися, як штами з пре-РРТБ. З табл.12 видно, що рівень виділення штамів з РРТБ в 1,8 разів був нижчим, ніж кількість циркулюючих штамів МБТ зі стійкістю до фторхінолонів ($p < 0,05$) та майже в 3 рази, ніж кількість штамів МБТ зі стійкістю до ін'єкційних препаратів 2-го ряду ($p < 0,01$).

Нами був здійснений остаточний розподіл мультирезистентних штамів МБТ за результатами ТМЧ до ПТП 2-го ряду. Результати наведені в табл.13.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александріна ТА. Особливості епідемії туберкульозу в Україні. Головна мед. сестра. 2014;(3):43–45.
2. Барбова АІ, Жемкова ГА, Журило ОА, та ін. Застосування автоматизованої системи MGIT для діагностики туберкульозу легень і визначення медикаментозної стійкості мікобактерій: методичні рекомендації. Київ. 2007;24.
3. Журило ОА, Барбова АІ, Глушкевич ТГ, та ін. Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України: монографія. Кіровоград. 2012;190.

Як видно з табл.13, рівень виділення штамів з пре-РРТБ в 4,7 разів перевищує кількість штамів МБТ з РРТБ ($p < 0,01$). Однак, рівень виділення і циркуляції мультирезистентних штамів МБТ без мультирезистентності до ПТП 2-го ряду в 3,2 разів перевищував аналогічний показник РР штамів і в 1,5 разів був нижчим, ніж показник циркуляції пре-РРТБ штамів МБТ ($p < 0,01$).

Таким чином, виділення значної кількості штамів МБТ з РРТБ — 11,2 % та з пре-РРТБ — 52,8 % є дуже негативною прогностичною ознакою щодо подальшого розповсюдження ХР ТБ та ефективності його лікування.

Таблиця 13

Розподіл мультирезистентних штамів МБТ за результатами ТМЧ до ПТП 2-го ряду

Мультирезистентні штами МБТ	Кількість хворих, що виділяли мультирезистентні штами МБТ, (n = 445)	
	абс.	M ± m, %
З розширеною резистентністю	50	11,2 ± 1,5*
З пре-розширеною резистентністю	235	52,8 ± 2,4
Без резистентності до ПТП 2-го ряду	160	36,0 ± 2,3**

Примітка 1. * — $p < 0,01$ при порівнянні штамів МБТ з РРТБ та з пре-РРТБ; ** — $p < 0,01$ при порівнянні штамів МБТ з РРТБ та штамів МБТ без резистентності до ПТП 2-го ряду.

Висновки

1. Високий рівень циркуляції мультирезистентних штамів M. tuberculosis серед хворих з новими випадками — 24,1 % (за даними ВООЗ індикатором критичної ситуації з первинною мультирезистентністю є 3,0 %) і велика кількість мультирезистентних штамів M. tuberculosis у раніше пролікованих хворих — 58,1 %. Виявлено високі рівні резистентності до ПТП 1-го ряду, в першу чергу ізоніазиду — 37,3 % і рифампіцину — 25,1 % та стійкості до 3-х і 4-х ПТП 1-го ряду. Виділення значної кількості штамів M. tuberculosis з розширеною резистентністю — 11,2 % та пре-розширеною резистентністю — 52,8 %.

2. Створена і зберігається колекція з 1550 штамів M. tuberculosis від хворих з новими випадками ТБ та раніше пролікованих хворих, що були виділені в ході епідеміологічного дослідження в Україні.

3. Дослідження дозволило організувати та провести вперше в Україні повномасштабний зовнішній контроль якості методом «повторної перевірки» результатів ТМЧ до ПТП 1-го та 2-го ряду штамів M. tuberculosis, що були виділені від хворих з новими випадками ТБ та раніше пролікованих хворих.

4. Результати досліджень стали основою для створення системи управління якістю досліджень в лабораторіях, що здійснюють мікробіологічну діагностику туберкульозу на різних рівнях надання медичної допомоги.

REFERENCES

1. Aleksandrina TA. Osoblyvosti epidemiyi tuberkulozu v Ukraini (Features of the TB epidemic in Ukraine). *Golovna med. sestra*. 2014;(3):43–45.
2. Barbova AI, Zhemkova GA, Zhurylo OA, et al. Zastosuvannya avtomatyzovanoi systemy MGIT dlya diahnozyky tuberkulozu legen i vyznachennya medykamentoznoi stiykosti mikobakteriy: metodychni rekomendatsiyi (Application of automated system MGIT for diagnostics of pulmonary tuberculosis and determination of drug resistance of mycobacteria: methodical recommendations). Kyiv. 2007;24.
3. Zhurylo OA, Barbova AI, Glushkevych TG, et al. Standarty bakteriolohichnoyi diahnozyky tuberkulozu v laboratoriyakh protytuberkuloznykh zakladiv Ukrainy: monografiya (Standards of

4. Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції: наказ МОЗ України № 45. Київ. 2002;118.
 5. Ліпкан ГМ, Іваненко ТВ, Барбова АІ. Лабораторна діагностика туберкульозу та контроль за якістю бактеріоскопічних досліджень: монографія. Київ. 2006;128.
 6. Фещенко ЮІ, Журило ОА, Барбова АІ, та ін. Диференціація мікобактерій комплексу *Mycobacterium tuberculosis*: методичні рекомендації. Київ, 2006;19.
 7. Фещенко ЮІ, Журило ОА, Барбова АІ, та ін. Мікробіологічні основи проведення моніторингу за медикаментозною стійкістю штамів *M. tuberculosis* в Україні: методичні рекомендації. Київ. 2004;24.
 8. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Ільницький ІГ. Основи клінічної фтизіатрії: монографія. Львів. 2007;1168.
 9. Littleton J. Migrants and Tuberculosis: Analyzing Epidemiological Data with Ethnography. Australian and New Zealand J. of Public Health. 2008;32(2):142–149.
 10. Rodwell TC. Predicting Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Phenotypes with Genetic Mutations. J. Clin. Microbiol. 2014;52:781–789.
4. І *nstruktsiya z bakteriolohichnoyi diagnostyky tuberkuloznoyi infektsiyi: nakaz MOZ Ukrainy № 45* (Instruction on bacteriological diagnosis of tuberculosis infection: order of the Ministry of Health of Ukraine No. 45). Kyiv. 2002;118.
 5. Lipkan GM, Ivanenko TV, Barbova AI. *Laboratorna diagnostyka tuberkulozu ta kontrol za yakistyu bakterioskopichnykh doslidzhen: monografiya* (Laboratory diagnosis of tuberculosis and control of the quality of bacterioscopy research: monograph). Kyiv. 2006;128.
 6. Feshchenko Yul, Zhurylo OA, Barbova AI, et al. *Dyferentsiatsiya mikobakteriy kompleksu Mycobacterium tuberculosis: metodychni rekomendatsiyi* (Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* complex: methodical recommendations). Kyiv, 2006;19.
 7. Feshchenko Yul, Zhurylo OA, Barbova AI, et al. *Mikrobiologichni osnovy provedennya monitoryngu za medykamentoznoyu stiykistyu shtamiv M. tuberculosis v Ukraini: metodychni rekomendatsiyi* (Microbiological bases of monitoring of drug resistance of *M. tuberculosis* strains in Ukraine: methodical recommendations). Kyiv. 2004;24.
 8. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Ilnytskyi IH. *Osnovy klinichnoyi ftyziatriyi: monohrafiya* (Fundamentals of clinical phthisiology: monograph). Lviv. 2007;1168.
 9. Littleton J. Migrants and Tuberculosis: Analyzing Epidemiological Data with Ethnography. Australian and New Zealand J. of Public Health. 2008;32(2):142–149.
 10. Rodwell TC. Predicting Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Phenotypes with Genetic Mutations. J. Clin. Microbiol. 2014;52:781–789.