УДК: 616.24-002.5-076:577.21(477.64)

Актуальність використання GenoType MTBDRplus для ранньої діагностики мультирезистентних форм туберкульозу

О. М. Разнатовська[1], Р. М. Ясінський[1], О. В. Конакова[1], Жан-Люк Берланд[2], Марі Гуйєр[2]

[1]Запорізький державний медичний університет, Україна, [2]Фонд Мерьє (Fondation Mérieux), Лабораторія патогенних збудників, Франція

Ключові слова: діагностика, GenoType MTBDRplus, мультирезистентний туберкульоз.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 210–216

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95741

E-mail: raznatovskaya.zp@mail.ru

Одними з основних чинників, які впливають на ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, є тривалість і вид його діагностики, втрата часу до призначення оптимального лікування для цієї групи хворих. В Україні проблема мультирезистентного туберкульозу з удосконаленням його лабораторної діагностики дуже актуальна. Внаслідок несвоєчасної діагностики мультирезистентного туберкульозу хворому застосовується неадекватне та неефективне лікування. Це є причиною дальшого поширення резистентних форм туберкульозу та зростання медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. Тому експрес-діагностика мультирезистентного туберкульозу є необхідною умовою для своєчасної та правильної тактики лікування та однією з актуальних проблем сучасної фтизіатрії.

Мета роботи – огляд спеціалізованої наукової літератури щодо встановлення актуальності використання GenoType MTBDRplus для ранньої діагностики мультирезистентних форм туберкульозу в Україні.

Висновки. Використання діагностичного експрес-тесту Genotype® MTBRplus (2.0) в Україні є актуальним. Цей метод дає можливість скоротити терміни ідентифікації *M. tuberculosis* complex і встановлювати резистентність не тільки до Rif, а й до ізоніазиду. Отже, можна протягом 2 діб встановити діагноз мультирезистентного туберкульозу (при класичних методах – до 3 місяців) і розпочати оптимальний режим протитуберкульозної хіміотерапії. Це – єдиний із методів, при котрому можна використовувати як позитивні, так і негативні мазки, що дає змогу застосовувати набір для скринінгу туберкульозу. Прямим матеріалом є не тільки харкотиння, а й бронхоальвеолярний змив, плевральна та спинномозкова рідина від хворих як легеневими формами туберкульозу, так і позалегеневими. Діагностична чутливість тесту становить 95–97 %, а діагностична специфічність – 90,7 %. Рекомендовано використовувати для виявлення мультирезистентного туберкульозу в контактних осіб, скринінгу мультирезистентного туберкульозу у хворих і виявлення мультирезистентного туберкульозу у хворих на туберкульоз із невдачами лікування; визначення генотипових характеристик мікобактерії туберкульозу у регіоні. Якісна та швидка бактеріологічна діагностика туберкульозу – запорука поліпшення епідеміологічної ситуації у країні.

Ключевые слова: диагностика, GenoType MTBDRplus, мультирезистентный туберкулёз.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 210–216

Актуальность использования GenoType MTBDRplus для ранней диагностики мультирезистентных форм туберкулёза

Е. Н. Разнатовская, Р. Н. Ясинский, О. В. Конакова, Жан-Люк Берланд, Мари Гуйер

Одними из основных факторов, которые влияют на эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулёзом, являются длительность и вид его диагностики, потеря времени до назначения оптимального лечения для этой категории больных. В Украине проблема мультирезистентного туберкулёза с усовершенствованием его лабораторной диагностики очень актуальна. При несвоевременной диагностике мультирезистентного туберкулёза применяется неадекватное и неэффективное лечение. Это является причиной дальнейшего распространения резистентных форм туберкулёза и нарастания медикаментозной резистентности микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам. Поэтому экспресс-диагностика мультирезистентного туберкулёза – необходимое условие для своевременной и правильной тактики лечения и одна из актуальных проблем современной фтизиатрии.

Цель работы – обзор специализированной научной литературы на предмет установления актуальности использования GenoType MTBDRplus для ранней диагностики мультирезистентных форм туберкулёза в Украине.

Выводы. Использование диагностического экспресс-теста Genotype® MTBRplus (2.0) в Украине является актуальным. Этот метод позволяет сократить сроки идентификации *M. tuberculosis* complex и установить резистентность не только к Rif, но и к изониазиду. Это даёт возможность в течение 2 суток установить диагноз мультирезистентного туберкулёза (при классических методах – до 3 месяцев) и начать оптимальный режим противотуберкулёзной химиотерапии. Единственный из методов, при котором можно использовать и положительные, и отрицательные мазки, что позволяет использовать набор для скрининга туберкулёза. Прямым материалом являются не только мокроты, но и бронхоальвеолярный смыв, плевральная и спинномозговая жидкость от больных как лёгочными формами туберкулёза, так и внелёгочными. Диагностическая чувствительность теста составляет 95–97 %, а диагностическая специфичность – 90,7 %. Рекомендуется использовать для выявления мультирезистентного туберкулёза у контактных лиц, скрининга мультирезистентного туберкулёза у больных и выявления мультирезистентного туберкулёза у больных туберкулёзом с неудачами лечения; определения генотипических характеристик микобактерии туберкулёза в регионе. Качественная и быстрая бактериологическая диагностика туберкулёза является залогом улучшения эпидемиологической ситуации в стране.

Use of the GenoType MTBDRplus for early diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis

O. M. Raznatovska, R. M. Yasinskyi, O. V. Konakova, Jean-Luc Berland, Marie Gauhier

Key words: diagnosis, GenoType MTBDRplus, MDR TB.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 210–216

The type of diagnostics methods and their duration, loss of time for the appointment of the optimal treatment are the major categories of factors that influence on multidrug resistant tuberculosis treatment effectiveness. Problem of multidrug resistant tuberculosis and improving of its laboratory diagnosis is very important in Ukraine. Inadequate and ineffective treatment is applied in cases of delayed diagnostic of multidrug resistant tuberculosis in patient. It causes further spread of drug-resistant tuberculosis and increase of mycobacterium tuberculosis drug resistance to anti-tuberculosis drugs. Therefore, rapid diagnostics of multidrug resistant tuberculosis is a requirement for timely and correct treatment strategy, and one of the urgent problems of modern phthisiology.

The aim of this review was to evaluate the GenoType MTBDRplus for early diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis diagnostic in Ukraine.

Conclusions. Use of the GenoType MTBDRplus (2.0) assay for rapid multidrug resistant tuberculosis detection in Ukraine is important. With Genotype MTBDRplus test TB Complex identification and resistance detection to INH and RMP is completed in 8 hours compared to 25 days in Bactec MGIT 960 System and three months on solid LG medium. Pulmonary specimens (sputum, bronchoalveolar lavage, bronchoscopic aspirate), as well as clinical specimens from extrapulmonary sites (pleural fluid, lymph node biopsy, ascitic fluid, cerebrospinal fluid) can be used. Smear-positive patients, as well smear-negative and pulmonary cases as well extra-pulmonary, would be to benefit from using the revised version 2.0 of MTBDRplus. The sensitivity of this method is 95 to 97 % and the specificity – up to 90.7 %. It is recommended for detection of MDR TB in contact persons, for screening of multi-resistant tuberculosis patients and for detection of multi-resistant tuberculosis in TB patients with treatment failure, for determination of genotype of Mycobacterium tuberculosis in the region. Qualified bacteriologic diagnostics has the potential to interrupt the transmission chain of resistant *M. tuberculosis*.

Туберкульоз посідає 5 місце серед причин смерті населення [1]. На сьогодні в усьому світі мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) – найнесприятливіша форма цього специфічного захворювання та причина зниження ефективності лікування хворих [21]. Як відомо, на поширеність інфекційного захворювання першочерговий вплив має ефективність лікування. В Україні протягом 2009–2013 рр. встановлено зростання кількості зареєстрованих випадків захворювання на МРТБ (із 3329 до 9035) [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), станом на 2014 рік ефективність лікування хворих на МРТБ становила 34 % (середньосвітовий показник – 50 %), смертність – 12,2 проти 2,3 на 100 тисяч населення (вшестеро перевищує цільовий показник), захворюваність – 58,8 проти 39,4 (перевищує в 1,5 раза), поширеність – 90,2 проти 37 (перевищує втричі) [1]. З 2014 року Україна входить до п'ятірки країн із найгіршою ситуацією з МРТБ [22]. У 2015 році кількість зареєстрованих випадків із розширеною медикаментозною резистентністю (РРТБ) становила 1206, частота перерваного лікування серед хворих на вперше діагностований МРТБ – 18,8 %, а рецидивів – 32,2 % [3]. M. Bastard et al. (2015) [23] вказують на те, що навіть короткі перерви в лікуванні МРТБ безпосередньо впливають на результати лікування.

Одними з основних чинників, що впливають на ефективність лікування хворих на МРТБ, є тривалість і вид діагностики МРТБ, втрата часу до призначення оптимального лікування для цієї категорії хворих [24].

Отже, в Україні проблема мультирезистентного туберкульозу з удосконаленням його лабораторної діагностики є дуже актуальною. Через несвоєчасну діагностику МРТБ хворому застосовується неадекватне і, як наслідок, неефективне лікування, що є причиною дальшого поширення резистентних форм туберкульозу та зростання медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) [4–6]. Тому експрес-діагностика МРТБ є необхідною умовою для своєчасної та правильної тактики лікування й однією з актуальних проблем сучасної фтизіатрії.

Мета роботи

Здійснити огляд спеціалізованої наукової літератури щодо встановлення актуальності використання GenoType MTBDRplus для ранньої діагностики мультирезистентних форм туберкульозу в Україні.

В основі молекулярно-генетичних (МГ) методів діагностики туберкульозу – полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) [6]. Нині встановлено, що ПЛР має високу специфічність і чутливість до виявлення в геномі мікобактерії видоспецифічних послідовностей за наявності менше ніж 10 МБТ в 1 мл діагностичного матеріалу.

ВООЗ рекомендує застосовувати для МГ-діагностики мікобактерій експрес-тести [25–29]. Результати діагностичних МГ експрес-тестів мають обов'язково інтерпретуватися сумісно з результатами інших лабораторних аналізів і клінічних даних пацієнтів [7].

З 2012 року в Україні застосовується тест-система GeneXpert MTB/RIF [8–10]. Тест-система GeneXpert MTB/RIF використовується в лабораторіях мікробіологічної діагностики туберкульозу III рівня. GeneXpert MTB/RIF – це метод напівкількісної гніздної ПЛР у реальному часі *in vitro* з визначенням стійкості МБТ до рифампіцину (Rif) [6,30,31]. Цей тест дає можливість проводити дослідження тільки харкотиння або його осаду. Результати тесту видаються через 2 години. Наявність не туберкульозних мікобактерій (НТМБ) не дає позитивних результатів.

Дослідили ефективність застосування тест-системи GeneXpert MTB/RIF у хворих на туберкульоз із новими випадками захворювання та рецидивами [11]. З цією метою проаналізовані 90 амбулаторних карток хворих із позитивними результатами наявності МБТ (ПЛР$^+$) у харкотинні за допомогою тест-системи GeneXpert MTB/RIF. Результат ПЛР$^+$ зіставляли з результатами бактеріоскопії та культурального методу на рідкому середовищі

в автоматизованій системі BACTEK-960. Встановлено, що на початку лікування у хворих із новими випадками захворювання Rif+ виявляється у 23,6 % випадків і з рецидивами захворювання – в 57,1 %. У тестах медикаментозної чутливості (ТМЧ) у цих зразках резистентність МТБ виявлялась у 45,4 % при нових випадках і в 74,2 % – при рецидивах.

О. Ю. Носова зі співавт. (2013) [12] встановили, що тест GeneXpert MTB/RIF є високочутливим при виявленні ДНК МБТ, а його результати на 92,2 % збігаються з результатами бактеріологічних досліджень (за умови позитивних мазків).

Тест-система GeneXpert MTB/RIF має високу чутливість і специфічність [12]. Однак цей тест дає змогу визначити тільки чутливість МБТ до Rif як маркера МРТБ, але не дає можливості визначити не менш важливий показник – чутливість до ізоніазиду, що є недоліком цього тесту.

Принципи МГ-методів визначення медикаментозної чутливості або стійкості МБТ зводяться до виявлення мутацій у певних нуклеотидних послідовностях генів [13]. Натепер відомі гени МБТ, що відповідальні за формування медикаментозної резистентності до ізоніазиду (katG, inhA, ahpC), рифампіцину (95 % випадків резистентності до Rif у хворих на туберкульоз, котрі зумовлені мутаціями в гені rpoB), стрептоміцину (rrs і rpsL), етамбутолу (embB), піразинаміду (pncA), фторхінолони (gyrA) [5].

МГ експрес-тести компанії «Hain Lifescience GmbH» GenoType® засновані на DNA-Strip® технології (гібридизація з ДНК-зондами (MLPA)), що дає можливість не тільки швидко діагностувати туберкульоз шляхом ідентифікації *M. tuberculosis* complex, а й здійснити детекцію медикаментозної резистентності МБТ до ПТП шляхом визначення відповідних мутацій у геномі мікобактерії [32].

Компанією «Hain Lifescience GmbH» запропоновані такі види МГ експрес-тестів GenoType® [33]:

1. Genotype® MTBRplus – ідентифікація *M. tuberculosis* complex і його резистентності до ПТП першого ряду: Rif і/або ізоніазиду (H) у харкотинні з позитивним мазком і культурі.

2. Genotype® MTBRplus (2.0) – ідентифікація *M. tuberculosis* complex і його резистентності до ПТП першого ряду: Rif і/або H у харкотинні, бронхоальвеолярному змиві, плевральній і спинномозковій рідині від хворих як легеневими формами туберкульозу, так і позалегеневими, з позитивним і негативним мазком.

3. GenoType® MTBDRsl – ідентифікація *M. tuberculosis* complex і його резистентності до ПТП другого ряду: фторхінолонів (Q), аміноглікозидів/циклічних пептидів та етамбутолу (E).

4. GenoType® Mycobacterium CM – ідентифікація *M. tuberculosis* complex і клінічно значущих видів НТМБ: *M. avium ssp.*, *M. abscessus*, *M. fortuitum, M. gordonae, M. intracellulare, M. scrofulaceum, M. interjectum, M. kansasii, M. malmoense, M. peregrinum, M. marinum/M. ulcerans, M. xenopi.*

5. GenoType® MTBC – диференція штамів мікобактерій у самому *M. tuberculosis* complex: *M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis BCG, M. bovis ssp. bovis, M. bovis ssp. caprae, M. microti* і *M. canetti*.

6. GenoType® Mycobacteria Direct – ідентифікація *M. tuberculosis* complex і чотирьох клінічно значущих видів мікобактерій.

7. GenoType® Mycobacterium AS – ідентифікація додаткових видів НТМБ: *M. simiae, M. mucogenicum, M. goodii, M. celatum, M. smegmatis, M. genavense, M. lentiflavum, M. heckeshornense, M. szulgai/M. intermedium, M. phlei, M. haemophilum, M. kansasii, M. ulcerans, M. gastri, M. asiaticum* і *M. shimoidei*.

В Україні реагенти Genotype® MTBRplus та GenoType® MTBDRsl компанії «Hain Lifescience GmbH» дозволені до використання в закладах протитуберкульозної служби, в лабораторіях мікробіологічної діагностики туберкульозу III рівня, що мають відповідно обладнані ПЛР-лабораторії та улаштовані згідно з чинним законодавством [14]. Якщо за результатами тест-системи Genotype® MTBRplus виявлені мутації у генах, що пов'язані з медикаментозною резистентністю до Rif та H, тестування може бути продовжено з тест-системою GenoType® MTBDRsl.

Етапами Genotype® MTBRplus є виділення ДНК із проб, мультиплексна ампліфікація та гібридизація. Тест дає можливість здійснити ідентифікацію *M. tuberculosis* complex і визначити наявність резистентності до Rif шляхом детекції найбільш значущих мутацій гена rpoB і резистентності до ізоніазиду шляхом детекції найбільш значущих мутацій генів katG та inhA з використанням зворотної гібридизації ампліфікованої ДНК штаму МБТ або клінічної проби (позитивні зразки мокротиння) з іммобілізованими пробами ДНК.

На сьогодні встановлено, що ізолятам *M. tuberculosis*, резистентним до H, властива знижена або відсутня каталазна та пероксидазна активність, причиною чого є наявність мутацій у гені katG та у 20–34 % – у гені inhA. Ген katG кодує каталазу-пероксидазу [15]. Ген inhA кодує енол-кислу фосфатредуктазу, що викликає суперекспресію ферменту, зумовлюючи зниження його афінності до активного з'єднання ізонікотинової кислоти та NAD (H), і тим самим забезпечує захист клітин МБТ від дії ізоніазиду. Тому мутації в генах katG та inhA є найбільш клінічно значущі, з визначенням високого та низького рівнів стійкості до H відповідно. β-субодиниця РНК полімерази МБТ, яка кодується геном rpoB, є мішенню для Rif. Тому виникнення мутації в гені rpoB зумовлює розвиток резистентності клітин МТБ до Rif.

Genotype® MTBRplus (2.0) рекомендовано використовувати для виявлення МРБТ у контактних осіб, скринінгу МРТБ у хворих і виявлення МРТБ у хворих на туберкульоз із невдачами лікування. Діагностична чутливість тесту – 95–97 %, а діагностична специфічність – 90,7 % [15–17,33]. За даними досліджень П. І. Єлісєєва та співавт. (2010) [18], порівнюючи методи Genotype MTBDRplus та абсолютних концентрацій на середовищі Левенштейна–Йєнсена, чутливість і специфічність тесту Genotype MTBDRplus для МБТ із МРТБ становила 100 % до H і 98,1 % – до Rif. Встановлена медикаментозна резистентність МБТ тестом Genotype MTBDRplus на 100 % підтверджена на середовищі Левенштейна–Йєнсена. Результат дослідження можна отримати протягом 2 діб. Здійснення тестів Genotype® MTBRplus і Genotype® MTBRplus (2.0) є технічно складнішим, а самі тести чутливіші до контамінації зразка, ніж GeneXpert MTB/RIF, та потребують проведення тільки в лабораторних умовах.

Результати досліджень групи науковців M. Kipiani et al. (2014) [34] свідчать: використання діагностичного

тесту Genotype® MTBRplus скорочує час до початку лікування МРТБ і конверсії культури МБТ, що сприяло швидкому та значному клінічному поліпшенню стану хворих на МРТБ.

За даними О. Ю. Носової зі співавт. (2013) [12], збіг результатів Genotype® MTBRplus із бактеріологічними даними становить 100 %.

Raj N. Yadav et al. (2013) [35] вказують на недолік тест-системи Genotype® MTBRplus в тому, що дослідження можливо здійснювати тільки з позитивним мазком, та на перевагу Genotype® MTBRplus (2.0) у використанні як позитивних, так і негативних мазків. Останнє є дуже важливим діагностичним компонентом, особливо для країн із високим тягарем МРТБ. Україна, як вже відзначалося вище, входить до п'ятірки країн із найгіршою ситуацією з МРТБ, тому застосування саме Genotype® MTBRplus (2.0) є актуальним для нашої країни.

Перевагами тест-системи Genotype® MTBRplus (2.0) є те, що прямим матеріалом можуть бути не лише харкотиння, а й бронхоальвеолярний змив, плевральна та спинномозкова рідина від хворих як легеневими формами туберкульозу, так і позалегеневими.

Так, Fantahun Biadglegne et al. (2013) [36] довели високу ефективність Genotype® MTBRplus (2.0) у діагностиці туберкульозного лімфаденіту під час дослідження аспірата лімфатичних залоз.

А. Д. Адамбекова (2013) [19] дослідила характеристики мутацій гена groB на території Киргизької Республіки. Встановлено, що штам *M. tuberculosis* complex має мутації гена у пробі дикого типу groB WT8–181 та у пробі мутантного типу groBMUT3–159. А в 155 випадках ці мутації взаємопов'язані між собою.

Для здійснення GenoType® MTBDRsl вихідним матеріалом можуть бути клінічні зразки позитивного харкотиння (деконтаміновані позитивні зразки харкотиння) та МБТ, які виросли на середовищах (щільне/рідке) [20,37]. Кожний етап цих тестів під час роботи з культурою МБТ до етапу виділення ДНК включно має провадитись у шафі біологічної безпеки (ШББ) 2 класу, оскільки відбувається робота з інфекційним матеріалом. Після етапу виділення ДНК (при умові правильного його виконання) матеріал вважається неінфекційним.

Висновки

Використання діагностичного експрес-тесту Genotype® MTBRplus (2.0) в Україні є актуальним.

1. Завдяки методу можна скоротити терміни ідентифікації *M. tuberculosis* complex і визначити резистентність не тільки до Rif, а й до ізоніазиду. Це дає можливість протягом 2 діб встановити діагноз МРТБ (при класичних методах – до 3 місяців) і розпочати оптимальний режим протитуберкульозної хіміотерапії.

2. Єдиний із методів, при якому можна використовувати як позитивні, так і негативні мазки, що дає змогу використовувати набір для скринінгу туберкульозу.

3. Прямим матеріалом є не тільки харкотиння, а й бронхоальвеолярний змив, плевральна та спинномозкова рідина від хворих як легеневими формами туберкульозу, так і позалегеневими.

4. Діагностична чутливість тесту становить 95–97 %, а діагностична специфічність – 90,7 %.

5. Рекомендовано використовувати для виявлення МРБТ у контактних осіб, скринінгу МРТБ у хворих і виявлення МРТБ у хворих на туберкульоз із невдачами лікування, для визначення генотипових характеристик МБТ у регіоні.

6. Якісна та швидка бактеріологічна діагностика туберкульозу є запорукою поліпшення епідеміологічної ситуації у країні.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження харкотиння від хворих на туберкульоз легень I та II категорій диспансерного нагляду в Запорізькій області шляхом використання тест-системи Genotype® MTBRplus (2.0) у рамках проекту Fondation Mérieux (Франція та ЗДМУ, Україна).

Список літератури

[1] Огляд ситуації з туберкульозу // Матеріали 46-ї всесвітньої конференції зі здоров'я легень [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://stbcu.com.ua/2015/sytuatsia/.

[2] Фещенко Ю.І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом. Виробниче видання / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. – К. : Здоров'я, 2013. – 704 с.

[3] Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник [Електронний ресурс] / МОЗ України. ДУ "Український центр контролю за соціально-небезпечними хворобами МОЗ України". – К. : Бланк-Прес, 2015. – Режим доступу: http://www.slideshare.net/Ukraine_CDC/2014-52881494.

[4] Філатова О.В. Роль генетичних досліджень в лікуванні туберкульозу / О.В. Філатова, М.Г. Бойко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 1. – Т. 2(99). – С. 221–223.

[5] Ерохин В.В. Значение молекулярно-генетических исследований в модернизации фтизиатрии / В.В. Ерохин, Л.Н. Черноусова // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – №2(2). – С. 52–53.

[6] Разнатовская Е.Н. Молекулярно-генетические методы диагностики и их использование во фтизиатрии / Е.Н. Разнатовская, Г.В. Худяков, Н.А. Грицова // Сучасні медичні технології. – 2016. – №2. – С. 63–71.

[7] Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України: навчальний посібник для фахівців бактеріологічних лабораторій закладів протитуберкульозної служби України / О.А. Журило, А.І. Барбова, Т.Г. Глушкевич, Л.В. Третякова. – К., 2012. – 188 с.

[8] Наказ МОЗ України «Україна. МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим "Туберкульоз"» від 04.09.2014 р. №620. – 139 с.

[9] Алгоритм діагностики хіміорезистентного туберкульозу з комплексним використанням генно- та фенотипічних методів в бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів України : методичні рекомендації / О.А. Журило, А.І. Барбова, С.О. Черенько та ін. – К., 2013. – 21 с.

[10] Організація виявлення та лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз : методичні рекомендації / В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, І.О. Новожилова та ін. – К., 2014. – 20 с.

[11] Эффективность Genexpert MTB/RIF у больных с новыми случаями и рецидивами туберкулеза легких / О.М. Разнатовская, А.О. Михайлова, И.А. Костенко // Актуальная инфектология. – 2015. – №2. – С. 55–57.

[12] Сравнительная оценка эффективности молекулярных тест систем "ТБ БИОЧИП", "Xpert MTB/RIF" и "GenoType MTBDRplus" для быстрого определения мутаций, ответственных за лекарственную устойчивость Mycobacterium tuberculosis complex (в респираторном материале пациентов московского региона) / Е.Ю. Носова, М.А. Краснова, К.Ю. Галкина и др. // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47. – №2. – С. 267–274.

[13] Контингенти хворих з групи високого ризику щодо мультирезистентного туберкульозу Rif+ за результатами обстеження хворих за допомогою Genexpert MTB/RIF / С.О. Черенько, А.О. Варицька, А.І. Барбова, П.С. Трофимова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – №4(19). – С. 29–33.

[14] Порядок використання молекулярно-генетичних методів у лабораторіях з діагностики туберкульозу в Україні : методичні рекомендації / А.І. Барбова, О.А. Журило, Н.М. Жеребко, А.О. Чайка. – К., 2014. – 17 с.

[15] Игнатьева О.А. Лекарственная устойчивость штам мов M. tuberculosis и оптимизация диагностических алгоритмов на примере Самарской области : дис. на соискание ученой степени к.биол.н.: 03.02.03 / О.А. Игнатьева. – Самара, 2015. – 157 с.

[16] Оптимизация лабораторной диагностики туберкулеза с использованием современных бактериологических и молекулярно-генетических методов / Я.М. Балабанова, Ф. Дробневский, И.М. Федорин и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2011. – №2. – С. 36–43.
[17] Чувствительность и специфичность молекулярно-генетической тест-системы Hain MTBDRplus для экспресс- диагностики лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза на материале мокроты / В.В. Николаевский, Я.М. Балабанова, С.А. Миронова и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – №4. – С. 28–34.
[18] Сравнительная характеристика методов Genotype MTBDRplus и абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена при определении лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза / П.И. Елисеев, И.В. Тарасова, Г.П. Горина и др. // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – СПб., 2010. – С. 112.
[19] Адамбекова А.Д. Характеристика мутаций гена rpoB, вызывающего развитие резистентности к рифампицину на территории Кыргызской республики / А.Д. Адамбекова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета им. Б. Ельцина. – 2013. – №11. – Т. 13. – С. 22–24.
[20] Результаты применения метода Genotype MTDRSL для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к этамбутолу, офлоксацину, канамицину, и капреомицину в Архангельской области / П.И. Елисеев, И.В. Тарасова, Е.И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №1. – С. 32–36.
[21] WHO. Global TB database [Electronic resource]. – Mode of access: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=UA&LAN=RU&outtype=html.
[22] WHO (2015). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe [Electronic resource]. Mode of access: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2014.pdf.
[23] Effects of treatment interruption patterns on treatment success among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Armenia and Abkhazia / M. Bastard, E. Sanchez-Padilla, C. Hewison et al. // J Infect Dis. – 2015. – Vol. 211. – P. 1607.
[24] WHO. (2016). Global Tuberculosis Report 2014 [Electronic resource] – Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf.ua=1.
[25] WHO (2012). Global tuberculosis report, Sourse: Global tuberculosis database. – WHO, 2012.
[26] WHO. Global tuberculosis report 2012 // WHO document WHO/HTM/TB/2012.6. – Geneva, 2012.
[27] WHO (2016). The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs [Electronic resource] – Mode of access: http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf?ua=1 (Accessed on May 23, 2016).
[28] Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis [Electronic resource] – Mode of access: http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/ (Accessed on June 16, 2016).
[29] Centers for Disease Control and Prevention. Reference Laboratory Division of TB Elimination Laboratory User Guide for U.S. Public Health Laboratories: Molecular Detection of Drug Resistance (MDDR) in Mycobacterium tuberculosis Complex by DNA Sequencing (Version 2.0), June 2012. CDC, Atlanta, GA 2012 [Electronic resource] – Mode of access: http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/mddrusersguide.pdf (Accessed on June 16, 2016).
[30] WHO (2013). Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children, Policy update [Electronic resource] – Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf?ua=1 (Accessed on May 17, 2016).
[31] Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults / K.R. Steingart, I. Schiller, D.J. Horne et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Vol. 1. – 1–166.
[32] Implementation of genotype MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa / K.R. Jacobson, D. Theron, E.A. Kendall et al. // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56. – P. 503.
[33] First evaluation of an improved assay for molecular genetic detection of tuberculosis as well as RMP and INH resistances / V. Crudu, E. Stratan, E. Romanenco et al. // J Clin Microbiol. – 2012. – Vol. 50. – №4. – P. 1264–1269.
[34] Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (Genotype MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis / M. Kipiani, V. Mirtskhulava, N. Tukvadze et al. // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 59. – P. 1559–66.
[35] Comparative Evaluation of GenoType MTBDRplus Line Probe Assay with Solid Culture Method in Early Diagnosis of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) at a Tertiary Care Centre in India / R.N. Yadav, B.K. Singh, S.K. Sharma, et al. // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8(9). – e72036.
[36] Magnitude of Gene Mutations Conferring Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis Isolates from Lymph Node Aspirates in Ethiopia / F. Biadglegne, B. Tessema, A.C. Rodloff, U. Sack // Int. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 10. – P. 1589–1594.
[37] The diagnostic accuracy of the GenoType(®) MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs / G. Theron, J. Peter, M. Richardson et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. Vol. 10. – CD010705.

References

[1] Ohliad sytuatsii z tuberkulozu [Overview of the situation of tuberculosis]. Proceedings of the 46 th World Conference on Lung Health. Retrieved from: http://stbcu.com.ua/2015/sytuatsia/. [in Ukrainian].
[2] Feshchenko, Yu. I., & Melnyk, V. M. (2013) *Orhanizatsiia kontroliu za khimiorezystentnym tuberkulozom Vyrobnyche vydannia [Company for control of MDR tuberculosis. Production edition].* Kyiv: Zdorovia [in Ukrainian].
[3] (2015). *Tuberkuloz v Ukraini: analitychno-statystychnyi dovidnyk [Tuberculosis in Ukraine: analytical and statistical].* Kyiv: Blank-Pres. Retrieved from http://www.slideshare.net/Ukraine_CDC/2014-52881494. [in Ukrainian].
[4] Filatova, O. V., & Boyko M. G. (2013). Rol henetychnykh doslidzhen v likuvanni tuberkulozu [Role of Genetic Researches in Tuberculosis Treatment]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 1, 2(99), 221–223. [in Ukrainian].
[5] Yerokhin, V. V. & Chernousova, L. N. (2011). Znachenie molekulyarno-geneticheskikh issledovanij v modernizacii ftiziatrii [Significance of molecular genetics tests for modernization of phyziatry]. *Ftiziatriya i pul´monologiya*, 2(2), 52–53. [in Ukrainian].
[6] Raznatovskaya, E. N., Khudyakov, G. V., & Gricova N. A. (2016). Molekulyarno-geneticheskie metody diagnostiki i ikh ispol´zovanie vo ftiziatrii [Molecular genetic diagnostic methods and their use in TB]. *Suchasni medychni tekhnolohii*, 2, 63–71. [in Russian].
[7] Zhurylo, O. A., Barbova, A. I., Hlushkevych, T. H., & Tretiakova, L. V. (2012). *Standarty bakteriolohichnoi diahnostyky tuberkulozu v laboratoriiakh protytuberkuloznykh zakladiv Ukrainy: navchalnyi posibnyk dlia fakhivtsiv bakteriolohichnykh laboratorii zakladiv protytuberkuloznoi sluzhby Ukrainy [Standards bacteriological diagnosis of tuberculosis in the laboratory TB facilities Ukraine: a manual for professionals bacteriological laboratories TB service institutions of Ukraine].* Kyiv [in Ukrainian].
[8] Nakaz MOZ Ukrainy «Ukraina. MOZ. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym "Tuberkuloz"» vid 04.09.2014 r. №620 [Order of the Ministry of Health of Ukraine Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults "Tuberculosis" from Semptember, 4, 2014, №620]. [in Ukrainian].
[9] Zhurylo, O. A., Barbova, A. I.,. Cherenko, S. O., et al. (2013). *Alhorytm diahnostyky khimiorezystentnoho tuberkulozu z kompleksnym vykorystanniam heno- ta fenotypichnykh metodiv v bakteriolohichnykh laboratoriiakh protytuberkuloznykh zakladiv Ukrainy : metodychni rekomendatsii [Algorithm for diagnosis of tuberculosis himiorezystentnoho integrated use of geno – and phenotypic methods in bacteriological laboratories TB facilities Ukraine: guidelines].* Kyiv. [in Ukrainian].
[10] Melnyk, V. M., Matusevych, V. H., Novozhylova, I. O., Yukhymets, V. O., Lynnyk, M. I., Antonenko, L. F. et al. (2014). *Orhanizatsiia vyiavlennia ta likuvannia khvorykh na khimiorezystentnyi tuberkuloz [Organization detection and treatment of tuberculosis himiorezystentnyy].* Kyiv. [in Russian].
[11] Raznatovskaia, Ye. N., Mykhailova, A. A., & Kostenko, I. A. (2015). E´ffektivnost´ Genexpert MTB/RIF u bol´nykh s novymi sluchayami i recidivami tuberkuleza legkikh. [Efficiency of Genexpert MTB/RIF in patients with newly diagnosed and reccurent pulmonary tuberculosis]. *Aktual´naya infektologiya*, 2, 55–57. [in Ukrainian].
[12] Nosova, E. Yu., Krasnova, M. A., Galkina, K. Yu., Makarova, M. V., Litvinov, V. I., & Moroz, A. M. (2013). Sravnitel´naya ocenka e´ffektivnosti molekulyarnykh test sistem "TB-Biochip", "Xpert® MTB/RIF" i "GenoType MTBDRplus" dlya bystrogo opredeleniya mutacij, otvetstvennykh za lekarstvennuyu ustojchivost´ Mycobacterium tuberculosis complex (v respiratornom materiale pacientov moskovskogo regiona) [Comparing performance of "TB-Biochip", "Xpert® MTB/RIF" and "GenoType MTBDRplus" assays for fast identification of mutations in the Mycobacterium tuberculosis complex in sputum from tb patients]. *Molekulyarnaya biologiya*, 47(2), 267–274. [in Russian]. doi: 10.7868/S0026898413010102.
[13] Cherenko, S. O., Varytska, N. A., Barbova, A. I., & Trofimova, P. S. (2014). Kontynhenty khvorykh z hrup vysokoho ryzyku shchodo multyrezys-

tentnoho tuberkulozu Rif+ za rezultatamy obstezhennia khvorykh za dopomohoiu Genexpert MTB/RIF [Contingent of patients at high risk of multidrug-ressistant tuberculosis Rif + from the results of the survey of patients using GenExpert MTB/RIF]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, 4(19), 29–33. [in Ukrainian].

[14] Barbova, A. I., Zhurylo, O. A., Zherebko, N. M., & Chaika, A. O. (2014). *Poriadok vykorystannia molekuliarno-henetychnykh metodiv u laboratoriiakh z diahnostyky tuberkulozu v Ukraini [The procedure for using molecular genetic techniques in the laboratory diagnosis of tuberculosis in Ukraine].* Kyiv. [in Ukrainian].

[15] Ignat´eva, O. A. (2015). *Lekarstvennaya ustojchivost´ shtam mov M. tuberculosis i optimizaciya diagnosticheskikh algoritmov na primere Samarskoj oblasti* (Dis…kand. biol. nauk). [Drug resistance of M. tuberculosis strains and optimization of diagnostic algorithms as an example of the Samara region Dr. biol. sci. diss.]. Samara [in Russian].

[16] Balabanova, Ja. M., Drobnievskij, F., Fedorin, I. M., Malomanova, N. A., & Ignat'eva, O. A. (2011). Optimizatsiya laboratornoj diagnostiki tuberkuleza s ispol´zovaniem sovremennykh bakteriologicheskikh i molekulyarno-geneticheskikh metodov [Optimization of the laboratory diagnosis of TB using modern bacteriology and molecular genetic methods]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkikh*, 2, 36–43. [in Russian].

[17] Nikolaevskij, V. V., Balabanova, Ya. M., Mironova, S. A., Fedorin, I. M., Malomanova, N. A., Ignat'eva, O. A., et al. (2010). Chuvstvitel´nost´ i specifichnost´ molekulyarno-geneticheskoj test-sistemy Hain MTBDRplus dlya e´kspress- diagnostiki lekarstvennoj chuvstvitel´nosti mikobakterij tuberkuleza na materiale mokroty [The sensitivity and specificity of molecular genetic test systems Hain MTBDRplus for rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility testing from the sputum]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkikh*, 4, 28–34. [in Russian].

[18] Eliseev, P. I., Tarasova I. V., Gorina G. P., et al. (2010). Sravnitel´naya kharakteristika metodov Genotype MTBDRplus i absolyutnykh koncentracij na srede Levenshtejyna-Yensena pri opredelenii lekarstvennoj chuvstvitel´nosti vozbuditelya tuberkuleza [Comparative characteristics of methods Genotype MTBDRplus and absolute standart on Lowenstein-Jensen medium in determining the drug sensitivity of tuberculosis pathogen]. *Sovershenstvovanie medicinskoj pomoschi bol´nym tuberkulezom.* Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference. Saint Petersburg [in Russian].

[19] Adambekova, A. D. (2013). Kharakteristika mutacyj gena rpoB, vyzyvayuschego razvitie rezistentnosti k rifampicinu na territorii Kyrgyzskoj respubliki [Characteristic of gene mutations rpoB, causing the development of resistance to rifampicin in the Kyrgyz republic]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo Slavyanskogo Universiteta im. B. El'cina*, 11(13), 22–24. [in Russian].

[20] Eliseyev, P. I., Tarasova, I. V., Nikishova, E. I., & Maryandyshev, A. O. (2013). Rezul´taty primeneniya metoda Genotype MTDRSL dlya opredeleniya lekarstvennoj chuvstvitel´nosti vozbuditelya tuberkuleza k e´tambutolu, ofloksacinu, kanamicinu, i kapreomicinu v Arkhangel´skoj oblasti [Results of using the genotype MTBDRSL test to detect drug susceptibility in tuberculosis pathogen to ethambutol, ofloxacin, canamycin, and capreomycin in the arkhangelsk region]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, 1, 32–36. [in Russian].

[21] World Health Organization. Global TB database. WHO, Geneva. Retrieved from https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=UA&LAN=RU&outtype=html.

[22] (2015).World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. WHO, Geneva Retrieved from http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2014.pdf.

[23] Bastard, M., Sanchez-Padilla, E., Hewison, C., Hayrapetyan, A., Khurkhumal, S., Varaine, F., & Bonnet, M. (2015). Effects of treatment interruption patterns on treatment success among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Armenia and Abkhazia. *J Infect Dis*, 211, 1607. doi: 10.1093/infdis/jiu551.

[24] (2016). World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. WHO, Geneva Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1.

[25] (2012) World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Sourse: Global tuberculosis database, WHO.

[26] (2012) World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. WHO document WHO/HTM/TB/2012.6. Geneva.

[27] (2016) World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs: Policy guidance. WHO, Geneva. Retrieved from http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf?ua=1 (Accessed on May 23, 2016).

[28] Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis. Retrieved from http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/ (Accessed on June 16, 2016).

[29] (2012) Centers for Disease Control and Prevention. Reference Laboratory Division of TB Elimination Laboratory User Guide for U.S. Public Health Laboratories: Molecular Detection of Drug Resistance (MDDR) in Mycobacterium tuberculosis Complex by DNA Sequencing (Version 2.0), June 2012. Retrieved from http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/mddrusersguide.pdf (Accessed on June 16, 2016).

[30] (2013) World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children, Policy update. WHO, Geneva. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf?ua=1 (Accessed on May 17, 2016).

[31] Steingart, K. R., Schiller, I., Horne, D. J., Pai, M., Boehme, C. C., & Dendukuri, N. (2014). Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*., 1, 1–166. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub3.

[32] Jacobson, K. R., Theron, D., Kendall, E. A., Franke, M. F., Barnard, M., van Helden, R. M., et al. (2013). Implementation of genotype MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. *Clin Infect Dis,* 56, 503. doi: 10.1093/cid/cis920.

[33] Crudu, V., Stratan, E., Romanenco, E., Allerheiligen, V., Hillemann, A., & Moraru, N. (2012). First evaluation of an improved assay for molecular genetic detection of tuberculosis as well as RMP and INH resistances. *J Clin Microbiol,* 50(4), 1264–1269. doi: 10. 1128/JCM. 05903–11.

[34] Kipiani, M., Mirtskhulava, V., Tukvadze, N., Magi, M., Blumberg, H. M., & Kempker, R. R. (2014). Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (Genotype MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 59, 1559–66. doi: 10.1093/cid/ciu631.

[35] Yadav, R. N., Singh, B. K., Sharma, S. K., Sharma, R., Soneja, M., Sreenivas, V., et al. (2013). Comparative Evaluation of GenoType MTBDRplus Line Probe Assay with Solid Culture Method in Early Diagnosis of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) at a Tertiary Care Centre in India. *PLOS ONE*, 8(9), e72036. doi: 10.1371/journal.pone.0072036.

[36] Biadglegne, F., Tessema, B., Rodloff, A. C., & Sack, U. (2013). Magnitude of Gene Mutations Conferring Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis Isolates from Lymph Node Aspirates in Ethiopia. *Int. J. Med. Sci*, 10, 1589–1594. doi: 10.7150/ijms.6806.

[37] Theron, G., Peter, J., Richardson, M., Barnard, M., Donegan, S., Warren, R., et al. (2014). The diagnostic accuracy of the GenoType(®) MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev, 10,* CD010705. doi: 10.1002/14651858.CD010705.pub2.

Відомості про авторів:
Разнатовська О. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Ясінський Р. М., канд. мед. наук, асистент каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Конакова О. В., канд. мед. наук, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Жан-Люк Берланд, дослідник, Фонд Мерьє, Лабораторія патогенних збудників, Франція.
Марі Гуйєр, дослідник, Фонд Мерьє, Лабораторія патогенних збудників, Франція.

Сведения об авторах:
Разнатовская Е. Н., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Ясинский Р. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Конакова О. В., канд. мед. наук, ассистент каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Жан-Люк Берланд, исследователь, Фонд Мерьё, Лаборатория патогенных возбудителей, Франция.
Мари Гуйер, исследователь, Фонд Мерьё, Лаборатория патогенных возбудителей, Франция.

Information about authors:
Raznatovska O. M., Associate Professor, MD, Professor of Department of Phthisiology and Pulmonology Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Yasinskiy R. N., PhD, Assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Konakova O. V., PhD, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Jean-Luc Berland, Researcher, Fondation Mérieux, Emerging Pathogens Laboratory (EPL), France.
Marie Gauhier, Researcher, Fondation Mérieux, Emerging Pathogens Laboratory (EPL), France.

Фінансування: матеріально-технічне забезпечення науково-дослідної роботи — Фонд Мерьє (Франція), на підставі меморандуму між Запорізьким державним медичним університетом (Україна) та Фондом Мерьє (Франція), 2015.

Funding: material and technical support of research has been granted by Fondation Mérieux (France) on the basis of a memorandum between Zaporizhzhia State Medical University (Ukraine) and Fondation Mérieux (France), 2015.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 03.02.2017
Після доопрацювання / Revised: 13.02.2017
Прийнято до друку / Accepted: 24.02.2017