

СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Э. В. СЕВАСТЬЯНОВА, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Проведен сравнительный анализ алгоритма микробиологической диагностики, разработанного и используемого в Центральном НИИ туберкулеза, и алгоритма лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя на основе применения современных быстрых молекулярных методов, разработанного экспертами Европейской лабораторной инициативы совместно с секретариатом Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для стран Европейского региона ВОЗ.

Показано, что, несмотря на некоторые имеющиеся в этих алгоритмах различия, основные принципы, на которых они базируются, и подход к диагностическому процессу одинаковы. В обоих случаях для первичной диагностики всех предполагаемых случаев туберкулеза предпочтение отдается молекулярным диагностическим тестам и посевам на жидких средах. Это позволяет обеспечить быструю, точную диагностику и раннее выявление туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, что в итоге повышает эффективность лечения и снижает трансмиссию туберкулеза.

Ключевые слова: алгоритм микробиологической диагностики туберкулеза, быстрые молекулярные тесты

Для цитирования: Севастьянова Э. В., Черноусова Л. Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 11-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17

MODERN ALGORITHMS OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS

E. V. SEVASTYANOVA, L. N. CHERNOUSOVA

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

The article presents the comparative analysis of the microbiological diagnostics algorithm, developed and used in Central Tuberculosis Research Institute and the algorithm of laboratory diagnostics and monitoring of treatment of pulmonary tuberculosis and drug resistant tuberculosis based on modern rapid molecular techniques, developed by the experts of European Laboratory Initiatives jointly with Secretariat of Regional Office for Europe of World Health Organisation (WHO) for countries of the WHO European Region.

It has been proved that despite some differences in these algorithms, the main principles on which they are based and approaches to diagnostics are similar. In both cases, molecular diagnostic tests and culture on liquid media are preferable for primary diagnostics in all suspected cases of tuberculosis. It provides rapid and accurate diagnostics and early detection of drug resistant tuberculosis, which finally enhances treatment efficiency and reduces transmission of tuberculosis.

Key words: algorithm of microbiological diagnostics of tuberculosis, rapid molecular techniques

For citations: Sevastyanova E.V., Chernousova L.N. Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 11-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17

Правильная организация диагностического процесса и, в частности, использование в лабораторной практике оптимального алгоритма проведения исследований является чрезвычайно важным условием обеспечения качества и эффективности микробиологической диагностики туберкулеза.

В этой связи представляется актуальным оценить соответствие алгоритмов микробиологической диагностики туберкулеза, используемых в настоящее время в РФ, современным международным рекомендациям, каковыми является экспертное заключение членов основной группы Европейской лабораторной инициативы по туберкулезу (ЕЛИ), подготовленное в 2017 г. для стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к которым относится и Россия [1].

ЕЛИ была учреждена в 2012 г. Европейским региональным бюро ВОЗ с целью укрепления лабораторного потенциала для проведения точной диагностики и раннего выявления туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) в Европейском регионе ВОЗ

(с особым вниманием к 18 странам высокого приоритета по туберкулезу), а также для обеспечения реализации региональных планов действий [4, 5].

Членами ЕЛИ являются национальные и международные эксперты по работе лабораторий, проводящих исследования по туберкулезу в Европейском регионе ВОЗ, а также международные партнеры, посвятившие свою деятельность ускорению и расширению доступа к диагностическим лабораторным услугам гарантированного качества.

В составе ЕЛИ существует основная группа членов, выступающих в качестве независимой, технической консультативной группы поддержки, оказываемой ВОЗ и партнерам. Начиная с 2015 г. в обновленный состав основной группы ЕЛИ включены 11 специалистов из разных стран Европейского региона ВОЗ (Азербайджан, Армения, Беларусь, Германия, Грузия, Кыргызстан, Российская Федерация, Соединенное Королевство, Таджикистан, Швеция). Таким образом, основная группа экспертов ЕЛИ была сформирована с учетом того, что в

Европейский регион ВОЗ входят страны с высоким, средним и низким уровнем доходов и многообразными национальными структурами систем здравоохранения для реализации противотуберкулезных мероприятий.

В 2017 г. эксперты ЕЛИ совместно с секретариатом Европейского регионального бюро ВОЗ разработали для стран Европейского региона ВОЗ «Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов» [1].

Этот технический документ создан для обеспечения более своевременного и точного выявления туберкулеза, в том числе туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), путем расширения масштабов надлежащего применения быстрых молекулярных методов диагностики, рекомендованных ВОЗ.

Эксперты ЕЛИ разрабатывали диагностический алгоритм, принимая во внимание существенную неоднородность Европейского региона ВОЗ и наличие в нем стран с высоким и низким бременем туберкулеза, что в итоге позволяет адаптировать этот документ к возможностям и потребностям региона в целом.

В документе представлены комплексные алгоритмы диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и МЛУ-ТБ с использованием быстрых молекулярных методов, рекомендованных ВОЗ.

Для того чтобы лучше понять принципы, заложенные в данный документ, и обоснованность выбора тех или иных методов диагностики, включенных в алгоритмы, необходимо оценить основные аспекты эпидемической ситуации по туберкулезу в Европейском регионе ВОЗ.

Отметим, что в разных странах Европейского региона ВОЗ эпидемиология туберкулеза весьма значительно отличается. Однако в целом туберкулез служит причиной более 40% всех случаев смерти от инфекционных заболеваний в Европейском регионе ВОЗ и является наиболее распространенной причиной смерти среди людей, живущих с ВИЧ [3, 12].

Несмотря на то что на долю Европейского региона ВОЗ приходится менее 5% случаев туберкулеза, регистрируемых по всему миру, здесь сосредоточено около 25% мирового бремени МЛУ-ТБ [11].

Из 30 стран, относящихся к странам с высоким бременем МЛУ-ТБ, 9 расположены в Европейском регионе ВОЗ (Азербайджан, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Таджикистан, Узбекистан и Украина). В состав Европейского региона ВОЗ также входят 18 стран высокого приоритета по туберкулезу (в том числе и Россия) [6, 11]. Отметим, что 99% случаев МЛУ-ТБ в Европейском регионе ВОЗ возникает именно в этих странах [13].

Согласно последним данным, распространенность МЛУ-ТБ в Европейском регионе ВОЗ до-

стигает: среди новых случаев туберкулеза – 16%, среди ранее леченных больных – 48%. По оценкам, случаи туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) возникают у 23,4% всех случаев МЛУ-ТБ, подлежащих тестированию на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) второго ряда [11, 14].

По данным отчетности, в настоящее время в общей сложности в 51 стране Европейского региона ВОЗ зарегистрировано около 311 910 случаев заболевания туберкулезом. Бактериологическое подтверждение диагноза туберкулеза было получено только для 61,4% всех новых случаев и рецидивов туберкулеза легких, а в 4 странах этот показатель оказался на уровне ниже 50% [13, 14]. По сравнению с региональным целевым ориентиром – диагностировать не менее 85% случаев – было выявлено лишь 57,9% от расчетных 74 000 случаев МЛУ-ТБ [5, 14].

В 2015 г. охват ТЛЧ к рифампицину среди случаев туберкулеза легких с лабораторным подтверждением диагноза составил 44% среди новых случаев и 49% – среди ранее леченных случаев. Охват ТЛЧ к ПТП второго ряда среди случаев МЛУ-ТБ легких с лабораторным подтверждением диагноза составил 52,2% [11].

Таким образом, обзор основных эпидемиологических показателей позволяет сделать вывод о том, что для улучшения имеющейся ситуации, а также для достижения целевого ориентира – к 2020 г. проводить ТЛЧ почти для 100% всех случаев с лабораторным подтверждением диагноза – необходимо безотлагательно расширять масштабы тестирования и использования быстрых молекулярных методов, рекомендуемых ВОЗ.

В этой связи в основу разработанного ЕЛИ документа положен следующий принцип: для гарантии проведения быстрой диагностики туберкулеза во всем Европейском регионе ВОЗ предлагается использовать быстрые методы молекулярной диагностики, которые должны применяться во всех странах в качестве первоначального метода для всех случаев с клиническими признаками, указывающими на туберкулез. Обоснованием является то обстоятельство, что при столь высоких показателях МЛУ-ТБ в Восточной Европе, которые регистрируются в настоящее время, каждый предполагаемый случай туберкулеза может с высокой вероятностью быть случаем МЛУ-ТБ. По этой причине странам следует отдавать приоритет использованию в качестве исходного диагностического теста быстрых молекулярных методов, а не традиционной микроскопии, культуральным исследованиям или ТЛЧ.

Отметим, что к молекулярным тестам, одобренным и рекомендуемым ВОЗ, относятся следующие тесты:

1. Картриджная технология GeneXpert MTB/RIF.
2. Анализ молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами Line Probe Assays (LPA).

В России этот метод получил название ДНК-стриповая технология, или HAIN-тест (по названию производителя тест-систем).

3. Петлевая изотермическая амплификация (LAMP) (только для диагностики туберкулеза).

Согласно рекомендациям экспертов ЕЛИ, эти быстрые диагностические тесты, одобренные ВОЗ, должны быть ключевыми в диагностическом обследовании всех лиц с предполагаемым туберкулезом, что позволит обеспечить доступность его ранней и точной диагностики. Что касается традиционной микроскопии, то ее следует использовать в качестве начального диагностического теста только в лабораторных условиях без возможностей проведения быстрых молекулярных тестов и при отсутствии возможностей для своевременной транспортировки лабораторных образцов туда, где эти методы доступны.

В разработанном экспертами ЕЛИ документе предложено три алгоритма для стран Европейского региона ВОЗ:

- для первичной диагностики всех предполагаемых случаев туберкулеза;
- для мониторинга состояния больных в процессе лечения туберкулеза легких с лекарственной чувствительностью возбудителя;
- для мониторинга состояния больных в процессе лечения МЛУ-ТБ.

Ниже представлены основные положения алгоритма для первичной лабораторной диагностики у лиц с симптомами, указывающими на туберкулез легких. Согласно этому алгоритму, 2 образца мокроты направляют на молекулярный диагностический тест, одобренный ВОЗ, и один образец – на посев. При этом в качестве исходного молекулярного теста предлагается использовать Xpert MTB/RIF.

Последующее микроскопическое исследование мокроты (с целью оценки бактериальной нагрузки и степени контагиозности пациента) проводится только при получении положительного результата быстрого молекулярного теста. В случае получения отрицательного результата анализа методом Xpert MTB/RIF микроскопическое исследование мокроты не проводится и образец рекомендуется направлять только на посев.

Таким образом, при проведении первичной диагностики туберкулеза ВОЗ рекомендует заменять традиционное исследование микроскопии мокроты быстрыми молекулярными тестами (такими как GeneXpert MTB/RIF). Причем если ресурсы позволяют, необходимо исследовать два образца для повышения чувствительности молекулярного теста. Что касается микроскопических исследований, то они ограничены тестированием образцов, положительных на туберкулез, выявленных с применением быстрых молекулярных методов, и выполняются исключительно для оценки степени инфекционной опасности пациента в целях инфекционного контроля, а также для мониторинга лечения. Продолжение

практики проведения микроскопических исследований также позволяет сохранить наработанные навыки в этой сфере на случай, если молекулярные исследования окажутся недоступными.

Далее, если исходный молекулярный тест (имеется в виду Xpert MTB/RIF) выявил чувствительность к рифампицину, необходимо провести ЛРА-анализ к препаратам первого ряда для выявления случаев с монорезистентностью к изониазиду и назначения соответствующей схемы лечения препаратами первого ряда.

В случае подтверждения устойчивости к рифампицину (при наличии или отсутствии устойчивости к изониазиду) рекомендуется провести ЛРА-анализ для препаратов второго ряда. Этот тест также проводят из диагностического материала, причем вне зависимости от результата микроскопии мокроты. Однако рекомендуется учитывать, что для ЛРА-теста частота получения неопределенных результатов при исследовании образцов мокроты с отрицательным результатом микроскопии будет выше в сравнении с образцами, имеющими положительный результат микроскопии. Поэтому в случае получения неинтерпретируемых результатов необходимо дождаться роста культуры и затем уже снова провести ЛРА-анализ для препаратов второго ряда, но на этот раз из культуры.

Проведение быстрого молекулярного теста для выявления ЛУ непосредственно на первичных образцах диагностического материала сокращает время получения результатов и, в зависимости от результатов ЛРА-анализа (для препаратов первого и второго рядов), позволяет своевременно начать адекватную схему химиотерапии, не дожидаясь результатов определения фенотипической ЛЧ, а впоследствии при необходимости корректировать схему лечения после получения результатов фенотипического ТЛЧ.

Образцы с положительным результатом посева подлежат дальнейшей идентификации с последующим направлением на фенотипическое ТЛЧ к ПТП первого и второго рядов вне зависимости от результатов ЛРА для препаратов второго ряда у больных с отрицательными и положительными результатами этого анализа. Такая оптимизация сокращает задержку начала лечения по режиму МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Таким образом, в соответствии с последними международными рекомендациями для диагностики пациентов предпочтение должно отдаваться молекулярным диагностическим тестам и посевам на жидких средах.

Оценивая отечественный опыт микробиологической диагностики туберкулеза, отметим, что в РФ начиная с 2015 г. молекулярно-генетические методы (МГМ) исследования официально включены в схемы обследования пациентов приказом Минздрава от 29.12.14 № 951 и являются обязательными для использования [7].

Согласно вышеуказанному приказу в непрофильных медицинских организациях обязательным диагностическим исследованием при подозрении на туберкулез является микроскопическое исследование 3 проб мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методами Циля – Нильсена или люминесцентным. При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ).

В медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «Фтизиатрия», обязательными исследованиями при постановке диагноза туберкулеза являются исследования двух образцов диагностического материала методами люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетическим на наличие маркеров ДНК МБТ с определением мутаций устойчивости к ПТП (как минимум, к рифампицину), культуральным на жидкой и плотной питательных средах, видовая идентификация выделенных культур, определение ЛЧ МБТ к ПТП 1-го и 2-го рядов (в зависимости от результатов молекулярно-генетического теста) культуральным методом на жидкой или плотной питательной среде (ППС).

В этой связи необходимо отметить, что в настоящее время в большинстве противотуберкулезных

учреждений России развернуты ПЦР-лаборатории по диагностике туберкулеза. Тем не менее, по нашим наблюдениям, МГМ-исследования, к сожалению, используются пока еще в недостаточном объеме.

Однако если мы рассмотрим в качестве примера алгоритм, используемый в ЦНИИТ (рис.), то увидим, что в соответствии с имеющимися в РФ нормативными документами и рекомендациями [7-10], из 2 образцов мокроты выполняются микроскопическое исследование, посев на жидкую среду и ППС с последующей идентификацией выросшей культуры и определением фенотипической ЛЧ, а также в обязательном порядке проводятся молекулярные тесты на наличие в образцах ДНК МБТ и мутаций, ассоциированных с ЛУ.

Следует отметить, что, помимо молекулярных технологий, одобренных ВОЗ, в РФ прекрасно себя зарекомендовали и с успехом применяются еще 2 отечественные технологии, официально зарегистрированные и разрешенные к использованию [10]:

- мультиплексная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
- биочиповая технология.

Эти отечественные технологии ничем не уступают технологиям, одобренным и рекомендуемым ВОЗ, и даже имеют некоторые преимущества перед ними.

Так, биочиповая технология «ТБ-ТЕСТ» позволяет определять ЛУ к ПТП 1-го и 2-го рядов и, кро-

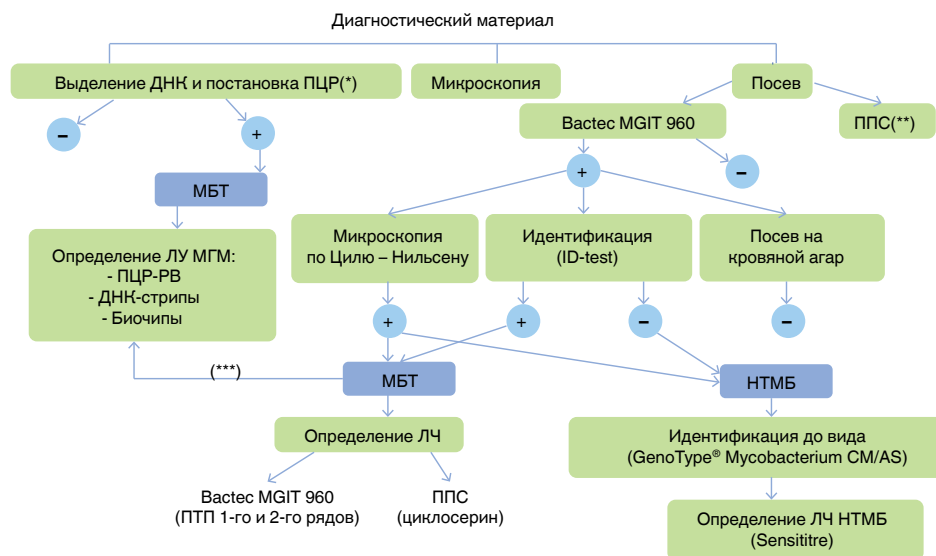


Рис. Алгоритм микробиологической диагностики туберкулеза и микобактериозов в ЦНИИТ (*) для экспресс-диагностики МЛУ-ТБ возможна также одновременная постановка теста GeneXpert MTB/RIF, (**) при отсутствии роста культуры в системе Vactec MGIT 960, но положительном росте на плотной питательной среде (ППС) дальнейшая работа проводится с полученной на ППС культурой по той же схеме, что и для культуры, полученной на Vactec MGIT 960, (***) при невозможности постановки прямого теста из-за нехватки ДНК

Fig. The algorithm of microbiological diagnostics of tuberculosis and mycobacteriosis in CTRI

(*) for express diagnostics of MDR TB it is possible to perform GeneXpert MTB/RIF simultaneously, (**) should there be no growth in Vactec MGIT 960, but there is positive growth on a solid medium, all further work is performed with the culture obtained on the solid medium in the same way as for the culture obtained by Vactec MGIT 960, (***) if it is impossible to perform a direct test due to the lack of DNA

ме того, принадлежность МБТ к тому или иному генетическому кластеру.

В свою очередь, технология ПЦР-РВ обладает большей разрешающей способностью, чем биочиповая или ДНК-стриповая технологии, и позволяет успешно получать результаты исследования для пациентов с отрицательным результатом микроскопии. В настоящее время эта технология дает возможность определять ЛУ к 3 ПТП (рифампицин, изониазид и фторхинолоны). Кроме того, ведутся научные разработки по созданию и последующей регистрации тест-систем и к другим ПТП, что указывает на высокий потенциал и перспективы использования этого метода.

Следует также подчеркнуть, что отечественные тест-системы несравнимо дешевле, чем, скажем, картриджи для анализатора GeneXpert MTB/RIF, что немаловажно в условиях ограниченного финансирования.

Отметим, что в отделе микробиологии ЦНИИТ освоены и используются все вышеперечисленные молекулярно-генетические технологии, как отечественные, так и рекомендуемые ВОЗ. Однако приоритет при проведении диагностических исследований отдается технологиям ПЦР-РВ (тест-системы НПК СИНТОЛ, Россия) и LPA (тест-системы HAIN Lifescience, Германия) как наиболее оптимальным и обеспечивающим полноценную диагностику.

В то же время в алгоритм, разработанный и используемый, например, в Уральском НИИ фтизиопульмонологии, включена технология ПЦР-РВ, по результатам которой выдается заключение о наличии/отсутствии в образце ДНК МБТ и о ее количестве, а для определения мутаций, ассоциированных с ЛУ, преимущественно используется биочиповая технология (ТБ-БИОЧИП, Россия) [2].

Таким образом, в современных отечественных диагностических алгоритмах в качестве молекулярных тестов могут быть использованы различные технологии, которые зарегистрированы и рекомендованы современными нормативными документами, и каждая конкретная лаборатория в РФ имеет возможность выбрать и включить в свой диагностический алгоритм наиболее удобную и подходящую ей технологию с учетом имеющихся местных условий и возможностей. При этом суть диагностического алгоритма не меняется, варьируются лишь взаимозаменяемые молекулярные тесты.

Что касается микроскопии, очевидно, что в настоящее время нецелесообразно исключать микроскопическое исследование из схемы обследования больных, поскольку, помимо всего прочего, метод

микроскопии может помочь заподозрить наличие у пациента нетуберкулезных микобактерий в тех случаях, когда метод ПЦР-РВ показал отсутствие в образце ДНК МБТ, а в мокроте выявлены КУМ.

Следует отметить, что в документе, подготовленном экспертами ЕЛИ, также упоминается о том, что, несмотря на использование методов молекулярной диагностики, необходимо сохранять потенциал выполнения таких традиционных исследований, как микроскопия мокроты, посев и ТЛЧ. Подчеркнуто, что микроскопические и культуральные исследования особенно важны и остаются необходимыми для мониторинга лечения. Кроме того, отмечено, что в настоящее время посевы обеспечивают максимальную диагностическую чувствительность, а традиционные ТЛЧ нужны в помощь диагностике ШЛУ-ТБ и позволяют подобрать соответствующую схему лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ. В будущем, в зависимости от эпидемической ситуации, потребности в традиционных методах могут измениться [1].

В заключение следует отметить, что, сравнивая алгоритмы, рекомендованные экспертами ЕЛИ для стран Европейского региона ВОЗ, и алгоритмы, используемые в соответствии с отечественными нормативными документами в РФ и, в частности, в ЦНИИТ, можно сделать вывод, что, несмотря на некоторые имеющиеся в них различия, основные принципы, на которых они базируются, и подход к диагностическому процессу одинаковы.

И в том и в другом случае при проведении обследования с целью диагностики в обязательном порядке должен быть проведен молекулярный тест, позволяющий очень быстро выявить наличие в диагностическом образце ДНК МБТ и затем (в зависимости от возможностей лаборатории) используется та или иная молекулярно-генетическая технология для выявления (из образца материала) мутаций, ассоциированных с ЛУ, для максимально возможного спектра ПТП 1-го и 2-го рядов.

Такое прямое тестирование ЛУ непосредственно из диагностического материала позволяет в кратчайшие сроки получать данные о резистентности к ПТП 1-го и 2-го рядов и назначать соответствующую схему химиотерапии, что обеспечивает высокую эффективность лечения.

В дальнейшем, после получения результатов посева в автоматизированной системе на жидких средах, являющегося в настоящее время золотым стандартом для исследований ЛЧ к ПТП 1-го и 2-го рядов, схема лечения при необходимости корректируется в соответствии с полученными данными фенотипической ЛЧ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов / Masoud Dara, Soudeh Ehsani, Francis Drobniowski, Ирина Фелькер, Sven Hoffner, Гульмира Калмамбетова, Асмик Маргарян, Евгений Сагалчик, Элина Севастьянова, Наталья Шубладзе, Нукра Синавбарова, Елена Скрыгина, Расим Таирли, Kristin Kremer, Sabine Rüscher-Gerdes, Christopher Gilpin, Wayne Van Gemert, Gunta Dravniece, Эльмира Гурбанова // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. – 2017. – 29 с. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1
2. Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н., Еремеева Н. И., Умпелева Т. В., Белоусова К. В., Кравченко М. А. Расчет клинической и экономической эффективности алгоритмов этиологической диагностики туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 65-71.
3. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2012: курс на благополучие. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2012 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/234911/The-European-health-report-2012.-Charting-the-way-to-well-being-Rus.pdf?ua=1, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
4. Дорожная карта по предупреждению и борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ на 2011–2015 гг. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2011 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/169704/e95786r.pdf?ua=1, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
5. План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/283968/65wd17r_Rev.1_TBActionPlan_150588_withCover.pdf?ua=1, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
6. План «Остановить ТБ» для 18 наиболее приоритетных стран Европейского региона ВОЗ, 2007–2015 гг. Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения; 2007 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/68181/E91049R.pdf?ua=1, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
7. Приказ МЗ РФ от 29.12.14 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
10. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – РОФ. – М., 2015. – 35 с.
11. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.13;<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
12. Roadmap to implement the tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. WHO Regional Office for Europe; 2016 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/318233/Roadmap-implement-TBC-action-plan-20162020.pdf, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
13. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe; 2016 (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf>, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
14. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe; 2017 (по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
1. *Algoritm laboratornoy diagnostiki i monitoringa lecheniya tuberkuleza legkikh i tuberkuleza s lekarstvennoy ustoychivostyu na osnove primeneniya sovremennykh bystrykh molekulyarnykh metodov.* (Russ. Ed.: Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies). Masoud Dara, Soudeh Ehsani, Francis Drobniowski, Irina Felker, Sven Hoffner, Gulmira Kalmambetova, Asmik Margaryan, Evgeniy Sagalchik, Elina Sevastyanova, Natalya Shubladze, Nukra Sinavbarova, Elena Skrygina, Rasim Tairli, Kristin Kremer, Sabine Rüscher-Gerdes, Christopher Gilpin, Wayne Van Gemert, Gunta Dravniece, Elmira Gurbanova. World Health Organisation, 1998, Regional Office for Europe, 2017, 29 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1
2. Vakhrusheva D.V., Skorniyakov S.N., Eremeeva N.I., Umpeleva T.V., Belousova K.V., Kravchenko M.A. Calculation of clinical and economic efficiency of procedure of etiologic diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 65-71. (In Russ.)
3. *Doklad o sostoyanii zdorvookhraneniya v Evrope 2012: Kurs na blagopoluchie.* (Russ. Ed.: The European health report 2012. Charting the way to well-being). Copenhagen, Regional Office for Europe, 2012, (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/234911/The-European-health-report-2012.-Charting-the-way-to-well-being-Rus.pdf?ua=1, Accessed as of February 15, 2017)
4. *Dorozhnaya karta po preduprezhdeniyu i borbe s lekarstvenno-ustoychivym tuberkulezom. Kompleksny plan deystviy po profilaktike i borbe s tuberkulezom s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu v Evropeyskom regione VOZ na 2011–2015 gg.* (Russ. Ed.: Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. The Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region 2011–2015). Copenhagen, Regional Office for Europe, 2011, (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/169704/e95786r.pdf?ua=1, Accessed as of February 15, 2017).
5. *Plan deystviy po borbe s tuberkulezom dlya Evropeyskogo regiona VOZ na 2016–2020 gg.* (Russ. Ed.: Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020). Regional Office for Europe, 2015, (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/283968/65wd17r_Rev.1_TBActionPlan_150588_withCover.pdf?ua=1, Accessed as of February 15, 2017).
6. *Plan «Ostanovit TB» dlya 18 naibolee prioritnykh stran Evropeyskogo regiona VOZ, 2007–2015 gg.* (Russ. Ed.: Plan to Stop TB in 18 High-priority Countries in the WHO European Region, 2007–2015). Copenhagen, World Health Organisation, 2007, (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/68181/E91049R.pdf?ua=1, Accessed as of February 15, 2017).
7. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
8. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya.* [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in children]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 56 p.
9. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудителя.* [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
10. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza.* [Federal clinical recommendations in organisation and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. RSP Publ., Moscow, 2015, 35 p.
11. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, World Health Organization, 2016, (WHO/HTM/TB/2016.13;<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>, Accessed as of February 15, 2017).
12. Roadmap to implement the tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. WHO Regional Office for Europe, 2016, (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/318233/Roadmap-implement-TBC-action-plan-20162020.pdf, Accessed as of February 15, 2017).
13. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2016, (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf>, Accessed as of February 15, 2017).
14. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2017 (Accessed as of February 15, 2017).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.

Севастьянова Элина Викторовна

доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: elinasev@yandex.ru

Черноусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор,
заведующая отделом микробиологии.
E-mail: lchernousova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-91.

Elina V. Sevastyanova

Doctor of Biological Sciences,
Leading Researcher of Microbiology Department.
E-mail: elinasev@yandex.ru

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Microbiological Department
E-mail: lchernousova@mail.ru

Поступила 02.04.2018

Submitted as of 02.04.2018