

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НОВОСИБИРСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Батыршина Яна Рэмовна

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *Mycobacterium tuberculosis*
К ФТОРХИНОЛОНАМ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Т. И. Петренко

Новосибирск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ФТОРХИНОЛОН- УСТОЙЧИВОСТИ M. TUBERCULOSIS (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.....	12
1.1.1 Причины и механизмы развития. Терминология.....	12
1.1.2 Методы определения лекарственной устойчивости микобактерий. Современные возможности диагностики фторхинолон-резистентности M. tuberculosis.....	18
1.2 Фторхинолоны и их применение во фтизиатрии.....	25
1.2.1 Краткая характеристика препаратов группы фторхинолонов.....	25
1.2.2 Фторхинолоны в клинике туберкулеза.....	34
1.2.3 Резистентность микобактерий туберкулеза к фторхинолонам: эпидемиологические данные.....	41
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРОК	45
2.1 Дизайн исследований.....	45
2.2 Характеристика пациентов.....	52
2.3 Микобактериальные изоляты.....	82
2.4 Лабораторные методы.....	83
2.5 Методы статистического анализа.....	87
ГЛАВА 3 ПЕРВИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ M. TUBERCULOSIS К ФТОРХИНОЛОНАМ.....	89
3.1 Оценка влияния использования фторхинолонов в клинике нетуберкулезных заболеваний на формирование резистентности M. tuberculosis	89

3.2 Оценка распространенности первичной фторхинолонустойчивости <i>M. tuberculosis</i> в Новосибирской области.....	95
ГЛАВА 4 ПРИОБРЕТЕННАЯ ФТОРХИНОЛОН-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА	98
4.1 Динамика приобретенной лекарственной устойчивости <i>M. tuberculosis</i> к фторхинолонам на территории Новосибирской области.....	98
4.2 Факторы риска формирования лекарственной устойчивости <i>M. tuberculosis</i> к фторхинолонам.....	101
ГЛАВА 5 УСТОЙЧИВОСТЬ <i>M. TUBERCULOSIS</i> К ФТОРХИНОЛОНАМ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ.....	142
5.1 Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов когорты.....	142
5.2 Оценка влияния приобретенной фторхинолон-резистентности <i>M. tuberculosis</i> на исходы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.....	149
ГЛАВА 6 МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ <i>M. TUBERCULOSIS</i> К ФТОРХИНОЛОНАМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ.....	161
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	171
ВЫВОДЫ.....	178
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	180
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	181
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	184
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	210

ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Шкала прогнозирования приобретенной ФХ-резистентности (пре-ШЛУ) у пациентов с МЛУ-ТБ в печатном формате.....	217
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Скриншоты программы-калькулятора риска приобретенной ФХ-резистентности (пре-ШЛУ) у пациентов с МЛУ-ТБ.....	219
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Шкала оценки риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТБ в МИС Дока+ (ООО «МедИнТех», РФ), скриншот.....	220

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

По оценкам ВОЗ Российская Федерация является третьей в списке стран с наибольшим числом больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) – 41 000, 95 % ДИ: 35 000–48 000 [126]. Доля МЛУ в 2014 году составила 20,4 % среди новых случаев ТБ и 43,6 % среди больных, состоящих на учете по туберкулезу с бактериовыделением [38]. В Новосибирской области доля МЛУ среди впервые выявленных больных еще более высока – 25,5 %, а распространённость МЛУ-ТБ составляет 53,2 на 100 000 населения, что превышает аналогичные общероссийские показатели в 1,3 и 2,1 раза соответственно [11].

Лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя требует длительного применения противотуберкулезных препаратов (ПТП) второго ряда, среди которых наибольший терапевтический потенциал имеют фторхинолоны (ФХ), благодаря высокой антимикобактериальной активности и относительно низкой токсичности [139; 183]. Возникновение и распространение лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам может представлять угрозу их долгосрочной клинической эффективности. В отечественную фтизиатрическую практику ФХ вошли в начале 2000-х гг., в том числе в 2003 г. в Новосибирской области эти препараты стали широко использоваться в терапии МЛУ-ТБ. Но и в настоящее время нет данных о распространенности (преваленсе) лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к ФХ на территории региона. Остается невыясненным вопрос о влиянии широкого использования фторхинолонов при заболеваниях немикобактериальной этиологии на формирование устойчивости к ним в популяции микобактерий туберкулеза (МБТ). По мнению некоторых авторов, высокий уровень первичной лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам может наблюдаться на тех территориях, где они интенсивно применяются в общей терапевтической практике [123; 150].

С другой стороны, базовая концепция формирования и распространения лекарственно устойчивого туберкулеза существует уже многие годы [87; 235]. Имеются исследования, выявляющие факторы риска формирования приобретенной устойчивости микобактерий, в основном МЛУ [103; 107; 199]. Исследования по определению факторов риска резистентности МБТ к препаратам второго ряда, в том числе к ФХ, являются единичными [198; 201], в России – отсутствуют. Исходя из той роли, которую фторхинолоны играют в лечении МЛУ-ТБ на современном этапе, представляется актуальным исследование, направленное на выявление причин и факторов риска формирования ФХ-резистентности *M. tuberculosis* с учетом региональных особенностей применения этих препаратов, для того, чтобы определить возможности их рационального использования в дальнейшем.

Цель исследования

Выявить факторы формирования и распространения лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к препаратам фторхинолонового ряда и разработать способ её прогнозирования во фтизиатрической практике.

Задачи исследования

1. Дать характеристику формированию и распространенности первичной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области в 2000–2010 гг. Оценить влияние использования фторхинолонов при заболеваниях немикобактериальной этиологии на селекцию резистентности к ним в популяции *M. tuberculosis*.
2. Выявить факторы, ассоциированные с приобретенной резистентностью *M. tuberculosis* к фторхинолонам, оценить долю и динамику фторхинолон-устойчивости в Новосибирской области за период 2003–2010 гг.
3. Определить влияние фторхинолон-резистентности *M. tuberculosis* на исходы лечения пациентов туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

4. Разработать модель прогнозирования риска формирования фторхинолон-устойчивости *M. tuberculosis* для использования во фтизиатрической практике.

Научная новизна

Впервые оценены преваленс и динамика первичной и приобретенной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам на территории Новосибирской области, установлена связь между распространенностью первичной МЛУ МБТ и распространенностью приобретенной ФХ-резистентности у больных туберкулезом, определен прогноз этих показателей.

Впервые применён подход популяционного микробиологического исследования для определения влияния широкого использования ФХ в клинике немикобактериальных заболеваний на формирование ФХ-резистентности *M. tuberculosis*, подтверждена гипотеза об отсутствии этого влияния.

Впервые оценены и классифицированы факторы, ассоциированные с приобретённой ЛУ МБТ к ФХ (пре-ШЛУ), действующие в данном регионе. Впервые обнаружены и измерены связи между развитием приобретенной ФХ-резистентности МБТ у больных МЛУ-ТБ и распространённостью и характером туберкулезных изменений легких, массивностью бактериовыделения, наличием начальной устойчивости к другим ПТП, наличием сопутствующей патологии у пациента, способами применения ПТП, организационными формами химиотерапии, применением хирургических методов лечения.

Впервые детально оценено влияние ФХ-резистентности МБТ (пре-ШЛУ) на исходы лечения больных МЛУ-ТБ.

На основании полученных данных впервые предложен способ прогнозирования риска приобретенной ФХ-устойчивости (пре-ШЛУ) МБТ у больных МЛУ-ТБ (Патент № 2558992 Способ прогнозирования риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к фторхинолонам у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя) [21].

Теоретическая и практическая значимость

На примере препаратов группы ФХ подтверждена универсальность факторов формирования лекарственно-устойчивых фенотипов *M. tuberculosis* на индивидуальном и популяционном уровнях. Выявленные и систематизированные в результате исследования клиничко-микробиологические, терапевтические, социальные предикторы приобретенной ФХ-резистентности МБТ позволяют прогнозировать ее развитие в ходе лечения больных МЛУ-ТБ. Предложенные рекомендации по использованию ФХ в ситуациях высокой вероятности формирования приобретенной ФХ-устойчивости (пре-ШЛУ) МБТ будут способствовать ее предупреждению и сохранению клинической эффективности этих препаратов, уменьшению числа неудач лечения МЛУ-ТБ, сдерживанию распространения форм *M. tuberculosis* с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Разработанные шкала и программа-калькулятор оценки риска приобретенной ФХ-резистентности (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТБ могут быть использованы врачами-фтизиатрами во время лечения данной категории больных или при отсутствии лабораторных данных об устойчивости. Предлагаемый способ прогнозирования риска приобретенной фторхинолон-резистентности позволяет определить лечебную тактику – выбор схемы и режима ПХТ, её продолжительность, организационную форму (амбулаторно, стационарно), необходимость коррекции и дополнительных мер лечебного воздействия, таких как хирургическое лечение.

Методология и объекты исследования

Для решения первой из поставленных задач выполнено ретроспективно-проспективное популяционное микробиологическое исследование, объектом которого являлись *M. tuberculosis*, выделенные от впервые выявленных больных в Новосибирской области в 2000–2002 и 2006–2010 годах. Вторая и третья задача решены в ходе ретроспективного когортного исследования, объектом которого

служили впервые выявленные больные МЛУ-ТБ, зарегистрированные в Новосибирском областном противотуберкулезном диспансере в 2003–2010 годах.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к ФХ на территории НСО сопряжена с распространенностью МЛУ среди впервые выявленных больных туберкулезом и в настоящий период имеет тенденцию роста. Доминирующим фактором формирования и распространения изолятов *M. tuberculosis* с лекарственной резистентностью к фторхинолонам является использование этих препаратов в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а не в клинике заболеваний немикобактериальной этиологии.

2. Факторами формирования приобретенной ФХ-резистентности (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТОД являются прерывания курса ПХТ МЛУ-ТБ, назначение индивидуализированных режимов ПХТ с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ, назначение ФХ в дозах ниже рекомендуемых, распространенность и степень выраженности специфического процесса в легких, массивность бактериовыделения, начальная ЛУ МБТ к инъекционным аминогликозидам/капреомицину, сопутствующие ВИЧ-инфекция, алкогольная или/и наркотическая зависимость, хроническая почечная недостаточность. Опосредовано с приобретенной ФХ-устойчивостью МБТ связаны социально-демографические факторы – низкий уровень доходов и образования, нахождение в МЛС в анамнезе, проживание в сельской местности.

3. К факторам, ассоциированным со снижением риска приобретенной ФХ-резистентности (пре-ШЛУ), относятся использование внутривенного метода введения ПТП, организация проведения интенсивной фазы терапии МЛУ-ТБ в условиях стационара, применение резекционных хирургических вмешательств.

4. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к ФХ у больных МЛУ-ТБ является предиктором неблагоприятных исходов лечения: ОШ = 10,45 (3,81–28,61).

Апробация результатов

Основные положения диссертации были представлены на 22-м конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, 2012), 23-м конгрессе Европейского респираторного общества (Барселона, 2013), 44-й Всемирной Конференции международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Париж, 2013), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием “Эффективность методов раннего выявления туберкулеза. Проблемы и пути решения” (Владивосток, 2013), Международной конференции “Урогенитальные инфекции и туберкулез” (Новосибирск, 2013), 24-м конгрессе Европейского респираторного общества (Мюнхен, 2014), 45-й Всемирной Конференции международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Барселона 2014), II Конференции молодых ученых, посвященной Дню Российской науки (Новосибирск, 2014), семинаре для руководителей головных противотуберкулезных учреждений регионов СФО и ДФО “Актуальные вопросы организации противотуберкулезных мероприятий в СФО и ДФО” (Новосибирск, 2014), III Межрегиональной Конференции молодых ученых, посвященной Дню Российской науки (Новосибирск, 2015), 25-м конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, 2015), внутренних конференциях ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза Минздрава России (Новосибирск, 2011), National Jewish Health (Денвер, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании Учёного совета ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (Новосибирск 2015).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201361711.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования использованы в медицинской информационной системе ДОКА+ (ООО «МедИнТех») и применяются в работе ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. Прогностическая шкала оценки риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТБ внедрена в клиническую практику ОГБУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», ГБУЗ АО «Амурский областной противотуберкулезный диспансер».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук и 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 220 страницах печатного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 66 таблиц и 24 рисунка. Список литературы включает 236 источников, из них 44 – отечественных, 192 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Все этапы исследования – определение цели и задач, разработка дизайна, сбор, анализ и представление данных – выполнены лично автором.

ГЛАВА 1 ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ФТОРХИНОЛОН- УСТОЙЧИВОСТИ M. TUBERCULOSIS (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза

1.1.1 Причины и механизмы развития. Терминология

Под лекарственной устойчивостью микроорганизмов понимают их способность сохранять жизнеспособность при действии антибактериальных препаратов. С клинической точки зрения, это ситуация, когда применение антибактериального препарата при достижении системной концентрации, обычно эффективной в нормальных условиях, не подавляет размножения устойчивых микроорганизмов, что повышает вероятность неудачи терапии [268]. В микробиологии трактовка ЛУ основана на популяционном подходе, и определяется как свойство отдельных изолятов, штаммов, субпопуляций расти и размножаться при концентрациях АБП, которые в стандартных условиях постановки теста подавляют основную часть популяции, а количественной характеристикой ЛУ служит МИК препарата. Возможны ситуации, когда устойчива большая часть бактериальной популяции.

Пусковым моментом для формирования ЛУ является изменения генома бактериальной клетки в результате спонтанных мутаций или приобретения ей новой генетической информации посредством переноса мобильных детерминант ЛУ – плазмид и транспозонов. Мутации приводят к модификации молекул, участвующих в биохимических процессах взаимодействия АБП с микробной клеткой, в результате чего эффект АБП блокируется [25]. Современные технологии молекулярно-генетических исследований, осуществление полногеномного секвенирования *M. tuberculosis* позволяют картировать мутации, связанные с устойчивостью ко всем известным ПТП. По последним данным

насчитывается 65 генов, ассоциированных с ЛУ *M. tuberculosis* к основным и резервным ПТП, а также к препаратам, находящимся в I–III фазах клинических испытаний [232]. Все эти гены имеют хромосомную локализацию, и в настоящее время, отсутствуют данные о возможности у горизонтального переноса генов резистентности посредством плазмид. Поэтому доминирующим путем формирования популяционной устойчивости *M. tuberculosis* считается селекция мутантных особей [56; 235].

По данным разных авторов, в интактной микобактериальной популяции число клеток со спонтанными мутациями, детерминирующим ЛУ к различным ПТП, находится в соотношении от $1 \times 10^2 - 10^4$ (к Z) до $1 \times 10^7 - 10^9$ (к R), к ФХ – $1 \times 10^5 - 10^6$ [84; 174]. Число МБТ в очагах специфического воспаления составляет $10^4 - 10^7$ в инфильтратах легочной ткани, $10^7 - 10^9$ – в полостях распада, $10^4 - 10^6$ – в лимфоузлах и других внелегочных очагах [73], что подразумевает присутствие \approx от 10 до 10 000 резистентных клеток возбудителя практически в любом очаге ТБ поражения. При воздействии ПТП чувствительная часть популяции подавляется, тогда, как устойчивые особи сохраняют жизнеспособность и размножаются. При этом микобактериальная популяция в очаге поражения проходит циклы «падения и подъема», в результате чего устойчивые особи становятся доминирующими в количественном отношении. Генетические детерминанты устойчивости закрепляются в последующих генерациях, формируется изолят (штамм) с резистентным гено- и фенотипом.

Современная концепция формирования полирезистентных, в том числе МЛУ и ШЛУ, изолятов МБТ исходит из того, что мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к препаратам разных фармакологических групп, не связаны между собой. Следовательно, риск развития устойчивости *M. tuberculosis* к двум-трем одновременно принимаемым ПТП находится в диапазоне $10^{-18} - 10^{-25}$ на бактериальную генерацию, т. е. шансы развития полирезистентности почти исключены на фоне лечения тремя эффективными ПТП в составе комбинированной ПХТ лекарственно чувствительного ТБ [122]. Полирезистентность представляется результатом последовательного накопления

мутаций, детерминирующих устойчивость микобактерий к разным ПТП в условиях их воздействия, эквивалентных монотерапии («функциональная монотерапия»). ЛУ формируется сначала к одному препарату (монорезистентность), затем к другому, проходя несколько циклов падения и подъема уже полирезистентных особей МБТ. Этот процесс носит название амплификации резистентности [53].

Несмотря на общепринятость положений этой концепции, в настоящее время ее нельзя считать безусловно правильной. Так, в 2011 году Colijin и соавт. опубликовали данные о том, что вероятность спонтанного возникновения МЛУ МБТ может находиться на уровне $1/10^4$ – $1/10^5$ бактериальных генераций. Для оценки авторы использовали метод стохастического моделирования, при этом они основывались на том, что скорость репликации МБТ в очаге поражения выше, чем скорость репликации *in vitro* благодаря тому, что часть популяции уничтожается иммунным ответом макроорганизма [212].

Наиболее употребляемый термин для обозначения лекарственной резистентности возбудителя, развившейся у пациента, получавшего антибактериальную терапию, – приобретенная устойчивость. В современной литературе можно найти немало исследований, раскрывающих причины и факторы приобретенной резистентности МБТ, в основном – МЛУ – на примере ПТП 1-го ряда. В первую очередь – это неадекватное или незавершенное лечение лекарственно-чувствительного ТБ. Еще в 1993 году проф. М. Iseman показал, что от 2 до 4 «врачебных ошибок», к которым он относил монотерапию, неупорядоченный прием ПТП, недостаточное назначение активных ПТП, субоптимальные дозы препаратов, способны привести к формированию МЛУ-ТБ в течение месяца [152]. Дальнейшими исследованиями продемонстрирована значимость в формировании приобретенной МЛУ МБТ таких факторов, как добавление одного эффективного препарата в схему ПХТ при уже имеющейся ЛУ МБТ, различия в биодоступности ПТП [210], недостаточное обеспечение ПТП при организации ПХТ, особенно в регионах с ограниченными материальными ресурсами [185], увеличение стоимости лечения [69], неправильное хранение

ПТП [209], плохая инфраструктура, отсутствие стратегий лечения [185; 209], отсутствие или неудовлетворительная лабораторная диагностика ЛУ [129]. Во-вторых, многими авторами выделяются факторы, связанные с некомплаентностью пациентов. Среди них – длительные сроки лечения, побочные реакции на прием ПТП, психические заболевания, алкоголизм или наркотическая зависимость, бездомность [153; 194].

В ряде исследований, проведенных в разных регионах в последующие годы с приобретенной МЛУ МБТ значимо ассоциировались: история предшествовавшего лечения ТБ у пациента [94; 107; 194;], смена режимов ПХТ в ходе лечения [201], статус иммигранта [62; 107; 169], в некоторых случаях – мужской [62; 107;], в некоторых – женский пол [107; 199], возраст < 45 лет [94; 62; 169], ВИЧ-инфицированность пациента [103; 107], сахарный диабет [200], положительный результат микроскопического исследования мазка мокроты [103], принадлежность изолята МБТ к семейству Beijing [199].

Существенно меньшее количество работ посвящено выявлению предикторов ШЛУ МБТ. В них указывают на предшествовавшее лечение ПТП 2 линии [147; 186; 188], несоответствие назначенных режимов ПХТ национальным программам ТБ-менеджмента [201], двустороннее поражение легких [188], ВИЧ-коинфекцию [186].

Распространение *M. tuberculosis* с приобретенной ЛУ какого-либо профиля в человеческих популяциях, происходит при передаче таких штаммов (изолятов) незараженным людям. В этих случаях, когда ЛУ изолят МБТ выделяют от пациента, ранее не получавшего специфическую терапию, имеет место т. н. первичная лекарственная устойчивость возбудителя. Такие факторы эпидемического процесса, как поздняя диагностика ТБ/ЛУ-ТБ, неэффективный инфекционный контроль, социальное неблагополучие (скученность проживания, недоступность медицинской помощи), распространение ВИЧ-инфекции, а также то, что лечение лекарственно устойчивого ТБ значительно менее эффективно, чем чувствительного, приводит накоплению и дальнейшему распространению резистентных форм *M. tuberculosis* во многих регионах мира [126]. Рисунок 1

схематически демонстрирует процесс формирования ЛУ-ТБ на индивидуальном и популяционном уровнях.



Рисунок 1 – Концепция формирования лекарственно-устойчивого ТБ
(адаптировано из Zhang Y., Yew W., 2011)

Многообразие проявлений данного процесса обуславливает многочисленность терминов, его характеризующих. В настоящее время в литературе кроме указанных выше понятий первичной и приобретенной ЛУ, используются термины – начальная или исходная ЛУ – в тех, случаях, когда нет достоверных сведений о предварительном лечении пациента.

В международных статистических изданиях, в т.ч. ВОЗ, EuroCDC, оперируют терминами:

- «ЛУ среди новых случаев ТБ» – пациенты, ранее нелеченные ПТП или принимавшие их менее месяца (менее 30 доз), т.е. с низкой вероятностью

приобретенной ЛУ, этот показатель является мерой трансмиссивности ЛУ-ТБ в популяции, и

- «ЛУ среди ранее леченных» – у пациентов с достоверными сроками лечения более месяца, соответствующая приобретенной резистентности. Можно также встретить термин «combined» – объединенная, совокупная ЛУ, определяемая среди всех случаев ТБ, вне зависимости от предыдущего лечения, за определенный период времени [63].

Транзиентная, временная ЛУ – феномен, который может наблюдаться у пациентов, у которых исследовано несколько образцов мокроты, особенно, при малом (5–10) количестве выросших колоний, и когда в схему ПХТ включены ПТП с бактерицидным и бактериостатическим действием, за счет разности во времени, необходимого для подавления ими резистентной части популяции МБТ. В этом случае конверсия мокроты достигается без изменения схемы ПХТ [73].

Для характеристики ЛУ-изолята по количеству препаратов, к которому имеется устойчивость *M. tuberculosis* применяются понятия:

- монорезистентность – устойчивость к одному, любому из ПТП;
- полирезистентность – устойчивость к 2 и более ПТП, кроме случаев одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину;
- множественная (МЛУ, MDR) – устойчивость одновременно к H и R, вне зависимости от устойчивости к другим препаратам;
- широкая (ШЛУ, XDR) – МЛУ в сочетании с резистентностью к фторхинолонам и, по меньшей мере, к одному из инъекционных ПТП 2 линии.

Термин пре-ШЛУ (pre-XDR), обозначающий МЛУ в сочетании либо с ФХ, либо с инъекционными ПТП нередко встречается в зарубежной литературе, в отличие от отечественной [105; 162].

В последние годы появились сообщения о выделении клинических изолятов *M. tuberculosis* с устойчивостью ко всем имеющимся ПТП 1-го, 2-го и некоторым препаратам 3-го ряда (за исключением бедаквилина), обозначаемой авторами как тотальная резистентность (TDR-TB), pan-resistant TB, extremely drug resistant (XXDR) TB, XDRplus [179; 223].

Перекрестная устойчивость, кросс-резистентность – когда возникновение устойчивости к одному препарату приводит к устойчивости микроорганизма к другим ПТП, даже при отсутствии воздействия его, характерна для АБП одного химического класса. В отношении ФХ для *M. tuberculosis* характерна неполная перекрестная резистентность [268].

И приведенная выше терминология, и поиск литературных источников, посвященных проблеме распространения ЛУ ТБ, сразу позволяют обнаружить, что в течение 50–60 лет применения антимикобактериальной терапии происходит эволюция от преимущественно чувствительного ТБ к превалированию ТБ с ЛУ. Начавшись с первых случаев выявления ЛУ *M. tuberculosis* к стрептомицину в 1948 году [83], в конце 20 – начале 21 века ЛУ ТБ превратился в одну из основных проблем общественного здравоохранения в мире. По последним оценкам ВОЗ, в 2013 г. глобально в мире МЛУ составляет 3,5 % (95 % ДИ: 2,2–4,7 %), среди новых случаев ТБ и 20,5 (95 % ДИ: 13,6–27,5 %) среди ранее леченных; в абсолютных значениях – 480 000 (350 000–610 000) человек ежегодно заболевает МЛУ-ТБ и 210 000 (130 000–290 000) умирает от него. ШЛУ-ТБ выявлен в 100 странах мира, в среднем его доля составляет 9,5 % (95 % ДИ: 6,5–11,5 %) среди случаев МЛУ-ТБ. Среди 27 стран мира с высоким бременем МЛУ-ТБ самые высокие его уровни зарегистрированы в Белоруссии (35,2 % среди новых случаев и 54,5 % – среди ранее леченных, 2013 г.), в Кыргызстане (26,1 % (2011 г.) и 55,1 % (2013 г.) соответственно), в Казахстане (25,2 % (2013 г.) и 55,0 % (2012 г.)), Республике Молдова (23,7 % и 62,3 % (2012 г.)). В России доля МЛУ среди новых случаев в 2012 составила 20,0 %, среди ранее леченных она оценивается в 49 % (95 % ДИ: 40–59 %) [126].

1.1.2 Методы определения лекарственной устойчивости микобактерий. Современные возможности диагностики ФХ-резистентности *M. tuberculosis*

В зависимости от того, определяется ЛУ МБТ обнаружением ее генетических маркеров, либо на выявлении роста МБ в присутствии ПТП, методы

определения делятся на 2 группы – генотипические и фенотипические (культуральные).

Метод разведений среди фенотипических является референтным методом определения ЛУ, являясь по сути количественным, т. к. результатом тестирования является получение значения МИК, на основании которого изолят/штамм относят либо к чувствительным, либо к устойчивым. Основное его ограничение – высокая трудоемкость, поэтому выполняется он в основном в исследовательских лабораториях. В настоящее время большинство лабораторий предпочитает выполнение его на жидких питательных средах, в основном это полусинтетическая коммерческая среда Middelbrook 7H9 с добавлением 10 % обогатителя ADC. Менее популярно использование агаровых питательных сред (Middelbrook 7H10 и 7H11) с 10 % обогатителя OADC. На основании многочисленных исследований значением общепринятым пограничным значением МИК (cut off), разделяющим изоляты МБТ на чувствительные и резистентные являются 2,0 мкг/мл для Ofx, 1,0 мкг/мл для Lfx и Mfx [111; 138]. Angeby K. и соавт., основываясь на результатах собственных исследований, предлагают значения 1,0 мкг/мл и 0,5 мкг/мл соответственно [233]. В последние годы компанией TREK Diagnostic Systems реализована возможность автоматизированной постановки и интерпретации ЛЧ МБ этим методом, в том числе к офлоксацину и моксифлоксацину, в формате микроразведений в 96-луночном планшете. По результатам сравнительных исследований чувствительность данной методики была 95,8 % для Ofx и 98,4 % для Mfx, коэффициент согласия – 95,9 и 97,5 соответственно [101]. По данным Lee L. и соавт. эти показатели составили 100,0 и 95,8 % и 94,1 и 82,9 соответственно [207].

В РФ и во многих других странах в рутинных исследованиях ЛУ МБТ в большинстве случаев применяется метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена [24]. Принцип определения ЛУ этим методом заключается в выявлении роста *M. tuberculosis*, инокулированной в стандартной дозе, в присутствии т. н. критической концентрации ПТП. Критической считают ту концентрацию, которая ингибирует рост 95 %

чувствительных МБТ («диких» штаммов, не контактировавших с препаратом). Как правило, значения этих концентраций находятся между наиболее высокой МИК, выявленной для «диких» штаммов и наиболее низкой МИК, выявленной для заведомо устойчивых штаммов [34]. В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ, критическая концентрация для Ofx 2,0 мкг/мл, использовавшаяся ранее, в 2013 г. повышена до 4,0 мкг/мл [230]. Основное ограничение метода абсолютных концентраций – длительность тестирования сроком в 21 день.

В зарубежных лабораториях более широко используются альтернативные методы фенотипического тестирования ЛУ МБТ – метод пропорций (с инокуляцией тестируемого изолята в 2 разведениях), и метод коэффициента резистентности (с параллельной инокуляцией референтного штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv) [176]. Эти методы позволяют точнее оценить долю устойчивых особей в популяции МБ, но они более сложны в исполнении. Для их проведения, как правило, используются агаровые среды, установленные критические концентрации в методе пропорций для Ofx 2,0 мкг/мл, Lfx и Gfx 1,0 мкг/мл, Mfx 0,5 мкг/мл [230].

С конца 1990-х гг. возможности диагностики ЛУ МБТ существенно расширились благодаря разработке специализированных автоматических систем культивирования на жидких питательных средах, таких как семейство анализаторов ВАСТЕС (460 МБТ, MGIT 960 и 320, 9000 МБ), Becton Dickinson, MB/BacT (Organon Teknika), BacT/Alert 3D (BioMerieux), VersaTREK (Thermo Scientific). Используемые в них различные способы детекции роста МБТ (радиометрический, флуориметрический изменения концентрации CO₂ в среде) позволяют получить результат ЛУ на 4–14 сутки. Стандартизация, автоматизация, и, следовательно, высокая воспроизводимость методики являются вторым их существенным преимуществом. В сравнительных исследованиях по оценке ВАСТЕС 960 MGIT для тестирования ФХ-резистентности МБТ показано согласие с методом пропорций для Ofx от 89 % (205 изолятов) [79] до 98,6 % (321 изолят) [96], для Lfx – от 93,6 % (193 изолята) [100] до 99,1 % (117 изолятов) [168], для

Mfx – 95 % (193 изолята) [100]. По данным мета-анализа, выполненного Chang K. и соавт. чувствительность определения ФХ-устойчивости данным методом была 96 % (95 % ДИ: 85–99 %), специфичность – 100 % (95 % ДИ: 97–100 %) (4 исследования, 1150 изолятов) [70]. В 2013 году компанией производителем (Becton Dickinson) анонсированы стандартизированные наборы для тестирования ЛУ МБТ к ПТП 2-го ряда с критической концентрацией для Ofx 2,0 мкг/мл, Mfx 0,5 и 2,0 мкг/мл.

В отдельную группу могут быть отнесены методы, основанные на обнаружении роста МБТ путем колориметрического выявления специфических компонентов их метаболизма в среде – нитратредуктазный метод, методы с использованием резазурина (REMA), аламар синего и других [34; 97; 177]. Разработанные на ПТП 1-го ряда, рядом исследователей они адаптируются и к препаратам 2 линии. Так, в исследованиях Khalifa R. тестирование ЛУ МБТ к Ofx REMA показал 97,05 % согласия с методом пропорций [195]. В мета-анализе Chang K. и соавт. чувствительность (4 исследования, 405 изолятов) REMA составила 96 % (95 % ДИ: 85–99 %), нитратредуктазного метода (3 исследования, 926 изолятов) – 90 % (95 % ДИ: 78–96 %) [70].

Большую популярность приобрел метод прямого микроскопического наблюдения (Microscopic Observation Drug Susceptibility assay, MODS), разработанный в Перу (Caviedes L. и соавт.) в сотрудничестве с коллегами из США и Великобритании. Методика основана на визуальном микроскопическом обнаружении микроколоний *M. tuberculosis* при инокуляции деконтаминированных клинических образцов в жидкую питательную среду с определенным содержанием ПТП. При адаптации этого метода для тестирования ЛУ МБТ к ФХ в работе Huang Z. и соавт. чувствительность определения ЛУ к Ofx (208 изолятов) в сравнении с методом пропорций была 96,2 % (95 % ДИ: 86,8–99,5 %), специфичность – 100 % (95 % ДИ: 97,7–100 %) [99]. По предварительным данным незавершенного еще мультицентрового исследования с включением > 1000 пациентов (Hillery N. и соавт.) согласие между MODS и ВАСТЕС MGIT при определении ЛУ к Ofx и Mfx составило 98 % [218].

Основные преимущества вышеописанных методов – возможность быстрого получения результата ЛУ (на 7–14 день), простота и дешевизна исполнения относительно конвенциональных методов пропорций и ВАСТЕС MGIT (благодаря использованию микропланшетного формата), что позволило ВОЗ рекомендовать их для скрининга ЛУ МБТ у пациентов с высокой вероятностью МЛУ в регионах с ограниченными материальными ресурсами [178].

Генотипические методы определения ЛУ заключаются в обнаружении характерных полиморфизмов, т. е. мутаций в нуклеотидных последовательностях известных генов, выявленных у резистентных и отсутствующих у чувствительных к данному препарату микобактерий. В основе этих методов лежит или непосредственное прочтение (секвенирование последовательностей) после амплификации, или сочетание с гибридизацией с ДНК-зондами меченных биотином фрагментов ДНК, амплифицированных в ходе ПЦР. И тот, и другой способы направлены на выявление замен в нуклеотидных последовательностях, приводящих к отсутствию или неполноценной ДНК-ДНК гибридизации с зондами [87; 34].

Секвенирование на сегодняшний день является золотым стандартом поиска мутаций в геноме, который дает возможность точно локализовать мутацию в определенной последовательности нуклеотидов и определить ее тип. В последние два десятилетия технологии полногеномного секвенирования (пиросеквенирование, ионное полупроводниковое, нанопоровое, одномолекулярное секвенирование в реальном времени и др.) получили быстрое развитие и применение как с целью картирования мутаций в геноме *M. tuberculosis*, связанных с ее патогенностью и ЛУ, так и с целью изучения вариабельности и распространённости генотипов [26; 156; 192].

Методы, основанные на ПЦР, заключаются в прочитывании нуклеотидных последовательностей ДНК генов МБТ, мутации в которых ассоциированы с ЛУ. В эту группу входят метод денатурирующего градиентного гель электрофореза, метод несовершенного дуплекса, метод расщепления гетеродуплексной РНКазой, метод конформационного полиморфизма одноцепочных фрагментов ДНК и др.

[87]. Позволяют определить не только наличие мутации, но и ее тип – метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК, аллель-специфическая ПЦР и ее вариант – ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), метод твердофазной гибридизации, метод гибридизации на олигонуклеотидном биочипе [4; 102; 173]. Три последних метода лежат в основе разработок, позволяющих выявлять генетические маркеры ФХ-резистентности МБТ. Именно они нашли широкое применение в клинической лабораторной диагностике ЛУ-ТБ, время, необходимое для получения результата тестирования – не более 1 дня.

Резистентность МБТ к ФХ обусловлена мутациями в *gyrA* (45–85 %) и *gyrB* (7 %) генах, кодирующих субъединицы А и В ДНК-гиразы – фермента-мишени действия ФХ [33]. Известно также, что полиморфизм в кодоне 95 *gyrA* (Ser или Thr) является естественным и не связан с ФХ-резистентностью МБТ [74]. По данным систематического обзора, выполненного Marugi F. и соавт. (включено 42 исследования, 2482 протестированных изолятов *M. tuberculosis*) в настоящее время обнаружено более 20 вариантов замен нуклеотидных последовательностей в *gyrA* и 18 – в *gyrB*. Наиболее часто встречающиеся в *gyrA* – Asp94Gly, Asp94Tyr, Asp94Gys, Ser91Pro, Asp94Ala, Ala90Val. Следует отметить, что последние 2 из них и еще несколько более редких мутаций были обнаружены у некоторых ФХ-чувствительных изолятов. Мутации в *gyrB* обнаруживаются значительно реже, но и количество исследований его тоже меньше [51].

По данным мета-обзора Chang K. и соавт. методики секвенирования (*gyrA*) характеризуются чувствительностью 92 % (95 % ДИ: 84–96 %) и специфичностью 94 % (95 % ДИ: 78–99 %) (6 исследований, 592 изолята МБТ), другие методы, основанные на ПЦР- 86 % (95 % ДИ: 79–91 %) и 97 % (95 % ДИ: 90–99 %) (9 исследований, 928 изолятов). Сочетанный анализ *gyrA* и *gyrB* генов дает повышение чувствительности секвенирования на 1 %. Референтным методом в большинстве исследований был метод пропорций [70].

Определение ФХ-резистентности методом твердофазной гибридизации широко используется во многих лабораториях, в том числе в России, благодаря коммерческой его разработке компанией Hain Lifescience (Германия) –

GenoTypeMTBDRsl, реализованной как в ручном (визуальная оценка результатов гибридизации), так и автоматизированном варианте. Технология GenoType основана на гибридизации иммобилизованных на нейлоновом носителе-стрипе (отсюда другое название технологии – Line Probe Assay (LPA)) специфических ДНК-зондов с ампликонами, полученными после проведения ПЦР. Детекция результата осуществляется с помощью цветной реакции и характеризуется появлением на стрипе окрашенных полос разной интенсивности. Система позволяет выявить 6 типов мутаций в *gugA* гене, а также ряд мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к аминогликозидам, циклическим гликопептидам и этамбутолу, аналитический порог составляет 10 000 микробных клеток в мл. По последним данным, опубликованным ВОЗ, суммарные чувствительность и специфичность LPA-метода для диагностики ФХ-резистентности при прямом тестировании из клинического образца составили 83.5 % (95 % ДИ 69,1–91,9) и 97.4 % (95 % ДИ 95,7–98,4) (7 исследований, 1121 образец), при непрямом тестировании из культуры – 88.8 % (95 % ДИ 82,7–92,9) и 97.9 % (95 % ДИ: 94,8–99,2) (13 исследований, 2354 изолята) [46].

Приоритет в разработке метода гибридизации с использованием биочипов принадлежит отечественным авторам (Мирзабеков А. и соавт., 1988–2007). Биочипы представляют собой предварительно очищенные олигонуклеотидные ДНК-зонды, иммобилизованные в трехмерном гидрофильном геле, что повышает аналитический порог до 500 микробных клеток в мл в сравнении с двухмерной подложкой. Регистрация гибридизационной картины осуществляется автоматизированно с помощью специального детектора по интенсивности флуоресцентного сигнала. Тест-система “Биочип-2” позволяет определять 9 типов мутаций *gugA*-гена в позициях 88, 90, 91, 94 и 95 [9]. Данная разработка не нашла столь широкого применения как LPA-метод; по результатам выборочных исследований чувствительность и специфичность определения ФХ-резистентности МБТ в образцах мокроты ($n = 78$) составила 94 и 100 % соответственно [4].

Несколькими авторами сообщалось об обнаруженных ими расхождениях результатов тестирования ФХ-резистентности МБТ генотипическими и фенотипическими методами [109; 130; 164]. Одним из объяснений этого феномена может служить то, что некоторые мутации вызывают разный уровень резистентности, т. е. разную степень повышения МИК ФХ. Так, в работе Хахалиной А. показано, что высокий уровень устойчивости *M. tuberculosis* к Lfx и Mfx (4–16 кратное повышение МИК) связан с заменами Gly88Cys, Asp94Gly, Asp94His, Asp94Tyr и двумя двойными мутациями Asp94Gly и Asp94Asn, Asp94Gly и Ala90Val в гене *gyrA*. Мутация в гене *gyrB* Asp500His связана с умеренным к Lfx и низким к Mfx уровнем устойчивости (2-кратное повышение МИК, ниже критической концентрации для этих препаратов), а Asn538Asp с низким уровнем резистентности к обоим препаратам [33]. Кроме того, имеются данные о возможном для *M. tuberculosis* другом механизме резистентности к ФХ – активном выбросе препарата из клетки (efflux pump), не связанном с мутациями в QRDR-регионе [90; 161]. Можно также предположить связь с популяционной по признаку ФХ-резистентности гетерогенностью МБТ, или следствием действия компенсаторных мутаций. Выяснение причин этого феномена – задача дальнейших исследований.

1.2 Фторхинолоны и их применение во фтизиатрии

1.2.1 Краткая характеристика препаратов группы фторхинолонов

История открытия. Классификация. Фторхинолоны – большая самостоятельная группа синтетических антимикробных химиотерапевтических препаратов, обладающих сходным механизмом действия – ингибированием синтеза бактериальной ДНК, с широкими показаниями к применению. Родоначальником группы был хлорохин, производное хинина, а первым хинолоном, нашедшим применение в клинической практике – налидиксовая кислота, синтезированная в 1962 году. В конце семидесятых годов прошлого века

включение атома фтора в молекулу хинолина привело, во-первых, к коренному изменению спектра антибактериального действия в сторону значительного его расширения, во-вторых, изменила клинико-фармакологические показатели нового поколения фторированных производных. С того времени было синтезировано несколько тысяч соединений в ряду ФХ и разработано более 30 лекарственных препаратов [20]. В настоящее время в мире применяется около 20 препаратов [64]. Из нескольких существующих классификаций ФХ, в мировой фтизиатрической литературе наиболее употребительна “хронологическая классификация” на ФХ ранних и поздних поколений [40]:

Ранние ФХ, 1980-е годы (2 поколение)	Новые, поздние ФХ, 1990-е годы (3 и 4 поколения)
норфлоксацин ¹	левофлоксацин ^{1,2}
ципрофлоксацин ^{1,2}	спарфлоксацин ^{1,2}
офлоксацин ^{1,2}	моксифлоксацин ^{1,2}
пефлоксацин ¹	гatifлоксацин ^{1,2}
лomeфлоксацин ^{1,2}	гемифлоксацин ¹
надифлоксацин	ситафлоксацин
руфлоксацин	балофлоксацин
	пазуфлоксацин
	тосуфлоксацин
	гареноксацин
	безифлоксацин
	прулифлоксацин
	грепафлоксацин ¹

Фармакокинетические свойства. Проведенные в разные годы исследования показали, что фармакокинетические свойства ФХ в целом характеризуются быстрым достижением максимальных сывороточных концентраций (C_{max}) при

¹ Зарегистрированы в России.

² Используются во фтизиатрии или был опыт применения.

приеме внутрь, большим объемом распределения, длительным периодом полуэлиминации ($T_{1/2}$), низким связыванием сывороточными белками, метаболическими превращениями в организме человека, элиминацией почечными и внепочечными механизмами, хорошей биодоступностью при приеме внутрь (таблица 1) [3; 18; 19; 20; 29; 42; 43; 44; 59; 77; 127].

Таблица 1 – Фармакокинетические параметры некоторых фторхинолонов

Пре- пара- т	Доза, способ введен- ия	Биодо- ступ- ность, %	C_{\max} , мкг/мл	T_{\max} , ч	$T_{1/2}$, ч	Связыв- ание с белкам и плазмы , %	Объ- ем распр- еделе- ния, л/кг	Выведен- ие в неизмен- енном виде, % от дозы	Доля неизменен- ного препарата, выводимо- го с мочой, %
Ofl	400, вн.	85–96	3,5–5,3	1,0–1,4	4,5–7,5	25	1,4	90–95	80–90
	400, в/в	—	5,7	—	5,6		1,3	—	—
Lfx	500, вн.	95–99	5,1–6,2	1,3	6,0–8,0	24–38	1,4	95	76–83
	500, в/в	—	6,2–6,9	—	6,8–8,4		1,2	—	—
Mfx	400, вн.	86–90	2,5–4,5	1,0–2,0	9,1– 15,6	30–48	3,1– 3,5	45–48	19–20
	400, в/в	—	3,6	—	15,4		2,1	48	22
Gfx	400, вн.	96	3,3–4,2	1,0–2,0	6,5–8,4	20–40	1,8– 2,2	80–95	72–83
	400, в/в	—	5,5	—	7,4		1,5	—	—
Lmf x	400, вн.	95–98	3,2–5,2	0,8–2,0	8,0–9,0	10–20	1,5– 2,1	90–92	70–80
Sfx	400, вн.	90–92	3,2–6,0	16,9– 20,0	4,6–5,0	40–50	4,6	10–15	5–14

Как видно из представленных данных, почти все ФХ достаточно быстро и почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь, достигая максимальной концентраций через 1–3 часа (T_{max}). Более высокие концентрации ФХ в крови создаются после внутривенного введения (в/в), уровень которых в ряде случаев выше, чем C_{max} , наблюдаемые после приема препаратов внутрь (вн.) в более высоких дозах. Высокий объем распределения ФХ свидетельствует о значительном их распределении в организме и проникновении в различные органы и ткани. Исследования проникающей способности ФХ заслуживают особого внимания с точки зрения перспектив их использования в лечении туберкулеза, инфекции с внутриклеточной локализацией возбудителя. При сравнительном изучении проникновения в разные клетки Ofx и Lfx показало, что отношение внутриклеточных концентраций к внеклеточным составило $> 6,0$, при этом Lfx лучше проникал в клетки, чем Ofx. Проникновение препаратов в эпителиальные клетки различного происхождения (HEp-2, McCoу, MDCK) и фибробласты (Vero) был в 2–3 раза меньше, чем в нейтрофилы, но показатель проникновения в клетки превышал 2,0 [231]. Показано хорошее проникновение моксифлоксацина в полинуклеарные лейкоциты, эпителиальные клетки (McCoу), моноциты человека линии THP-1, альвеолярные эпителиальные клетки линии A549, макрофаги J774 [44]. Ципрофлоксацин и офлоксацин накапливались в альвеолярных макрофагах в концентрациях, в 14–18 раз превышающих их концентрации в сыворотке крови, ломефлоксацин – в 20 раз [19; 44; 127]. В других исследованиях концентрация левофлоксацина в альвеолярных макрофагах превышала сывороточную в 6 раз, моксифлоксацина – в 18,6–70,0 раз, спарфлоксацина – в 40–100 раз [19; 42].

Наряду с хорошей проникающей способностью фторхинолоны не обладают высокой токсичностью по отношению к клеткам макроорганизма. Куничан А. Д. и соавт. провели исследование действия офлоксацина, ципрофлоксацина и ломефлоксацина в концентрациях 10–1000 мкг/мл при экспозиции 24 часа на клеточные элементы легочной ткани мышей, морских свинок и собак. Показано, что при концентрации испытанных препаратов 10 мкг/мл двигательная и

фагоцитарная активность клеток (макрофагов, лимфоцитов, фибробластов) не отличалась от исходной в течение всего срока наблюдения. Концентрация офлоксацина, ципрофлоксацина и ломефлоксацина 100 мкг/мл признана максимально переносимой для клеток легочной ткани разных видов животных, она в ≈ 30 раз превышает концентрацию препаратов в крови при использовании терапевтических доз. Дальнейшее повышение концентрации препаратов до 1000 мкг/мл приводило к прекращению движения клеток, грубым морфологическим изменениям в цитоплазме и их гибели [7]. Результаты других исследований проникающей способности ФХ обобщены в таблице 2 [3; 7; 18; 19; 27; 42; 43; 82; 159].

Таблица 2 – Проникновение фторхинолонов в жидкости и ткани организма человека

Биосубстрат	Отношение концентрации препарата в тканях к концентрации в плазме, мг/л, мг/кг						
	Cfx	Ofx	Lfx	Mfx	Gfx	Lmfx	Sfx
Ткань легкого	2,1–3,5	2,7–3,5	2,5–5,0		4,1		
Слизистая бронхов	1,5–1,7	0,8–1,0	1,2	1,7–2,1	1,5–2,0	2,0–3,0	1,0–2,0
Бронхиальный секрет	0,6–1,6	0,8–1,0	1,5	1,1–3,6	1,5–1,8	2,0–3,0	1,9
Алвеолярные макрофаги	11,2–14,0	14,0–18,0	5,8–6,0	18,6–70,0	17,5–36,7	20,0	40–100
Полиморфноядерные нейтрофилы	1,8–14,0	1,8–14,0	8,8–9,8	—	—	4,0–8,0	4,0
Ликвор	0,3–0,4	0,4–0,9	0,2	0,3–0,7	0,4	—	0,3
Ткань почек	2,0–13,3	>2,0	—	—	—	—	—
Ткань простаты	2,0–3,0	0,5–3,3	1,2	—	—	2,0	1,2
Секрет простаты	0,1–0,3	0,3–1,2	—	—	1,1–1,7	7,0	0,8
Ткань гениталий у женщин	0,7–2,0	0,7 – > 2,0	1,5	—	—	—	1,0–1,5
Костная ткань	0,3–0,8	0,1–0,7	—	—	—	0,7	—

ФХ достаточно медленно выводятся из организма почечным и внепочечными путями: период полуэлиминации их составляет 6–15 часов, что позволяет применять их в клинике два или один раз в сутки.

В ряде исследований был обнаружен иммуномодулирующий эффект ФХ. Так в работах Хмелевского В. И. показано, что офлоксацин и цiproфлоксацин повышают показатели фагоцитоза: введение этих препаратов животным увеличивало опсонофагоцитарный индекс, фагоцитирующую активность нейтрофилов, фагоцитарную интенсивность, завершенность фагоцитоза. Кроме того, офлоксацин и цiproфлоксацин повышали активность других факторов неспецифической защиты организма: лизоцима, комплемента, β -лизинов, а также бактерицидную активность сыворотки крови [35]. В эксперименте установлено стимулирующее влияние цiproфлоксацина на синтез IgG, IgM, IgA при введении в дозе 10 мг/кг в течение 6 дней. Ломефлоксацин также повышает уровень IgG и IgM, однако несколько снижает содержание антител класса А [10].

Многолетний клинический опыт показывает, что ФХ в большинстве случаев хорошо переносятся больными, в том числе при длительных курсах лечения и в среднем частота возможных нежелательных реакций при терапии ФХ не превышает этот показатель в сравнении с антимикробными препаратами других фармакологических групп или ниже его [41; 64]. Важно, что фторхинолоны не проявляют нефро- и ототоксического действия, за исключением редких случаев. В таблице 3 по материалам нескольких публикаций [17; 18; 19; 27; 29; 41; 44; 66; 231] представлены данные о характере и частоте побочных реакций по результатам широкого применения ФХ в клинике инфекционных заболеваний.

Таблица 3 – Процент побочных реакций, вызываемыми препаратами группы ФХ

Побочные реакции	% побочных реакций на						
	Cfx	Ofx	Lfx	Mfx	Gfx	Lmfx	Sfx
Со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея)	2,1–5,0	3,0–5,2	0,5–6,7	1,4–8,0	0,9–9,0	3,9–5,1	2,0–12,1
Нейротоксические (головная боль, нарушения сна, психозы)	0,4–1,6	0,9–1,0	0,1–1,7	2,0–3,0	0,5–4,0	2,3–5,5	0,6–4,2

Побочные реакции	% побочных реакций на						
	Cfx	Ofx	Lfx	Mfx	Gfx	Lmfx	Sfx
Фотодерматоз	0,3– 0,9	0,4– 0,9	0,03– 3,0	0,06– 0,5	< 0,5	2.1– 10,0	2,0– 10,0
Аллергические (сырь, зуд)	0,1– 1,4	0,4– 0,7	0,1–0,5	3,0	0,65– 1,0	3,5	1,6– 5,0
Гепатотоксические (повышение уровня трансаминаз, гепатиты)	1,4– 3,0	2,0– 3,0	0,3–1,0	1,2	1,0	0,2–0,7	3,2
Со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT, гипотензия)	—	—	1,3	0,13– 2,8	< 0,5	—	0,1– 3,0

Частоты побочных явлений на прием ФХ в ходе ПХТ ТБ, в т.ч. с МЛУ, по данным разных авторов, варьируют в значительной степени: Carroll M. W. с соавт. сообщает о развитии аллергической реакции всего у одного из 377 (0,3 %) пациента [119], по данным Боровицкого В. С. и соавт. офлоксацин вызывал медикаментозные осложнения при лечении 149 пациентов с МЛУ-ТБ в 2,2 % случаев [8]. Nathanson E. с соавт. в публикации о результатах многоцентрового исследования лечения больных МЛУ-ТБ по программе DOTS-plus указывает на возможную связь с приемом ФХ нежелательных реакций со стороны ЖКТ – в 32,8, ЦНС – 11,7 % случаев, аллергические реакции – в 5,1, артралгии – в 16,4 % наблюдений [54]. По результатам фазы II РКИ стерилизующей активности офлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина при лечении ЛЧ туберкулеза легких побочные эффекты в виде повышения уровня трансаминаз, артралгий и рвоты зарегистрированы у 10,1, 8,8 и 4,6 % больных соответственно [50].

Антимикобактериальная активность. Механизм антибактериального действия ФХ в конечном итоге сводится к нарушению процесса репликации ДНК в ходе размножения бактериальной клетки. Считается, что в микобактериальной клетке единственной мишенью для действия ФХ является ДНК-гираза, состоящая из двух субъединиц (А и В) – фермент, катализирующий расщепление нитей ДНК. Фторхинолон, проникнув в клетку, связывается с комплексом ДНК-ДНК-гираза, образуя т. н. «хинолоновый карман». Процесс отрицательной суперспирализации ДНК нарушается, что приводит к остановке всего процесса

репликации ДНК и быстрой гибели клетки. Таким образом, действие ФХ является бактерицидным. Следует отметить, что высокое сродство к ФХ имеют именно бактериальные топоизомеразы. Фермент млекопитающих – топоизомераза II эукариотов – отличается очень низкой чувствительностью к действию ФХ. Этим объясняется отсутствие токсических эффектов для клеток организма человека [20; 161].

Первые сообщения о бактерицидной активности ФХ в отношении *M. tuberculosis* относятся к 1984 г. В исследованиях J. Douglas Gay и соавт. МИК₅₀ и МИК₉₀ ципрофлоксацина в отношении *M. tuberculosis*, чувствительных к основным ПТП, составили соответственно 0,5 и 1,0 мкг/мл [120]. В последующие годы были выполнены многочисленные исследования по тестированию *in vitro* антибактериальной активности ФХ в отношении лабораторных штаммов и клинических изолятов МБТ. Некоторые из полученных данных представлены в таблице 4 [58; 76; 120; 133; 135; 136; 138; 139; 140; 142; 143; 144; 154; 193; 166].

Таблица 4 – Активность *in vitro* некоторых ФХ в отношении *M. tuberculosis*

Вид, ЛУ МБ	Диапазон МИК, мкг/мл (число тестируемых изолятов)						
	Cfx	Ofx	Lfx	Mfx	Gfx	Lmfx	Sfx
<i>M. tuberculosis</i> non-MDR	0,06–4,3 (893)	0,125–4,0 (619)	0,125–8,0 (879)	0,06–1,0 (513)	0,03–0,39 (325)	0,5–4,0 (92)	0,1–1,0 (114)
<i>M. tuberculosis</i> MDR	0,125–12,5 (95)	0,5–16,0 (59)	0,125–8,0 (284)	0,06–0,5 (79)	0,2–3,13 (27)	0,5–4,0 (11)	1,0–3,13 (40)

Именно в тех работах, впервые обнаружена более высокая антимикобактериальная активность *in vitro* ФХ поздних поколений, а также новых синтезированных производных – DC-159a (cbn, АСН-702, проявлявших бактерицидный эффект в отношении изолятов с мутациями в *gyrA*-гене и фенотипической резистентностью к ципрофлоксацину [137; 139; 144; 208]. Оригинальным является исследование Y. Onodera с соавт., в котором определяли ингибирующую концентрацию суперспирализирующей активности ДНК-гиразы (IC_{50S}). Этот параметр был равным 1,67, 4,8 12,2 и 13,9 мкг/мл для

ситафлоксацина, спарфлоксацина, цiproфлоксацина и левофлоксацина соответственно и коррелировал с МИК этих препаратов (0,03, 0,12, 0,5 и 0,5 мкг/мл соответственно) [180]. В нескольких исследованиях *in vitro* изучалось сочетанное действие ФХ и других ПТП. Пионерской в этом направлении была работа M. Casal и соавт., в которой был продемонстрирован аддитивный или синергидный эффект цiproфлоксацина и рифампицина, офлоксацина и рифампицина, синергизм цiproфлоксацина и изониазида, независимое воздействие офлоксацина и изониазида на *M. tuberculosis* [146]. Далее результаты исследований выявили синергизм левофлоксацина в субингибирующих концентрациях и изониазида, рифампицина, этамбутола и амикацина в отношении *M. tuberculosis*, в т. ч. с устойчивостью к H и R [135]. В исследованиях Lu T. и Drlika K. установлено усиление антибактериального действия моксифлоксацина в комбинации с изониазидом, капреомицином и низкими концентрациями рифампицина, в отношении *M. tuberculosis*, тогда как этамбутол снижал бактерицидный эффект моксифлоксацина и гатифлоксацина, а циклосерин не оказывал никакого дополнительного действия [159].

В исследованиях *in vitro* на культурах клеток было выявлено, что активность ФХ в отношении *M. tuberculosis*, локализованных внутриклеточно, сопоставима с активностью, проявляемой в опытах на питательных средах. Так, в работах N. Moretal., МИК левофлоксацина и офлоксацина относительно *M. tuberculosis*, локализованных внутри макрофагов человека, составила соответственно 0,5 и 1,0 мкг/мл, минимальная бактерицидная концентрация – 2,0 и 4,0 мкг/мл. Однократная обработка культуры макрофагов этими препаратами в концентрации 7 мкг/мл в течение 2 часов вызывала задержку роста МБТ в течение последующих 4 дней инкубации [166]. При сравнительном изучении антимикробной активности левофлоксацина, гатифлоксацина и ситафлоксацина в отношении *M. tuberculosis* в культурах клеток MM6-Mphs и A-549 наблюдалось подавление роста внутриклеточно расположенных микобактерий в концентрации, равной МИК (0,25, 1,125 и 0,06 соответственно). При добавлении этих препаратов в клеточные культуры в концентрациях, соответствующих C_{max} в крови

наибольшую бактерицидную активность на внутриклеточные МБТ оказывал гатифлоксацин, при добавлении $1/8 C_{\max}$ - $1/2 C_{\max}$ – ситафлоксацин [75].

Возможность применения ФХ в терапии туберкулеза подтверждена результатами многочисленных экспериментов *in vivo*. На модели экспериментального туберкулеза мышей установлено, что эффективной суточной дозой офлоксацина являются 150–300 мг/кг, а химиотерапевтический эффект препарата – дозозависимый [229]. Исследования В. Jietal. показали, что по степени активности препаратов *in vivo*, оцениваемой по выживаемости, степени поражения легких, массе селезенки и высеваемости МБТ из ткани селезенки, ФХ можно расположить в следующем порядке: Lfx (300 мг/кг) = Sfx (100 мг/кг) > H (25 мг/кг) > Sfx (50 мг/кг) > Ofx (300 мг/кг) = Lfx (150 мг/кг) > Ofx (150 мг/кг) = Lfx (50 мг/кг), т.е. оказалось, что активность левофлоксацина *invivo* сравнима с активностью офлоксацина, применяемого в 2 раза большей дозе [143]. В экспериментах Е. Miyazaki и соавт. стерилизующий эффект от применения моксифлоксацина в монотерапии, оцениваемый по числу жизнеспособных МБТ в легких и селезенке, достигался после 8 недель лечения у 85 % животных, комбинации изониазид-моксифлоксацин – у 100 %, выживаемость мышей составила 100 % как в моно-, так и в комбинированной терапии [167]. Активность гатифлоксацина в дозе 150 мг/кг в экспериментах *in vivo* была сопоставима с активностью изониазида в дозе 25 мг/кг. Сравнение применения гатифлоксацина и моксифлоксацина в дозе 100 мг/кг показало, что препараты обладают сходной активностью, оценивавшейся по количеству жизнеспособных микобактерий в ткани легких после 4 недель лечения, как в монотерапии, так и в комбинации с этамбутолом, этионамидом и пипразинамидом [58].

1.2.2 Фторхинолоны в клинике туберкулеза

Одно из первых сообщений о применении ФХ для лечения туберкулеза относится к 1985 году. Назначение офлоксацина 19 больным с ЛУ фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в суточной дозе 300 мг в течение 6–8 месяцев

позволило добиться абацилирования мокроты у 5 больных и снижения массивности бактериовыделения у остальных, отмечены случаи развития резистентности МБТ к препарату, поскольку он применялся в условиях, эквивалентных монотерапии [221]. В последующие годы препараты этой группы стали широко применять во всем мире в основном у больных ЛУ-ТБ и/или в случаях плохой переносимости ПТП основного ряда еще до проведения правильно организованных КИ. Этому аспекту применения ФХ в мировой литературе посвящены десятки публикаций, результаты некоторых из них объединены в нескольких систематических обзорах и мета-анализах. Несколько исследований выполнены российскими авторами. Так, в работе Мишина В. Ю. и соавт. установлено прекращение бактериовыделения у 95 % пациентов с ЛУ деструктивным ТБ легких после 6 мес. лечения Lfx в комбинации с А, Pto, Cs и Pas против 77,5 % пациентов, получавших аналогичную схему ПТП без Lfx, закрытие полостей распада в эти же сроки наблюдалось у 42,5 и 22,5 % больных соответственно, $p < 0,05$, доли побочных эффектов составили 55,0 и 52,5 % [39]. В исследовании Chen Q. L. и соавт. показан значимый положительный эффект от использования Lfx и Cm в комбинации с H, R, E, Z в ходе 21-месячного КХТ 82 пациентов с МЛУ-ТБ: прекращение бактериовыделения у 83 % vs 58 % в контрольной группе (79 человек), $p < 0,01$, закрытие полостей распада в легких – у 63 % и 42 % больных соответственно, $p < 0,05$, без значимых различий в частотах побочных эффектов – 31 % и 35 % соответственно, $p > 0,05$ [72].

В более поздних исследованиях, в основном, использовалась методология оценки влияния применения ФХ в ПХТ МЛУ-ТБ на исходы лечения. Tогun T. и соавт. сообщили, что использование Ofx в режимах ПХТ в комбинации с А/Cm, Pas, Cs, Pto в течение 18–24 мес. было значимо ассоциировано с успехом лечения (ОШ 11,5, 95 % ДИ 5,1–25,8, $p < 0,001$), а кумулятивная выживаемость в период 140 мес. составила 95,3 % в группе пациентов с назначением Ofx ($n = 215$) против 78,3 % в группе без использования ФХ ($n = 37$), $p = 0,0002$ [220]. В мета-анализе Johnston J. C. и соавт. обобщены результаты 5 аналогичных сравнительных исследований с общим числом пациентов 775; суммарное ОШ для успешных

исходов лечения составило 2,2 (95 % ДИ 1,19–4,09) [227]. В другом из двух имеющихся на сегодняшний день мета-анализов на данную тему использованы данные 9153 пациентов из 55 исследовательских центров мира. По его результатам, с успехом лечения МЛУ-ТБ значимо было связано как применение офлоксацина (ОШ 2,5 (95 % ДИ 1,6–3,9)), так и ФХ поздних генераций (ОШ 2,5 (95 % ДИ 1,0–5,9), но не ципрофлоксацина (ОШ 2,0 (95 % ДИ 0,8–5,2)); при этом преимуществ “новых” ФХ по сравнению с Ofx и Cfx не было обнаружено (ОШ (95 % ДИ): 1,9 (1,0–3,9) и 1,5 (0,5–4,6)) соответственно [170].

Другой нередкой клинической ситуацией ПХТ ТБ, в которой находили применение ФХ, была необходимость замены ПТП, вызывавших тяжелые побочные эффекты, в первую очередь, токсические поражения печени. В работе Но С. С. и соавт. показано что назначение Lfx (n = 40) и Mfx (n = 45) в сочетании с E не вызывало дополнительной гепатотоксичности у больных с лекарственным гепатитом, вызванным ПТП 1-го ряда в период их отмены. Среднее время до нормализации функций печени было 25,5 (SD 17,6) и 29,7 (SD 14,3) дней соответственно и не отличалось от такового у пациентов без назначения ФХ (n = 22) – 29,1 (SD 21,4) дней, p = 0,171 [204]. Сравнительное изучение двух режимов противотуберкулезной терапии – 2HRE/7HR и 2HEZOfx/10HEOfx – у 31 больного с хронической печеночной недостаточностью показало, что режим ПХТ с заменой R на Ofx не уступал по эффективности стандартному и не вызывал гепатотоксических реакций (при применении первого режима гепатотоксические реакции наблюдались у 26,6 % больных). Подчеркивается, что комбинация Ofx и Z обладает меньшей гепатотоксичностью, чем комбинация H и R [203]. По данным Szclo A. и соавт. при применении режима 3SEOfx/9EOfx у 40 больных ТБ с поражениями печени, в том числе у 13 ВИЧ-инфицированных, излечение было достигнуто у 34 (85 %) при отсутствии рецидивов в течение 66 месяцев дальнейшего наблюдения [57]. Galietti F. и соавт. применяли Ofx в комбинации с основными ПТП у 6 пациентов туберкулезом легких, находившихся на гемодиализе: абациллирование достигнуто на 6–12 неделе у всех больных и

сохранялось в течение всего периода наблюдения 12 месяцев при хорошей переносимости ПХТ [222].

Данных о применении ФХ в клинике ТБ внелегочных локализаций в современной литературе значительно меньше, в основном это описания случаев или серии случаев [67]. По-видимому, в наибольшей степени терапевтический потенциал ФХ может быть использован в лечении ТБ ЦНС. Так, рандомизированное исследование по оценке фармакокинетики и фармакодинамики Ofx, Cfx, Lfx, Gfx у 61 больного туберкулезным менингитом выявило дополнительную антимикобактериальную активность и лучшие результаты лечения относительно группы сравнения [191]. Описаны также опыты успешного применения ФХ при урогенитальном ТБ: назначение схемы OfxRH в течение 6 мес. имело сопоставимую со стандартным режимом микробиологическую и клиническую эффективность в течение 10 лет последующего наблюдения [65].

Несмотря на большое количество исследований и широкое применение ФХ практикующими фтизиатрами в 2000-х гг., рандомизированных КИ по оценке эффективности ФХ в лечении МЛУ-ТБ, было проведено всего два и оба из них – КИ ФХ новых поколений. Результаты первого выявили раннюю (0–2 дня) бактерицидную активность Lfx, сопоставимую с активностью H ($p = 0,14$), и значимо более низкую – для Mfx и Gfx, но бактерицидная активность со 2-го по 7-й день все трех ФХ была выше, чем H, $p = 0,036$ [89]. Другое РКИ не выявило различий влияния назначений Lfx и Mfx в стандартных дозах на прекращение бактериовыделения в течение первых 3 мес. ПХТ, которое наблюдалось у 68/77 (88,3 %) пациентов в группе Lfx и у 67/74 (90,5 %) в группе Mfx, $p = 0,35$ [80]. В 2015–2017 гг. планируется проведение РКИ по оценке эффективности Lfx в дозах 11–20 мг/кг в составе стандартной ПХТ у больных МЛУ-ТБ с сохранённой Ofx-чувствительностью МБТ [91].

Недостаток данных, полученных в исследованиях высокого доказательного уровня, тем не менее, не стал препятствием для того, чтобы рекомендация ВОЗ о включении ФХ в схемы ПХТ МЛУ-ТБ имела статус “strong recommendation” [22;

128]. Эта рекомендация продублирована в каждом из национальных руководств по менеджменту МЛУ-ТБ, в том числе в российских федеральных клинических рекомендациях по лечению МЛУ/ШЛУ-ТБ [30].

Дискутабельным в настоящее время остается вопрос об эффективности ФХ поздних поколений в лечении ШЛУ-ТБ. Хорошо известны различия “старых” и “новых” ФХ в бактерицидном эффекте в отношении *M. tuberculosis in vitro* [86]. В клинических исследованиях, с одной стороны, не установлено преимуществ ФХ поздних поколений как в лечении МЛУ-ТБ, так и ТБ без МЛУ [236], а рекомендация ВОЗ по использованию их в режимах ПХТ МЛУ-ТБ является условной [128]. С другой стороны, в некоторых исследованиях показан эффект “новых” ФХ в лечении ТБ с резистентностью МБТ к Ofx и ШЛУ-ТБ. Так, в исследовании Yew A. и соавт. среди 40 пациентов, получавших Lfx, успех лечения зарегистрирован у 90,0 % суммарно, у 96,2 % с Ofx-чувствительными МБТ и у 78,6 % с Ofx-устойчивыми МБТ; среди 59 пациентов, леченных Ofx, эти показатели составили 79,5, 87,5 и 45,5 % соответственно, $p < 0,05$. Побочные реакции наблюдались в 10,0 и 11,9 % в группах Lfx и Ofx соответственно, рецидивы зафиксированы у 1 человека в каждой из групп, $p > 0,05$ [78]. По данным мета-анализа Jacobson K. B. и соавт. в 5 обсервационных исследованиях с участием 127 пациентов с ШЛУ-ТБ, ≥ 50 % которых получали ФХ поздних поколений, излечение достигнуто у 59 % (95 % ДИ 51–68 %); в 5 других исследованиях, включавших 279 пациентов, менее половины которых получали эти ПТП, успех лечения отмечен у 31 % (95 % ДИ 18–43 %), $p = 0,012$ [226]. Для прояснения роли “новых” ФХ в ПХТ МЛУ/ШЛУ-ТБ проведение РКИ представляется необходимым.

Следующий аспект применения ФХ во фтизиатрии – использование ФХ поздних поколений, главным образом, Mfx и Gfx, в качестве ПТП 1-го ряда у пациентов с ЛЧ ТБ – в последние годы становится не менее актуальным, чем применение ФХ при МЛУ/ШЛУ-ТБ. В основе этого лежит установленная в нескольких исследованиях *in vivo* более быстрая стерилизующая активность этих ФХ в комбинации с R, чем сочетание HRZ, а основная цель – сокращение сроков

ПХТ и возможное ее удешевление [50; 216]. В настоящее время опубликованы результаты трех многоцентровых РКИ III фазы, в которых исследовался эффект от замены Н либо Е на ФХ в противотуберкулезных схемах 1 линии. В РКИ OFLOTUB / Gatifloxacin for Tuberculosis Project с участием 1836 пациентов с R-чувствительным ТБ из 5 стран Африки сравнивались режимы 2GfxHRZ/2GfxHR vs 2HREZ/4HR. Из числа 1356 завершивших лечение после 24 мес. наблюдения успех лечения отмечен у 79,0 % и 82,2 %, неудача лечения – у 1,7 % и 2,4 %, смерть – 0,7 % и 1,4 % пациентов в экспериментальной и контрольной группах соответственно, без значимых различий. Доля рецидивов в экспериментальной группе была большей –14,6 % против 7,1 %. Сделан вывод, что экспериментальный режим не уступает стандартному [48]. В РКИ RIFAQUIN с участием 827 пациентов, 28 % которых являлись ВИЧ-инфицированными, в качестве экспериментальных исследовали режимы 2MfxHRZ/2Mfx+рифапентин (900 мг) 2 раза в неделю и 2MfxHRZ/4Mfx+рифапентин (1200 мг) 1 раз в неделю в сравнении с тем же стандартным. По результатам анализа данных 593 пациентов доли неблагоприятных исходов, включая рецидивы, составили 14,4 % в контрольной группе, 13,7 % – в группе 6-месячной экспериментальной ПХТ и 26,9 % – при 4 мес. Сделано заключение, что 6-месячный экспериментальный режим сопоставим со стандартным, 4-месячный – менее эффективен [131]. В РКИ REMoxTB с тем же стандартным сравнивались режимы 2MfxHRZ/2MfxHR и 2MfxERZ/2MfxR на выборке 1 931 человек. Благоприятные исходы зарегистрированы у 92 % больных в контрольной группе, у 85 % – в группе Mfx+H и 80 % – в группе Mfx+E (N = 1 548). В данном РКИ, хотя время до прекращения бактериовыделения при Mfx-содержащих режимах ПХТ было меньше, чем при стандартном, по критерию исходов лечения, 4-месячный режим был менее эффективным [118].

В последние годы, в связи с разработкой новых ПТП, встает вопрос о новых комбинациях ПТП, в том числе с включением ФХ как для лечения ЛЧ ТБ, так и МЛУ\ШЛУ-ТБ. В этом направлении планируется проведение нескольких РКИ: по оценке эффективности, безопасности и переносимости комбинации Mfx с

бедаквилином, Z, PA-824 у больных ЛЧ и ЛУ ТБ, сравнение комбинации MfxZPA-824 в течение 4–6 мес. со стандартной ПХТ ПТП 1-го ряда, исследования комбинаций MfxEZHPtoKmCfz, LfxBqCfzEZHEto, LfxBqCfzZHKm и рекомендованной ВОЗ схемы лечения МЛУ-ТБ, а также исследования нового режима лечения МЛУ и ШЛУ туберкулеза – HZLfxBqEtoLzdTrd в течение 6–9 месяцев [49; 61; 92; 217].

Еще одно из возможных использований ФХ во фтизиатрии в перспективе – превентивная терапия находившихся в контакте с больным МЛУ-ТБ. В настоящее время нет данных, доказывающих целесообразность превентивной терапии в данной ситуации [155; 190], но исследования, в том числе клинические, в этом направлении проводятся. По данным Vamrah S. и соавт. среди 93 пациентов с латентным ТБ, имевших контакт с больными МЛУ-ТБ и завершивших 12-месячный курс превентивного лечения Mfx либо Lfx, случаев активации ТБ не наблюдалось при хорошей переносимости и приверженности лечению (закончили курс 89 % (93/104) [224]. Holland D. P. и соавт., с помощью вероятностной модели Маркова, экстраполируя полученные ранее данные в *invivo*-моделях, вычислили, что из 6 вариантов (ZE, Mfx, MfxZ, MfxE, MfxEto, MfxPA-824) превентивной терапии латентного МЛУ-ТБ, оптимальной по критериям “затраты-эффективность” и “минимальная токсичность” оказалась комбинация Mfx и E. По данным авторов, ее применение было бы экономически эффективным и по сравнению с отсутствием превентивного лечения [214].

Таким образом, обзор литературных данных позволяет заключить, что использование ФХ во фтизиатрии применимо ко многим клиническим ситуациям и эффективно в большинстве из них, и не установлено окончательно. Сохранение и, возможно, расширение их потенциала в лечении ТБ не вызывает сомнений и делает актуальным сдерживание лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к этим препаратам.

1.2.3 Резистентность микобактерий туберкулеза к фторхинолонам: эпидемиологические данные

Первые сообщения о выделении ФХ-устойчивых изолятов *M. tuberculosis* стали появляться в конце 1990-х – начале 2000-х гг. Ginsburg A. и соавт. описан случай быстрого, в течение 13 дней, развития перекрестной ФХ-резистентности МБТ у ВИЧ-инфицированного пациента, получавшего левофлоксацин в комбинации с этамбутолом и кларитромицином в течение 6 дней и монотерапию цiproфлоксацином в течение 7 дней по поводу ТБ простаты. При генетическом анализе обнаружена мутация Cys88Gly gyrA гена, RFLP-паттерн обоих выделенных изолятов был идентичен, что свидетельствовало в пользу приобретенной ЛУ, а не реинфекции другим ЛУ штаммом [214]. По данным Blumberg L. и соавт., у 2 из 47 (4,3 %) больных ЛУ-ТБ после 12 месяцев комбинированной терапии с включением цiproфлоксацина, были выделены устойчивые к этому препарату изоляты МБТ.

Примерно в то же время, в связи с все более широким использованием ФХ в терапии ТБ, предпринимались исследования с целью оценки распространенности ФХ-резистентности МБТ. Vozeman L. и соавт. в двух исследованиях было проведено тестирование чувствительности к цiproфлоксацину в критической концентрации 2 мкг/мл 3225 изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от больных ТБ в 1995–2001 гг. в США и Канаде. Из 1373 изолятов, чувствительных к H и R, только 2 (0,15 %) имели устойчивость к Cfx. В следующем исследовании ФХ-устойчивость была обнаружена у 33 (1,8 %) из 1852 изолятов, 25 (75,8 %) из которых были МЛУ[168]. В 1998 г. Riantawan P. и соавт. сообщили об обнаружении 1,8 % изолятов МБТ с первичной и 9,7 % с приобретенной ЛУ к Ofx среди 1861 *M. tuberculosis*, полученных в 1996 г. от пациентов с ТОД в Таиланде [197]. Низкий уровень первичной ФХ-резистентности МБТ выявлен и исследователями из Тайваня в 1997 – устойчивым к Ofx был 1 (0,8 %) из 131 изолятов *M. tuberculosis*, тогда как устойчивые к ФХ изоляты были обнаружены у 7 (87,5 %) из 8 пациентов, ранее леченных офлоксацином (о режимах ХТ не

сообщается) [141]. В следующем исследовании, проведенном в этой же стране, перекрестная устойчивость к Cfx, Ofx и Lfx была выявлена у 8 (5,7 %) из 141 изолятов МБТ, выделенных у пациентов обеих категорий в 1998–2003 гг.; 3,2 % из них были чувствительными к ПТП 1-го ряда, 4,3 % – с полирезистентностью и 15,2 % – МЛУ [228]. В 2007 г. Yu M. и соавт. публикуют данные уже о 42,8 %-й доле ФХ-устойчивых среди 215 МЛУ-изолятов *M. tuberculosis* [234]. О необычно высокой доле первичной ФХ-устойчивости в 30 % к Ofx и 18 % Cfx (100 исследованных изолятов МБТ, выделенных в 1995-2000 гг.) сообщается филиппинскими авторами; приобретенная ЛУ к этим препаратам составляла 45,3 и 43,4 % соответственно. Авторы объясняют столь высокий уровень ФХ-устойчивости МБТ доступностью этих препаратов в аптеках и частым назначением их пациентам. Следует заметить, что при тестировании авторы использовали собственную модификацию стандартного метода пропорций с использованием дисков, содержащих критические концентрации ПТП. Кроме того, ими показан рост совокупной ФХ-резистентности МБТ к Ofx с 7,2 % в 1989-1994 гг. до 35,3 % в 1995–2000 гг., к Cfx – с 6,0 % до 26,8 % соответственно [149]. В России по результатам исследования, проведенного в Архангельской области Тунгуссовой О. и соавт. резистентность к Ofx была выявлена только у 1 (1,3 %) из 77 изолятов МБТ, выделенных в 1998–2002 гг. [196].

Более поздние популяционные исследования ФХ-резистентности МБТ свидетельствуют о росте ее распространенности во многих регионах. В 2009 г. Agrawal и соавт. (Индия) публикуют данные ретроспективного исследования, в котором показан рост совокупной ФХ-резистентности МБТ с 3 % в 1996 г. до 32 % в 2000 г. и 35 % в 2004 г. [150]. В других исследованиях из этой страны приводится значительный разброс данных о распространенности устойчивости МБТ к ФХ: по данным Ramachandran R. и соавт. в период 2005–2006 гг. она составила 19 % среди новых случаев ТБ, и 25 % – среди повторно леченных [215], по другим данным, в 2013 году совокупная ФХ-резистентность была равной 11,2 % среди 483 пациентов с МЛУ-ТБ [147], по результатам кросс-секционного исследования среди ВИЧ-инфицированных больных, в 2013–2014 гг. первичная

ФХ-резистентность МБТ составила 7,0 %, среди ранее леченных – 18,2 % [55]. По данным китайских авторов, в различных регионах страны совокупная ФХ-устойчивость *M. tuberculosis* отмечалась на уровне 3,4 % (2007–2009 гг.) [184], 10,6 % (2009 г.) [189], 14,5 % (2013 г.); в третьем из них показано, также, что среди МЛУ изолятов она составляла 30,2 %, среди полирезистентных – 14,7 %, среди чувствительных – 11,8 % [187]. Рост уровня ФХ-резистентности с 17,4 % в 2005 г. до 42,9 % в 2009 среди больных МЛУ-ТБ отмечался также в Пакистане [116], а максимальные значения приводятся южнокорейскими исследователями – 42 % среди новых случаев (91 исследованный изолят) и 67 % (159 изолятов) среди повторно леченых больных ТБ [106].

С другой стороны, как показано в нескольких исследованиях, в некоторых регионах пока отмечается низкая распространенность ФХ-резистентности МБТ: в США – 1,8 % (557 изолятов, 2007–2008 гг.) [148], в Тайване – 1,34 % (2693 изолята, 2005–2010 гг.) [117], в Руанде – 0,6 % (701 изолят, 2007) [157], в Кении – 3,2 % (216 изолятов, 2002–2007 гг.) [112], в Танзании – 0,7 % (291 изолят, 2009-2010 гг.) [158], в Австралии – 0,6 % (357 изолятов, 2014 г.) [132], в Турции – 2,5 % из 81 МЛУ-изолята (2013 г.) [151]. По результатам масштабного ретроспективного исследования, проведенного в США, приобретенная ФХ-устойчивость МБТ была зарегистрирована у 32 из 1141 (2,8 %) пациентов в период с 1993 по 2008 гг. Авторы указывают на среднее значение в 1,8 случаев в год с максимумом 4 случая в 1994 году и минимумом – 1 случай в 2008 г. [52]. Обзор 11 исследований из 10 стран демонстрирует, что среди не МЛУ-изолятов *M. tuberculosis*, ФХ-устойчивые составляют 1 % (95 % ДИ: 0,2–2,0 %) [133].

Данные двух мультицентровых исследований по оценке распространенности устойчивости МБТ к ПТП 2 линии, свидетельствуют о 12,9 % совокупной ФХ-резистентности и 6,7 % ШЛУ среди 1278 пациентов с МЛУ-ТБ (2012 г., 8 стран) и 11,2 % приобретенной ФХ-устойчивости и 8,9 % ШЛУ (832 пациента, 18 стран, 2014 гг.) [104; 188]. Известны также результаты национального исследования по распространенности ЛУ МБТ в Узбекистане: в 2010–2011 гг. ФХ-устойчивость у больных МЛУ-ТБ (319 человек) составила

7,6 % (95 % ДИ: 3,9–13,3 %) среди новых случаев и 6,9 % (95 % ДИ: 3,6–11,7 %) – среди ранее леченных, ШЛУ – 5,6 % (95 % ДИ: 2,4–10,7 %) и 5,1 % (95 % ДИ: 2,4–9,5 %) соответственно [172].

По мнению экспертов ВОЗ, мониторинг ФХ-резистентности МБТ у больных МЛУ-ТБ имеет решающее значение для прогнозирования эффективности лечения. В ходе мониторинга ФХ-устойчивости среди случаев МЛУ-ТБ, проводимого ВОЗ с 2007 г., 62 страны и 3 территории представили репрезентативные данные, из которых следует, что совокупная ФХ-резистентность МБТ составляет 14,5 % (96 % ДИ: 11,6–17,4 %) (2011 г.), включая случаи с ШЛУ [125]. В Европейском регионе данные мониторинга ФХ-резистентности получены в 39 из 51 стран. В соответствии с ними совокупная ФХ-устойчивость МБТ в регионе составляет 20,1 % (95 % ДИ: 15,2–25,1 %), ШЛУ – 11,4 % (95 % ДИ: 8,6–14,2 %) [88]. В России к настоящему времени репрезентативных данных о распространенности ФХ-устойчивости *M. tuberculosis* не получено.

Таким образом, современные литературные данные свидетельствуют, во-первых, о большом диапазоне данных ФХ-устойчивости в разных регионах мира. Во-вторых, наибольшие значения этого показателя наблюдаются в странах с высоким бременем МЛУ-ТБ (Юго-Восточная Азия), в-третьих, во многих регионах наблюдается тенденция роста распространенности ЛУ *M. tuberculosis* к ФХ.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРОК

2.1 Дизайн исследований

Для определения доли пациентов, выделяющих МБТ с первичной лекарственной устойчивостью к ФХ и оценки влияния использования ФХ при инфекционных немикобактериальных заболеваниях на селекцию фтирхинолонрезистентности в популяции *M. tuberculosis* на территории НСО в 2000–2010 гг. было проведено ретроспективно-проспективное популяционное микробиологическое исследование на базе микробиологической лаборатории ФГБУ “Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза” Минздрава России. Изучена активность офлоксацина *in vitro* в отношении 344 клинических изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от больных с впервые диагностированным туберкулезом в 2000–2002 и 2006–2010 гг. Схема исследования приведена на рисунке 2.

В исследование включено 344 пациента мужского и женского пола, всех возрастных групп, жителей города Новосибирска и Новосибирской области с впервые установленным диагнозом туберкулёза органов дыхания и туберкулеза других органов и систем с бактериовыделением, подтвержденным культуральным методом.

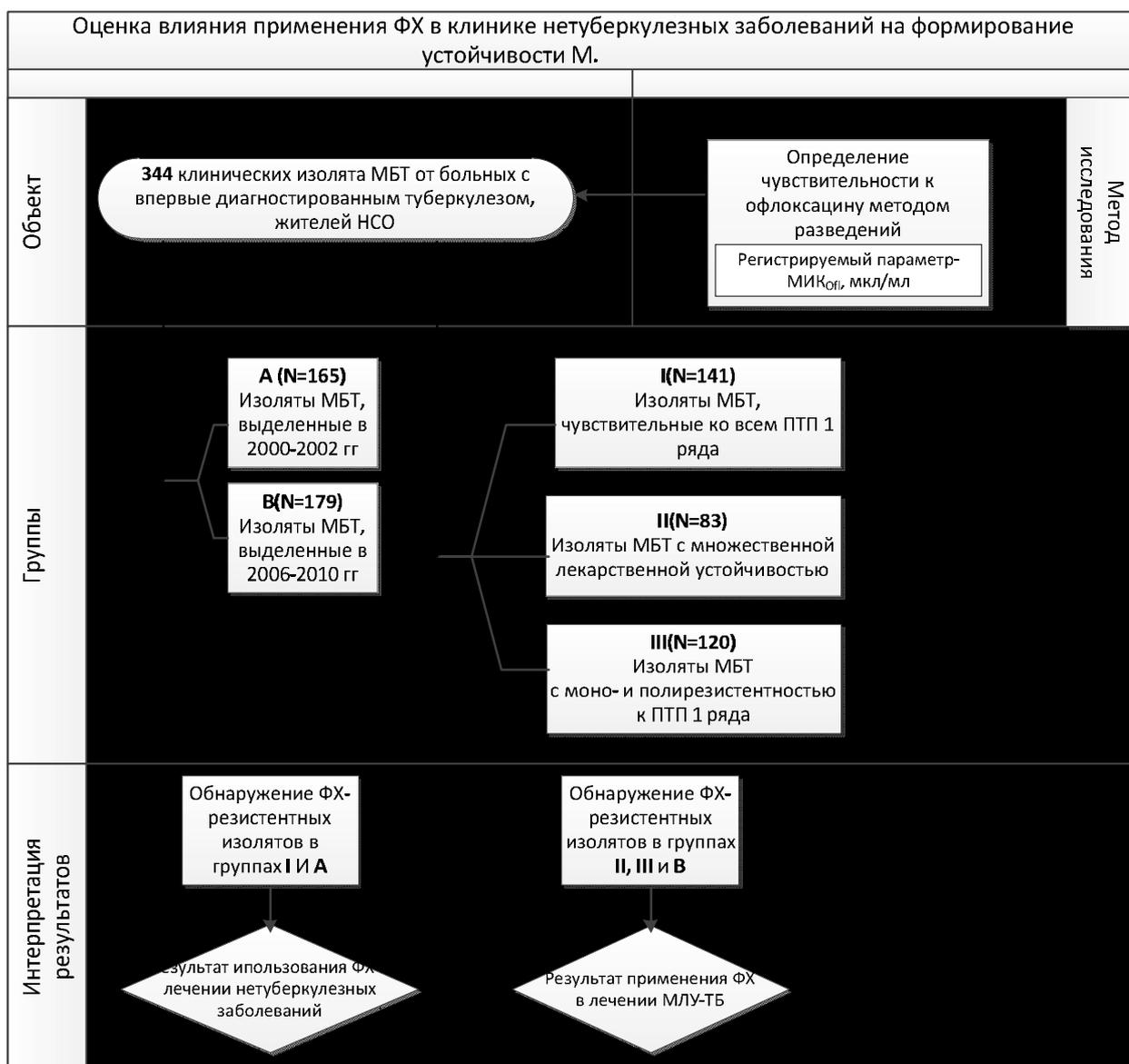


Рисунок 2 – Ретроспективно-проспективное микробиологическое исследование (схема)

Первые изоляты *M. tuberculosis*, выделенные из клинических образцов, полученных от каждого пациента, тестировали на чувствительность к офлоксацину методом разведений в жидкой питательной среде. Культуры МБТ, выделенные в 2000–2002 гг., были получены из коллекции микобактериальных изолятов микробиологической лаборатории ННИИТ и исследованы ретроспективно; изоляты периода 2006–2010 гг. – проспективно – по мере выделения их из клинического материала от пациентов клиники ННИИТ. Отбор

изолятов из коллекции для настоящего исследования осуществляли случайным способом.

Распределение больных туберкулёзом лёгких по группам исследования в зависимости от лекарственной чувствительности протестированных изолятов проводили следующим образом. Группы А и В выделены по хронологическому принципу: в группу А включено 165 больных, у которых изоляты получены в 2000–2002 гг. (период, когда ФХ не использовались во фтизиатрии), в группу В – 179 пациентов, у которых изоляты выделены в 2006–2010 гг. (период широкого применения ФХ в лечении МЛУ-ТБ). Группы I, II и III сформированы в соответствии с профилем лекарственной чувствительности к ПТП 1-го ряда:

- I группа – 141 пациент с изолятами МБТ, чувствительными ко всем ПТП 1-го ряда;
- II группа – 83 пациента с МЛУ МБТ;
- III группа – 120 пациентов с моно- и полирезистентностью к ПТП 1-го ряда без МЛУ.

Данное распределение, по нашему мнению, позволяет сделать выводы о возможности формирования резистентности к ФХ в популяции МБТ в результате применения их в клинике нетуберкулезных заболеваний при обнаружении устойчивых изолятов в группе А и группе I. Обнаружение ФХ-устойчивых изолятов в группах В, II и III свидетельствует о развитии резистентности к ФХ в популяции МБТ как результате их применения в лечении поли- и/или множественно лекарственно устойчивого туберкулеза.

Размер выборки, необходимый для оценки пропорции ФХ-устойчивых штаммов в популяции *M. tuberculosis*, циркулирующей на территории НСО, рассчитывали по формуле 1 [20]:

$$n = deff \times \frac{Npq}{d^2/1.96^2 \cdot ((N - 1) + pq)} \quad , \quad (1)$$

где n – размер выборки;

$deff$ – эффект дизайна, в данном случае равен 1;

N – размер исследуемой популяции – больные с впервые установленным диагнозом туберкулеза с бактериовыделением, по данным форм федерального статистического наблюдения № 33 “Сведения о больных туберкулезом” численность этой категории больных в НСО в период 2000–2010 гг. составляла в среднем 1247 ($SD = 108$) человек;

p – ожидаемая доля признака (первичной ФХ-резистентности МБТ) в популяции, по данным немногочисленных исследований доля первичной устойчивости *M. tuberculosis* к ФХ составляла 0,16–19 % в разных регионах [110; 145; 157; 158; 163; 189; 215], нами данная величина ориентировочно оценена в 10 % (0,1);

$q = 1 - p$;

d – желаемая точность оценивания – 0,05;

1,96 – коэффициент нормированного отклонения при заданном уровне значимости 0,05.

Расчет проведен с использованием программного обеспечения EpiInfo™ 6.04d (Center for Disease Control and Prevention, USA). Минимальный размер выборки составил 125 человек, т. е. исследуемая выборка обеспечивает репрезентативность полученных данных.

Для изучения факторов, ассоциированных с вторичной резистентностью *M. tuberculosis* к фторхинолонам с оценкой ее доли и динамики в НСО в 2003-2010 гг., для определения влияния фторхинолон-резистентности МБТ на исходы лечения больных МЛУ-ТБ выполнено ретроспективное когортное исследование на базе ГБУЗ НСО “Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер” и его филиала “Противотуберкулезный диспансер № 6”. В исследование включено 463 пациента из 1587 впервые выявленных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в НСО в период 2003–2010 гг. согласно формам федерального статистического наблюдения № 33 “Сведения о больных туберкулезом”. Критерии включения в исследование:

1) пациенты ГБУЗ НСО “Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер” и его филиала “Противотуберкулезный диспансер № 6” 2003–2010 гг., обоих полов, всех возрастных групп, жители Новосибирской области;

2) впервые в жизни больного установленный диагноз туберкулеза с бактериовыделением, подтвержденным бактериологическим (культуральным) методом;

3) наличие МЛУ МБТ по результатам тестирования лекарственной чувствительности;

4) заверченный курс химиотерапии МЛУ-ТБ с включением в него фторхинолонов.

Критерии исключения:

1) пациент выбыл с диспансерного учета до окончания курса лечения ТБ;

2) не проводилось тестирование лекарственной чувствительности к ПТП 2-го ряда при контроле лечения МЛУ-ТБ;

3) отсутствует однозначно трактуемая информация о результатах тестирования лекарственной чувствительности МБТ либо о лечении больного.

В зависимости от результатов тестирования лекарственной чувствительности МБТ к ФХ в ходе лечения больных, были сформированы следующие группы исследования.

Группа 1 (ФХ-R) – пациенты, у которых в процессе полихимиотерапии МЛУ-ТБ сформировалась устойчивость МБТ к ФХ – 115 человек.

Группа 2 (ФХ-S) – пациенты, у которых в ходе лечения сохранилась чувствительность МБТ к ФХ – 348 человек. Критериями сохранения лекарственной чувствительности МБТ считали: а) лабораторно-подтвержденная ЛЧ к ФХ при сохранявшемся бактериовыделении у пациента; б) прекращение бактериовыделения до следующего тестирования лекарственной чувствительности МБТ в соответствии со сроками, установленными в Приложении 6 Приказа МЗ РФ № 109 [24].

Сбор данных, формирование выборки и групп исследования, методы исследования представлены на рисунке 3.

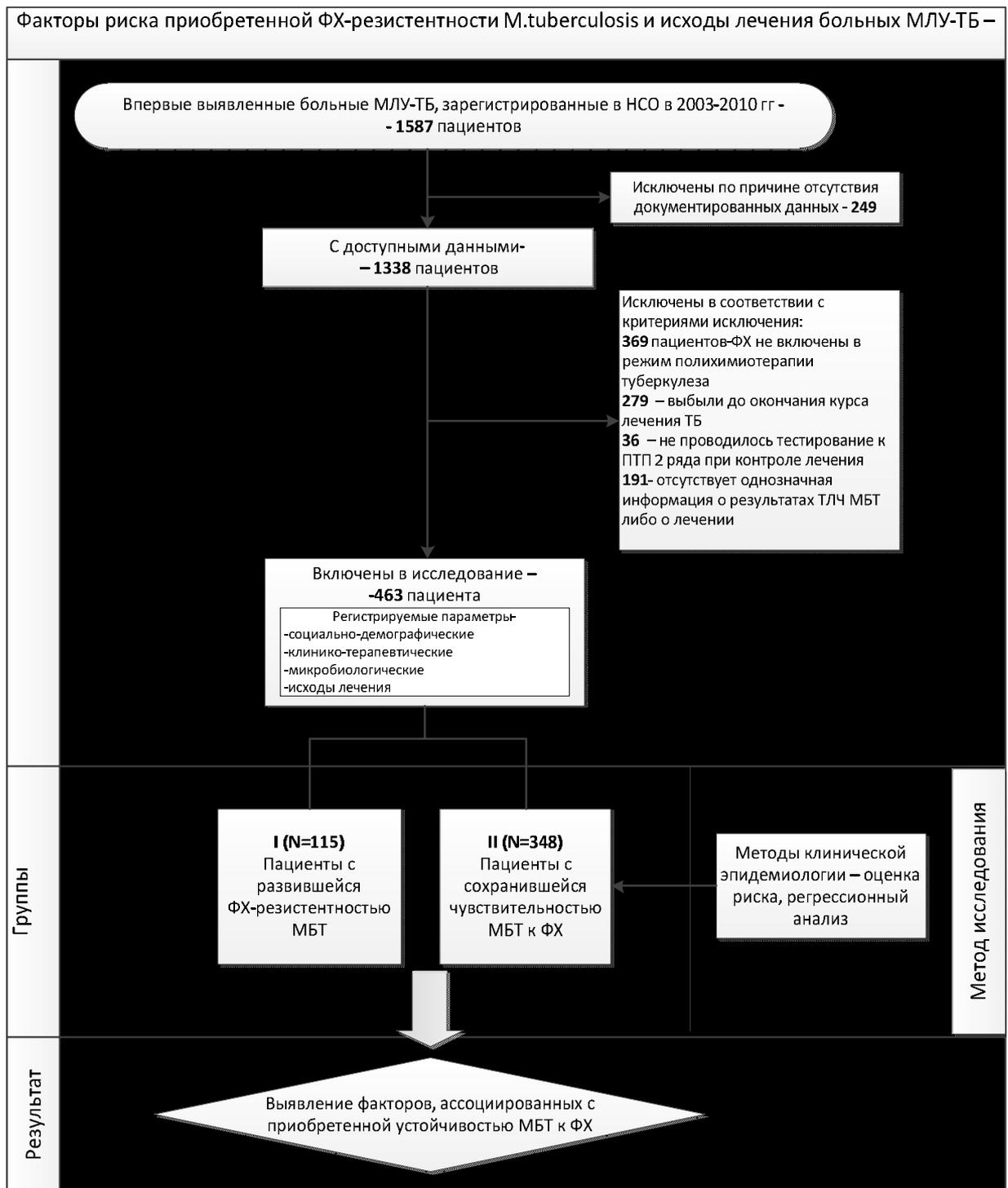


Рисунок 3 – Схема ретроспективного когортного исследования

При определении факторов риска приобретенной ФХ-резистентности в число изучаемых параметров вошли:

- 1) социально-демографические характеристики пациентов:
 - a) пол;
 - b) возраст;
 - c) место жительства;
 - d) принадлежность к социальному классу;
 - e) уровень образования;
 - f) наличие семьи;
 - g) среднемесячный доход;
 - h) нахождение в местах лишения свободы;
- 2) клинико-терапевтические данные:
 - a) клиническая форма туберкулеза;
 - b) распространённость туберкулезного процесса;
 - c) характер специфических изменений;
 - d) наличие сопутствующей патологии;
 - e) масса тела пациента;
 - f) применявшийся(е)ся режим(ы) этиотропной ПХТ, соответствие его(их) стандартам;
 - g) применявшийся(е)ся фторхинолон(ы) в составе ПХТ, его(их) суточная доза, прием ФХ в анамнезе до установления диагноза ТБ;
 - h) способ и режимы приема ПТП, форма организации ПХТ, наличие контроля приема ПТП, прерывания КХТ;
 - i) наличие побочных эффектов приема ПТП;
 - j) использование хирургических методов лечения;
- 3) микробиологические данные:
 - a) наличие бактериовыделения, определяемого методом прямой микроскопии, массивность бактериовыделения по результатам культурального исследования;
 - b) профиль лекарственной устойчивости МБТ у пациента перед началом и в ходе лечения МЛУ-ТБ;
 - c) сроки формирования приобретенной ФХ-резистентности МБТ.

Исходы лечения оценивали непосредственно после завершения КХТ МЛУ-ТБ по критериям прекращения бактериовыделения и данным рентгенологического обследования как:

- 1) излечение;
- 2) неэффективное лечение;
- 3) смерть.

Сроки оценки отдаленных исходов лечения определялись временным отрезком исследования и сроками наблюдения пациентов в группах диспансерного учета и составили от 1 до 6 лет. Среди отдаленных исходов лечения определяли следующие:

- 1) стойкое клиническое излечение, пациент снят с диспансерного учета;
- 2) ранний рецидив (при наблюдении в 3 группе ДУ);
- 3) поздний рецидив (из снятых с ДУ);
- 4) хроническое течение активного ТБ, относительно стабильное;
- 5) хроническое течение активного ТБ, прогрессирование;
- 6) смерть от ТБ.

В качестве источников информации использовали перечисленные ниже формы первичной медицинской документации:

- 1) медицинская карта больного туберкулезом (форма № 081/у);
- 2) медицинская карта лечения больного туберкулезом (учетная форма № 01-ТБ/у).

Персональные данные пациентов были обезличены.

2.2 Характеристика пациентов

Характеристика выборки 344 пациентов, включенных в популяционное микробиологическое исследование, по основным демографическим и клиническим показателям представлена в таблицах 5 и 6 соответственно.

Таблица 5 – Распределение пациентов по полу, возрасту, месту жительства

Показатель	n, абс	%
Пол		
Мужской	239/344	69,5
Женский	105/344	30,5
Возраст, лет		
0–14	9/344	2,6
15–29	156/344	45,3
30–44	108/344	31,4
45–59	59/344	17,2
60–74	10/344	2,9
75–	2/344	0,6
Место жительства		
город Новосибирск	224/344	65,1
НСО	120/344	34,9

Средний возраст пациентов составил 32,9 (SD12,8) года с диапазоном от 5 месяцев до 77 лет. Таким образом, в выборке отмечается характерное для больных туберкулезом преобладание мужчин (2,3:1) и пациентов молодого возраста (Me(IQI): 30(24–42)). Соотношение жителей города Новосибирска и НСО – 1,8 : 1.

Таблица 6 – Основные клинические характеристики пациентов

Показатель	n, абс.	%
Клинический диагноз		
Очаговый туберкулез легких	9/344	2,6
Инфильтративный туберкулез легких	266/344	77,3
Диссеминированный туберкулез легких	48/344	14,0
Казеозная пневмония	6/344	1,7
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	3/344	0,9
Туберкулезный плеврит	2/344	0,6

Показатель	п, абс.	%
Первичный туберкулезный комплекс	1/344	0,3
Туберкулез мочеполовых органов	4/344	1,2
Лекарственная чувствительность МБГ		
Чувствительные к ПТП 1-го ряда	141/344	41,0
МЛУ	83/344	24,1
Моно- и полирезистентные без МЛУ	120/344	34,9
Лечение фторхинолонами до диагноза ТБ		
Не лечились	177/183	96,7
Лечились	6/183	3,3
Нет данных	161/344	46,8

Среди клинических форм у пациентов также традиционно для выборки впервые выявленных больных ТБ преобладали инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких; остальные формы наблюдались в единичных случаях. Прием фторхинолонов в период, непосредственно предшествовавший диагностике туберкулеза, документально зарегистрирован у 6 из 183 пациентов (3,3 %), информация по которым известна. Сроки лечения составили от 5 до 10 дней.

Характеристика выборки ретроспективного когортного исследования представлена ниже в таблицах 7–29 в сравнении соответственно группам исследования и включает основные демографические, социальные, клинко-микробиологические параметры, имевшие место в момент установления диагноза туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Демографические параметры.

Таблица 7 – Распределение пациентов по полу

Пол	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Мужчины	абс.	79	240	0,957	319

Пол	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
	%	68,7	69,0		68,9
Женщины	абс.	36	108		144
	%	31,3	31,0		31,1
Всего	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
* χ^2 Пирсона.					

По данному признаку в процентном выражении, группы практически тождественны друг другу, соотношение мужчин и женщин в обеих группах 2,2 : 1.

Таблица 8 – Распределение пациентов по возрасту

Категория		Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Возраст, лет	средний	36,62 (SD 12,5)	35,6 (SD 13,0)	0,298	35,8 (SD 12,9)
	min-max	17–82	15–83	—	15–83
Возрастная группа, лет	Количество пациентов	Группы исследования		p**	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
≤ 20	абс.	4	35	0,491	39
	%	3,5	10,1		8,4
21–40	абс.	72	196		268
	%	62,6	56,3		57,9
41–60	абс.	37	102		139
	%	32,2	29,3		30,0
61–75	абс.	1	12		13
	%	0,9	3,4		2,8
≥ 75	абс.	1	3		4

	%	0,9	0,9		0,9
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
* U-тест Манна-Уитни (тест Шапиро-Уилка: для группы 1 – $W = 0,941$, $p < 0,0001$, для группы 2 – $W = 0,947$, $p < 0,0001$).					
** U-тест Манна-Уитни.					

Ни по показателю среднего возраста, ни по распределению пациентов по возрастным группам в целом, статистически значимых различий между группами нет. В обеих группах преобладали пациенты молодого возраста ($Me_1(IQI)$: 35 (26-46); $Me_2(IQI)$: 33 (25–46)), пациенты трудоспособного возраста (21–60 лет) в первой группе составили 94,7 %, во второй группе – 85,6 % ($p = 0,015, \chi^2$). Количество пациентов до 20 лет во второй группе было значимо большим, чем в первой группе ($p = 0,032$, ТТФ). Таким образом, основное различие между группами заключается в большем количестве пациентов в возрасте 15–20 лет относительно других возрастных категорий в группе с сохранившейся чувствительностью МБТ к ФХ.

Таблица 9 – Распределение пациентов по месту жительства

Место жительства	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
г. Новосибирск	абс.	20	102	< 0,0001	122
	%	17,4	29,3		26,3
Другой город НСО или районный центр	абс.	24	124		148
	%	20,9	35,6		32,0
Сельский населенный пункт	абс.	66	116		182
	%	57,4	33,3		39,3
Бездомные	абс.	5	6		11
	%	4,3	1,7		2,4
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
* χ^2 Пирсона.					

По данному признаку наблюдается выраженное различие между группами – преобладание в 1,5 раза жителей сельских населенных пунктов над жителями города в первой группе vs преобладания в 1,9 раза жителей города над жителями села во второй группе. По числу пациентов, не имеющих жилья, статистически значимых различий между группами не отмечается ($p = 0,151$, ТТФ).

Социальный статус пациентов. Социальные группы, по которым распределены пациенты в данном исследовании, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Принадлежность пациентов, включенных в когорту, к социальным группам

Социальная группа	Количество пациентов	Группы исследования		p *	Всего
		1 (ФХ-R)	2(ФХ-S)		
Учащийся, студент	абс.	3	27	0,0001	30
	%	2,6	7,8		6,5
Рабочий	абс.	20	93		113
	%	17,4	26,7		24,4
Служащий	абс.	6	57		63
	%	5,2	16,4		13,6
Индивидуальный предприниматель	абс.	0	1		1
	%	0	0,3		0,2
Безработный, неработающий трудоспособного возраста	абс.	65	127		192
	%	56,5	36,5		41,5
Пенсионер	абс.	6	18		24
	%	5,2	5,2		5,2
Инвалид	абс.	15	25		40
	%	13,0	7,2		8,6
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100

* χ^2 Пирсона, за исключением группы с нулевой частотой признака (индивидуальные предприниматели).

В группу безработных включены пациенты как с официальным статусом безработного (состоящие на учете в службе занятости), так и лица, не имеющие постоянного трудоустройства. В большинстве это жители сельских населенных пунктов.

При данном распределении пациентов по социальным группам статистически значимое различие между группами исследования обнаруживается. Тем не менее, при исключении т. н. социально незащищенных категорий (безработные, инвалиды) значимых различий между группами исследования нет: $p = 0,209, \chi^2$. При сравнении групп селективно по количеству пациентов социально неблагополучных категорий, выявляется значимое различие только по числу пациентов, не имеющих постоянной работы: $p = 0,002 (\chi^2)$ против $p = 0,081$ по числу пациентов, имеющих инвалидность. Таким образом, различие между группами исследования по признаку принадлежности пациентов к социальному классу обусловлено в 1,5 раза большей долей безработных в группе больных с приобретенной ФХ-резистентностью относительно второй группы – 56,5 и 36,5 % соответственно. В этой ситуации представляется закономерным, что имеются значимые различия между исследуемыми группами по показателю среднего дохода на человека в семье пациента (таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов по уровню дохода

Среднемесячный доход на человека в семье, рублей	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
< 10000	абс.	94	199	< 0,0001	293
	%	81,7	57,2		63,3
10000–30000	абс.	21	146		167
	%	18,3	42,0		36,1
> 30000	абс.	0	3		3
	%	0	0,9		0,6
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100

* U-тест Манна-Уитни.

Пациенты с низким материальным достатком преобладали в обеих группах исследования, но доля таких больных в первой группе выше в 1,4 раза.

Образовательный уровень пациентов представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение пациентов по уровню образования

Уровень образования пациента	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего	
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)			
Неполное среднее	абс.	33	49	< 0,0001	82	
	%	28,7	14,1		17,7	
Среднее	абс.	79	262		341	
	%	68,7	75,3		73,7	
Незаконченное высшее	абс.	2	10		12	
	%	1,7	2,9		2,6	
Высшее	абс.	1	27		28	
	%	0,9	7,8		6,0	
Итого	абс.	115	348		—	463
	%	100	100		—	100

* U-тест Манна-Уитни.

По пропорции пациентов, имеющих среднее образование, значимых различий между группами исследования не обнаруживается, $p = 0,164$ (χ^2); они обусловлены в 2,0 раза большей долей пациентов, не имеющих среднего образования в первой группе, чем во второй: 28,7 и 14, %, $p = 0,014$, (χ^2). Соответственно доля пациентов с высшим и незаконченным высшим образованием в первой группе была в 4,1 раза меньше, чем во второй – 2,6 и 10,7 %, $p = 0,007$, ТТФ).

Семейный статус пациентов отражен в таблице 13, из которой следует, что среди пациентов обеих групп в значительной степени преобладали лица, имеющие семью. Тем не менее, среди пациентов первой группы, пациенты, не имеющие семьи, встречались в 1,6 раза чаще.

Таблица 13 – Семейный статус пациентов, включенных в когорту

Семейный статус пациента	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Имеет семью	абс.	91	304	0,045	395
	%	79,1	87,4		85,3
Нет семьи	абс.	24	44		68
	%	20,9	12,6		14,7
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
* χ^2 Пирсона.					

Пребывание в местах лишения свободы отмечено в анамнезе у 15,8 % пациентов по выборке в целом. При этом доля пациентов, находившихся в пенитенциарных учреждениях, в группе с приобретенной ФХ-устойчивостью МБТ в 2,2 раза выше, чем в группе с сохранившейся чувствительностью МБТ к ФХ (таблица 14).

Таблица 14 – Пребывание в МЛС в анамнезе у пациентов, включенных в исследование

Нахождение в МЛС в анамнезе	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2(ФХ-S)		
Не был в МЛС	абс.	84	306	0,0003	390
	%	73,0	87,9		84,2
Находился в МЛС	абс.	31	42		73
	%	27,0	12,1		15,8
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
* χ^2 Пирсона.					

Клинико-микробиологические характеристики. У всех пациентов, включенных в выборку, был поставлен диагноз туберкулеза органов дыхания, клинические формы которого представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Распределение пациентов в соответствии с клиническими формами ТОД

Клиническая форма ТОД	Количество пациентов	Группы исследования		p	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Очаговый туберкулез легких	абс.	0	3	< 0,0001* < 0,0001**	3
	%	0	0,9		0,6
Инфильтративный туберкулез легких	абс.	60	260		320
	%	52,2	74,7		69,1
Диссеминированный туберкулез легких	абс.	33	56		89
	%	28,7	16,1		19,2
Казеозная пневмония	абс.	7	14		21
	%	6,1	4,0		4,5
Туберкулема(ы) легких	абс.	0	1		1
	%	0	0,3		0,2
Фиброзно- кавернозный туберкулез легких	абс.	15	11		26
	%	13,0	3,2		5,6
Туберкулезный плеврит	абс.	0	2		2
	%	0	0,6		0,4
Туберкулез бронхов	абс.	0	1		1
	%	0	0,3		0,2
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100

* χ^2 Отношения правдоподобия.
** χ^2 Пирсона; из расчета исключены нулевые частоты, т.е. сравнение групп проведено по распределению частот инфильтративного, диссеминированного, фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, казеозной пневмонии.

Таким образом, по соотношению клинических форм ТБ имеется существенное различие между группами. Инфильтративный туберкулез легких представлен в обеих группах с наибольшей частотой по отношению к другим формам, но в группе пациентов с сохранившейся ФХ-чувствительностью МБТ доля его в 1,4 раза больше, чем в группе больных с приобретенной ФХ-резистентностью. С другой стороны, доля фиброзно-кавернозного туберкулеза легких была в 4,1 раза, диссеминированного туберкулеза легких в 1,8 раза выше в первой группе, чем во второй. Очаговый туберкулез легких, туберкулезный плеврит, туберкулема легких, туберкулез бронхов имели место в единичных случаях среди пациентов второй группы, и в дальнейшем эти данные в анализ не включались.

В качестве признаков, характеризующих тяжесть туберкулезного процесса, рассматривались: распространенность и характер специфических поражений, индекс массы тела, интенсивность бактериовыделения, наличие сопутствующих заболеваний.

Распространенность туберкулезного процесса оценивалась на основании данных рентгенологического исследования органов грудной клетки, проведенного всем больным, по следующей градации:

- 1) одностороннее поражение менее 2 сегментов;
- 2) одностороннее поражение более 2 сегментов;
- 3) двустороннее поражение.

Первую из них относили к ограниченному поражению, вторую и третью – к распространенному; во всех случаях двустороннего поражения, специфический процесс занимал 3 и более сегмента. Распределение больных по данному признаку представлено в таблице 16.

Таблица 16 – Распространенность специфического процесса у пациентов, включенных в исследование

Распространённость ТБ процесса	Количество пациентов	Группы исследования		P*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
1–2 сегмента	абс.	23	154	<0,0001	177
	%	20,0	44,2		38,2
> 2 сегментов	абс.	32	66		98
	%	27,8	19,0		21,2
Двустороннее поражение	абс.	60	128		188
	%	52,2	36,8		40,6
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
* χ^2 Пирсона.					

У пациентов первой группы распространенные формы туберкулеза легких имели место в 80 % случаев, тогда как среди пациентов второй группы – в 55,8 %. Соответственно, ограниченные формы туберкулезного процесса у пациентов первой группы наблюдались в 2,2 раза реже по сравнению с пациентами второй группы.

Характер (степень выраженности) специфических изменений определялся на основании данных рентгенологической картины, отраженной в формулировке диагноза. Использовали следующие градации:

- 1) только инфильтративные изменения (без деструкции, определяемой рентгенологическим методом);
- 2) наличие инфильтративно-деструктивных изменений без отсеков в другие участки легкого (их);
- 3) наличие инфильтративно-деструктивных изменений в сочетании с обсеменением, диссеминированный туберкулез легких с признаками распада.

Распределение больных в группах исследования по данному признаку показано в таблице 17.

Таблица 17 – Характер специфических поражений у пациентов, включенных в исследование

Характер специфических поражений	Количество пациентов	Группы исследования		P*	Всего
		1 (ФХ-R)	2(ФХ-S)		
Инфильтративные	абс.	3	42	< 0,0001	45
	%	2,6	12,1		9,7
Инфильтративно-деструктивные	абс.	29	165		194
	%	25,2	47,4		41,9
Инфильтративно-деструктивные в сочетании с обсеменением	абс.	83	141		224
	%	72,2	40,5		48,4
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
* χ^2 Пирсона.					

Деструктивные процессы преобладали в обеих группах исследования – 97,4 % и 87,9 % соответственно для первой и второй, но распад в сочетании с обсеменением у пациентов первой группы наблюдался в 1,8 раз чаще, чем у пациентов второй группы. У всех пациентов с диссеминированным туберкулезом легких к моменту лечения по поводу МЛУ-туберкулеза имелись рентгенологические признаки распада. Таким образом, отмечается значимое различие между группами по степени выраженности специфических поражений.

Распределение пациентов по показателю индекса массы тела представлено в таблице 18. Наличие дефицита массы тела пациента определяли по величине ИМТ на основании критериев ВОЗ [68].

Таблица 18 – Оценка массы тела пациентов, включенных в выборку

Категория		Группы исследования		p*	Всего	
		1 (ФХ-R) n = 115	2 (ФХ-S) n = 348			
ИМТ	средний	20,74 (SD 3,41)	21,57(SD 3,39)	0,003	21,36 (SD 3,41)	
	min-max	14,87-33,02	15,20-37,72		14,87-37,72	
Масса тела, ИМТ		Группы исследования		p**	Всего	
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)			
Выраженный дефицит МТ, ИМТ 16 и менее	абс.	4	4	0,0397	8	
	%	3,5	1,1		1,7	
Дефицит МТ, ИМТ16-18,5	абс.	27	51		78	
	%	23,5	14,7		16,8	
Нормальная МТ, ИМТ 18,5-25	абс.	73	258		331	
	%	63,5	74,1		71,5	
Избыточная МТ, ИМТ > 25	абс.	11	35		46	
	%	9,6	10,1		9,9	
Итого	абс.	115	348		—	463
	%	100	100			100
* U-тест Манна-Уитни (тест Шапиро-Уилка: для группы 1 – W = 0,913, p < 0, 0001, для группы 2 – W = 0,901, p < 0, 0001).						
** ТТФ для 2хк.						

Таким образом, имеются значимые различия между группами исследования как по показателю среднего ИМТ, так и по наличию дефицита массы тела у пациента: доля больных с дефицитом массы тела (ИМТ < 18,5) составила 27,0 % и 15,8 % в первой и второй группах соответственно, p = 0,012 (ТТФ). Изолированно по числу пациентов, имеющих выраженный дефицит массы тела и избыточную массу тела, значимых различий между группами не выявлено: p = 0,11 и p = 1,00 соответственно (ТТФ).

Сопутствующие заболевания имелись у 240 из 463 (51,8 %) пациентов в целом по выборке; в группе с приобретенной ФХ-резистентностью – у 83/115

(71,3 %), в группе с сохранившейся чувствительностью МБТ к ФХ – у 158/348 (45,4 %), ($p < 0,0001$, χ^2). В анализ включены те виды сопутствующей патологии, которые, по нашему мнению, могли являться факторами риска формирования ФХ-резистентности МБТ в ходе лечения больных, вследствие:

- изменений фармакокинетики ПТП – нарушения функции печени и почек;
- утяжеления течения туберкулезного процесса, большей вероятности развития побочных эффектов противотуберкулезной химиотерапии – сочетанная ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, ХОБЛ, заболевания желудочно-кишечного тракта;
- отсутствия или недостаточной приверженности пациентов лечению (алкогольная и/или наркотическая зависимость, психические заболевания).

Наличие сопутствующего заболевания регистрировали на основании заключения консультации врача-специалиста соответствующего профиля; нарушения функции печени и почек – дополнительно на основании данных лабораторных исследований. В числе заболеваний ЖКТ имели место хронические вирусные гепатиты В, С, В+С, токсические гепатиты, в т. ч. медикаментозного и алкогольного генеза, хронические гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические холециститы и холецистопанкреатиты. Степень нарушения функции почек варьировала от лабораторных признаков нефропатии (стойкая протеинурия, альбуминурия) до хронической почечной недостаточности I и II стадии. Течение ХОБЛ у 26 из 28 пациентов с этим диагнозом было легким и средней тяжести у 2 пациентов – тяжелым, у одного из которых наблюдались осложнения в виде хронического декомпенсированного легочного сердца.

Таблица 19 – Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование

Сопутствующая патология	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
СЗ не выявлено	абс.	33	190	< 0,0001	223
	%	28,7	54,6		48,2
ВИЧ-коинфекция	абс.	9	10	0,040	19
	%	7,8	2,9		4,1
Алкоголизм или/и наркомания	абс.	50	63	< 0,0001	113
	%	43,5	18,1		24,4
Патология ЖКТ	абс.	29	68	0,244	97
	%	25,2	19,5		21,0
Нарушения функции почек	абс.	7	7	0,058	14
	%	6,1	2,0		3,0
Сахарный диабет	абс.	12	30	0,689	42
	%	10,4	8,6		9,1
Психические заболевания	абс.	7	12	0,334	19
	%	6,1	3,5		4,1
ХОБЛ	абс.	10	18	0,251	28
	%	8,7	5,2		6,1
Другая**	абс.	11	41	0,630	52
	%	9,6	11,8		11,2
Итого	абс.	115	348	—	463
	Итоговый процент более 100, т.к. учитывалось наличие нескольких сопутствующих патологий у пациента				

* χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

** В данную группу включены сопутствующие заболевания, не включенные в другие 7 групп. Из них с большей частотой наблюдались в группах 1 и 2 соответственно: гипертоническая болезнь (7/115 (6,1 %) и 13/348 (3,7 %), $p = 0,418$, хронические заболевания ЛОР-органов (1/115 (0,9 %) и 10/348 (2,9 %), узловой зоб (1/115 (0,9 %) и 3/348 (0,9 %), анемии (1/115 (0,9 %) и 3/348 (0,9 %), заболевания глаз (0/115 и 4/348(1,1 %)). В единичных случаях имели место лимфогранулематоз (1/115(0,9 %) и (1/348 (0,3 %), саркоидоз (0/115 и 1/348 (0,3 %), аллергический дерматит (0/115 и 1/348 (0,3 %), сифилис (0/115 и 1/348 (0,3 %).

Распределение больных в группах исследования в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний показано в таблице 19. Из таблицы следует, что различия между группами обусловлены большей долей ВИЧ-коинфекции (в 2,7 раза), алкогольной и наркотической зависимости (в 2,4 раза) среди пациентов первой группы.

У 38/115 (33,0 %) пациентов первой группы и у 67/348 (19,3 %) пациентов второй группы имелось более одного сопутствующего заболевания ($p = 0,003$, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса). Тем не менее, в целом значимых различий между группами относительно коморбидности не отмечается (таблицы 20 и 21).

Таблица 20 – Распределение пациентов по количеству сопутствующих заболеваний

Количество сопутствующих заболеваний (СЗ) у пациента	Количество пациентов	Группы исследования		P*	Всего	
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)			
СЗ не выявлено	абс.	33	190	< 0,0001	223	
	%	28,7	54,6		48,2	
Одно СЗ	абс.	44	91	0,557	135	
	%	38,3	26,1		29,2	
Два СЗ	абс.	27	47		74	
	%	23,5	13,5		16,0	
Три СЗ	абс.	7	17		24	
	%	6,1	4,9		5,2	
Четыре СЗ	абс.	4	3		7	
	%	3,5	0,9		1,5	
Итого	абс.	115	348		—	463
	%	100	100		—	100

* U-тест Манна-Уитни.

Таблица 21 – Наиболее частые сочетания сопутствующей патологии у пациентов выборки

Сочетанная патология	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R) n = 115	2 (ФХ-S) n = 348		
Алкогольная/наркозависимость+патология ЖКТ	абс.	8	14	0,210	22
	%	7,0	4,0		4,8
Сахарный диабет+ гипертоническая болезнь	абс.	3	4	0,373	7
	%	2,6	1,1		1,5
ВИЧ-инфекция+ патология ЖКТ	абс.	1	5	1,000	6
	%	0,9	1,4		1,3
Алкогольная/наркозависимость+гипертоническая болезнь	абс.	2	4	0,641	6
	%	1,7	1,1		1,3
ВИЧ-инфекция+ алкогольная/наркозависимость+патология ЖКТ	абс.	3	2	0,201	5
	%	2,6	0,6		1,1
* ТТФ.					

Другие сочетания встречались с частотой менее 1 % в целом по выборке (менее 5/463).

Массивность бактериовыделения оценивали по результатам первого исследования мазка мокроты методом прямой микроскопии и по результатам культурального исследования на МБТ на плотных питательных средах, и рассматривали как признак, характеризующий численность популяции возбудителя в организме пациента. Распределение пациентов в группах исследования в зависимости от результатов микроскопического исследования представлено в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты микроскопии мазка мокроты у пациентов выборки

Результат микроскопии мазка мокроты	Кол-во пациентов	Группы исследования		p*	Всего	
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)			
Положительный	абс.	84	166	< 0,0001	250	
	%	73,0	47,7		54,0	
Отрицательный	абс.	31	182		213	
	%	27,0	52,3		46,0	
Итого	абс.	115	348		—	463
	%	100	100			100
* χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.						

Доля микроскопически положительных случаев ТОД в группе пациентов с приобретенной ФХ-резистентностью МБТ была в 1,5 больше, чем во второй группе. Градации массивности бактериовыделения, определяемого культуральным методом и распределение пациентов по этому признаку показано в таблице 23.

Таблица 23 – Бактериовыделение по результатам культурального исследования у пациентов, включенных в исследование

Бактериовыделение	Количество пациентов	Группы исследования		P*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Скудное – < 20 КОЕ	абс.	14	113	< 0,0001	127
	%	12,2	32,5		27,4
Умеренное – 20–100 КОЕ	абс.	27	130		157
	%	23,5	37,4		33,9
Обильное – > 100 КОЕ	абс.	74	104		178
	%	64,3	29,9		38,4
МБТ выделены на жидких питательных средах	абс.	0	1	—	1
	%	0	0,3		0,2
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
*U-тест Манна-Уитни					

Соответственно, и обильное бактериовыделение регистрировалось чаще в 2,2 раза у пациентов первой группы, т. е. для пациентов с приобретенной ФХ-резистентностью характерно наличие более массивной популяции МБТ в очагах поражения, чем для пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ к ФХ.

Таким образом, в соответствии с рассматриваемыми критериями пациентов группы с приобретенной ФХ-резистентностью МБТ характеризует более тяжелое течение туберкулезного процесса по сравнению с пациентами группы с сохранившейся чувствительностью МБТ к ФХ.

Первоначальная лекарственная устойчивость МБТ. Профили лекарственной устойчивости МБТ, выделенных от пациентов когорты в целом, представлены в таблице 24. При этом учитывались результаты тестирования первых изолятов МБТ с обнаруженной МЛУ, на основании которых пациентов включали в изучаемую когорту.

Таблица 24 – Первоначальная лекарственная устойчивость МБТ, выделенных от пациентов выборки

Профили первоначальной ЛУ МБТ	n, абс.	%
HRS	284	61,3
HRE	1	0,2
HRSE	22	4,8
HRSKm	82	17,7
HRSKmCm	2	0,4
HRSKmPas	12	2,6
HRSKmCmPas	13	2,8
HRSPas	13	2,8
HRSEto	1	0,2
HRSPasCm	3	0,6
HRSPasEto	1	0,2
HRSPasCs	1	0,2
HRSEK _m	19	4,1
HRSEPas	2	0,4
HRSEK _m Pas	2	0,4

Профили первоначальной ЛУ МБТ	n, абс.	%
HRSEKmCmPas	3	0,6
HRSEPasEto	2	0,4
Итого	463	100

МЛУ МБТ как устойчивость только к изониазиду и рифампицину среди пациентов когорты не отмечена. У 307/463 (66,3 %) пациентов имела место резистентность только к ПТП 1-го ряда, наиболее частой была устойчивость к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к стрептомицину – 284/463 (61,3 %). Устойчивость к этамбутолу, обнаружена всего у 51 из 463 (11,0 %) больных, у одного из которых (0,2 %) – изолированно с устойчивостью к H и R, соответственно у 50/463 (10,8 %) пациентов имела место устойчивость ко всем ПТП 1го ряда. Данные по устойчивости МБТ к пиразинамиду отсутствуют, поскольку этот тест не выполнялся.

Первоначальная устойчивость к ПТП первого и второго ряда наблюдалась в 33,7 % случаев. Из препаратов второго ряда преобладала устойчивость к канамицину – 133/463 (28,7 %) и ПАСКу – 52/463 (11,2 %) в сочетании с устойчивостью к другим резервным ПТП. Устойчивость к капреомицину имела место у 21/463 (4,5 %) пациентов, у 18 из них (3,9 %) – перекрестно с устойчивостью к канамицину. Устойчивость к этионамиду (протионамиду) и циклосерину зарегистрирована в единичных случаях – 4/463 (0,9 %) и 1/463 (0,2 %) соответственно.

В группах исследования устойчивость только к ПТП 1-го ряда зарегистрирована у 61/115 (53,0 %) пациентов в первой и у 246/348 (70,7 %) – во второй группе, соответственно устойчивость к каким либо препаратам 2 ряда была у 54/115 (47,0 %) и 102/348 (29,3 %) человек, $p = 0,0008$, χ^2 . Т. е. доля изолятов с устойчивостью к резервным препаратам среди пациентов первой группы в 1,6 раза больше, чем среди пациентов группы с сохраненной ФХ-чувствительностью МБТ.

Сравнение групп исследования по наличию устойчивости МБТ к отдельным группам резервных ПТП в соответствии с классификацией ВОЗ [182] дано в таблице 25.

Таблица 25 – Устойчивость МБТ, выделенных от пациентов когорты, к различным группам ПТП

Первоначальная ЛУ МБТ к:	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
ПТП 1-го ряда	абс.	61	246	0,0008	307
	%	53,0	70,7		66,3
ПТП 1-го ряда + инъекционным аминогликозидам/Сm (ИАГ/Сm)	абс.	37	66	0,0048	103
	%	32,2	19,0		22,2
ПТП 1-го ряда + бактериостатические препараты для орального применения (ОБ)	абс.	6	14	0,778	20
	%	5,2	4,0		4,3
ПТП 1-го ряда + ИАГ + ОБ	абс.	11	22	0,336	33
	%	9,6	6,3		7,1
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100

* χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Очевидно, что значимое различие между группами исследования в целом по данному признаку, обусловлены различием по резистентности к инъекционным аминогликозидам (ИАГ)/Сm в сочетании с устойчивостью ПТП 1-го ряда, наблюдавшейся у изолятов МБТ от пациентов первой группы в 1,7 раза чаще, чем у пациентов второй группы. По сочетанию резистентности МБТ к основным ПТП и устойчивостью к ИАГ/Сm и бактериостатикам для орального применения (ОБ) одновременно, значимых различий между группами не выявлено. Тем не менее, по наличию любой устойчивости МБТ к ИАГ/Сm (изолированно с ПТП 1-го ряда

+ в сочетании с ОБ) значимые различия обнаруживаются, что отражено в таблице 26.

Таблица 26 – Сравнение групп исследования по признаку наличия устойчивости МБТ к инъекционным аминогликозидам/См

Первоначальная ЛУ МБТ к ИАГ/См	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Чувствительность к инъекционным АГ/См сохранена	абс.	67	260	0,0012	327
	%	58,3	74,7		70,6
Устойчивы к инъекционным АГ/См	абс.	48	88		136
	%	41,7	25,3		29,4
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
* χ^2 Пирсона.					

Эти данные свидетельствуют о том, что первоначальная устойчивость МБТ к ИАГ/См может рассматриваться в дальнейшем как фактор риска приобретенной фторхинолон-резистентности МБТ.

Данные по количеству противотуберкулезных препаратов, к которым имела устойчивость среди изолятов МБТ, выделенных от пациентов перед началом лечения МЛУ-ТБ, показаны в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнение групп исследования по числу ПТП, к которым зарегистрирована устойчивость МБТ

Первоначальная ЛУ МБТ к	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
3 ПТП	абс.	56	228	0,001	284
	%	48,7	65,5		61,3
4 ПТП	абс.	38	81		119
	%	33,0	23,3		25,7

Первоначальная ЛЮ МБТ к	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
5 ПТП	абс.	13	27	—	40
	%	11,3	7,8		8,6
6 ПТП	абс.	6	11		17
	%	5,2	3,2		3,7
7 ПТП	абс.	2	1		3
	%	1,7	0,3		0,6
Итого	абс.	115	348		463
	%	100	100		100

* U-тест Манна-Уитни.

Среди штаммов МБТ, выделенных от пациентов первой группы преобладали изоляты с устойчивостью к четырем и более ПТП – 51,2 % (59/115) против 34,5 % (120/348) во второй группе ($p = 0,001, \chi^2$), что и обусловило различие групп по этому признаку в целом. По устойчивости селективно к 5, 6 и 7 ПТП значимых различий между группами нет ($p = 0,253$; $0,389$; $0,154$ соответственно, ТТФ).

История предшествующего лечения ТБ. У 20 из 463 (4,3 %) пациентов начало этиотропной терапии МЛЮ-ТБ совпало по времени с моментом выявления заболевания. У остальных 443 (95,7 %) начало лечения МЛЮ-ТБ было отсрочено от диагностики туберкулеза, из-за более позднего выявления МЛЮ МБТ вследствие более позднего проведения бактериологического обследования, его нерегулярности в процессе лечения, имеющих ограничений применявшихся лабораторных методов в виде недостаточной чувствительности, длительности культурального тестирования с использованием плотных питательных сред, а также из-за более позднего принятия решения о назначении соответствующего режима терапии МЛЮ-ТБ. Режимы противотуберкулезной химиотерапии, применявшиеся у пациентов выборки до начала лечения МЛЮ-ТБ представлены на рисунке 4.

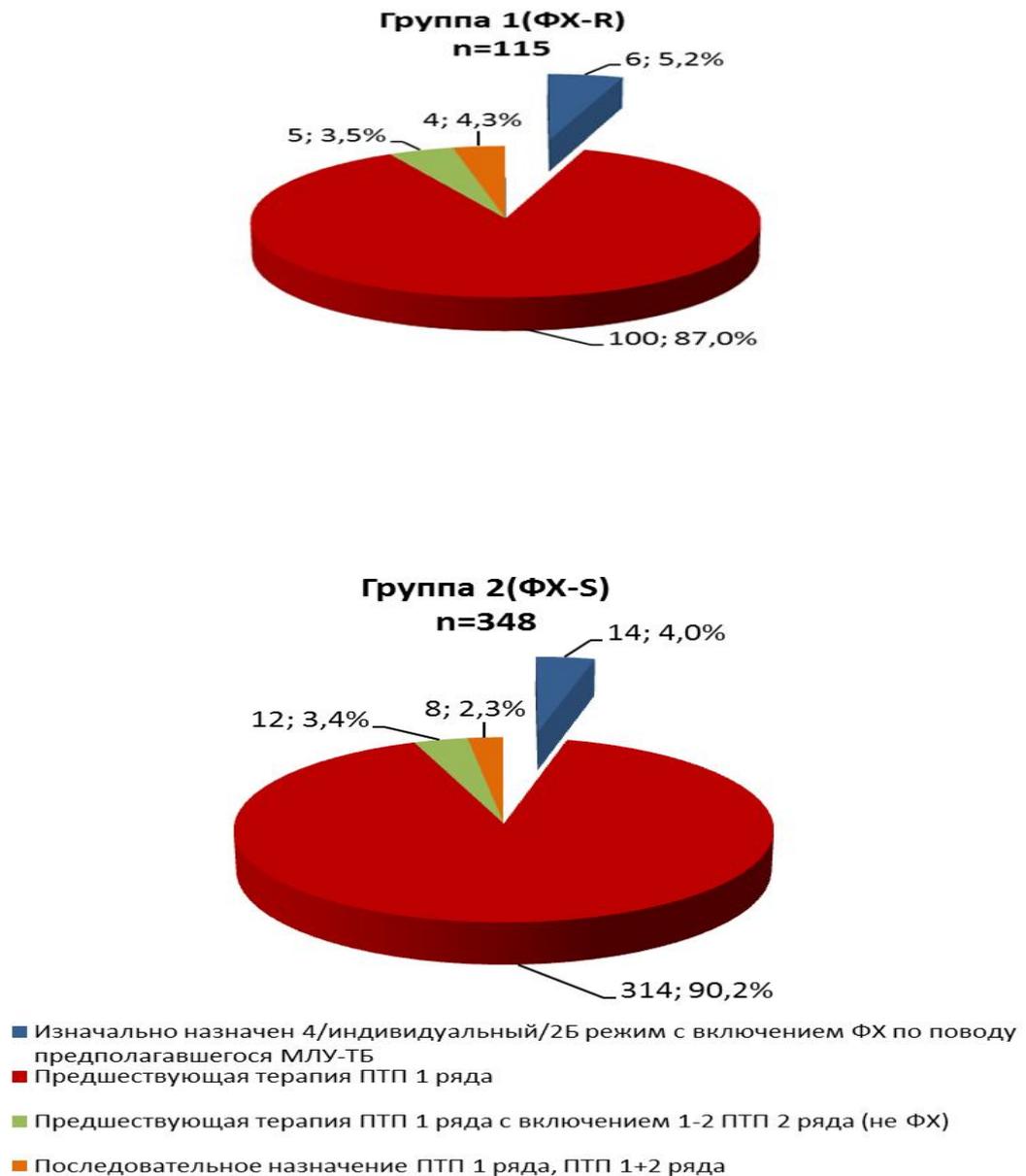


Рисунок 4 – Режимы противотуберкулезной химиотерапии, применявшиеся у пациентов выборки до установления диагноза МЛУ-ТБ

Таким образом, пациенты обеих групп не имели существенных различий в режимах противотуберкулезной терапии до диагностики МЛУ ($p = 0,802$, χ^2 отношения правдоподобия), в отличие от сроков лечения, которые показаны в таблице 28.

Таблица 28 – Длительность лечения пациентов до установления диагноза МЛУ-ТБ

Длительность лечения до диагностики МЛУ-ТБ, мес	Количество пациентов	Группы исследования		p*	Всего	
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)			
Лечение МЛУ-ТБ назначено изначально или до 1 мес.	абс.	10	27	0,013	37	
	%	8,7	7,8		8,0	
Лечение ПТП1 р > 1 до 3 мес.	абс.	24	123		147	
	%	20,9	35,3		31,7	
> 3 до 6 мес.	абс.	35	88		123	
	%	30,4	25,3		26,6	
> 6 до 12 мес.	абс.	21	63		84	
	%	18,3	18,1		18,1	
> 12 до 24 мес.	абс.	16	44		60	
	%	13,9	12,6		13,0	
> 24 мес.	абс.	9	3		12	
	%	7,8	0,9		2,6	
Итого	абс.	115	348		—	463
	%	100	100		—	100
	n = 97**	n = 332**	p*	n = 429**		
Средняя длительность, мес.	7,1 (SD 6,0)	6,2 (SD 5,3)	0,108	6,41 (SD 5,4)		
Min-max	0,5–30	0,25–26	—	0,25–30,0		
Me (IQI)	5,0 (3,0–9,0)	4,0 (2,5–8,0)		4,5 (3,0–8,0)		
*U-тест Манна-Уитни (тест Шапиро-Уилка: для группы 1 –W = 0,801, p < 0, 0001, для группы 2 –W = 0,811, p < 0, 0001).						
** Количество пациентов с известными точными сроками предшествующего лечения (в мес.).						

У всех пациентов когорты, за исключением одного, диагностика МЛУ МБТ проводилась культуральным методом с использованием плотных питательных сред и занимала от 1,5 до 3,5 месяцев. В этих условиях объективно было бы считать ранним началом лечения МЛУ-ТБ в срок до 3 месяцев. Как видно из

таблицы 25, у большей части больных имели место более поздние сроки начала терапии МЛУ-ТБ (Ме (IQI)), а средние сроки в группах исследования значимо не различались. Тем не менее, при симметричном сравнении категорий пациентов, выделенных по данному признаку, выявляются различия в группах по числу пациентов с ранним (29,6 % в первой группе против 43,1 % во второй, $p = 0,01$, χ^2) и с очень поздним (> 24 мес.) началом лечения МЛУ-ТБ (7,8 % в первой группе против 0,9 % – во второй, $p = 0,003$, ТТФ). Именно эти различия определяют различия между группами в целом (U-тест Манна-Уитни, таблица 28). У 8,7 % пациентов первой группы и у 7,8 % второй группы ($p = 0,902$, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса) терапия ПТП резервного ряда была назначена на основании предположения о наличии МЛУ, бактериологическое подтверждение которой было получено позже.

Неспецифическая антибактериальная терапия с использованием ФХ в период, непосредственно предшествовавший диагностике туберкулеза, имела место у 16 (3,8 %) из 421 пациента с известными анамнестическими данными (таблица 29). Получали ципрофлоксацин (11 пациентов) и пефлоксацин (1 пациент) 12 из 16 пациентов в сроки до 1,5 месяца до установления диагноза ТБ в течение 5–14 дней в средней терапевтической дозе по поводу предполагавшейся внебольничной пневмонии (11 пациентов) и инфекции мочеполовой системы (1 пациент). Четверо пациентов получали неспецифическую антибактериальную терапию ципрофлоксацином (2 пациента) и левофлоксацином (2 пациента) в сроки от 4 месяцев до 1,5 года до диагностики ТБ по поводу заболеваний бронхолегочной системы курсами (от 1 до 4 курсов) продолжительностью до 14 дней, в том числе в комбинации с цефалоспоридами (3 курса).

Таблица 29 – Прием ФХ до диагностики туберкулеза у пациентов групп исследования

Неспецифическая антибактериальная терапия, включающая ФХ	Количество	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Имела место	абс.	2	14	0,378	16
	%	1,99	4,4		3,8
Нет указаний на прием ФХ	абс.	99	306		405
	%	98,01	95,6		96,2
Итого	абс.	101	320	—	421
	%	100	100		100
* ТТФ.					

Следует отметить, что при отсутствии значимых различий между группами по этому параметру, прием ФХ до диагностики ТБ среди пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ к ФХ наблюдался даже чаще, чем среди пациентов, выделявших в дальнейшем ФХ-резистентные МБТ (14/320 (4,4 %) и 2/101 (1,9 %) соответственно).

После подтверждения диагноза МЛУ-ТБ бактериологическим методом, каждому из пациентов, включенных в исследование, назначался один из перечисленных ниже режимов этиотропной химиотерапии.

1. Рекомендованные ВОЗ схемы противотуберкулезной химиотерапии: при ЛУ МБТ к HRS – назначение E, Z, Fq, Cm (A, Kn) + 2 или 3 препарата из группы ПТП с бактериостатическим действием для применения внутрь (Eto, Cs, Pas) не менее 6 раз в неделю [147]. При выявлении устойчивости МБТ к одному/двум вышеперечисленным ПТП, проводили замену на препарат, к которому чувствительность сохранена. Интенсивная фаза (с применением инъекционных ПТП) составляла не менее 6 месяцев, фаза продолжения – не менее 18 месяцев после конверсии мокроты. Конкретные сроки терапии определялись индивидуально для каждого пациента в зависимости от динамики процесса на

основании данных бактериологического и рентгенологического обследований, проводимых раз в 1–2 месяца.

2. Четвертый режим противотуберкулезной полихимиотерапии в соответствии с Приказом 109 МЗ РФ - не менее 5 ПТП, чувствительность МБТ к которым сохранена (ZEFqK(Cm,A)(Cs,PaS) не менее 6 месяцев в интенсивную фазу, и не менее 3ПТП, чувствительность к которым сохранена – не менее 12 месяцев в фазу продолжения. Коррекция схем и сроков терапии проводилась аналогичным (п.1) образом.

3. Индивидуальные режимы ПХТ – не соответствующие двум вышеперечисленным.

В этом контексте, схемы лечения МЛУ-ТБ, рекомендованные ВОЗ и регламентированные 109 приказом МЗ РФ правомерно считать стандартом терапии МЛУ-ТБ в настоящее время; режимы ПХТ, не соответствующие им, – не стандартными.

Интенсивная фаза ПХТ проводилась стационарно у 196/463 (42,2 %) пациентов, амбулаторно – у 31/463 (6,7 %), с использованием обеих этих форм организации ПХТ ТБ – у 236/463 (51,0 %). На стационарном этапе всем больным проводилась патогенетическая терапия. Хирургическое лечение было выполнено 110/463 (23,8 %) пациентам.

Режимы ПХТ, применявшиеся у пациентов выборки после диагностики МЛУ-ТБ показаны на рисунке 5.

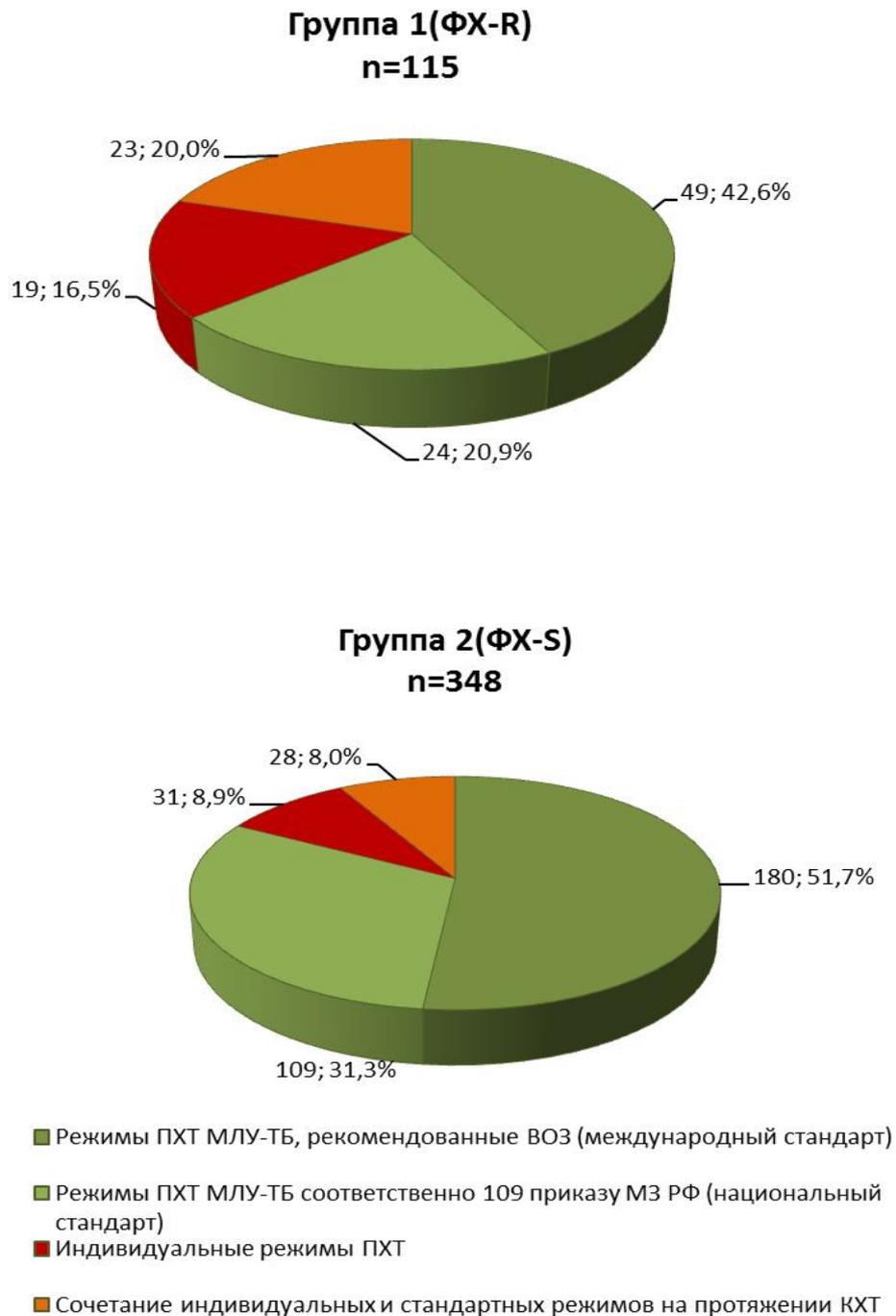


Рисунок 5 – Режимы ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов, включенных в исследование

По этому параметру обнаруживаются существенные различия между группами исследования ($p < 0,0001$, χ^2), что является дополнительным свидетельством того, что ФХ-резистентность является приобретенной, сформированной в процессе терапии МЛУ-ТБ, и не зависит от истории предшествующего лечения ТБ (см. рисунок 4). Таким образом, факторы связанные с терапией МЛУ-ТБ, а также те демографические, клиничко-

микробиологические, социальные параметры, по которым выявлены значимые различия в группах исследования, должны рассматриваться как факторы риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ. Вероятностная оценка их дана в главе 4.

2.3 Микобактериальные изоляты

На ретроспективном этапе популяционного микробиологического исследования на чувствительность к ФХ (офлоксацину) тестировали изоляты *M. tuberculosis*, выделенные от пациентов с впервые выявленным ТБ в период 2000–2002 гг. (из коллекции ННИИТ). Данные изоляты непосредственно после их выделения, идентификации и тестирования лекарственной чувствительности, собирали для хранения во внутрилабораторном банке бактериальных культур. Каждый изолят был паспортизирован с регистрацией идентификационного лабораторного номера, даты и места выделения, типа клинического материала, культуральных характеристик, данных лекарственной чувствительности. Регистрируемые персональные и демографические данные пациентов включали пол, возраст, район проживания, клинический диагноз, анамнестические сведения о длительности приема противотуберкулезных препаратов, о неспецифической антибактериальной терапии и о наличии контакта с больным туберкулезом. Хранение изолятов осуществляли при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в микропробирках с жидкой питательной средой Middelbrook 7H9 (Sigma-Aldrich Co.LLC., St.Louis, USA), в которую помещали выросшие на плотных питательных средах колонии *M. tuberculosis*.

На проспективном этапе исследования тестировали первые изоляты *M. tuberculosis*, выделенные от пациентов с впервые диагностированным ТБ, находившихся на лечении в клиниках ННИИТ и Новосибирского ОПТД в 2006-2010 гг. Дальнейшее распределение протестированных изолятов по группам исследования описано в разделе 2.1.

Характеристика клинического материала, из которого выделены *M. tuberculosis*, представлена на рисунке 6.

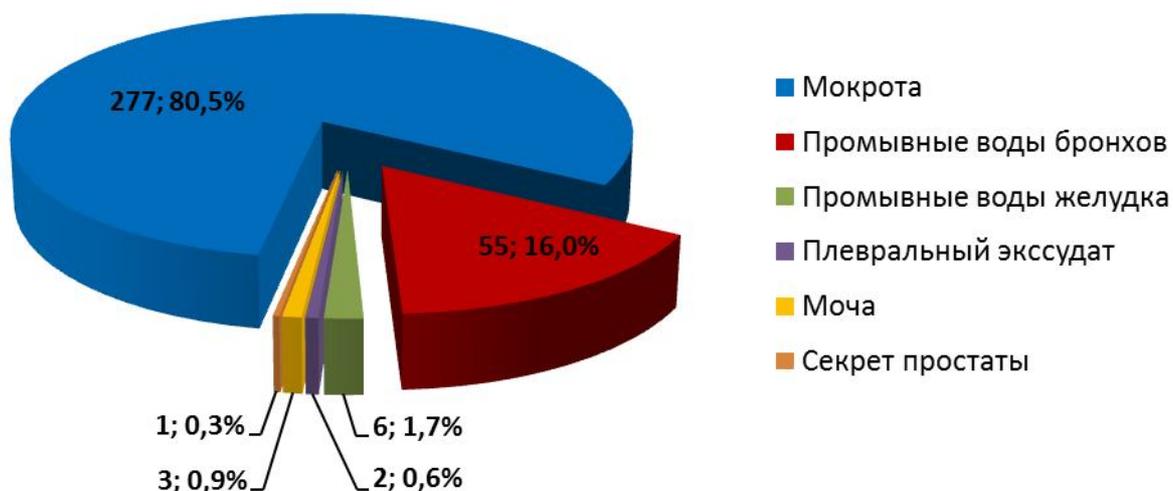


Рисунок 6 – Характеристика клинического материала, из которого выделены МБТ

M. tuberculosis от пациентов ретроспективного когортного исследования были выделены, идентифицированы и протестированы на лекарственную чувствительность к ПТП 1-го и 2-го ряда в бактериологических лабораториях Новосибирского ОПТД, его филиалов и лаборатории ННИИТ в 2003–2010 гг. Из 463 первых изолятов МБТ 461 (99,6 %) были выделены из мокроты, 2 (0,4 %) – из промывных вод бронхов.

2.4 Лабораторные методы

Выделение, идентификация, определение лекарственной чувствительности *M. Tuberculosis*. Для выделения *M. tuberculosis* проводили посев биологического материала на плотные питательные среды Левештейна-Йенсена, Финн-2 и жидкие питательные среды Middelbrook 7H9 с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 (Becton, Dickinson and Company, USA). Предпосевную обработку материала, процедуру инокуляции, инкубацию, детекцию роста и идентификацию микобактерий осуществляли в соответствии с Приложением 11 к Приказу МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 и инструкциями производителя.

Антибактериальные препараты. Чистые субстанции офлоксацина (Sigma-Aldrich Co.LLC., St. Louis, USA) использовали для определения МИК, чистые субстанции стрептомицина, изониазида, рифампицина, этамбутола, канамицина, капреомицина, офлоксацина, этионамида, циклосерина, ПАСК (Sigma-Aldrich Co.LLC., St.Louis, USA) использовали для определения чувствительности *M. tuberculosis* методом абсолютных концентраций.

Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к S, H, R, E проводили методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена в концентрациях 10,0; 1,0; 40,0; 2,0 мкг/мл соответственно с использованием стандартных методик. Для ПТП 2-го ряда использовали следующие концентрации: Kn, Cm, Eto, Cs – 30 мкг/мл, Ofx – 2 мкг/мл, Pas – 1 мкг/мл. Определение лекарственной чувствительности культур МБТ, выделенных на жидких питательных средах в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 осуществляли соответственно протоколу, разработанному для данной системы. Использовали концентрации стрептомицина 1,0 мкг/мл, изониазида 0,1 мкг/мл, рифампицина 1,0 мкг/мл, этамбутола 5,0 мкг/мл.

Определение МИК офлоксацина. Препарат. Для приготовления стокового раствора (100x) офлоксацина 64 мг чистой субстанции препарата растворяли в 2,0 мл 0,1N NaOH, затем раствор разбавляли стерильной дистиллированной водой в соотношении 1 : 4 до получения концентрации офлоксацина 6400 мкг/мл. Аликвоты стокового раствора в объеме 1 мл хранили при температуре -70°C не более 6 месяцев до использования.

Подготовка инокулюма. Коллекционные культуры перед выполнением теста размораживали и субкультивировали на среде Левенштейна-Йенсена в течение 4–5 недель или на среде Middelbrook 7H9 в течение 10–14 дней до достижения стационарной фазы роста. Колонии *M. tuberculosis*, выделенные на плотных питательных средах, переносили в пробирку со стерильным 0,9 % раствором NaCl и встряхивали на шейкере Vortex в течение 2–3 минут. Полученную суспензию отстаивали 10 минут для осаждения крупных конгломератов микобактериальных клеток, затем надосадочную жидкость

переносили в пустую пробирку. Мутность суспензии выравняли до соответствия стандарту мутности по МакФарланду № 0,5. Инокулом из бульонных культур стандартизовали аналогичным способом.

Метод разведений. Основу жидкой питательной среды Middlbrook 7H9 готовили в соответствии с инструкциями производителя. Состав среды для непосредственного использования был модифицирован путем замены обогащающей добавки Middlbrook OADC Growth Supplement на лошадиную сыворотку или сыворотку крупного рогатого скота с целью стимуляции роста *M. tuberculosis* и с целью удешевления методики. Вышеуказанные препараты добавляли в соотношении 1 : 10 непосредственно перед постановкой теста. Стоковый раствор офлоксацина разбавляли и добавляли в готовую среду так, чтобы его концентрация составила 64 мкг/мл. Далее готовили ряды последовательных двукратных разведений. Итоговые концентрации офлоксацина составили от 0,03 мкг/мл до 64 мкг/мл. Пробирки со средой, содержащей препарат, и контрольную пробирку со средой без препарата засеивали подготовленной суспензией микобактериальных клеток в соотношении 0,1 мл суспензии / 1,9 мл питательной среды, т. о., конечная засеваемая доза составила $\sim 1,5 \times 10^7$ микробных клеток на миллилитр. Инкубацию проводили при температуре 37 °С в течение 14 дней. Наличие роста микобактерий определяли по хлопьевидному помутнению среды при визуальной оценке. За минимальную ингибирующую концентрацию офлоксацина принимали наименьшую концентрацию препарата в пробирке с отсутствием роста микобактерий.

У изолятов МБТ с выявленной фенотипической устойчивостью к офлоксацину (МИК ≥ 4 мкг/мл) определяли мутации в *gyrA*-гене, ассоциированные с резистентностью к фторхинолонам.

Определение мутаций. Определение мутаций, ассоциированных с резистентностью к фторхинолонам, проводили методом гибридизации с флуоресцентным изображением на биологическом микрочипе с использованием набора реагентов «ТБ-БИОЧИП-2» (Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, РФ). Метод имеет государственную

регистрацию в Федеральной службе РФ по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (№ ФС 0101 2006/3527-06 от 08.08.06). Тест-система позволяет определять 9 типов мутаций QRDR-области (quinolone resistance determining region) *gyrA*-гена *M. tuberculosis*, содержащей пять полиморфных кодонов – позиции 88, 90, 91, 94 и 95.

Экстракция ДНК. 5,0–10,0 мг биомассы колоний *M. tuberculosis*, выделенных на плотных питательных средах, суспензировали в стерильном 1,0 мл 0,9 % раствора NaCl в микропробирках объемом 1,5 мл. Пробирки центрифугировали при 13000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость удаляли, оставляя ~ 100 мкл (осадок+жидкая фракция) для последующей экстракции ДНК. Выделение ДНК проводили с использованием комплекта реагентов для выделения нуклеиновых кислот «ПРОБА-НК» (ДНК-технология, Москва, РФ) согласно прилагаемому протоколу.

ПЦР и гибридизация. Гибридизации на биочипах предшествовала двухстадийная мультиплексная ПЦР для получения преимущественно одноцепочечных флюоресцентно-меченных фрагментов с использованием праймеров, специфичных к участкам гена *gyrA* и IS6110. Подготовку реакционных смесей, амплификацию на обоих этапах ПЦР и процедуру гибридизации проводили в соответствии с протоколами к набору «ТБ-БИОЧИП-2». Учет результатов гибридизации осуществляли с помощью универсального аппаратно-программного комплекса для анализа биочипов (УАПК, Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, РФ) с соответствующим программным обеспечением ImaGeWarever. 2.38.29.5.2.

2.5 Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics ver. 20.0 и STATISTICA 64 ver. 10.0. При оценке данных о резистентности МБТ к офлоксацину использовали описательную статистику: количество наблюдений,

частота, доля (%), 95 % доверительный интервал. Мету связи между признаками оценивали путем расчета отношения шансов по методу Peto.

При анализе факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ использовали описательную статистику и вероятностную оценку.

Описательная статистика: частота, доля (%), 95 % доверительный интервал; для оценки центральных тенденций в группах рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение (SD), медиану и межквартильный интервал Me(IQI). При сравнении групп исследования: для категориальных переменных использовали хи-квадрат (χ^2) Пирсона (с поправкой Йейтса при наличии наблюдаемых частот ≤ 10). При наличии ожидаемых частот менее 5 использовали точный тест Фишера (ТТФ) для таблиц сопряженности 2×2 и $2 \times k$. Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна-Уитни. Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с использованием теста Шапиро-Уилка.

Вероятностную оценку факторов риска проводили с помощью однофакторного анализа путем расчета отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала, и многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии (адекватность модели оценивали с помощью критерия Хосмера-Лемешова).

Для оценки исходов лечения пациентов использовали описательную статистику (частота, доля (%)); анализ выживаемости в группах исследования пациентов проводили по методу Каплана-Мейера, для оценки различий выживаемости в группах использовали критерии Ментеля-Кокса и Гехана-Бреслоу-Вилкоксона. Оценку связи ФХ-резистентности МБТ и исходов лечения проводили путем расчета ОШ и 95 % доверительного интервала.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При множественных сравнениях для коррекции значения p использовали поправку Бонферрони.

Для оценки связи между пропорциями приобретенной ФХ-резистентности МБТ и МЛУ и прогнозирования доли ФХ-устойчивых в популяции *M.tuberculosis* в динамике использовали метод парной линейной регрессии.

Для создания модели шкалы прогнозирования вторичной ФХ-резистентности у пациентов с МЛУ-ТБ использовали метод категориальной регрессии.

ГЛАВА 3 ПЕРВИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ M. TUBERCULOSIS К ФТОРХИНОЛОНАМ

3.1 Оценка влияния использования фторхинолонов в клинике нетуберкулезных заболеваний на формирование резистентности M. tuberculosis

При решении данной задачи в качестве нулевой гипотезы было выдвинуто предположение о том, что нет связи между использованием ФХ при лечении инфекций нетуберкулезной этиологии и формированием резистентной к ним прослойки в популяции микобактерий туберкулеза.

Исследуя воздействие селективного пресса ФХ на данный процесс, необходимо учитывать региональные особенности потребления населением антимикробных препаратов, как одного из главных факторов развития популяционной резистентности. В НСО по данным ОГУ “Новосибоблфарм”, среднее ежегодное потребление ФХ в лечебно-профилактических учреждениях области в 2000–2010 гг. составило 160460 установленных суточных доз (DDD). Амбулаторное потребление ФХ в НСО не поддается количественной оценке ввиду его неконтролируемости и существующей практики безрецептурной продажи АБП в аптеках. По данным единичных фармакоэпидемиологических исследований, на долю фторхинолонов в структуре амбулаторного потребления АБП в НСО приходится 20 %. Традиционно объемы потребления АБП в амбулаторных условиях в 2 раза больше, чем в стационарах, а доля необоснованного их применения варьирует от 20 до 50 % [1; 2]. Вышеприведённые данные позволяют заключить, что НСО является регионом с широким использованием ФХ как в стационарах, так и в амбулаторной практике и свободным доступом населения к АБП.

В выборке МБТ, подвергнутой тестированию на ЛУ их к офлоксацину в ходе популяционного микробиологического исследования, распределения полученных значений МИК этого препарата среди изолятов 2000–2002 и

2006-2010 гг. и в группах соответственно профилю лекарственной чувствительности к ПТП 1-го ряда были такими, как это демонстрируют рисунки 7 и 8.

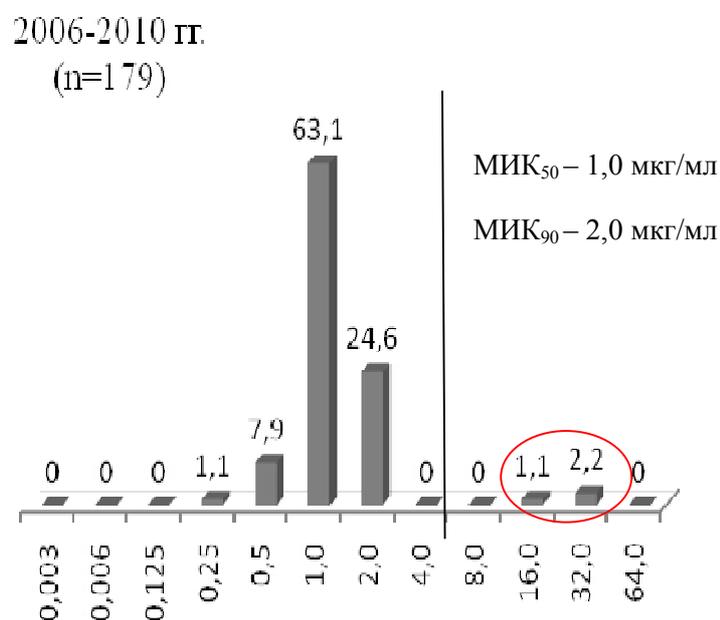
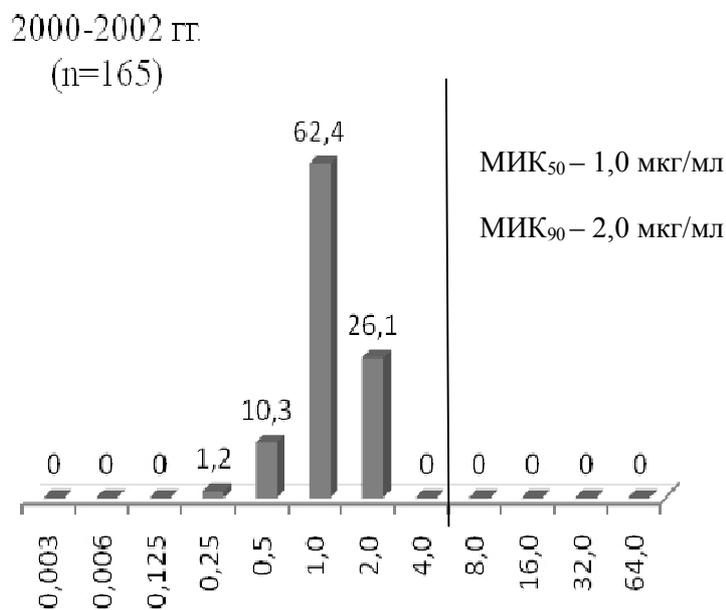


Рисунок 7 – Распределение МИК офлоксацина в отношении *M. tuberculosis*, выделенных в 2000–2002 и 2006–2010 гг., %



Рисунок 8 – Распределение МИК офлоксацина в зависимости от профиля резистентности *M. tuberculosis*, %

Из 344 протестированных изолятов МБТ устойчивость к офлоксацину (МИК > 4,0 мкг/мл) обнаружена у 6, один из которых был выделен в 2008 г., 3 – в 2009 г. и 2 – в 2010 г. Все изоляты с выявленной устойчивостью к офлоксацину принадлежали группе изолятов с МЛУ. Ни один из шести пациентов с обнаруженной ФХ-устойчивостью МБТ в период, непосредственно предшествовавший диагностике туберкулеза, фторхинолоны не принимал. Один из пациентов получил курс терапии левофлоксацином в комбинации с β -лактамами по поводу внебольничной пневмонии за восемь месяцев до выявления туберкулеза. У троих из шести пациентов в анамнезе имелся семейный контакт с больными ТОД, у двоих из которых было указание на контакт с МЛУ туберкулезом.

Значения МИК офлоксацина в отношении устойчивых изолятов составили 16,0 мкг/мл для двух и 32,0 мкг/мл для четырех из них. При этом значения МИК₅₀ и МИК₉₀ составили 1,0 мкг/мл и 2,0 мкг/мл соответственно и не отличались по периодам и группам исследования. Доли офлоксацин-резистентных изолятов в группах исследования представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Распределение МБТ, резистентных к офлоксацину

Группы исследования	Число изолятов в группе, N	Устойчивые к офлоксацину, n (%)	95 % ДИ*	Peto ОШ (95 % ДИ)
A (2000–2002 гг.)	165	0 (0,0)	0,0–2,3	—
B (2006–2010 гг.)	179	6 (3,4)	1,5–7,1	7,0 (1,4–35,3)
I (чувствительные)	141	0 (0,0)	0,0–2,6	—
II (МЛУ)	83	6 (7,2)	3,4–14,9	15,8 (2,9–84,5)**
III (моно- и полирезистентные без МЛУ)	120	0 (0,0)	0,0–3,1	—
* ДИ для доли офлоксацин-резистентных в каждой из групп исследования. ** Расчитано по отношению к группе чувствительных изолятов.				

Таким образом, резистентность к офлоксацину (фторхинолонам)

ассоциирована с МЛУ МБТ и выявлением таких изолятов в период 2006–2010 гг. Значимых различий между ФХ-резистентностью МБТ и другими изученными параметрами не выявлено.

У всех 6 изолятов *M. tuberculosis* с фенотипической устойчивостью к офлоксацину обнаружены мутации в QRDR-области гена *gyrA*. Каждый из этих изолятов, помимо обнаруженного естественно обусловленного Ser95Thr полиморфизма, не приводящего к устойчивости к фторхинолонам, имел мутации в 94 (у 5 изолятов) либо в 90 (у 1 изолята) кодонах, ассоциированные с фторхинолон-резистентностью. Результаты выявления мутаций *gyrA*-гена приведены в таблице 31.

Таблица 31 – Мутации в *gyrA*-гене у изолятов *M. tuberculosis* с фенотипической резистентностью к офлоксацину

Изолят	Профиль устойчивости к ПТП 1-го ряда	МИК офлоксацина, мкг/мл	Мутации в <i>gyrA</i> -гене
583–08	SHR	16,0	Asp94→Gly
2062–09	SHR	16,0	Asp94→Tyr
6973–09	HR	32,0	Asp94→Asn
119–09	SHR	32,0	Ala90→Val
6026–10	SHR	32,0	Asp94→Tyr
124–10	SHRE	32,0	Asp94→Gly

Обнаружение устойчивых к офлоксацину изолятов *M. tuberculosis* только среди выделенных в 2006–2010 гг., т. е. именно в тот период, когда эти препараты вошли в широкую фтизиатрическую практику, и только в группе множественно лекарственно устойчивых штаммов МБТ, и, учитывая многократно подтвержденный исследованиями [6; 71] факт наличия перекрестной устойчивости микроорганизмов внутри класса фторхинолонов, позволяет сделать следующее предположение. Появление и распространение ФХ-резистентных особей в популяции *M. tuberculosis*, циркулирующих на данной территории, происходит в результате применения этих препаратов в лечении МЛУ-ТБ.

Выявленные ассоциации позволяют принять нулевую гипотезу об отсутствии связи между использованием ФХ при заболеваниях немикобактериальной этиологии и формированием резистентной к ним прослойки в популяции МБТ.

Следует отметить, что подтверждение либо опровержение этого положения требует проведения дальнейших исследований. Это обусловлено, во-первых, важностью роли, которую играют ФХ в лечении МЛУ-ТБ на современном этапе. Во-вторых, примененный в данном исследовании методологический подход – выявление признака ФХ-резистентности в популяции возбудителя – основан на косвенном выявлении причинно-следственных связей. В данном исследовании не планировалось выявить непосредственную связь между приемом ФХ и наличием устойчивости к этим препаратам у *M. tuberculosis*, выделенных от пациентов, не получавших ранее противотуберкулезной терапии. У 6 пациентов выборки, в анамнезе которых имеются указания на прием ФХ по поводу предполагаемых острых респираторных заболеваний в период, непосредственно предшествовавший установлению диагноза ТБ, в дальнейшем были выделены ФХ-чувствительные МБТ. Однако имеется несколько исследований, посвященных рассматриваемой проблеме, в которых выявлен риск обнаружения ФХ-резистентных МБТ в результате предшествующей терапии, не относящейся к заболеванию туберкулезом, в одном из них – со статистической значимостью [93; 113; 114], и одно исследование, в котором риска не обнаружено [134].

В ряде других наблюдений устойчивые к ФХ *M. tuberculosis* обнаруживали с большими частотами среди с изолятов с МЛУ, чем среди чувствительных к ПТП 1-го ряда или с различными комбинациями устойчивости, но без МЛУ (но в этих исследованиях нет указаний на категорию пациента – с предшествовавшей противотуберкулезной терапией или нелеченный от ТБ) [117; 234]. Показана также связь между наличием резистентности к ФХ и историей предварительного лечения туберкулеза [187; 198]. Эти данные свидетельствуют в пользу гипотезы, что появление ФХ-резистентных, а также ШЛУ-форм МБТ в популяции впервые выявленных больных происходит, с большей вероятностью, в результате их заражения микобактериями с приобретенной в ходе предшествовавшей ПХТ ТБ

устойчивостью. Селекции ФХ-резистентности МБТ, по-видимому, способствуют длительные сроки лечения туберкулеза, в десятки раз превышающие режимы неспецифической антибактериальной терапии, что сопровождается риском неадекватного применения АБП. Детальному анализу факторов, связанных с формированием приобретенной ФХ-устойчивости МБТ посвящена 4 глава диссертации.

3.2 Оценка распространенности первичной фторхинолонустойчивости *M. tuberculosis* в Новосибирской области

По результатам исследования выборки 2006–2010 гг. доля МБТ с первичной устойчивостью к ФХ составила 3,4 % (95 % ДИ 1,6–7,1). Отсутствие различий в значениях МИК₅₀ и МИК₉₀ среди изолятов в группах 2000–2002 и 2006–2010 гг. свидетельствует, что в настоящее время имеет место начальный этап формирования на территории области резистентной к ФХ популяции МБТ. Динамика этого процесса будет зависеть от интенсивности эпидемического процесса на территории региона и факторов, на нее влияющих – социально-демографических, экономических, медико-биологических. Основную роль будет играть результативность противотуберкулезной деятельности, особенно эффективность лечения МЛУ-ТБ.

В течение 2001–2010 гг. доля МБТ с МЛУ в НСО возросла с 4,9 до 22,8 % среди впервые выявленных больных ТОД и с 8,7 до 47,3 % среди больных, состоящих на учете по ТОД с бактериовыделением [12; 13; 14]. В последующие годы тенденция роста этих показателей сохранялась: в 2011–2013 гг. они составили 24,6, 25,4, 27,2 и 49,1, 53,5, 53,1 процентов соответственно [15]. Обнаруженная связь между МЛУ и ФХ-резистентностью позволяет прогнозировать рост устойчивости МБТ к ФХ на территории области. Расчетная скорость прироста МБТ с первичной ФХ-устойчивостью в популяции, циркулирующей на территории области (по данным распределения ФХ-резистентных по годам в исследованной выборке), составляет 0,33 % в год.

Построение линейной регрессии, основанное на выделении двух временных периодов: до 2006 г. и 2007–2010 гг. с долей устойчивых к офлоксацину МБТ 0,0 и 3,35 % соответственно, позволяет прогнозировать превышение 30 %-го уровня первичной лекарственной устойчивости МБТ к ФХ в течение 25 лет (рисунок 9). Следует отметить, что данная модель представляется наиболее консервативной из других возможных.

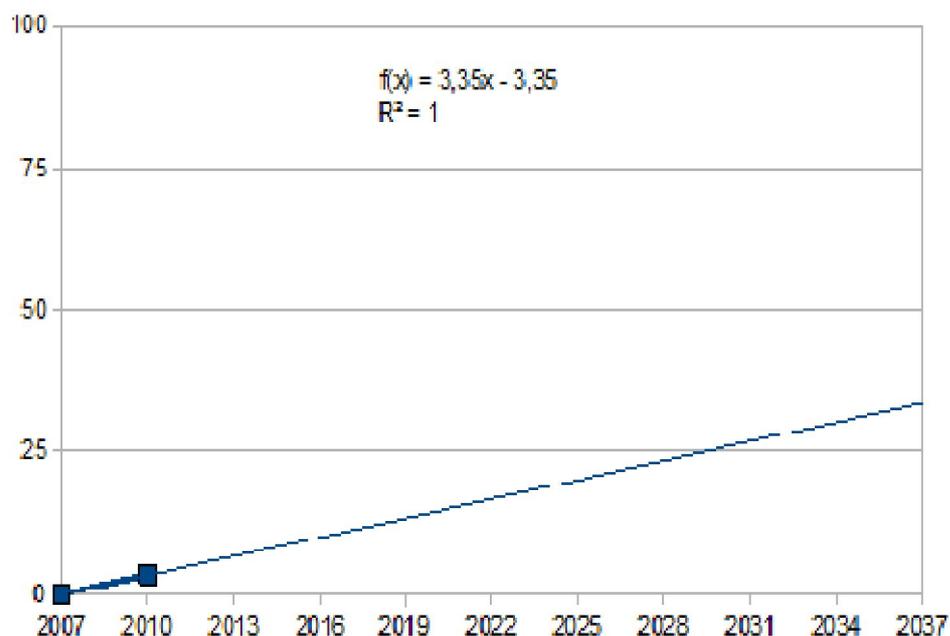


Рисунок 9 – Динамика первичной устойчивости МБТ к фторхинолонам в НСО, прогноз

Как благоприятный следует отметить тот факт, что мутации в геноме микобактериальной клетки, ассоциированные с резистентностью к ФХ, имеют стационарную хромосомную локализацию. Хотя показано существование плазмид-опосредованного механизма распространения устойчивости к ФХ на примере грамотрицательных микроорганизмов, проведенные ранее исследования не показали наличия плазмид у *M. tuberculosis* [165].

В настоящее время не ведется статистического учета данных об устойчивости МБТ к ФХ и ШЛУ ни в России, ни в других странах с высоким бременем туберкулеза, что затрудняет получение репрезентативных данных о

распространённости этого признака в популяциях. Результаты немногочисленных выборочных исследований, опубликованные в мировой и отечественной литературе, демонстрируют значительный размах значений доли ФХ-резистентности среди новых случаев ТБ – от 0,7 до 30,0 % [110; 112; 184; 189; 215].

По нашему мнению, целесообразен мониторинг ФХ-резистентности МБТ, особенно в регионах с широкой распространённостью МЛУ-ТБ, т. к. на сегодняшний день препараты группы ФХ являются наиболее активными в терапии МЛУ форм туберкулеза и имеют дальнейшую перспективу применения.

Резюме. Используя подход популяционно-микробиологического исследования, мы не выявили связи применения ФХ в лечении инфекций немикобактериальной этиологии и селекцией ФХ-устойчивости *M. tuberculosis* у пациентов с впервые диагностированным ТБ. Результаты данного исследования и имеющихся в настоящее время в мировой литературе данных недостаточно для того, чтобы считать это доказанным, что диктует необходимость дальнейших исследований этой проблемы. Доля первичной резистентности *M. tuberculosis* к ФХ в НСО, по результатам выборочного исследования составляет 3,4 % (95 % ДИ 1,6–7,1). Полученные данные и имеющаяся в настоящее время эпидемическая ситуация с МЛУ-ТБ позволяют прогнозировать рост распространённости первичной ФХ-резистентности *M. tuberculosis* в регионе.

ГЛАВА 4 ПРИОБРЕТЕННАЯ ФТОРХИНОЛОН-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

4.1 Динамика приобретенной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам на территории Новосибирской области

В Новосибирской области показатели приобретенной ЛУ *M. tuberculosis* к ФХ, как и первичной, не имеют официальной регистрации в статистической отчетности. Поэтому в настоящее время оценить ее уровень и динамику представляется возможным только на основании выборочных данных. По результатам оценки исследуемой когорты в целом, доля приобретенной ФХ-резистентности МБТ составила 24,8 % (95 % ДИ: 21,1–29,0). При этом минимальный размер выборки, необходимый для получения репрезентативных данных определен в 257 человек. Формула для расчета приведена в главе 2 “Материалы и методы. Характеристика выборок”, ожидаемая величина признака (p) оценена \approx в 30,0 % на основании имеющихся данных аналогичных исследований в других регионах с высоким бременем ТБ, где доля МБТ с вторичной ФХ-устойчивостью составляла от 7,1 до 35,2 % [88; 108; 150; 188].

В таблице 32 представлена хронология установления диагноза МЛУ-ТБ среди пациентов, включенных в когорту.

Таблица 32 – Распределение пациентов когорты соответственно году диагностики МЛУ-ТБ

Число пациентов	Год установления диагноза МЛУ-ТБ								Всего
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
абс. (%)	6 (1,3)	9 (1,9)	23 (5,0)	41 (8,9)	67 (14,5)	89 (19,2)	125 (27,0)	103 (22,2)	463
с ФХ-резистентностью	2	3	5	6	15	21	37	26	115

Очевидно, что для оценки доли *M.tuberculosis* с приобретенной ФХ-устойчивостью в динамике, данные 2003–2005 гг. не могут быть использованы из-за малого числа пациентов. Это обусловлено меньшей долей ТБ с МЛУ, более редкими случаями включения ФХ в режимы ПХТ больных с МЛУ-ТБ в данный временной отрезок, а также меньшей сохранностью данных для ретроспективной оценки.

Динамика приобретенной ФХ-устойчивости МБТ среди пациентов с МЛУ-ТБ в НСО показана на рисунке 10.

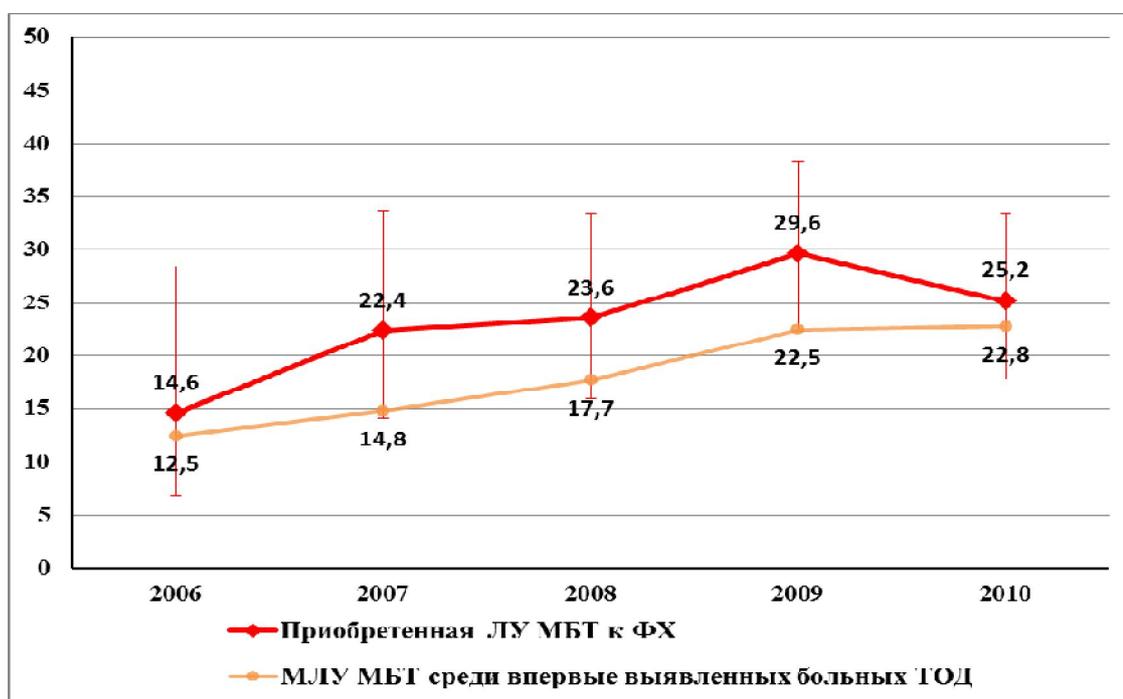


Рисунок 10 – Динамика вторичной устойчивости *M. tuberculosis* к ФХ у больных МЛУ-ТБ (n = 463), выявленных в НСО в 2006–2010 гг., % (95 % ДИ)

Представленные данные свидетельствуют о том, что динамика приобретенной ФХ-резистентности МБТ, как и динамика МЛУ имеет тенденцию роста, за исключением доли МБТ с вторичной ФХ-устойчивостью в 2010 г.

При оценке связи этих показателей методом парной регрессии было обнаружено, что одной из моделей с лучшими параметрами регрессии и прогноза является модель, определяемая уравнением (формула 2):

$$y = a + b / x^2, \quad (2)$$

где y – приобретенная ФХ-устойчивость МБТ, %;

x – МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных ТОД в НСО, %;

a и b – соответствующие коэффициенты регрессии (рисунок 11).

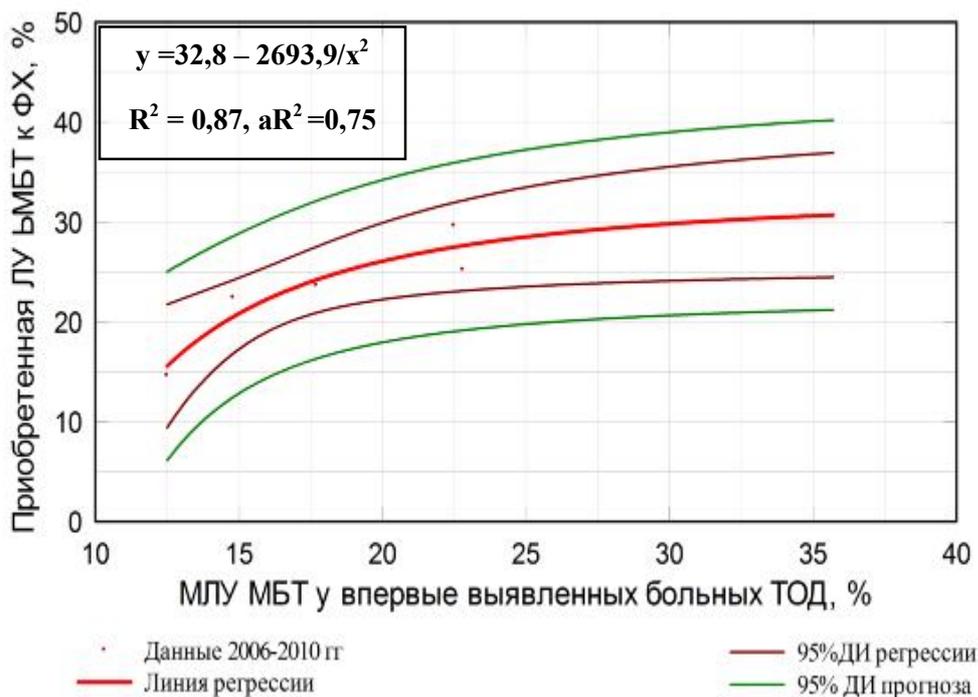


Рисунок 11 – Связь между пропорциями приобретенной ФХ-резистентности и МЛУ МБТ у впервые выявленных больных ТОД в НСО

Параметры регрессии.

Коэффициенты регрессии:

- a : 95 %ДИ 25,3 – 40,4, $p = 0,0008$;

- b : 95 % ДИ – 4584,6 – (–803,4), $p = 0,02$.

$F = 20,57$, $p = 0,02$.

Выявленные зависимости линейного характера между первичной МЛУ и приобретённой ФХ-устойчивостью МБТ позволяют прогнозировать увеличение доли вторично ФХ-устойчивых МБТ в НСО по мере роста доли МЛУ среди впервые выявленных больных, которая в настоящее время сохраняет тенденцию

роста: в 2011 г. – 24,6 %, в 2012 г. – 25,4 %, 2013 г. – 31,2 % [15]. Рост приобретенной ФХ-резистентности приведет и к росту первичной устойчивости МБТ к ФХ в НСО. Это чревато снижением эффективности фторхинолонов как препаратов для лечения МЛУ-ТБ, увеличением числа неудач лечения МЛУ-ТБ, распространением пре-ШЛУ и ШЛУ штаммов *M. tuberculosis*. Скорость прироста приобретенной ФХ в популяции МБТ, циркулирующей на территории НСО, согласно прогнозу, невысока, но следует учитывать, что данная регрессионная модель имеет существенные ограничения. Это, во-первых, короткий временной отрезок наблюдений, во-вторых, малое их абсолютное число, особенно в 2006 и 2007 гг, и, соответственно, широкие доверительные интервалы показателей. В-третьих, возможный недоучет данных о первичной МЛУ и приобретенной ФХ-устойчивости, связанный с недообследованием пациентов бактериологическим методом на этапах диагностики ТБ и контроля за лечением (например, тестирование ЛУ МБТ в 2007–2010 гг. было проведено 78,8, 89,1, 92,0 и 84,8 % больных от числа впервые выявленных больных ТОД с положительным посевом мокроты) [14]. Отсюда вытекает целесообразность более полного обследования больных на ЛУ МБТ и мониторинга уровня вторичной резистентности *M. tuberculosis* к ФХ и другим ПТП 2-го ряда.

4.2 Факторы риска формирования лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам

Согласно определению ВОЗ, фактором риска является какое-либо свойство или особенность человека или какое-либо воздействие на него, повышающее вероятность развития болезни или травмы. Современная эпидемиология трактует факторы риска как аспекты поведения человека или образа жизни, экспозиция условиями среды или врожденная или унаследованная особенность, которые, как известно из эпидемиологических данных, связаны с состоянием, относящимся к здоровью, которые считается важным предотвратить [47]. Таким образом, выявить факторы риска – оценить вероятность развития изучаемого состояния, в

нашем случае – приобретенной ФХ-резистентности МБТ – при наличии или отсутствии параметров, предположительно влияющих на него. Ниже дана вероятностная оценка зарегистрированных в ходе исследования признаков, по которым выявлены статистически значимые различия между группами сравнения (глава 2 “Материалы и методы. Характеристика выборок”). Мерой оценки избрана величина отношения шансов при однофакторном и многофакторном анализе.

Рассмотрим в первую очередь клинико-микробиологические аспекты вторичной ФХ-резистентности МБ и факторы, связанные с лечением, т. к. формирование вторичной лекарственной устойчивости происходит в процессе взаимодействия микроорганизма, макроорганизма и антибактериальной терапии. Как видно из данных, представленных на рисунках 12 и 13, у пациентов с диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких вероятность развития ФХ-резистентности МБТ была значимо выше, чем при других клинических формах ТОД, среди которых преобладал инфильтративный туберкулез легких. Наличие казеозной пневмонии не сопровождалось значимым повышением риска ФХ-резистентности.

При оценке влияния распространённости ТБ процесса было выявлено, что риск формирования ФХ-устойчивости МБТ был значительно ниже при ограниченных формах. И при одностороннем поражении более двух сегментов легкого, и при двустороннем поражении отмечается значимое повышение риска. Учитывая то, что числовые значения ОШ при этих формах не отличались существенно (1,65 и 1,88) и то, что при двустороннем поражении специфический процесс всегда занимал более двух сегментов, можно заключить, что обширность процесса независимо от локализации является значимым фактором риска, а двусторонность поражения как таковая не играет существенной роли.

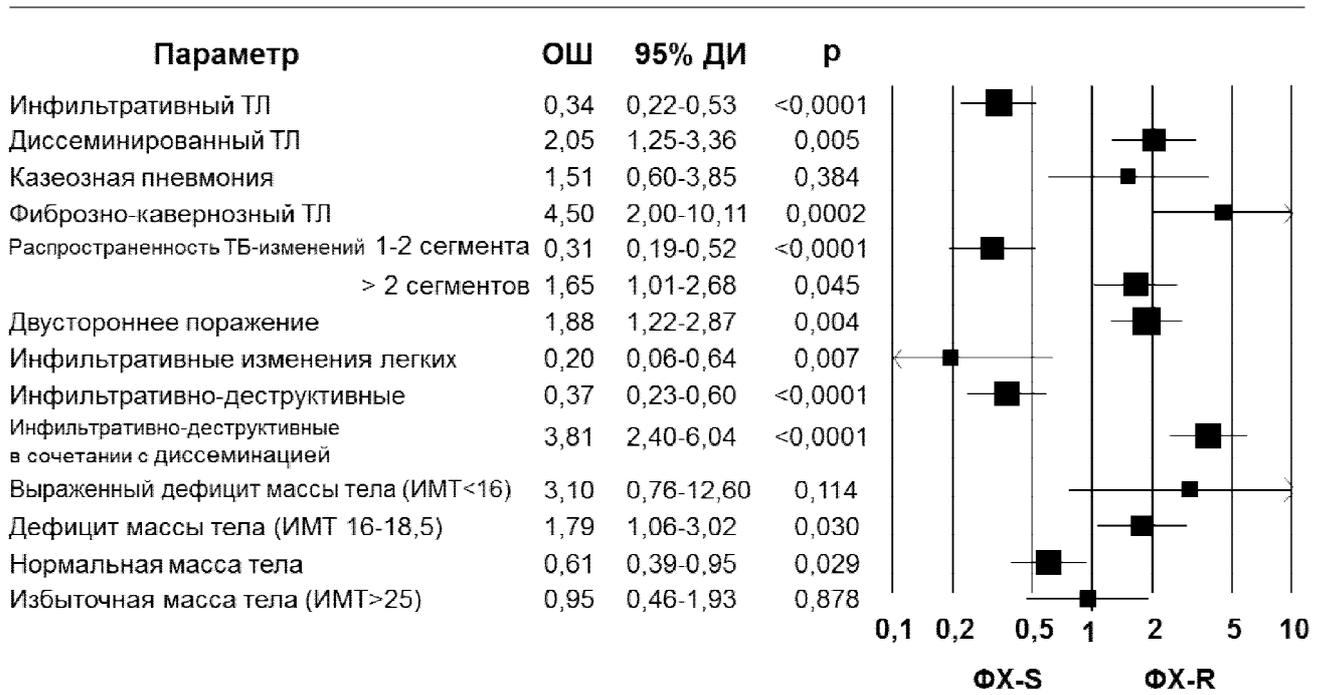


Рисунок 12 – Однофакторный анализ факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ, характеризующих течение туберкулезного процесса

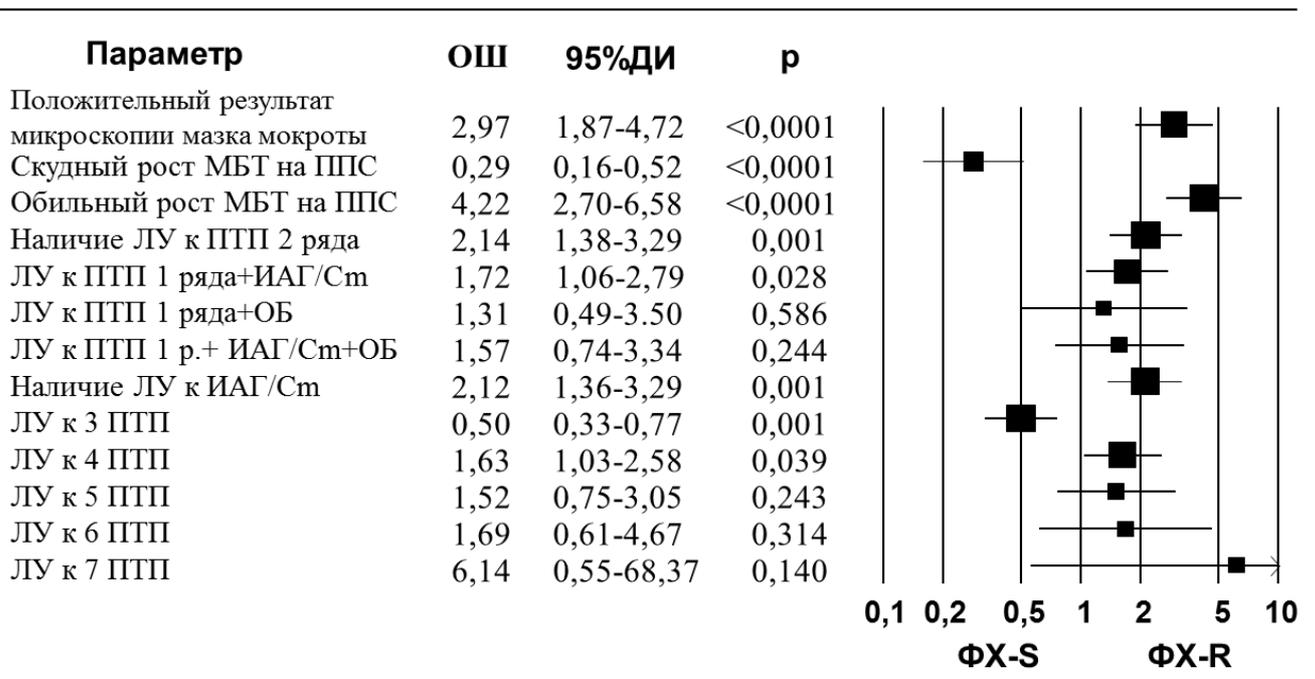


Рисунок 13 – Однофакторный анализ микробиологических факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

Парные сравнения категорий распространенности с использованием поправки Бонферрони подтверждают вышесказанное (таблица 33).

Таблица 33 – Соотношение степени распространенности ТБ-процесса и степени риска вторичной ФХ-резистентности МБТ

Сравниваемые категории	ОШ	p	p*
< 2 сегментов - > 2 сегментов	3,25	< 0,0001	< 0,0001
< 2 сегментов -двустороннее поражение	3,14	< 0,0001	< 0,0001
> 2 сегментов -двустороннее поражение	0,967	0,899	1,0
* С поправкой Бонферрони.			

При оценке характера рентгенологических изменений, обращает на себя внимание увеличение риска по мере возрастания степени выраженности специфических изменений от инфильтративных без деструкции к инфильтративно-деструктивным и инфильтративно-деструктивным с обсеменением. При этом значимое повышение риска обнаруживается только при инфильтративных изменениях с распадом и с обсеменением. Парные сравнения по категориям не выявляют значимых различий между инфильтративными и инфильтративно-деструктивными поражениями (таблица 34), но подтверждают значимо более высокие шансы развития ФХ-резистентности МБТ при изменениях инфильтративно-деструктивно с обсеменением относительно двух других рассматриваемых категорий. Следует также учитывать, что деструктивные процессы существенно преобладали в обеих группах исследования (97,4 % и 87,9 % для первой и второй соответственно).

Таблица 34 – Соотношение степени выраженности специфических изменений легких и степени риска вторичной ФХ-резистентности МБТ

Сравниваемые категории	ОШ	p	p*
Инфильтративные / инфильтративные с распадом	2,46	0,115	0,344
Инфильтративные / инфильтративные с распадом и обсеменением	8.24	< 0,0001	< 0,0001
Инфильтративные с распадом / инфильтративные с распадом и обсеменением	3,35	< 0,0001	< 0,0001
* С поправкой Бонферрони.			

Таким образом, можно предположить, что риск формирования вторичной ФХ-резистентности МБТ связан не столько с характером рентгенологических (морфологических) изменений, сколько с распространенностью туберкулезного процесса.

Пациенты с дефицитом массы тела (ИМТ < 18,5) имели значимо более высокий риск приобретенной ФХ-резистентности, но этот фактор, скорее не имеет самостоятельного значения, а является признаком тяжести течения заболевания. Выраженный дефицит массы тела (ИМТ < 16,0) не сопровождался дополнительно значимым увеличением риска. При избыточной массе тела пациенты имели почти равные шансы формирования ФХ-резистентности МБТ.

Анализ микробиологических параметров выявил значимое повышение риска вторичной ФХ-резистентности МБТ у пациентов с положительным результатом прямой микроскопии мокроты и/или обильным бактериовыделением при посеве на плотные питательные среды. (Эти показатели рассмотрены раздельно, поскольку нет данных о степени согласованности этих тестов). Вероятность развития вторичной ФХ-резистентности МБТ была почти в 3 раза выше при микроскопически позитивном туберкулезе легких, и в 4,2 раза выше у пациентов с обильным бактериовыделением. При множественной оценке вероятности формирования ФХ-резистентности МБТ в соответствии с градациями бактериовыделения по результатам культурального исследования на плотных

питательных средах значимое увеличение риска выявлено только при обильном бактериовыделении (таблица 35).

Таблица 35 – Соотношение массивности бактериовыделения и степени риска вторичной ФХ-резистентности МБТ

Сравниваемые категории	ОШ	p	p*
скудное - умеренное	1,68	0,137	0,412
скудное - обильное	5,74	< 0,0001	< 0,0001
умеренное - обильное	3,43	< 0,0001	< 0,0001
* С поправкой Бонферрони.			

Бактериовыделение бактериоскопическим и культуральным методами можно считать признаком массивной популяции микобактерий в очагах поражения, которая является существенным фактором риска лекарственной резистентности. Это согласуется с общепринятыми в настоящее время представлениями о механизмах формирования бактериальной резистентности: при относительно постоянной частоте спонтанных мутаций [71; 121]; в большей популяции микроорганизмов имеется большее количество мутантных особей, и, следовательно, большая возможность для их успешной селекции.

Бактериовыделение, обнаруженное как бактериоскопическим, так и культуральным методом, может являться предиктором вторичной резистентности МБТ; параметр обильного бактериовыделения по результатам культурального исследования можно считать более надежным предиктором, благодаря высокой чувствительности бактериологического метода.

Оценка влияния спектра первоначальной ЛУ МБТ показывает, что наличие устойчивости к ПТП второго ряда дополнительно с устойчивостью к HRS/HRSE, значимо связано с повышенным риском вторичной ФХ-резистентности. При детальном анализе относительно групп резервных ПТП, выявляется, что это повышение риска обусловлено резистентностью к инъекционным аминогликозидам (т. е. к канамицину) и/или капреомицину (ОШ 2,14 и 2,12

соответственно). При этом значимое увеличение риска отмечается как при наличии любой устойчивости к этой группе ПТП (ОШ 2,12, $p = 0,001$), так и при наличии устойчивости только к канамицину/капреомицину+ к ПТП 1-го ряда (ОШ 1,78, $p = 0,028$). Первоначальная устойчивость МБТ к ПТП – бактериостатикам для орального применения (Cs, Pto, Eto, Pas) не была связана с риском приобретенной ФХ-устойчивости.

Более высокий риск ФХ-резистентности при первоначальной устойчивости к 4 ПТП обусловлен также устойчивостью к инъекционным аминогликозидам, т. к. сочетание HRSKm наблюдалось с наибольшей частотой среди других спектров ЛУ (таблица 24). Дальнейшее расширение спектра первоначальной ЛУ МБТ к 5, 6, 7 ПТП не давало значимого увеличения риска.

Большая вероятность развития ФХ-резистентности МБТ при наличии первоначальной устойчивости к аминогликозидам/Cm, возможно, объясняется тем, что в этом случае используемая комбинация ПТП второго ряда лишается аддитивного либо синергидного эффекта от применения этих ПТП, что способствует дальнейшей амплификации ЛУ МБТ к ФХ. В связи с этим, не являющийся пока общепринятым в России термин pre-XDR (пре-ШЛУ), имеет основания для использования, т. к. имеющаяся резистентность МБТ к аминогликозидам повышает вероятность развития ШЛУ МБТ. Следует полагать, имеет аналогичный эффект большей вероятности развития ШЛУ при исходной устойчивости МБТ к ФХ.

Таким образом, начальная ЛУ МБТ к аминогликозидам/Cm является неблагоприятным фактором, который может способствовать снижению эффективности лечения МЛУ-ТБ, т. к. эти препараты обладают бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis*, и применимы в инъекционной форме. Следует также учитывать возможность формирования перекрестной устойчивости МБТ к канамицину, амикацину и капреомицину [98]. Кроме того, хотя и известно, что устойчивость *M. tuberculosis* к канамицину и стрептомицину детерминируется несвязанными хромосомными мутациями, не приводящими к кросс-резистентности [203], имеются данные о наличии независимых мутаций в

нетранслируемой области транскрипционного активатора *whiB7*, которые придают низкий уровень устойчивости к обоим аминогликозидам (незначительное повышение МИК) [60]. Это может способствовать быстрому формированию и распространению пре-ШЛУ- и ШЛУ-форм *M. tuberculosis*, при том, что на протяжении последних лет в Новосибирской области регистрируется высокий уровень резистентности МБТ и к канамицину, и к стрептомицину. Так, по данным выборки ($n = 463$), доля *M. tuberculosis*, устойчивых к канамицину, среди впервые выявленных больных составила 29,4 % (95 % ДИ 25,4–33,7). По данным статистической отчетности баклабораторий НСО, сведения о первичной устойчивости *M. tuberculosis* к канамицину отсутствуют, а первичная ЛУ к стрептомицину в 2007–2012 гг. составляла в среднем 47,1 %.

Оценка влияния сопутствующей патологии на формирование приобретенной ФХ-резистентности представлена на рисунке 14.

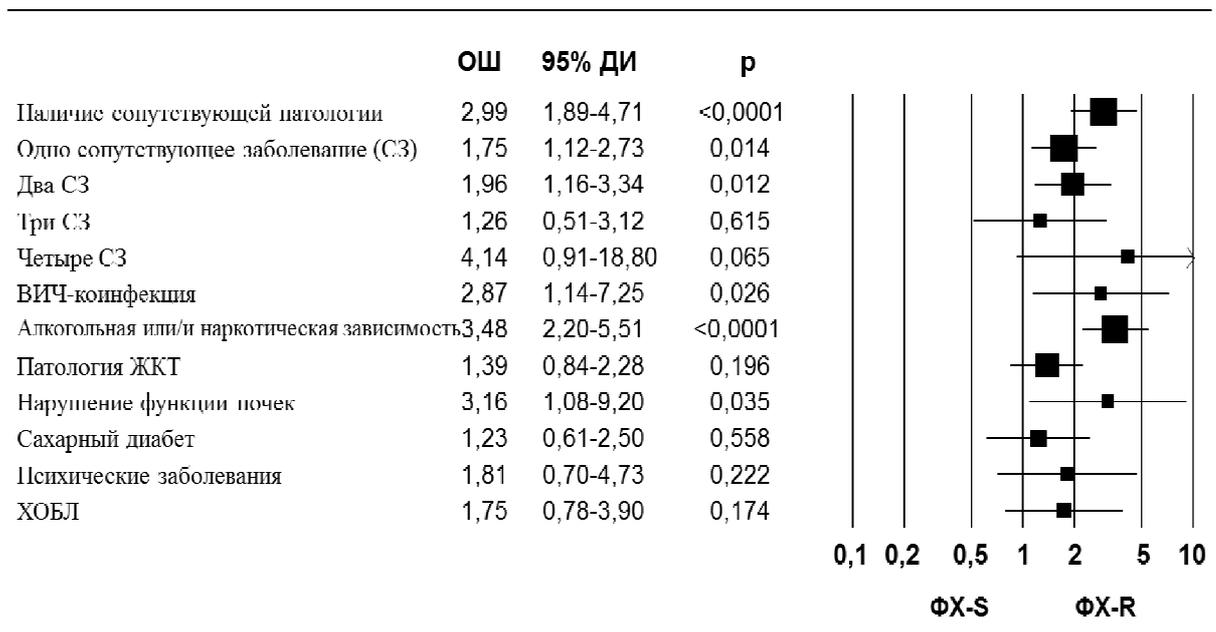


Рисунок 14 – Однофакторный анализ коморбидности как факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

Из рассмотренных нозологий значимыми факторами риска вторичной ФХ-устойчивости явились сопутствующая ВИЧ-инфекция, алкогольная или/и наркотическая зависимость, нарушение функции почек. По нашему мнению, при

первых двух увеличение риска связано в большей степени с отсутствием приверженности к лечению у таких больных вследствие асоциального поведения. Перерывы в лечении были у 56/113 (49,6 %) пациентов с сопутствующим алкоголизмом либо наркоманией и у 50/350 (14,3 %) у пациентов без этих патологий, $p < 0,0001$, χ^2 ; из 19 пациентов с ВИЧ-коинфекцией алкогольная/наркотическая зависимость и перерывы в лечении имелись у 9 человек (47,4 %). Нарушение функции почек как возможный фактор риска, по-видимому, требует уточнения, т.к., известно, что почечный механизм элиминации является основным для офлоксацина, левофлоксацина, ломефлоксацина; при почечной недостаточности фармакокинетика этих препаратов меняется в сторону удлинения периода полувыведения, снижения общего и почечного клиренсов, что, напротив, могло бы препятствовать селекции ФХ-резистентных особей МБТ. Возможно, в данном случае, основную роль в формировании ФХ-резистентности МБТ играли другие факторы. Патология почек как единственное сопутствующее заболевание отмечено у 4 из 14 пациентов выборки, у 7 она сочеталась с патологией ЖКТ, у 6 – с сахарным диабетом, у 2 – с алкогольной зависимостью. Коррекция дозы ФХ применялась у одного пациента из первой группы, коррекция схемы противотуберкулезной терапии – у 2 пациентов из первой группы и у 2 – из второй, перерывы лечения имели место у 2 пациентов из первой группы.

Сахарный диабет, патология ЖКТ, ХОБЛ, психические заболевания как сопутствующая патология не явились значимыми факторами риска вторичной ФХ-устойчивости. Значимого повышения риска при наличии мультикоморбидности при использовании методики множественного сравнения не подтверждено (таблица 36).

Таблица 36 – Соотношение степени мультиморбидности и степени риска вторичной ФХ-резистентности МБТ

Сравниваемые категории	ОШ	p	p*
1 СЗ - 2 СЗ	1,19	0,571	1,0
1 СЗ – 3 СЗ	0,85	0,739	1,0
1 СЗ – 4 СЗ	2,76	0,195	1,0
* С поправкой Бонферрони.			

Таким образом, среди клинико-микробиологических факторов риска в формировании вторичной ФХ-резистентности ведущую роль играет многочисленность популяции возбудителя, особенно в сочетании МЛУ с первоначальной ЛУ к аминогликозидам, что сопровождается обширностью, распространенностью специфических поражений и тяжестью клинического течения МЛУ-ТБ.

Факторы риска, связанные с терапией МЛУ-ТБ. Стандартные режимы ПХТ МЛУ-ТБ, назначавшиеся пациентам когорты, описаны в главе 2 “Материалы и методы. Характеристика выборок”. Индивидуализированные режимы характеризовались назначением меньшего количества ПТП (4–5), использованием в схеме лечения 2–4 ПТП 1-го ряда с включением одного ФХ, либо ФХ и 1–2 резервных ПТП (канамицина или/и протионамида), либо назначением 2–3 ПТП 2-го ряда и изониазида, либо назначением 4 резервных ПТП. Общим свойством этих режимов было сохранение в схеме ПХТ менее 5–3 ПТП, к которым имелась чувствительность МБТ. Назначение этих режимов было вызвано плохой переносимостью, наличием/отсутствием ПТП по месту лечения пациентов, в некоторых случаях – приверженностью врачей таким схемам лечения. Вероятностная оценка использовавшихся режимов ПХТ и других характеристик ТБ-менеджмента, как факторов риска приобретенной ФХ-резистентности, представлена на рисунках 15 и 16.

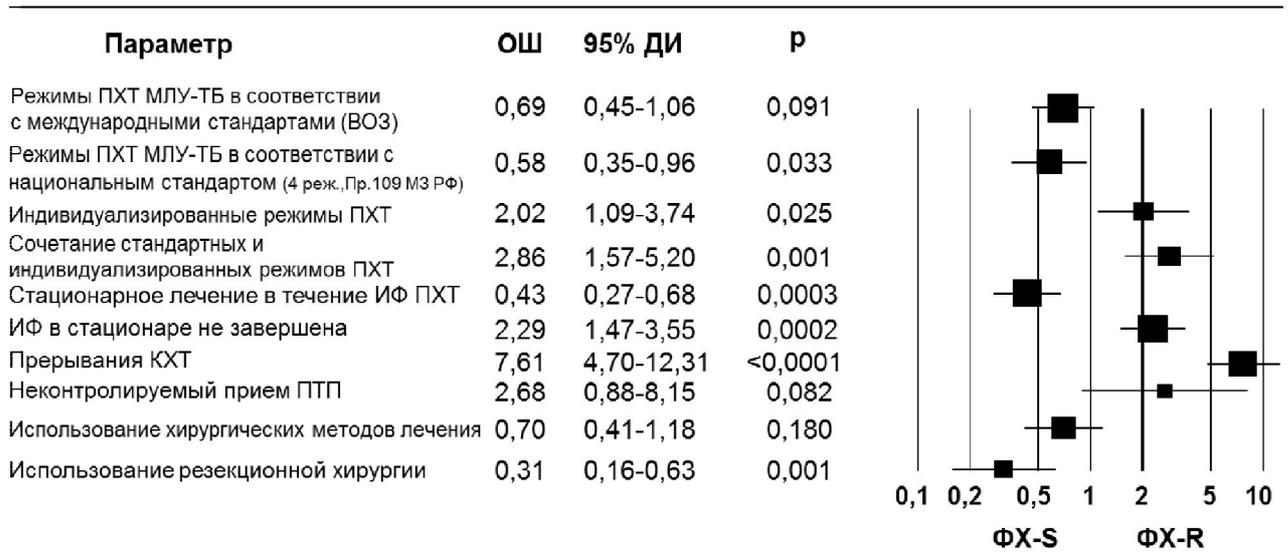


Рисунок 15 – Однофакторный анализ режимов, форм организации ПХТ МЛУ-ТБ как факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

Назначение каждого из стандартных режимов ПХТ МЛУ-ТБ с разным уровнем значимости было связано со сниженным риском приобретенной ЛУ МБТ к ФХ. Индивидуализированные режимы ПХТ или комбинации их со стандартными в 2,0 и 2,9 раза соответственно – увеличивали вероятность развития вторичной ЛУ. Парные сравнения применявшихся режимов ПХТ выявляют значимые различия между каждым из стандартных режимов и любым применением индивидуализированных, и не обнаруживают различий между самими стандартными режимами (таблица 37).

Таблица 37 – Парные сравнения режимов ПХТ МЛУ-ТБ как факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

Сравниваемые режимы ПХТ МЛУ-ТБ	ОШ	p	p*
ВОЗ – МЗ РФ	0,81	0,441	1,0
ВОЗ - индивидуализированные	2,25	0,017	0,102
ВОЗ – комбинация режимов	3,02	0,001	0,005
МЗ РФ – индивидуализированные	2,78	0,006	0,036
МЗ РФ – комбинация режимов	3,73	< 0,0001	0,002
Индивидуализированные – комбинация режимов	1,34	0,469	1,0
* С поправкой Бонферрони.			

Таким образом, отклонения от стандартов ПХТ МЛУ-ТБ в виде назначения менее чем 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ в течение всего курса ХТ или его части следует считать практикой, способствующей формированию и распространению вторичной ФХ-резистентности МБТ.

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по лечению ТОД интенсивная фаза ПХТ МЛУ-ТБ, проводится в специализированном стационаре (отделении). Фаза продолжения проводится в амбулаторных либо санаторных условиях. Распределение пациентов когорты по месту проведения интенсивной фазы ПХТ представлено в таблице 38.

Таблица 38 – Форма организации интенсивной фазы ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов когорты

Форма организации интенсивной фазы ПХТ	Количество	Группы исследования		p*	Всего	
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)			
Стационарно	абс.	32	164	0,001	196	
	%	27,8	47,1		42,3	
Амбулаторно	абс.	7	24		31	
	%	6,1	6,9		6,7	
Стационарно и амбулаторно	абс.	76	160		236	
	%	66,1	46,0		51,0	
Итого	абс.	115	348		—	463
	%	100	100			100
* χ^2 Пирсона.						

Интенсивную фазу ПХТ у 432/463 (93,3 %) пациентов выборки начинали в стационарных условиях. Доли пациентов, интенсивная фаза у которых начиналась в амбулаторных условиях, почти не различались в группах исследования (6,1 % и 6,9 % для первой и второй соответственно, $p = 0,931$, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса). Различия между группами обусловлены тем, что доля пациентов, у которых интенсивная фаза проведена в стационаре полностью в первой группе,

была в 1,7 раз меньше, чем во второй ($p = 0,0004$, χ^2). У 66,1 % пациентов в первой группе интенсивная фаза в стационаре не была завершена из-за досрочных выписок, во второй группе доля таких больных в 1,4 раза меньше (46 %), $p = 0,0003$. Как показывает вероятностная оценка, незавершенность интенсивной фазы в условиях стационара сопровождалась в 2,3 раза более высоким риском развития вторичной ФХ-устойчивости МБТ (рисунок 15). Соответственно, проведение всей интенсивной фазы в стационарных условиях ассоциировано со значимым снижением риска. Причинами досрочных выписок в большинстве случаев были нарушения больничного режима, реже – семейные обстоятельства. Вслед за досрочной выпиской из стационара, в ряде случаев, следовал перерыв в лечении.

Доля пациентов с перерывами КХТ в группе с приобретенной ФХ-резистентностью была в 4,1 раза больше, чем во второй группе, таблица 39.

Таблица 39 – Перерывы КХТ у пациентов когорты

Перерывы КХТ	Количество	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Имели место	абс.	61	45	< 0,0001	106
	%	53,0	12,9		22,9
Не было	абс.	54	303		357
	%	47,0	87,1		77,1
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100

* χ^2 Пирсона.

Вероятностная оценка этого параметра показывает, что он явился наиболее значимым фактором риска вторичной ФХ-устойчивости (ОШ 7,61 (4,70–12,31)). У 23 из 61 (37,7 %) пациентов второй группы, имевших перерывы в лечении, устойчивость МБТ к ФХ была выявлена уже при первом тестировании ЛЧ после назначения ПТП 2-го ряда, а минимальный срок лечения с использованием ФХ до

перерыва, после которого регистрировалась ФХ-устойчивость, составил 0,5 месяца. Длительность перерывов в известных случаях составляла от 2 недель до 2,5 месяцев, все они приходились на интенсивную фазу КХТ МЛУ-ТБ. Это указывает, во-первых, на возможность развития ФХ-устойчивости МБТ при наличии перерывов в лечении после кратковременного приема ПТП 2-го ряда; во-вторых, даже непродолжительные перерывы в лечении могут приводить к вторичной ЛУ МБТ.

В соответствии с национальным стандартом ПХТ МЛУ-ТБ проводится в условиях строгой контролируемости [23; 30]. В течение интенсивной фазы ПХТ это условие было соблюдено у 450 из 463 (97,2 %) пациентов по выборке в целом. У 2/463 (0,4 %) пациентов интенсивная фаза КХТ проводилась неконтролируемо, у 11/463 (2,4 %) – имели место периоды неконтролируемого приема ПТП. Распределение пациентов по признаку контролируемости ПХТ по группам приведено в таблице 40.

Таблица 40 – Контролируемость ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов когорты

Контролируемость ПХТ	Количество	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Контролируемый прием ПТП	абс.	109	341	0,098	450
	%	94,8	98,0		97,2
Имели место периоды неконтролируемого приема ПТП	абс.	6	7		13
	%	5,2	2,0		2,8
Все	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
*ТТФ.					

Данное распределение не позволило выявить статистически значимого повышения риска ФХ-резистентности МБТ при периодически неконтролируемом приеме ПТП.

Оценка факторов, непосредственно связанных с применением ПТП представлена на рисунке 16.

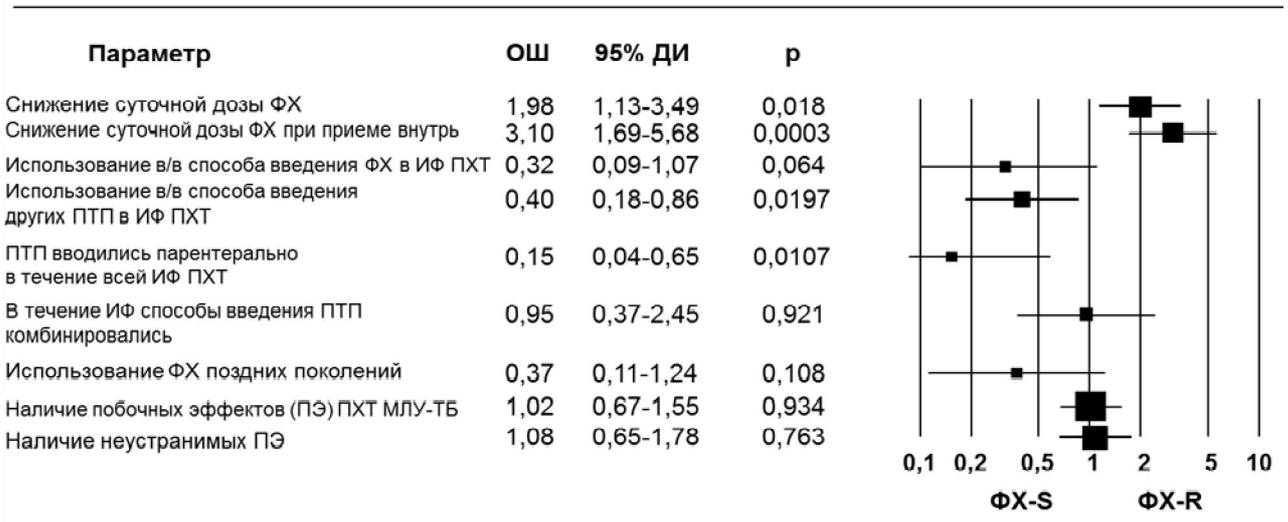


Рисунок 16 – Однофакторный анализ параметров и методов применения ПТП как факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

Для фторхинолонов характерен концентрация-зависимый тип антимикробной активности. Для этого типа антимикробной активности соотношение МИК и максимальной концентрации препарата в сыворотке крови (C_{max}) являются основными фармакодинамическими/фармакокинетическими критериями его клинико-микробиологической эффективности. Основная цель применяемых режимов дозирования для концентрация-зависимых АБП заключается в достижении максимальной концентрации в очаге поражения. С другой стороны, известна способность фторхинолонов в концентрациях в 2–4 раза превышающих МИК, вызывать селекцию устойчивых особей микроорганизмов [206]. Следовательно, снижение дозы ФХ ниже средней терапевтической (рекомендуемой), что приводит к снижению концентрации ФХ в сыворотке крови и очаге(ах) поражения, можно рассматривать в качестве возможного фактора как клинико-микробиологической неэффективности препарата, так и фактора вторичной ФХ-резистентности. За средние терапевтические дозы фторхинолонов, использовавшихся в схемах ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов когорты принимались: для офлоксацина – 800 мг/сутки,

левофлоксацина – 500-750-1000 мг/сутки, моксифлоксацина – 400 мг/сутки, ломефлоксацина, в том числе в составе комбинированного препарата – 800 мг/сутки, спарфлоксацина – 200 мг/сутки, ципрофлоксацина – 1000 мг/сутки. Распределение пациентов выборки в группах исследования относительно корректности дозы ФХ, используемых в схемах ПХТ представлено в таблице 41.

Таблица 41 – Соответствие дозы ФХ средним терапевтическим у пациентов когорты

Доза ФХ	Количество	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Суточная доза ФХ соответствует средней терапевтической	абс.	92	309	0,0001	401
	%	80,0	88,8		86,6
Суточная доза ниже терапевтической при приеме внутрь**	абс.	23	26		49
	%	20,0	7,5		10,6
Суточная доза ниже терапевтической при парентеральном применении**	абс.	0	13	—	13
	%	0	3,7		2,8
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100

* χ^2 Пирсона.
 **Снижение суточных доз ФХ составляло: 50 % – для Cfx и Ofx, 25–50 % – для Lfx.

Вероятностная оценка этого параметра показывает, что назначение ФХ в сниженной дозе независимо от способа введения сопровождается значимым повышением риска вторичной ФХ-резистентности (ОШ 1,98 (1,13–3,49), $p = 0,002$). В количественном выражении этот риск более высок при назначении ФХ per os (ОШ 3,10 (1,69–5,68), $p = 0,0003$) (рисунок 5). У 13 пациентов второй группы, которым ФХ вводили парентерально (внутривенно) в сниженной дозе, развития вторичной ФХ-устойчивости не наблюдалось.

Внутривенный способ введения ПТП в интенсивную фазу КХТ применялся у пациентов обеих групп (таблицы 42 и 43). Кроме ФХ, внутривенно назначали изониазид, рифампицин (при включении ПТП 1-го ряда в схемы ПХТ МЛУ-ТБ),

ПАСК, капреомицин, амикацин. Этот способ введения ПТП использовали только в стационарных условиях.

Таблица 42 – Способы применения ФХ в течение интенсивной фазы КХТ пациентов выборки

Способ введения ФХ в интенсивную фазу КХТ	Количество	Группы исследования		p*	Всего	
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)			
Перорально	абс.	112	321	0,222	433	
	%	97,4	92,2		93,5	
Парентерально (внутривенно)	абс.	1	9		10	
	%	0,9	2,6		2,2	
Комбинация парентерального и перорального способов	абс.	2	18		20	
	%	1,7	5,2		4,3	
Итого	абс.	115	348		—	463
	%	100	100			100
*ТТФ.						

Имеющееся пропорциональное распределение пациентов с парентеральным способом введения ФХ в течение всей интенсивной фазы и комбинацией способов (1 : 9 и 2 : 18) не позволяет выявить различия между группами исследования. Тем не менее, различия выявляются при сравнении групп по факту использования внутривенного пути введения ФХ в течение интенсивной фазы: перорально (112/115 и 321/348) против только парентерально+комбинация способов (3/115 и 27/348), $p = 0,052$, ТТФ.

Вероятностная оценка этого фактора демонстрирует снижение риска ФХ-резистентности у лиц, получавших противотуберкулёзные препараты парентерально, с уровнем значимости, близким к 0,05 (ОШ 0,32 (0,09–1,07), $p = 0,064$).

Значимые различия выявляются при оценке влияния способа введения других ПТП на формирование приобретенной ФХ-резистентности (таблица 43).

Таблица 43 – Способы применения ПТП при лечении МЛУ-ТБ у пациентов групп исследования

Способ введения ПТП в интенсивную фазу КХТ	Количество	Группы исследования		p*	Всего	
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)			
Перорально	абс.	107	293	0,006	400	
	%	93,0	84,2		86,4	
Парентерально (кроме ПТП с исключительно пероральным способом применения)	абс.	2	36		38	
	%	1,7	10,3		8,2	
Комбинация парентерального и перорального способов	абс.	6	19		25	
	%	5,2	5,5		5,4	
Итого	абс.	115	348		—	463
	%	100	100			100
*ТТФ.						

Из таблицы следует, что различия между группами обусловлены в 6,1 раза большей долей пациентов, которым ПТП назначались парентерально в течение всей интенсивной фазы КХТ. Доли пациентов, у которых способы введения ПТП в течение интенсивной фазы комбинировались, значимо в группах не отличаются (5,2 и 5,5 % в первой и второй группах соответственно, $p = 1.0$, ТТФ). При сравнении перорального способа (107/115 и 293/348) против использования парентерального способа (только парентеральный+ комбинация способов, 8/115 и 55/348) выявляются значимые различия между группами, $p = 0,018$, ТТФ.

При вероятностной оценке этого показателя обнаруживается значимое снижение риска формирования вторичной ФХ-устойчивости при использовании парентерального способа введения (ОШ 0,40 (0,18–0,86), $p = 0,02$); при использовании парентерального пути в течение всей интенсивной фазы ПХТ, показатель риска более низок – ОШ 0,15 (0,04–0,65), $p = 0,011$. При комбинации способов введения ПТП снижения риска вторичной ФХ-устойчивости не отмечено (ОШ 0,95 (0,37–2,45), $p = 0,92$).

Сниженный риск вторичной ФХ-резистентности в данном случае может быть обусловлен созданием более высоких концентраций ПТП в сыворотке крови и очагах поражения при внутривенном пути введения ПТП, особенно, препаратов с бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis*. Комплексное воздействие ПТП приводило к подавлению популяции возбудителя, не сопровождаясь селекцией резистентных особей *M. tuberculosis*. Кроме того, внутривенный способ введения ПТП в условиях стационара сочетался с применением патогенетических методов лечения, и обеспечивал непрерывность этиотропной терапии в течение интенсивной фазы КХТ или ее части.

Способность фторхинолонов ранних и поздних поколений оказывать бактерицидный эффект на МБТ разной степени выраженности показана во многих исследованиях *in vitro* [58; 81; 136; 143]. Обнаружена также возможность ФХ поздних поколений подавлять размножение изолятов МБТ с устойчивостью к офлоксацину [213]. Имеются данные о способности моксифлоксацина предупреждать селекцию ФХ-резистентности МБТ при воздействии в концентрациях, достигаемых в сыворотке крови больного при приеме средних терапевтических доз этих препаратов [89]. Эти положения нашли отражение в международных и некоторых национальных руководствах по лечению МЛУ-ТБ [30; 128; 160]. В том числе, в методических рекомендациях по совершенствованию диагностики и лечения ТОД, утверждённых приказом МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. , имеется указание на то, что при назначении режима ПХТ МЛУ-ТОД предпочтение должно быть отдано левофлоксацину, спарфлоксацину или моксифлоксацину [23]. В схемах ПХТ МЛУ-ТБ пациентов исследуемой когорты использовали ФХ и ранних и поздних поколений. Распределение пациентов в группах исследования по данному признаку представлено в таблице 44. Случаи применения комбинаций “ранних” и “поздних” ФХ из сравнения исключены, т. к. пациентам первой группы “поздние” ФХ назначали после развития вторичной устойчивости *M. tuberculosis* к офлоксацину по результатам бактериологического исследования. Назначение ФХ разных

поколений пациентам второй группы было обусловлено наличием препаратов в клиниках и диспансерах.

Таблица 44 – Поколения фторхинолонов, применявшиеся в схемах лечения пациентов когорты в течение интенсивной фазы курса химиотерапии МЛУ-ТБ

Поколения ФХ	Количество	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Ранние (II) – Ofx, Lmfx (в т.ч. в составе комбинированных ПТП), Cfx	абс.	56	256	0,116	312
	%	48,7	73,6		67,4
Поздние – Lfx, Sfx (III), Mfx (IV)	абс.	3	37		40
	%	2,6	10,6		8,6
Комбинация ранних и поздних поколений	абс.	56	55	—	111
	%	48,7	15,8		24,0
Итого	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
*ТТФ.					

Представленные данные демонстрируют, что назначение ФХ поздних поколений не имело значимых преимуществ как фактор, снижающий риск вторичной ФХ-резистентности МБТ (ОШ 0,37 (0,11–1,25), $p = 0,108$) (рисунок 16). Это может служить дополнительным подтверждением того, что основную роль в предупреждении вторичной ФХ-резистентности МБТ играет корректность назначаемой дозы ФХ. Возможно, более низкий потенциал к селекции устойчивости “новых” фторхинолонов следует использовать, включая эти препараты в стартовые режимы ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов с наличием факторов риска приобретения ФХ-резистентности МБТ, например, при распространенных формах ТОД, или при имеющейся начальной устойчивости МБТ к аминогликозидам. Эти вопросы могут предметом дальнейших исследований, тем более, что рекомендации по преимущественному использованию ФХ поздних поколений пока имеют низкий уровень доказательности [128].

Побочные эффекты ПХТ МЛУ-ТБ являются важным фактором, влияющим как на приверженность пациентов лечению, так и на эффективность терапии МЛУ-ТБ в целом. При анализе этого параметра среди пациентов выборки (таблица 45) обращает на себя внимание: во-первых, высокая частота нежелательных эффектов ПХТ – они отмечены более чем у половины больных; во-вторых, – соотношение пациентов по частоте побочных явлений в целом, частотам устранимых и неустранимых побочных реакций почти не отличалось в группах исследования.

Таблица 45 – Наличие побочных эффектов ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов выборки

Побочные эффекты ПХТ МЛУ-ТБ	Количество	Группы исследования		p*	Всего	
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)			
Не зафиксированы	абс.	56	171	0,952	227	
	%	48,7	49,1		49,0	
Имели место без коррекции ХТ (устранимые)	абс.	32	100		132	
	%	27,8	28,7		28,5	
Имели место с отменой ПТП или существенной коррекцией ХТ (неустранимые)	абс.	27	77		103	
	%	23,5	22,1		22,5	
Итого	абс.	115	348		—	463
	%	100	100		—	100
* χ^2 Пирсона.						

Вероятностная оценка этого параметра выявляет равные шансы формирования вторичной ФХ-резистентности у пациентов без побочных эффектов ПХТ МЛУ-ТБ и при их наличии (рисунок 16). Следует отметить, что неустранимых побочных эффектов на прием ФХ среди пациентов выборки не наблюдалось, а снижение суточной дозы ФХ из-за побочных явлений имело место у 2 пациентов второй группы. У 13/27 (48,2 %) пациентов первой группы и 22/77 (28,6 %) – второй группы с неустранимыми побочными явлениями на прием других ПТП были назначены схемы ПХТ с использованием менее 5 ПТП с

сохраненной чувствительностью МБТ, $p = 0,106$ (χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса), коэффициент сопряженности – 0,19. Прерывания КХТ среди пациентов с неустраняемыми побочными явлениями имели место у 13 из 27 (48,2 %) – в первой группе и у 13 из 77 (16,9 %) – во второй, $p = 0,003$ (χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса), коэффициент сопряженности – 0,30. Таким образом, побочные эффекты ПХТ МЛУ-ТБ, не являясь непосредственной причиной формирования приобретенной резистентности МБТ, с разной степенью значимости ассоциированы с назначением неэффективных схем ПХТ (ОШ 2,3 (0,94–5,72), $p = 0,067$) и прерываниями КХТ (ОШ 4,57 (1,75–11,96), $p = 0,002$), которые, как показано выше, являются факторами риска вторичной устойчивости *M. tuberculosis*.

Некоторыми исследованиями показано, что имеющаяся в анамнезе больных история лечения ТБ, предшествующая терапии МЛУ-ТБ, ассоциирована с неблагоприятными исходами лечения и риском МЛУ [62; 225]. Рассмотрим влияние этого параметра на формирование вторичной ФХ-резистентности МБТ. Характеристика пациентов в группах исследования по длительности лечения ТБ до начала терапии МЛУ-ТБ представлена в главе 2 “Материалы и методы”, таблица 28. На рисунке 17 показана оценка риска развития приобретенной ФХ-устойчивости методом Каплана-Мейера.

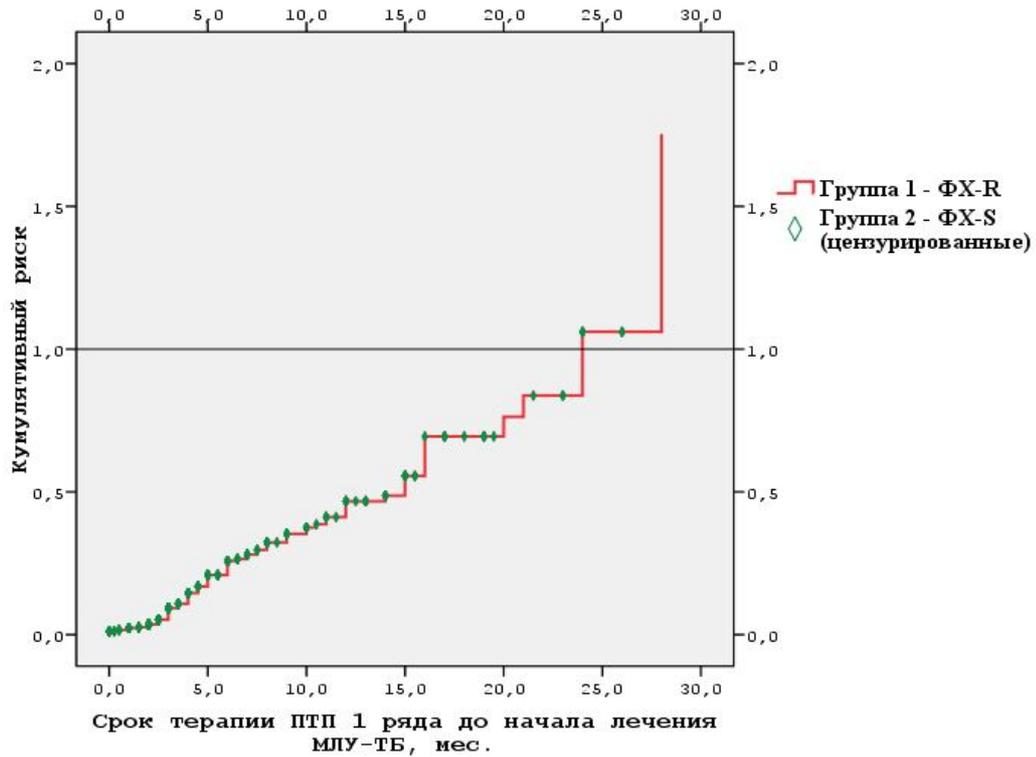


Рисунок 17 – Функция риска приобретенной ФХ-резистентности от времени лечения ПТП 1 ряда до начала терапии МЛУ-ТБ, метод Каплана-Мейера

Результаты анализа демонстрируют низкие темпы роста кумулятивного риска приобретенной ФХ-резистентности у пациентов с историей предшествовавшего лечения ТБ ≤ 3 месяца, далее темп роста кумулятивного риска несколько увеличивается \approx до 10–12 месяцев предшествовавшего лечения. Этому участку кривой соответствуют и наибольшие частоты распределения пациентов из группы с неразвившейся ФХ-устойчивостью МБТ. Далее, начиная с 12–15 месяца предварительного лечения ТБ, темп роста кумулятивного риска возрастает значительно с максимумом роста на уровне 24–25 месяца. Это означает, что высокий индивидуальный риск вторичной ФХ-резистентности будет наблюдаться у пациентов со сроками предшествующего лечения > 12 месяцев, и наибольший – со сроками > 24 месяцев. Детальная оценка риска соответственно распределению пациентов в группах сравнения по времени терапии ПТП 1-го ряда представлена в таблице 46.

Таблица 46 – Вероятностная оценка сроков предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда как фактора риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

Предполагаемый фактор риска	Число пациентов, абс. (%)		ОШ	95 % ДИ	p
	ФХ-R (n = 115)	ФХ-S (n = 348)			
Срок предшествующего лечения ПТП 1-го ряда > 24 мес	9 (7,8)	3 (0,9)	9,76	2,60–36,72	0,0007
> 12 мес	25 (21,7)	47 (13,5)	1,78	1,04–3,05	0,0363
> 6мес	46 (40,0)	110 (31,6)	1,44	0,93–2,23	0,10

Приведенные данные подтверждают значимое повышение риска вторичной ФХ-резистентности МБТ у пациентов, лечившихся ПТП 1-го ряда > 12 месяцев. У пациентов со сроками терапии ПТП 1-го ряда > 24 месяцев, шансы формирования приобретенной ФХ-резистентности были почти в 10 раз выше, чем у остальных пациентов когорты. Сроки предшествовавшего лечения до 6 месяцев не сопровождалась значимым повышением риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ.

Аналогичная оценка раннего начала лечения МЛУ-ТБ у пациентов со сроками терапии ПТП 1-го ряда < 3 месяцев представлена в таблице 47.

Таблица 47 – Вероятностная оценка сроков предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда как фактора снижения риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

Предполагаемый фактор снижения риска	Число пациентов, абс (%)		ОШ	95 % ДИ	p
	ФХ-R (n = 115)	ФХ-S (n = 348)			
Раннее начало лечения МЛУ-ТБ – до 1 мес.	10 (8,7)	27 (7,8)	1,13	0,53–2,41	0,748
– до 3мес.	34 (29,6)	150 (43,1)	0,55	0,35–0,87	0,011

В результате оценки получено значимое снижение риска формирования вторичной резистентности *M. tuberculosis* у пациентов, у которых лечение МЛУ-ТБ было начато в первые три месяца от момента диагностики. Тем не менее, пациенты, у которых лечение МЛУ-ТБ было назначено сразу после установления

диагноза ТБ или до 1 месяца, риска формирования вторичной ФХ-устойчивости МБТ не имели.

В целом результаты анализа влияния истории предшествующего лечения ТБ ПТП 1-го ряда на формирование приобретенной резистентности МБТ можно интерпретировать следующим образом. Непосредственного влияния на развитие ФХ-резистентности *M. tuberculosis* этот фактор оказать не может, поскольку она формируется, как показано выше, под действием конкретных факторов воздействия ПТП в ходе интенсивной фазы ПХТ МЛУ-ТБ на любом временном ее отрезке. Так, у пациентов первой группы зарегистрированы сроки формирования вторичной ФХ-устойчивости МБТ от 0,5 до 22 месяцев, в среднем 7,6 (SD 5,5) месяцев. Но длительная история предварительного лечения ПТП 1-го ряда, которое нельзя считать адекватным из-за имевшейся МЛУ МБТ у пациентов когорты, приводит к утяжелению ТБ процесса, формированию распространенных форм, фиброзно-кавернозных изменений легочной ткани, что ассоциировано с повышенным риском вторичной резистентности МБТ. (У пациентов с историей предшествовавшего лечения ТБ > 12 месяцев распространенные формы имели место у 57/72 (79,2 %), ФКТ легких – у 11/72 (15,3 %), тогда как у пациентов в целом по выборке – 286/463 (61,8 %) и 26/463 (5,6 %) соответственно, $p = 0,006$, χ^2 и $p = 0,01$, ТТФ. Таким образом, раннее назначение адекватной ПХТ МЛУ-ТБ имеет значение фактора, влияющего на эффективность лечения и, посредством этого, – на предупреждение формирования вторичной устойчивости МБТ.

Хирургические методы являются важной составляющей комплексного лечения МЛУ-ТБ. Применение их среди пациентов исследуемой когорты показано в таблице 48.

Таблица 48 – Хирургические методы в лечении пациентов когорты

Хирургические методы лечения	Количество	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Не применялись	абс.	93	260	< 0,0001	353
	%	80,9	74,7		76,3

Хирургические методы лечения	Количество	Группы исследования		p*	Всего	
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)			
Резекционные методы	абс.	10	81	—	91	
	%	8,7	23,3		19,6	
Коллапсохирургические методы	абс.	12	7		19	
	%	10,4	2,0		4,1	
Итого	абс.	115	348		463	
	%	100	100		100	
* χ^2 Пирсона.						

Под резекционными методами имеются в виду выполненные полисегментарные резекции легкого(их) – 65/91 (71,4 %), лобэктомии – 24/91 (26,4 %), пульмонэктомии – 2/91 (2.2 %). Коллапсохирургические методы включали остеопластические торакопластики, клапанные бронхоблокации и их сочетания. Различия между группами исследования обусловлены в 2,7 раза меньшей долей пациентов с резекционными вмешательствами и в 5,2 раза большей долей – с коллапсохирургическими в группе с приобретенной ФХ-резистентностью. Необходимо отметить, что коллапсохирургические методы применяли у пациентов с неэффективностью терапевтических методов и при невозможности выполнить резекционные вмешательства, в том числе у пациентов с уже приобретенной резистентностью МБТ к ПТП 2-го ряда. Поэтому коллапсохирургические методы не могут быть оценены, как фактор, влияющий на формирование резистентности МБТ. Вероятностная оценка влияния резекционной хирургии показывает значимое снижение риска от ее применения – ОШ 0,31 (0,16–0,63), $p = 0,001$, рисунок 15.

В общем, по итогам оценки факторов, связанных с лечением МЛУ-ТБ, в качестве значимых факторов риска вторичной ФХ-резистентности МБТ могут быть выделены: перерывы КХТ, назначение индивидуализированных режимов ПХТ с количеством ПТП, к которым имеется чувствительность МБТ менее 5, назначение суточной дозы ФХ ниже рекомендованной. Неустраняемые побочные

эффекты ПХТ МЛУ-ТБ, длительность предшествующей терапии ПТП 1-го ряда > 12 месяцев могут оказывать опосредованное воздействие на развитие вторичной ФХ-резистентности МБТ. Применение стандартных режимов ПХТ МЛУ-ТБ, проведение интенсивной фазы КХТ в условиях стационара, внутривенное назначение ПТП в интенсивную фазу ПХТ, применение резекционной хирургии ассоциировано со снижением риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ.

Далее рассмотрим социально-демографические факторы, которые могут быть связаны с риском приобретенной резистентности МБТ. Оценка социально-экономического статуса пациентов, включенных в исследование, как факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ представлена на рисунке 18.

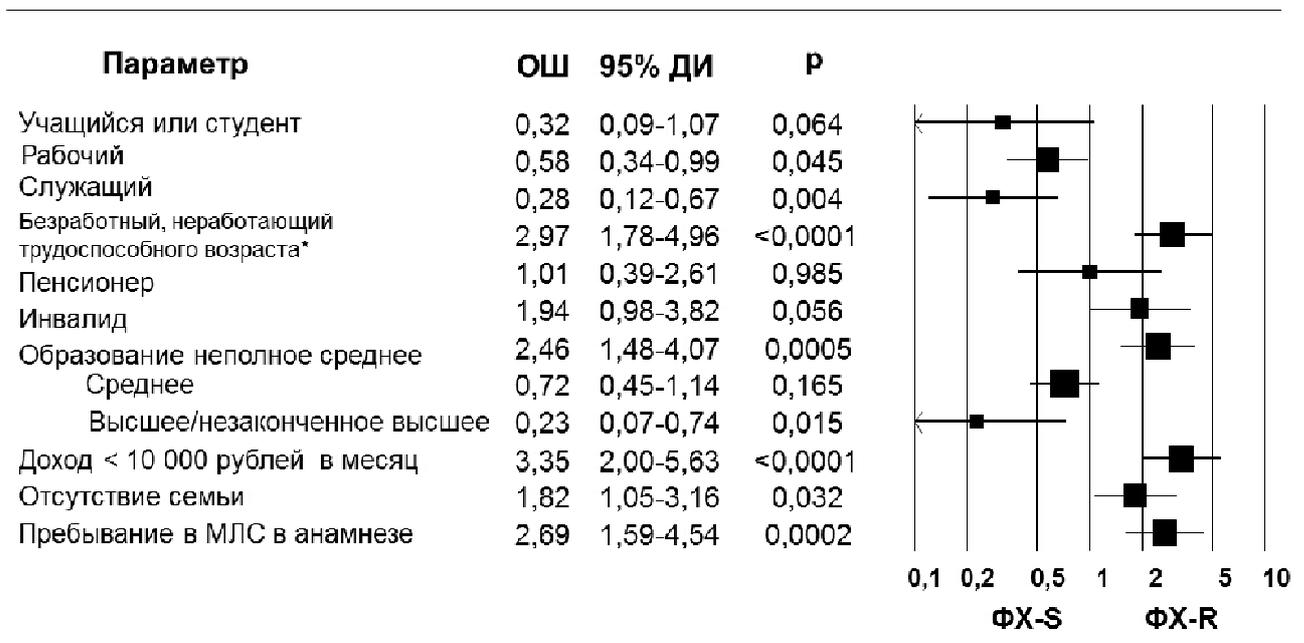


Рисунок 18 – Однофакторный анализ социальных факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

Ее результаты указывают на статистическую значимость отсутствия постоянной работы, низкий либо очень низкий доход, низкий образовательный уровень. Очевидно, что эти факторы связаны между собой. К этому следует добавить связь этих социальных явлений с наличием алкогольной или/и наркотической зависимости у пациентов, которые также в значительной степени

являются социальными проблемами в России [5]. Так, среди пациентов, не имеющих постоянной работы, алкоголизм или/и наркомания наблюдались у 77/192 (40,1 %), у пациентов выборки в целом – 113/463 (24,4 %), $p = 0,0001$, χ^2 . Нахождение в МЛС также явилось значимым фактором риска вторичной ФХ-резистентности МБТ и также имело связь с отсутствием работы и имевшейся алкогольной/наркотической зависимостью у пациентов: не имели работы 54/73 (74,0 %) из находившихся в МЛС против 192/463 (41,5 %) по выборке в целом, $p < 0,0001$ (χ^2), имели алкогольную/наркотическую зависимость 32/73 (43,8 %) находившихся в МЛС против 113/463 (24,4 %) пациентов всей выборки, $p = 0,001$ (χ^2). Кроме того, у пациентов с вышеуказанными признаками асоциального поведения статистически значимо чаще имели место перерывы в лечении и незавершенность интенсивной фазы КХТ в условиях стационара, являющиеся факторами риска приобретенной ФХ-устойчивости (таблица 49).

Таблица 49 – Перерывы и незавершенность интенсивной фазы КХТ в стационаре у пациентов с признаками асоциального поведения

Фактор риска	Все пациенты когорты, f, (%)	Пациенты с признаками асоциального поведения					
		Не имеющие работы		Находившиеся в МЛС		Имеющие алкогольную/наркотическую зависимость	
		f, (%)	p*	f, (%)	p*	f, (%)	p*
Перерывы КХТ	106/463 (22,9)	68/192 (35,4)	0,001	28/73 (38,4)	0,007	56/113 (49,6)	< 0,0001
Интенсивная фаза КХТ в стационаре не завершена	236/463 (51,0)	113/192 (58,9)	0,066	43/73 (58,9)	0,256	84/113 (74,3)	< 0,0001
* χ^2 Пирсона в сравнении со всей выборкой.							

Исключение составила незавершенность интенсивной фазы в стационаре для категории пациентов, находившихся в МЛС. Это относится к пациентам, у

которых МЛУ-ТБ был выявлен в заключении, и интенсивная фаза лечения осуществлялась в стационарах ФСИН. Данные последней графы указывают на то, что наличие алкогольной/наркозависимости у пациента в наибольшей степени связаны с перерывами лечения и являлись основной причиной досрочных выписок из стационаров. Таким образом, склонность к асоциальному поведению у пациентов в сочетании с алкоголизмом или/и наркоманией, влияя на приверженность к лечению, выступают в качестве факторов риска приобретенной резистентности МБТ.

При оценке связи образовательного уровня пациентов с формированием вторичной ФХ-устойчивости МБТ, выявляется следующая особенность: чем выше уровень образования, тем ниже риск вторичной устойчивости МБТ. Методика множественных сравнений демонстрирует статистическую значимость снижения риска с повышением уровня образованности больных туберкулёзом (таблица 50).

Таблица 50 – Соотношение уровня образования пациентов и степени риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

Сравниваемые категории	ОШ	p	p*
Неполное среднее - среднее	0,45	0,002	0,007
Неполное среднее - высшее	0,12	< 0,0001	< 0,0001
Среднее- высшее	0,27	0,012	0,035
* С поправкой Бонферрони.			

Кроме того, оценка социальных факторов выявила значимое повышение риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ у пациентов, не имеющих семьи, и у пациентов с инвалидностью – со значимостью на уровне $p = 0,056$ (рисунок 18).

Основные демографические параметры как возможные факторы риска приобретенной ФХ-резистентности представлены на рисунке 19.

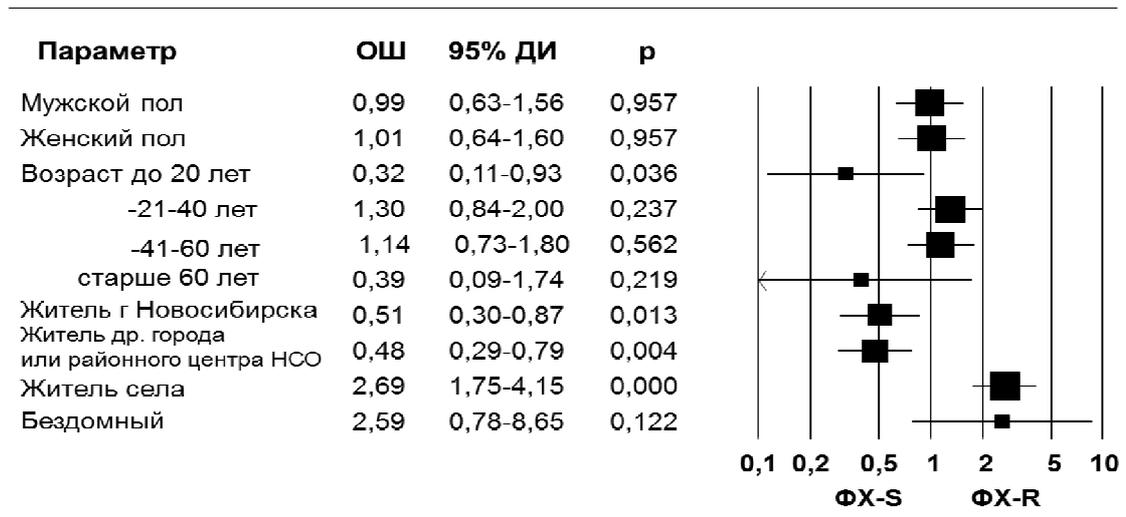


Рисунок 19 – Однофакторный анализ демографических факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

По результатам оценки исследуемой когорты мужчины и женщины имели практически равные шансы развития вторичной ФХ-устойчивости. Повышение риска ее формирования в возрастной группе 21–40 лет не являлось статистически значимым, и обусловлено большей заболеваемостью и распространенностью ТБ, в т. ч. с МЛУ в данной возрастной группе. Значимое снижение риска среди пациентов до 20 лет может быть связано с большей приверженностью их лечению и большим вниманием к пациентам-подросткам со стороны фтизиатров. Так, среди пациентов до 20 лет перерывы в лечении имели место в 5/39 (12,8 %) случаях против 101/463 (23,8 %) – среди пациентов других возрастных групп, $p = 0,264$ (χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса); интенсивная фаза КХТ полностью осуществлялась в стационарах и противотуберкулезных санаториях у 25/39 (64,1 %) пациентов до 20 лет и у 171/424 (40,3 %), $p = 0,007$ (χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса). С другой стороны, у пациентов младшей возрастной группы реже встречались распространенные процессы – 12/39 (30,7 %) против 274/424 (64,6 %) в других возрастных категориях, $p = 0,0001$ (χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса).

При оценке связи места жительства с риском формирования вторичной ФХ-резистентности, выявляется значимое повышение риска у пациентов,

проживавших в сельской местности. На наш взгляд, это обусловлено территориальной удаленностью пациентов от фтизиатрической помощи, редкими посещениями врача пациентами (в отдельных районах НСО в течение некоторого времени фтизиатр отсутствовал), что приводит к перерывам в лечении, недостаточной оперативности в принятии клинических решений по коррекции ПХТ и побочных эффектов и т.п. Доля пациентов со сроками предшествующего лечения ПТП 1-го ряда > 12 месяцев была большей среди сельских жителей 48/182 (26,4 %), чем среди городских – 32/270 (11,9 %), $p = 0,0001$ (χ^2). Также среди жителей села чаще наблюдались более тяжелые формы ТБ: 103/182 (56,6 %) пациентов с инфильтративно-деструктивными изменениями легочной ткани в сочетании с диссеминацией против 112/270 (41,5 %) у городских жителей, $p = 0,002$ (χ^2).

С другой стороны для жителей села характерен более низкий уровень жизни в экономической его составляющей: не имели постоянной работы 94/154 (61,0 %) пациентов, среди городских жителей – 88/205 (42,9 %) (в пересчёте на экономически активную часть пациентов, исключив детей, учащихся, пенсионеров, инвалидов), $p = 0,001$ (χ^2). Соответственно, не имели постоянного дохода или имели низкий доход $< 10\ 000$ рублей на человека в семье – 136/182 (74,7 %) сельских жителей и 146/270 (54,1 %) – городских, $p < 0,0001$ (χ^2). В этих условиях, фтизиатрическая помощь для сельских жителей была менее доступной в сравнении с жителями городов. Перерывы КХТ среди сельских жителей были несколько чаще, чем у городских, но без статистической значимости: 47/182 (25,8 %) и 54/270 (20,0 %), $p = 0,179$ (χ^2).

У бездомных пациентов значимого увеличения риска приобретённой ФХ-устойчивости МБТ также не выявляется (ОШ 2,59 (0,78–8,65), $p = 0,122$), хотя перерывы КХТ отмечены у 5/11 (45,5 %) этой категории больных; следует учитывать, что значительная часть из них (8/11 (72,7 %)) проходили интенсивную фазу в стационарных условиях.

Таким образом, результаты анализа социально-демографических параметров позволяют отнести к социальным детерминантам приобретенной ФХ-резистентности МБТ:

1) низкий уровень жизни, определяемый низким образовательным уровнем пациентов, отсутствием постоянного места работы (часто вынужденным), недостаточной социальной защищенностью (безработных и инвалидов) и, как следствие, низким уровнем материального достатка;

2) организационные трудности оказания фтизиатрической помощи пациентам, живущим в сельской местности НСО;

3) элементы асоциальности пациентов, такие, как нарушение общественных законов и норм поведения, уклонение от работы, бездомность (бродяжничество), алкоголизм и наркомания, связанные с неприверженностью лечению ТБ.

Исходя из результатов анализа факторов риска приобретенной устойчивости МБТ к ФХ в целом, остается неуточненным вопрос о роли клинико-микробиологических факторов в процессе ее формирования. Не является ли вторичная ЛУ МБТ следствием исключительно ятрогенного воздействия и некомплаентности пациентов, а наблюдаемые при этом признаки тяжести специфического процесса и активного размножения микобактериальной популяции – тоже их следствие?

Для уточнения этого вопроса проведен дополнительный анализ, в ходе которого сформированы две подгруппы пациентов исследуемой когорты путем исключения следующих категорий пациентов:

- имевшие перерывы КХТ МЛУ-ТБ;
- имевшие отклонения от стандартов ПХТ МЛУ-ТБ;
- пациенты, которым ФХ были назначены в дозах, ниже рекомендованных;
- имевшие сопутствующую алкогольную или/и наркотическую зависимость;
- находившиеся в МЛС.

Последние два признака использовались как индикаторы асоциального поведения пациентов.

Результатом такого отбора явилось формирование подвыборки, включающей 191 пациента: 20 (10,5 %) человек – в первой подгруппе с приобретенной ФХ-резистентностью и 171 (89,5 %) – во второй подгруппе с сохранившейся чувствительностью МБТ к ФХ. Характеристика пациентов, включенных в подвыборку, по основным изучаемым клинико-микробиологическим и демографическим параметрам представлена в таблице 51.

Предварительное сравнение групп выявило статистически значимые различия по следующим категориям: клиническая форма ТБ, распространенность и характер специфических поражений, результат бактериоскопии мазка мокроты и массивность бактериовыделения, первоначальная устойчивость МБТ к инъекционным аминогликозидам/капреомицину, наличие сопутствующей патологии (ХОБЛ, психические заболевания). По полу, возрасту, месту жительства значимых различий между группами не обнаруживается.

Таблица 51 – Распределение пациентов подвыборки по основным клиническим, микробиологическим, демографическим параметрам

Параметр	Число пациентов, абс. (%)			p
	Всего (N = 191)	ФХ-R (n = 20)	ФХ-S (n = 171)	
Клиническая форма ТОД				
Очаговый туберкулез легких	3 (1,6)	0 (0)	3 (1,8)	—
Инфильтративный туберкулез легких	138 (72,3)	8 (40,0)	130 (76,0)	0,0008*
Диссеминированный туберкулез легких	31 (16,2)	6 (30,0)	25 (14,6)	
Казеозная пневмония	9 (4,7)	3 (15,0)	6 (3,5)	
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	8 (4,2)	3 (15,0)	5 (2,9)	
Распространенность ТБ процесса				
1–2 сегмента	94 (49,2)	4 (20,0)	90 (52,6)	0,008*
> 2 сегментов	32 (16,8)	7 (35,0)	25 (14,6)	
Двустороннее поражение	65 (34,0)	9 (45,0)	56 (32,7)	
Характер специфических поражений				
Инфильтративные	25 (13,1)	0 (0)	25 (14,6)	0,001***

Параметр	Число пациентов, абс. (%)			p
	Всего (N = 191)	ФХ-R (n = 20)	ФХ-S (n = 171)	
Инфильтративно-деструктивные	89 (46,6)	5 (25,0)	84 (49,1)	
Инфильтративно-деструктивные с обсеменением	77 (40,3)	15 (75,0)	62 (36,3)	
Результат микроскопии мазка мокроты				
Положительный	98 (51,3)	16 (80,0)	82 (48,0)	0,013**
Отрицательный	93 (48,7)	4 (20,0)	89 (52,0)	
Массивность бактериовыделения				
Скудное – < 20 КОЕ	60 (31,4)	1 (5,0)	59 (34,5)	0,001***
Умеренное – 20-100 КОЕ	64 (33,5)	6 (30,0)	58 (33,9)	
Обильное – > 20 КОЕ	67 (35,1)	13 (65,0)	54 (31,6)	
Первоначальная ЛУ МБТ к инъекционным аминогликозидам/капреомицину				
Чувствительны к ИАГ/Сm	141 (73,8)	10 (50,0)	131 (76,6)	0,022**
Устойчивы к ИАГ/Сm	50 (26,2)	10 (50,0)	40 (23,4)	
Сопутствующая патология				
Не выявлена	128 (67,0)	9 (45,0)	119 (69,6)	0,05**
ВИЧ-коинфекция	2 (1,2)	0 (0)	2 (1,6)	1,0*
Патология ЖКТ	23 (12,0)	4 (20,0)	19 (11,1)	0,272*
Нарушение функции почек	6 (3,1)	2 (10,0)	4 (2,3)	0,121*
Сахарный диабет	20 (10,5)	2 (10,0)	18 (10,5)	1,0*
Психические заболевания	9 (4,7)	3 (15,0)	6 (3,5)	0,055*
ХОБЛ	12 (6,3)	4 (20,0)	8 (4,6)	0,025*
Пол				
Мужской	117 (61,3)	11 (55,0)	106 (62,0)	0,716**
Женский	74 (38,7)	9 (45,0)	65 (38,0)	
Возраст, лет				
Средний	35,8 (SD13,5)	37,9 (SD13,7)	35,5 (SD13,5)	0,4***
≤ 20	26 (13,5)	1 (5,0)	25 (14,6)	0,673***
21–40	97 (50,8)	12 (60,0)	85 (49,7)	
41–60	57 (29,8)	6 (30,0)	51 (29,8)	

аминогликозидам/капреомицину, сопутствующих ХОБЛ, психических заболеваний. Диссеминированный туберкулез легких и сопутствующее нарушение функции почек сопровождалось увеличением риска вторичной ФХ-устойчивости на уровне значимости $p = 0,09$. Из рассматриваемых демографических признаков, повышение риска вторичной ФХ-устойчивости связано только с проживанием в сельской местности, $p = 0,022$.

Результаты анализа подвыборки свидетельствуют о том, что вышеперечисленные клинико-микробиологические признаки, характеризующие тяжесть ТБ-процесса и массивность популяции МБТ в очагах поражения, имеют самостоятельное значение как факторы риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ и должны быть включены в многофакторный анализ. Оценка влияния сопутствующей патологии показывает, что ее наличие повышает риск вторичной ФХ-устойчивости МБТ, но в группу нозологий, связанных с увеличением риска, не входят ни сахарный диабет, ни патология ЖКТ. Роль других сопутствующих заболеваний, за исключением алкогольной/наркотической зависимости, при анализе данных когорты и подвыборки определить четко не представилось возможным. Тем не менее, есть основания рассматривать сопутствующие патологию почек, ВИЧ-коинфекцию, ХОБЛ, как факторы, возможно, связанные с увеличением риска развития вторичной ФХ-устойчивости.

Для многофакторного анализа факторов риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ методом бинарной логистической регрессии были отобраны следующие параметры:

- 1) распространённость ТБ-процесса;
- 2) характер специфических изменений легочной ткани;
- 3) массивность бактериовыделения по результатам культурального метода;
- 4) первоначальная устойчивость МБТ к инъекционным аминогликозидам/капреомицину;
- 5) сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость;
- 6) сопутствующее нарушение функции почек;

- 7) перерывы КХТ МЛУ-ТБ;
- 8) использование нестандартных схем ПХТ МЛУ-ТБ (назначение индивидуализированных режимов с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ);
- 9) назначение ФХ в дозе ниже рекомендуемой;
- 10) использование резекционной хирургии;
- 11) среднемесячный доход пациента;
- 12) нахождение в МЛС в анамнезе;
- 13) место жительства.

Из переменных, характеризующих один фактор, были выбраны переменные с более высоким значением ОШ в однофакторном анализе и с более высоким уровнем статистической значимости с целью исключения мультиколлинеарности в регрессионной модели. Например, массивность бактериовыделения культуральным методом и результат бактериоскопии мазка мокроты, наличие постоянной работы у пациента и среднемесячный доход. Параметр “клиническая форма ТБ” не включен, т.к. целесообразнее оперировать категориями распространенности ТБ-процесса и характера специфических изменений легких. Для категориальных переменных (> 2 категорий), референтным признаком был первый в градации. Метод включения переменных – пошаговое включение (forward LR).

Результаты многофакторного анализа приведены в таблице 52.

Таблица 52 – Многофакторный анализ факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ

Предполагаемый фактор риска		Число пациентов, абс. (%)		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		
		ФХ-R (n = 115)	ФХ-S (n = 348)	ОШ (95 % ДИ)	p	cОШ* (95% ДИ)	p (Wald)	β
Распространенность процесса >2 сегментов	x ₁	32 (27,8)	66 (19,0)	1,65 (1,01-2,68)	0,045	1,39 (0,87-2,21)	0,167	0,329

Предполагаемый фактор риска		Число пациентов, абс. (%)		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		
		ФХ-R (n = 115)	ФХ-S (n = 348)	ОШ (95 % ДИ)	p	сОШ* (95% ДИ)	p (Wald)	β
Инфильтративно-деструктивные поражения легких в сочетании с обсеменением	x ₂	83 (72,2)	141 (40,5)	3,81 (2,40–6,04)	< 0,0001	1,70 (0,96–3,03)	0,071	0,532
Обильное бактериовыделение культуральным методом	x ₃	74 (64,3)	104 (29,9)	4,24 (2,71–6,61)	< 0,0001	2,32 (1,54–3,50)	< 0,0001	0,842
Первоначальная устойчивость к инъекционным АГ/См	x ₄	48 (41,7)	88 (25,3)	2,12 (1,35–3,29)	0,0009	3,35 (1,80–6,24)	0,0001	1,210
Сопутствующее нарушение функции почек	x ₅	7 (6,1)	7 (2,0)	3,16 (1,08–9,20)	0,0352	4,60 (1,28–16,51)	0,019	1,527
Сопутствующий алкоголизм	x ₆	50 (43,5)	63 (18,1)	3,48 (2,20–5,51)	< 0,0001	1,46 (0,76–2,80)	0,252	0,380
Перерывы КХТ	x ₇	61 (53,0)	45 (12,9)	7,61 (4,70–12,31)	< 0,0001	5,70 (2,97–10,93)	< 0,0001	1,740
Назначение суточной дозы ФХ ниже рекомендуемой	x ₈	23 (20,0)	39 (11,2)	1,98 (1,13–3,49)	0,0178	5,23 (2,27–12,10)	0,0001	1,655
Индивидуальный режим ПХТ МЛУ-ТБ с количеством ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ менее пяти	x ₉	42 (36,5)	60 (17,2)	2,76 (1,73–4,42)	< 0,0001	3,17 (1,58–6,34)	0,001	1,153
Нахождение в МЛС в анамнезе	x ₁₀	31 (27,0)	42 (12,1)	2,69 (1,59–4,54)	0,0002	2,18 (1,02–4,63)	0,044	0,777

Предполагаемый фактор риска		Число пациентов, абс. (%)		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		
		ФХ-R (n = 115)	ФХ-S (n = 348)	ОШ (95 % ДИ)	p	сОШ* (95% ДИ)	p (Wald)	β
Проживание в сельской местности	x ₁₁	66 (57,4)	116 (33,3)	2,69 (1,75–4,15)	< 0,0001	2,0 (1,14–3,51)	0,016	0,694
Среднемесячный доход менее 10000 рублей на человека в семье	x ₁₂	94 (81,7)	199 (57,2)	3,35 (2,0–5,63)	< 0,0001	1,82 (0,92–3,60)	0,086	0,598
Использование в лечении методов резекционной хирургии	x ₁₃	10 (8,7)	81 (23,3)	0,31 (0,16–0,63)	0,0011	0,48 (0,2–1,13)	0,091	–0,743
Примечание – сОШ – скорректированное отношение шансов.								

Константа (a) = –3,603, p < 0,0001.

Уравнение регрессии (формула 3) имеет вид:

$$y = 0,3x_1 + 0,5x_2 + 0,8x_3 + 1,2x_4 + 1,5x_5 + 0,4x_6 + 1,7x_7 + 1,7x_8 + 1,2x_9 + 0,8x_{10} + 0,7x_{11} + 0,6x_{12} - 0,7x_{13} - 3,6 \quad (3)$$

где y – величина в формуле для расчета вероятности приобретенной ФХ-резистентности:

$P = 1 / 1 + e^{-y}$; x₁₋₁₃ – соответствующий предиктор (таблица 52).

Параметры регрессионной модели:

- $\chi^2 = 193,83$, p < 0,0001;

- Критерий Хосмера-Лемешова: $\chi^2 = 5,66$, p = 0,685;

- % корректно предсказанных: общий – 85,1 (379/463), в группе 2 (ФХ-S) – 94,5 (329/348), в группе 1 (ФХ-R) – 56,5 (65/115).

Многофакторный анализ подтвердил предикторную роль в формировании вторичной ФХ-устойчивости МБТ факторов, связанных с недостатками ПХТ МЛУ-ТБ, массивностью популяции МБТ, а также – первоначальной устойчивости

M. tuberculosis к аминогликозидам/капреомицину, сопутствующему нарушению функции почек, нахождения в МЛС в анамнезе и проживания в сельской местности. Факторы, связанные с тяжестью ТБ-процесса, сопутствующий алкоголизм/наркомания, а также низкий среднемесячный доход пациентов тоже ассоциированы с увеличением риска, но без достижения статистической значимости. Регрессионная модель имеет приемлемые параметры значимости и может быть использована как основа для оценки вероятности развития вторичной ФХ-резистентности у больных МЛУ-ТБ.

Резюме. В целом, по результатам однофакторного и многофакторного анализа могут быть выделены следующие группы факторов, влияющие на формирование ФХ-резистентности в ходе лечения больных МЛУ-ТБ:

Увеличивающие риск:

- факторы, связанные с недостатками клинического ведения больных: назначение нестандартных режимов ПХТ, редукция суточной дозы ФХ, перерывы КХТ, а также позднее начало лечения МЛУ-ТБ; первые три параметра имеют наибольшие величины риска и могут быть расценены как причинные;

- клинико-микробиологические: тяжесть клинических проявлений туберкулеза, распространенность и выраженность специфических изменений, массивность популяции МБТ в очагах поражения и устойчивость к инъекционным аминогликозидам/Ст до начала ПХТ МЛУ-ТБ, сопутствующее нарушение функции почек;

- социальные: низкий уровень доходов; низкий образовательный уровень, асоциальное поведение пациентов, алкоголизм или/наркомания;

- демографические: проживание в сельской местности.

Последние две группы факторов могут быть отнесены к условным, т. е. создающим благоприятные условия для реализации причинных факторов.

Связаны с уменьшением риска:

- использование резекционных методов хирургического лечения больных МЛУ-ТБ;

- проведение интенсивной фазы КХТ в условиях стационара, как фактор, препятствующий перерывам этиотропной терапии;
- использование внутривенного метода введения ПТП.

Следует полагать, что выявленные факторы риска действуют и в отношении других ПТП 1-го и 2-го ряда, что было обнаружено в некоторых исследованиях [11,38,226,227]. Выявленные ассоциации между этими факторами и развитием вторичной ЛУ МБТ могут быть использованы при организации и проведении ПХТ МЛУ-ТБ в конкретных условиях, и при разработке схем и методов ПХТ для предотвращения дальнейшего распространения лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*.

Необходимо принятие мер по предупреждению формирования вторичной устойчивости МБТ у пациентов путем:

- 1) использования клинических практик, предупреждающих ее развитие;
- 2) организации ПХТ в условиях, исключающих перерывы в лечении, особенно, в течение интенсивной фазы КХТ;
- 3) раннего применения хирургических резекционных методов лечения у пациентов при наличии факторов риска.

Выявленные нами факторы риска вторичной ФХ-устойчивости *M. tuberculosis* должны быть учтены при разработке конкретных рекомендаций

ГЛАВА 5 УСТОЙЧИВОСТЬ M. TUBERCULOSIS К ФТОРХИНОЛОНАМ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

5.1 Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов когорты

Из 463 пациентов выборки 23 (5,0 %) человека умерли в течение КХТ, при этом сроки лечения ПТП 2-го ряда у них составили от 7,0 до 37,0 месяцев, Me(IQI): 17,0 (11,5–20,0) месяцев (тест Шапиро-Уилка: $W = 0,886$, $p = 0,013$). ВИЧ-инфицированными были 2/23 пациентов. У остальных 440 пациентов исходы лечения – излечение или неэффективное лечение – были определены по завершении КХТ МЛУ-ТБ на основании заключений центральной врачебной контрольной комиссии ОПТД и/или по факту перевода пациента в 3 или 2Б группу соответственно. Длительность ПХТ МЛУ-ТБ у них находилась в пределах от 6 до 48 месяцев, Me(IQI): 20,0 (18,0–24,0), закономерно отличаясь среди излеченных и неэффективно леченых пациентов: Me(IQI) 19,5 (18,0–22,5) и 24,0 (20,0–29,0) соответственно, $p < 0,001$, медианный тест для независимых выборок (тест Шапиро-Уилка: $W = 0,954$, $p < 0,0001$ и $W = 0,94$, $p = 0,001$).

Исходы лечения пациентов соответственно группам исследования обобщены в таблице 53.

Таблица 53 – Непосредственные исходы лечения пациентов когорты

Исходы КХТ	Кол-во	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Излечение	абс.	16	318	< 0,0001	334
	%	13,9	91,4		72,1
Неэффективное лечение	абс.	82	24		106
	%	71,3	6,9		22,9
Смерть	абс.	17	6		23

Исходы КХТ	Кол-во	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
	%	14,8	1,7		5,0
Все	абс.	115	348	—	463
	%	100	100		100
* χ^2 Пирсона.					

По результатам оценки исходов лечения изучаемой когорты, эффективность лечения составила 72,1 % – среди пациентов с известным исходом КХТ. Имеются также данные о результатах лечения МЛУ-ТБ в НСО, полученные при осуществлении в 2008, 2009, 2010 гг. регионального проекта Комитета Зеленого Света ВОЗ по выявлению и лечению больных МЛУ-ТБ – процент излеченных составил 58,8, 51,7 и 43,7. Сравнивая эти показатели с результатами лечения МЛУ-ТБ в других регионах, следует отметить максимальный (или близкий к максимальному) размах приводимых данных – от 0 или нескольких процентов до 100 %. Это обусловлено различиями в количестве случаев МЛУ-ТБ в каждом из регионов, использовании лабораторных методов для выявления МЛУ, охватом лечения выявленных больных, различиями в оценке исходов лечения в когортных исследованиях [45; 95; 227]. В таблице 54 приведены данные об эффективности лечения МЛУ-ТБ по результатам когортного анализа, проводимого в соответствии с международными рекомендациями (ВОЗ) в России и странах и регионах, наиболее близких по распространенности МЛУ-ТБ, социально-экономическому статусу [28; 95; 124]. При этом исходы лечения определялись как “успех лечения”, “неудача лечения”, “отрыв от лечения”, “смерть”, “исход неизвестен (пациент выбыл)”.

Таблица 54 – Сравнение эффективности лечения МЛУ-ТБ в некоторых регионах

Страна (регион)	Число случаев МЛУ-ТБ по оценке ВОЗ, 2012, абс, 95 %ДИ	Группа по уровню ВНД** по классификации ВБ***	Годы	% случаев успешного лечения МЛУ-ТБ
Россия	46 000 (43 000–49 000)	UMI	2008, 2010	51–43
Белгородская обл.			2009	67,4
Калининградская обл.			2009	69,7
Республика Алтай			2009	61,9
Республика Чувашия			2009	60,7
Китай	59 000 (52 000–56 000)	LMI	2008–2010	46–42
Индия	64 000 (49 000–79 000)	LMI	2008–2010	53–34
Казахстан	7 000 (6 900–7 200)	UMI	2006–2010	81–73
Украина	6 800 (6 500–7 000)	LMI	2009, 2010	27–29
Филиппины	12 000 (9 300–15 000)	LMI	2007–2010	63–42
Индонезия	6 900 (5 200–8 500)	LMI	2009, 2010	74,72
ЮАР	8 100 (6 900–9 400)	UMI	2007–2010	48–40
18 стран Европейского Региона высокого приоритета по ТБ-контролю ВОЗ*	от 70 (55–85) до 46 000 (43 000–49 000)	LI, LMI, UMI, HI	2006	56,5
			2007	57,2
			2008	55,0
			2009	48,3
			2010	48,9
* 15 стран бывшего СССР, Болгария, Румыния, Турция. ** ВНД-валовый национальный доход – основной экономический показатель, характеризующий экономический статус страны, по классификации Всемирного Банка (ВБ) – LI – lowincome – низкий доход, LMI-lowmediumincome – средний низкий доход, UMI – uppermediumincome – высокий средний доход, HI – highincome – высокий доход.				

По материалам традиционного когортного анализа в НСО доля излеченных больных составляет около половины всех регистрируемых случаев МЛУ-ТБ (48,6 % и 46,4 % в 2010 и 2011 гг. соответственно) [16]. Данные проведенного нами исследования помогают оценить непосредственно эффективность лечения

больных МЛУ-ТБ у пациентов с проведенным КХТ, без учета отрывов от лечения и выбывших. Излечение всего 72,1 % больных нельзя считать приемлемым уровнем, и, следовательно, необходимо выявление и детализация факторов, связанных с неблагоприятными исходами ПХТ МЛУ-ТБ, помимо отрывов от лечения. Безусловно, приобретенная резистентность МБТ к ПТП 2-го ряда, в т. ч. к ФХ – в ряду этих факторов. Об этом свидетельствуют данные таблицы 1, выявляющие резко выраженные различия между группами исследования по признаку зарегистрированных исходов лечения пациентов выборки: неблагоприятные исходы лечения (неэффективное лечение и смерть от ТБ суммарно) имели место у 99/115 (86,1 %) пациентов первой группы и у 30/348 (8,6 %) – второй, $p < 0,0001$, χ^2 . Соответственно, доля излеченных пациентов во второй группе была в 6,6 раз большей, чем в первой группе.

Отдаленные исходы лечения отслежены у 289 пациентов выборки и представлены в таблице 55 по группам исследования.

Таблица 55 – Отдаленные результаты лечения пациентов когорты

Исходы	Кол-во	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Стойкое излечение (снят с диспансерного учета)	абс.	2	165	< 0,0001	167
	%	2,4	79,7		57,8
Ранний рецидив (из 3 группы диспансерного наблюдения)	абс.	0	14		14
	%	0	6,8		4,8
Поздний рецидив (из снятых с диспансерного учета)	абс.	0	0		0
	%	0	0		0
Хроническое течение ТБ, относительно стабильное	абс.	24	21		45
	%	29,3	10,1		15,6
Хроническое течение ТБ, прогрессирующее	абс.	40	5		45
	%	48,8	2,4		15,6
Смерть от ТБ	абс.	16	2		18
	%	19,5	1,0		6,2

Исходы	Кол-во	Группы исследования		p*	Всего
		1 (ФХ-R)	2 (ФХ-S)		
Все	абс.	82	207	—	289
	%	100	100		100
* χ^2 отношения правдоподобия					

Таким образом, в сроки, доступные для отслеживания отдалённых исходов (2–6 лет), только 2/82 пациента первой группы были сняты с диспансерного учета как излечившиеся, у остальных 80 (97,6 %) течение ТБ приняло хроническую форму; 16/82 пациентов умерли в обозначенные сроки. Среди пациентов второй группы доля сформировавшихся хронических форм ТБ (фиброзно-кавернозный) составила 13,5 % (28/207), что в 7,2 раза меньше, чем в первой; умерли 2/207 пациента, $p < 0,0001$, χ^2 . Рецидивы в первые 1–2 года после клинического излечения развились у 14 пациентов второй группы, что составило 7,5 % от всех успешно леченых; рецидивов ТБ в более поздние сроки среди пациентов когорты не зарегистрировано.

На рисунках 21 и 22 показано распределение отдаленных исходов лечения среди излеченных и пациентов с неэффективным КХТ соответственно группам исследования.

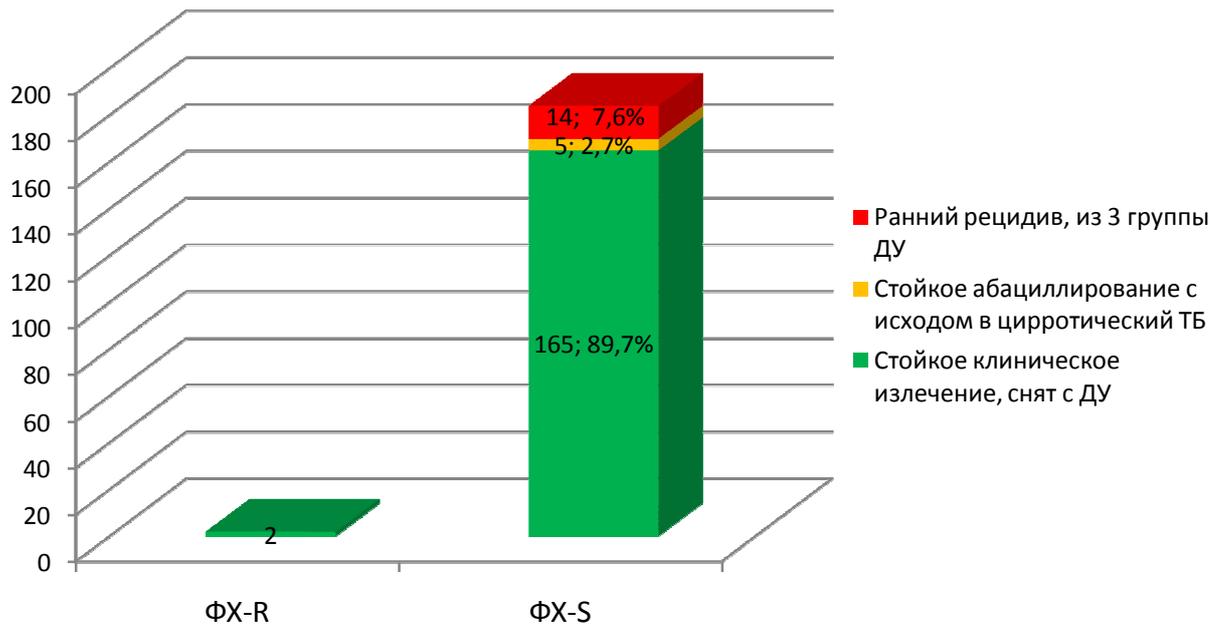


Рисунок 21 – Отдаленные исходы лечения пациентов с эффективным КХТ (n = 186)

Таким образом, среди всех пациентов когорты с известными отдаленными исходами истинно эффективным, т. е. со стойким клиническим и бактериологическим излечением, КХТ был у 167/289 (57,8 %); из всех пациентов с этим исходом на долю пациентов первой группы приходится 1,2 % (2/167), второй группы – 98,8 % (165/167).

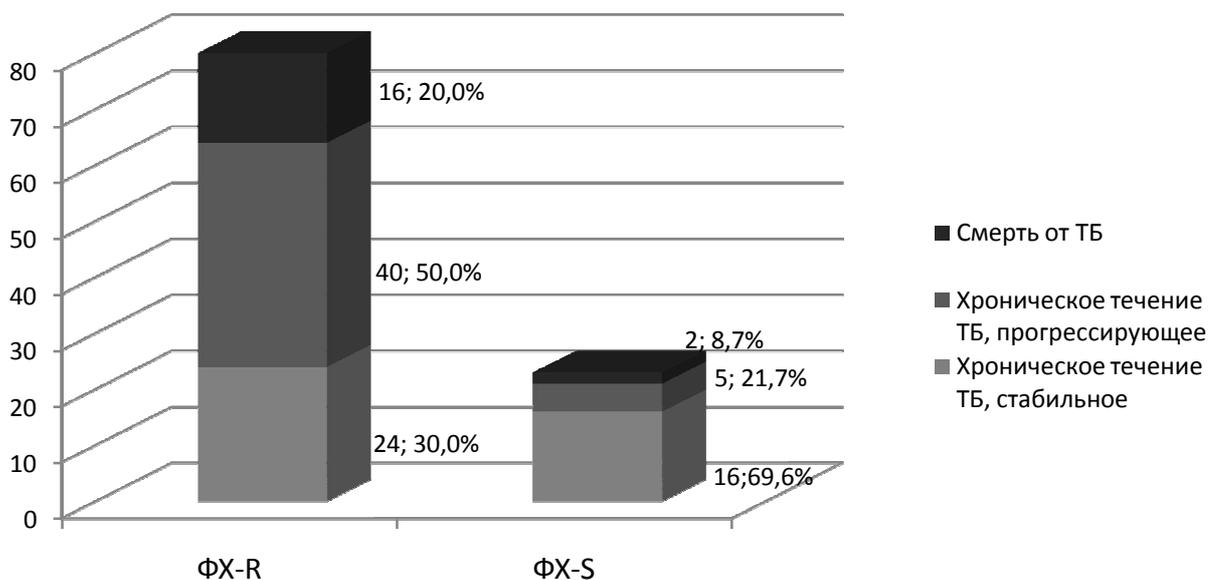


Рисунок 22 – Отдаленные исходы у пациентов с неэффективным КХТ (n = 103)

Различия по отдаленным исходам в группах исследования имеются и среди пациентов с неудачей лечения (рисунок 22), что выражается, во-первых в 2,3 раза большей долей летальных исходов в первой группе; во-вторых, у пациентов с приобретенной ФХ-резистентностью МБГ прогрессирующее течение сформировавшегося фиброзно-кавернозного туберкулеза легких наблюдалось в 2,4 раза чаще в процентном исчислении, чем у пациентов второй группы, у которых преобладало стабильное течение заболевания (69,6 % против 30,0 %), $p = 0,003, \chi^2$.

При анализе выживаемости пациентов методом Каплана-Мейера, стартовой точкой служила дата начала лечения ТОД у пациентов выборки, конечной точкой мониторингования – дата окончания сбора данных ретроспективного когортного исследования – июнь 2013 года. Дата летального исхода от ТБ фиксировалась на основании соответствующих записей в амбулаторных картах пациентов. Данные относили к цензурированным в случаях: а) пациент жив на момент окончания времени мониторингования либо времени снятия с диспансерного учета; б) пациент умер от причин, не связанных с ТОД. Результаты анализа отображены на рисунке 23.

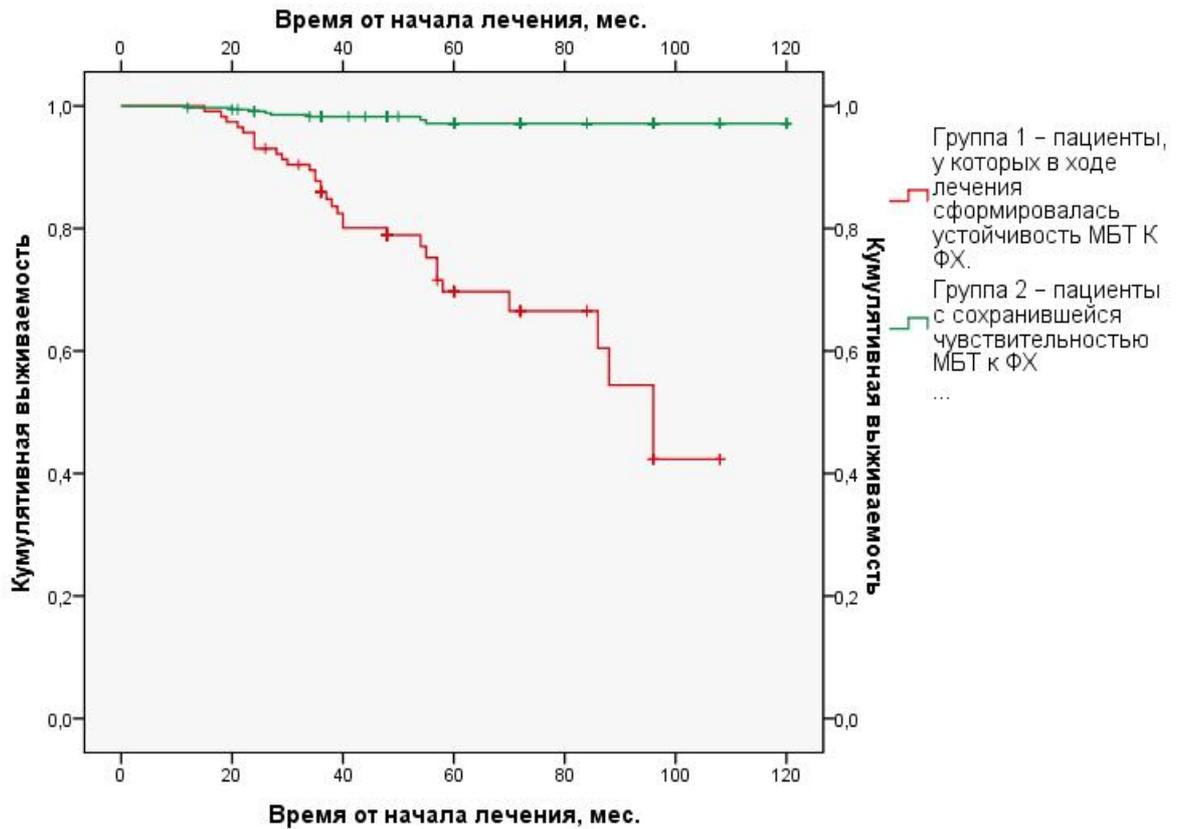


Рисунок 23 – Выживаемость пациентов когорты по группам исследования

Анализ выживаемости также выявил статистически значимые различия вероятности выживания пациентов в указанные сроки наблюдения по группам исследования. Кумулятивная вероятность выживания пациентов в течение 10 лет в первой группе была равной 42,3 %, во второй группе – 97,1 %.

5.2 Оценка влияния приобретенной фторхинолон-резистентности *M. tuberculosis* на исходы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Описанные выше различия в исходах лечения пациентов с приобретенной ФХ-резистентностью МБТ и без таковой диктуют необходимость детальной оценки ее как фактора риска неблагоприятных исходов терапии МЛУ-ТБ. Совершенно очевидно, что на исход лечения больных с МЛУ-ТБ оказывают влияние и многие другие факторы, которые при традиционной вероятностной

оценке какого-либо предиктора могут играть роль вмешивающихся факторов. В данном случае это – прежде всего, факторы, связанные с лечением и клиническим течением МЛУ-ТБ. Поэтому для количественной оценки связи приобретенной ФХ-резистентности МБТ с неблагоприятными исходами ПХТ МЛУ-ТБ применима методология вложенной выборки (исследование “случай-контроль” внутри когорты).

На первом этапе ее осуществления были выявлены независимые факторы риска неблагоприятных исходов лечения МЛУ-ТБ, для чего все пациенты выборки были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с исходом “излечение” – 129 человек, 2-я – пациенты с неблагоприятными исходами лечения (неэффективное лечение МЛУ-ТБ, смерть от ТБ) – 334 человека. Оценка клинико-терапевтических и других факторов как предикторов неблагоприятных исходов лечения МЛУ-ТБ проведена путем расчета показателя ОШ и 95 % ДИ. Основные результаты этого анализа в виде статистически значимых факторов представлены в таблице 56.

Таблица 56 – Независимые предикторы неблагоприятных исходов лечения пациентов когорты

Предиктор	Число пациентов, абс. (%)		ОШ*	95 % ДИ	p
	с неблагоприятными исходами, n = 129	излеченные, n = 334			
Назначение индивидуализованных режимов ПХТ МЛУ-ТБ	42 (32,6)	60 (18,0)	2,20	1,39–3,50	0,008
Перерывы в лечении	66 (51,2)	40 (12,0)	7,70	3,78–12,42	< 0,0001
Резекционные хирургические вмешательства	7 (5,4)	84 (25,2)	0,17	0,08–0,38	< 0,0001
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	18 (14,0)	8 (2,4)	6,61	2,80–15,62	< 0,0001
Диссеминированный туберкулез легких	37 (28,7)	52 (15,6)	2,18	1,35–3,53	0,0015

Предиктор	Число пациентов, абс. (%)		ОШ*	95 % ДИ	p
	с неблагоприятными исходами, n = 129	излеченные, n = 334			
Казеозная пневмония	11 (8,5)	10 (3,0)	3,02	1,25–7,30	0,014
Распространенность специфического процесса > 2 сегментов легких	113 (87,6)	173 (51,8)	6,57	3,73–11,57	< 0,0001
Наличие инфильтративно-деструктивных изменений с обсеменением	95 (73,6)	131 (39,2)	4,33	2,76–6,78	< 0,0001
Сочетанная ВИЧ-инфекция	10 (7,8)	9(2,7)	3,03	1,20–7,65	0,019
Сопутствующая алкогольная или/и наркотическая зависимость	67 (51,9)	46 (13,8)	6,77	4,25–10,77	< 0,0001
Сопутствующая патология ЖКТ	37 (28,7)	60 (18,0)	1,84	1,14–2,95	0,012
Положительный результат прямой микроскопии мазка мокроты	95 (73,6)	155 (46,4)	3,23	2,06–5,04	< 0,0001
Обильный рост МБТ на плотных питательных средах	83 (64,3)	95/333 (28,5)	4,37	2,84–6,72	< 0,0001
ЛУ МБТ к ПТП 2-го ряда перед началом лечения (кроме ЛУ к ФХ)	55 (42,6)	101 (30,2)	1,71	1,13–2,61	0,012
* Представлено ОШ для неблагоприятных исходов.					

Прерывания КХТ явились одним из наиболее значимых терапевтических факторов риска неудач в лечении. Этот же фактор, как показано некоторыми исследованиями, является одним из ключевых в формировании приобретенной резистентности микобактерий к ПТП [85; 211]. Среди пациентов данной выборки амплификация ЛУ МБТ к ПТП 2-го ряда имела место у 111/129 (86,1 %) пациентов с неудачей лечения и у 21/334 (6,3 %) с клиническим излечением, $p < 0,0001$, χ^2 , т. е. можно говорить о закономерной последовательности: перерывы КХТ – амплификация ЛУ МБТ – неэффективная терапия ТБ.

Другим значимым предиктором неблагоприятных исходов лечения выступает отказ от назначения стандартных режимов ПХТ. Использование резекционной хирургии, напротив, ассоциировано со снижением риска неудачи лечения. Сроки предшествовавшей терапии ПТП 1-го ряда значимо влияли на исход лечения только в случаях, когда они составляли более 24 месяцев, что продемонстрировано в таблице 57. Диагноз фиброзно-кавернозного туберкулеза легких был установлен у 5 из 12 пациентов с этим сроком лечения.

Таблица 57 – Оценка риска неблагоприятных исходов у пациентов с разными сроками лечения до начала терапии МЛУ-ТБ

Срок терапии ПТП 1-го ряда до начала лечения МЛУ-ТБ, мес.	ОШ*	p**
1–3	0,7	1,0
3–6	1,44	1,0
6–12	1,40	1,0
12–24	1,33	1,0
> 24	15,56	0,001
* Представлено ОШ для неблагоприятных исходов при сравнении со сроками начала лечения до 1 месяца. ** С поправкой Бонферрони.		

Кроме того, обнаружено снижение риска неудачного лечения у пациентов, у которых в течение интенсивной фазы ПХТ применяли внутривенный способ введения ПТП (ОШ 0,39 (0,19–0,81), $p = 0,012$).

Из клинических факторов на результат лечения влияли распространенность процесса, его клиническая форма, сочетание ТБ с ВИЧ-инфекцией, алкоголизмом или/и наркоманией, заболеваниями ЖКТ. Сахарный диабет, ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность, психические заболевания не имели значимой связи с неэффективным лечением: ОШ составили 1,04 (0,52–2,09), $p = 0,914$; 1,74 (0,79–3,81), $p = 0,169$; 2,68 (0,92–7,80), $p = 0,07$; 1,94 (0,76–4,93), $p = 0,164$ соответственно. Обнаружена связь между неудачами лечения и количеством

сопутствующих патологий у пациента – повышение значений показателя риска по мере увеличения числа сопутствующих заболеваний (таблица 58).

Таблица 58 – Оценка риска неблагоприятных исходов у пациентов когорты с разным числом сопутствующих патологий

Количество СЗ у пациента	ОШ*	р**
1	2,60	0,001
2	4,32	< 0,0001
3	6,35	< 0,0001
4	7,16	0,057
* Представлено ОШ для неблагоприятных исходов при сравнении с частотами отсутствия СЗ. ** С поправкой Бонферрони.		

Обильное бактериовыделение и ЛУ МБТ к резервным препаратам явились предикторами неэффективного лечения, но не выявлено значимых ассоциаций между количеством ПТП, к которым имеется начальная устойчивость МБТ и неудачами терапии МЛУ-ТБ (таблица 59).

Таблица 59 – Оценка риска неблагоприятных исходов у пациентов когорты в зависимости от числа ПТП с имеющейся ЛУ МБТ

Количество ПТП, к которым имеется ЛУ МБТ	ОШ*	р**
4	1,86	0,035
5	1,36	1,0
6	0,98	1,0
7	1,59	1,0
* Представлено ОШ для неблагоприятных исходов при сравнении с начальной ЛУ МБТ к 3 ПТП (HRS). ** С поправкой Бонферрони.		

Пол пациента не был связан с исходом лечения ($p = 0,417$, Pearson's chi-square with Yates's correction); из возрастных групп только молодой возраст был

связан со снижением риска неудачи ПХТ МЛУ-ТБ (ОШ 0,27 (0,10–0,78), $p = 0,016$).

Некоторые из социально-демографических факторов – нахождение в МЛС, проживание в селе (ОШ для неблагоприятных исходов 2,20 (1,31–3,68) и 1,98 (1,30–2,97) соответственно, $p = 0,0028$ и $0,0013$) – хотя и имели статистическую связь с неудачами лечения, но их значимость, по-видимому, опосредована терапевтическими факторами, например, приверженностью лечению.

Таким образом, результатом этого анализа было выявление потенциальных вмешивающихся факторов, действие которых должно быть исключено, либо сведено к минимуму при оценке связи основного изучаемого фактора – приобретенной ФХ-резистентности МБТ с исходами ПХТ МЛУ-ТБ. Для этого на следующем этапе из когорты, во-первых, были исключены пациенты, имевшие прерывания КХТ и получавшие индивидуализированную ПХТ. Далее были выделены две подгруппы сравнения методом парной выборки, не имеющие статистических различий по другим конфаундерам, которые не могут быть исключены – клинические формы ТБ, сопутствующие заболевания, лекарственная устойчивость МБТ и др. – подгруппа пациентов с исходами неэффективного лечения (случаи) и подгруппа пациентов с исходом “излечение” (метчированный контроль). Численность подгрупп составила 46 человек. Сравнение подгрупп по основным клинико-микробиологическим параметрам, значимо влияющих на исходы лечения пациентов, представлено в таблице 60.

Таблица 60 – Сравнительная характеристика парной выборки по клиническим и микробиологическим параметрам

Параметр	Число пациентов, абс. (%)		p*
	с неблагоприятным и исходами (случаи), n = 46	излеченных (контроли), n = 46	
Клиническая форма ТОД			
Инфильтративный туберкулез легких	22 (47,8)	21 (45,7)	1,0
Диссеминированный туберкулез легких	13 (28,3)	13 (28,3)	
Казеозная пневмония	6 (13,0)	7 (15,2)	
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	5 (10,9)	5 (10,9)	
Распространенность ТБ процесса			
1–2 сегмента	8 (17,4)	8 (17,4)	0,961
> 2 сегментов	18 (39,1)	16 (34,8)	
Двустороннее поражение	20 (43,5)	22 (47,8)	
Характер специфических поражений			
Инфильтративные	1 (2,2)	0 (0)	0,813
Инфильтративно-деструктивные	11 (23,9)	13 (28,3)	
Инфильтративно-деструктивные с обсеменением	34 (73,9)	33 (71,7)	
Сопутствующая патология			
Не выявлена	20 (43,5)	19 (41,3)	1,0
ВИЧ-коинфекция	2 (4,3)	0 (0)	0,495
Алкоголизм или/и наркомания	12 (26,1)	8 (17,4)	0,449
Патология ЖКТ	9 (19,6)	7 (15,2)	0,784
Нарушение функции почек	3 (6,5)	3 (6,5)	1,0
Сахарный диабет	5 (10,9)	6 (13,0)	1,0
Психические заболевания	2 (4,3)	2 (4,3)	1,0
ХОБЛ	5 (10,9)	6 (13,0)	1,0
Количество сопутствующих заболеваний			
0	20 (43,5)	19 (41,3)	0,532
1	13 (28,3)	14 (30,4)	

Параметр	Число пациентов, абс. (%)		p*
	с неблагоприятным и исходами (случаи), n = 46	излеченных (контроли), n = 46	
2	8 (17,4)	10 (21,7)	
3	5 (10,9)	2 (4,3)	
4	1 (2,2)	0 (0)	
Сроки предшествовавшей терапии ПТП 1-го ряда, мес.			
< 1	2 (4,3)	4 (8,7)	0,161
1–3	8 (17,4)	18 (39,1)	
3–6	16 (34,8)	11 (23,9)	
6–12	11 (23,9)	6 (13,0)	
12–24	6 (13,0)	6 (13,0)	
> 24	3 (6,5)	1 (2,2)	
Результат микроскопии мазка мокроты			
Положительный	30 (65,2)	33 (71,7)	0,654
Отрицательный	16 (34,8)	13 (28,3)	
Массивность бактериовыделения			
Скудное – < 20 КОЕ	4 (8,7)	10 (21,7)	0,123
Умеренное – 20–100 КОЕ	17 (40,0)	10 (21,7)	
Обильное - > 20 КОЕ	25 (54,3)	26 (56,5)	
Начальная ЛУ МБТ к ПТП 2-го ряда			
Нет	26 (56,5)	27 (58,7)	1,0
Есть	20 (43,5)	19 (41,3)	
*ТТФ для 2x2 и 2xk			

Стандартный КХТ у пациентов подвыборки проводился с использованием режимов ПХТ МЛУ-ТБ, рекомендованных ВОЗ у 30 (65,2 %) и 31 (67,4 %) в подгруппах “случаев” и “контролей” соответственно, 16 (34,8 %) и 15 (32,6 %) больных был назначен 4 режим ПХТ согласно Приказу МЗ РФ № 109, p = 1,0, ТТФ. ПТП в ходе интенсивной фазы КХТ применялись peros у 43 (93,5 %) пациентов группы с неблагоприятными исходами и у 42 (91,3 %) – с излечением,

парентеральный и комбинация способов введения ПТП имели место у 3 (6,5 %) и 1 (2,2 %) и у 1 (2,2 %) и 2 (4,3 %) пациентов соответственно, $p = 0,709$, ТТФ для 2хк. Резекционные хирургические вмешательства были выполнены 4 (8,7 %) пациентам подгруппы неблагоприятных исходов и 3 (6,5 %) – подгруппы контролей.

Основные социально-демографические параметры сравниваемых подгрупп приведены в таблице 61.

Таблица 61 – Сравнительная характеристика парной выборки по социально-демографическим параметрам

Параметр	Число пациентов, абс. (%)		p
	с неблагоприятными исходами (случаи), n = 46	излеченных (контроли), n = 46	
Пол			
Мужской	33 (71,7)	31 (67,4)	0,821*
Женский	13 (28,3)	15 (32,6)	
Возраст, лет			
Средний	38,7 (SD 11,6)	35,2 (SD 12,4)	0,087**
≤ 20	1 (2,2)	2 (4,3)	0,361**
21–40	26 (56,5)	29 (63,0)	
41–60	18 (39,1)	14 (30,4)	
≥ 60	1 (2,2)	1 (2,2)	
Место жительства			
Новосибирск	10 (21,7)	12 (26,1)	0,312*
Другой город НСО или районн.центр	9 (19,6)	14 (30,4)	
Село	27 (58,7)	20 (43,5)	
Социальный статус			
Учащийся, студент	1 (2,2)	2 (4,3)	0,530*
Рабочий	11 (23,9)	8 (17,4)	
Служащий	5 (10,9)	7 (15,2)	

Параметр	Число пациентов, абс. (%)		p
	с неблагоприятными исходами (случаи), n = 46	излеченных (контроли), n = 46	
Не имеющий работы	20 (43,5)	14 (30,4)	
Пенсионер	3 (6,5)	3 (6,5)	
Инвалид	6 (13,0)	12 (26,1)	
Нахождение в МЛС			
Не был	41 (89,1)	40 (87,0)	1,0*
Находился	5 (10,9)	6 (13,0)	
Наличие семьи			
Есть	37 (80,4)	39 (84,8)	0,784*
Нет	9 (19,6)	7 (15,2)	
* ТТФ для 2x2 и 2xk. ** U-тест Манна-Уитни (тест Шапиро-Уилка: группа 1(с неблагоприятными исходами) – W = 0,970, p = 0,281, группа 2 (излеченных) – W = 0,894, p = 0,001).			

Таким образом, сравниваемые подгруппы пациентов не имели значимых различий по основным факторам, связанным с риском неблагоприятных исходов лечения МЛУ-ТБ.

Распределение пациентов с приобретенной ФХ-резистентностью МБТ и без нее в подгруппах сравнения была такой, как это показано в таблице 62.

Таблица 62 – Частоты, пропорции и вероятность приобретённой ФХ-устойчивости МБТ у пациентов с излечением и неудачей лечения МЛУ-ТБ

Устойчивость МБТ к ФХ		Пациенты		ОШ (95 % ДИ)	p
		с неблагоприятными исходами (случаи), n = 46	излеченные (контроли), n = 46		
Есть	абс.	30	7	10,45 (3,81–28,61)	< 0,0001
	% (95 % ДИ)	65,2 (49,8–78,6)	15,2 (6,3–28,9)		
	шансы	1,88	0,18		
Нет	Абс.	16	39		
	%	34,8	84,8		

Таким образом, у пациентов с неблагоприятными исходами лечения МЛУ-ТБ вероятность наличия устойчивости МБТ к ФХ при относительно равных условиях ПХТ и при заданном уровне статистической значимости $p \leq 0,05$, как минимум в 3,8 раза выше, чем у пациентов с успешным лечением.

У 40/115 (34,8 %) пациентов первой группы профиль приобретенной ФХ-устойчивости МБТ имел характеристику либо пре-ШЛУ, без сочетания с устойчивостью к аминогликозидам/капреомицину, у 75/115 (65,2 %) – ШЛУ. При сравнении этих пациентов по признаку имевших место исходов лечения не выявлено значимых различий между пациентами с приобретенной пре-ШЛУ(ФХ) и ШЛУ (таблица 63).

Таблица 63 – Сравнение исходов лечения у пациентов с приобретенной ФХ-резистентностью МБТ в зависимости от профиля ЛУ

Исход ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов с приобретенной ФХ-устойчивостью	Профиль приобретенной ФХ-устойчивости		p*
	пре-ШЛУ (ФХ) (n = 40)	ШЛУ (n = 75)	
Излечение (n = 16)	9 (22,5 %)	7 (9,3 %)	0,097
Неудачалечения (n = 99)	31 (77,5 %)	68 (90,7 %)	
* χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.			

Это отсутствие различий можно считать дополнительным свидетельством роли ФХ-устойчивости МБТ как предиктора неэффективной ПХТ МЛУ-ТБ.

Резюме. Проведенный анализ выявил статистически значимую связь между наличием приобретенной устойчивости МБТ к ФХ у пациентов с МЛУ-ТБ и неудачами их лечения, ОШ = 10,45 (3,81–28,61). Выраженность этой связи позволяет рассматривать лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* в качестве предиктора неблагоприятных исходов терапии МЛУ-ТБ – формированию хронических форм, а также летальных исходов. Хронические формы МЛУ-ТБ, особенно трудно поддающиеся излечению, в свою очередь, способствуют поддержанию эпидемического процесса с увеличением доли лекарственно-

устойчивого ТБ к ПТП 1-го и 2-го ряда. И с этой точки зрения, меры предупреждения вторичной ФХ-устойчивости также представляются актуальными.

ГЛАВА 6 МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS* К ФТОРХИНОЛОНАМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Конечной целью анализа факторов риска приобретенной ФХ-резистентности представляется разработка способа прогнозирования ее развития у конкретных пациентов в конкретных условиях их лечения. Регрессионная модель, описанная в главе 4.2 “Факторы риска формирования лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам” основана на использовании статистически значимых предикторов, имеет приемлемые параметры регрессии, отражая реальную ситуацию, но она не удобна для практического применения. Поэтому нами была реализована задача создания прогностической модели, лишенной и этого недостатка. Данная модель представляет собой балльную шкалу, в которой каждому из включенных в нее предикторов соответствует определенное числовое значение. Сумма баллов, набираемая при оценке каждого пациента в зависимости от наличия у него факторов риска, соответствует определенной степени вероятности развития вторичной ФХ-резистентности в ходе его лечения. В основу разработки модели положена методика, описанная в статье Д. А. Чичеватова “Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях” [36]. В создании модели использован математический аппарат категориальной регрессии и бинарной логистической регрессии.

Алгоритм создания модели. 1-й этап. Отбор предикторов. Отбор предикторов в данную модель был обусловлен результатами многофакторного анализа переменных, выполненного ранее (см. глава 4.2). В прогностическую модель включены переменные, имевшие статистическую связь с зависимой переменной (формирование вторичной ФХ-устойчивости МБТ у пациента) с уровнем значимости менее 0,05. Параметры “среднемесячный доход”,

“нахождение в МЛС”, “место жительства пациента” были исключены как факторы, лишь косвенно влияющие на формирование вторичной резистентности. Параметр “использование резекционных методов хирургического лечения” был включен с уровнем значимости 0,091 как фактор снижения риска. Параметр “сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость” был включен с уровнем значимости в многофакторной модели 0,25, но при однофакторном анализе $< 0,0001$, как фактор, тесно ассоциированный с некомплаентностью пациентов. Результатом отбора явился следующий список предикторов для создания шкальной прогностической модели, в скобках указаны изначальные возможные значения:

- 1) выраженность специфического поражения легких (инфильтративные, инфильтративные с распадом, инфильтративные с распадом и обсеменением или диссеминированный туберкулез легких с инфильтрацией и распадом);
- 2) массивность бактериовыделения по результатам культурального исследования (скудное, умеренное, обильное);
- 3) первоначальная устойчивость МБТ к аминогликозидам/капреомицину (да, нет);
- 4) прерывания КХТ более, чем на 2 недели (может быть вынужденным) (да, нет);
- 5) назначение ФХ в дозе ниже рекомендуемой (может быть вынужденным) (да, нет);
- 6) назначение индивидуализированного режима ПХТ МЛУ-ТБ с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ (может быть вынужденным) (да, нет);
- 7) применение резекционных методов хирургического лечения (да, нет);
- 8) сопутствующее нарушение функции почек (да, нет);
- 9) сопутствующая алкогольная или/и наркотическая зависимость (да, нет).

Выбор срока прерывания КХТ в 2 недели обусловлен фактами наблюдения формирования вторичной ФХ-устойчивости у пациентов когорты с таким

минимальным сроком прерывания КХТ (см. глава 4.2). Как видно из представленного списка, все включенные переменные являются категориальными. Первые две, изначально имевшие более двух возможных значений, сведены к бинарным ($m - 1$), т. е. для шкальной модели будут использованы как:

- 1) наличие инфильтративно-деструктивных изменений легких в сочетании с обсеменением (да, нет);
- 2) наличие обильного бактериовыделения культуральным методом (да, нет).

2-й этап. Построение модели методом категориальной регрессии. Категориальная регрессия представляет собой статистический метод моделирования взаимосвязи зависимой и независимых переменных, являющихся, как в нашем случае, категориальными. При построении модели категориальной регрессии происходит шкалирование или оцифровка категориальных переменных присвоением категориям числовых значений. Помимо стандартизированных коэффициентов регрессии в результате анализа получают т. н. коэффициенты важности переменных.

Для создания модели нами был использован модуль CATREG v. 3.0 статистического программного пакета SPSS v. 20.0. Результаты анализа приведены в таблице 64.

Таблица 64 – Результаты регрессионного анализа методом категориальной регрессии (фрагмент результирующих таблиц)

Предиктор	Стандартизованные коэффициенты		F	Значимость, p	Коэффициент важности
	β	Бутстреп-оценка (1000) стандартной ошибки			
Инфильтративно-деструктивные изменения в легких с обсеменением	0,164	0,043	14,935	0,000	0,146
Обильное бактериовыделение (> 100 КОЕ)	0,177	0,044	16,490	0,000	0,167

Предиктор	Стандартизованные коэффициенты		F	Значимость, p	Коэффициент важности
	β	Бутстреп-оценка (1000) стандартной ошибки			
Первоначальная устойчивость к инъекционным аминогликозидам/капреомицину	0,149	0,041	13,385	0,000	0,072
Прерывания КХТ	0,295	0,053	30,956	0,000	0,375
Назначение ФХ в дозе ниже рекомендуемой	0,136	0,053	6,655	0,010	0,047
Назначение режима ПХТ с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ	0,121	0,044	7,421	0,007	0,075
Использование резекционных методов хирургического лечения	-0,059	0,033	3,136	0,077	-0,029
Сопутствующее нарушение функции почек	0,088	0,047	3,498	0,062	0,028
Сопутствующая алкогольная\наркотическая зависимость	0,079	0,042	3,556	0,060	0,062

Зависимая переменная – приобретенная ФХ-резистентность (группа исследования).

Параметры регрессии: $R^2 = 0,325$, $F = 24,2$, $p < 0,0001$.

Нетрудно заметить, что абсолютные значения коэффициентов важности пропорциональны коэффициентам регрессии, следовательно, они пропорциональны степени вклада каждого предиктора в объяснение значения зависимой переменной и могут служить основанием для значений прогностической шкалы.

3-й этап. Создание балльной прогностической шкалы. С целью создания балльной прогностической шкалы для каждого из 9 включенных в регрессионную модель предикторов был подсчитан его балл путем умножения значения соответствующего коэффициента важности на 100 и округления до целых. В результате шкала приняла следующий вид (таблица 65).

Таблица 65 – Шкала суммарной балльной оценки риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ у пациентов с МЛУ-ТБ

Предиктор	Значение	Баллы
1 Характер специфических изменений в легких	Деструкция+обсеменение	+15
2 Массивность бактериовыделения	> 100 КОЕ на плотных питательных средах (либо положительный результат прямой микроскопии*)	+17
3 Первоначальная устойчивость МБТ к инъекционным аминогликозидам/капреомицину	Есть	+7
4 Курс ХТ прерван на 2 недели и более	Да	+38
5 Назначение ФХ в дозе ниже рекомендуемой	Да	+5
6 Назначение режима ПХТ с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ	Да	+8
7 Применение резекционной хирургии	Да	-3
8 Сопутствующее нарушение функции почек	Есть	+3
9 Сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость	Есть	+6
* Положительный результат прямой микроскопии может служить заменой результату культурального исследования в случае отсутствия данных, т. к. является фактором риска с аналогичным уровнем значимости (среди пациентов выборки положительный результат бактериоскопии наблюдался у 146 из 178 пациентов с обильным бактериовыделением (82,0 %)).		

Таким образом, при оценке риска для каждого пациента подсчитывается суммарный балл в зависимости от наличия у него данных предикторов с соответствующим значением, который является числовым показателем вероятности формирования приобретенной ФХ-устойчивости *M. tuberculosis*.

4-й этап. Определение вероятности прогноза (степени риска) и оценка модели. С целью определения соответствия значений суммарного балла (интервалов) определенному уровню вероятности развития вторичной ФХ-устойчивости МБТ сначала был подсчитан суммарный балл для каждого пациента выборки. Затем был проведен регрессионный анализ, в котором зависимая

переменная оставалась прежней, а в качестве предиктора выступал суммарный балл пациента.

Параметры регрессии:

- коэффициент регрессии (β) = 0,055 (SE = 0,006), $p < 0,001$;

- $\chi^2 = 134,9$, $p < 0,001$;

- Критерий Хосмера-Лемешова: $\chi^2 = 8,9$, $p = 0,351$;

- % корректно предсказанных: общий – 83,4 (386/463), в группе 2 (ФХ-S) – 93,1 (324/348), в группе 1 (ФХ-R) – 53,9 (62/115).

Уравнение регрессии: $y = 0,055x - 2,964$ (x-абсолютное значение суммарного балла).

Вероятность прогноза рассчитывалась по классической формуле $P = 1/1 + e^y$. Зависимость значений предсказанной вероятности и суммарного балла представлена в виде диаграммы рассеяния на рисунке 24.

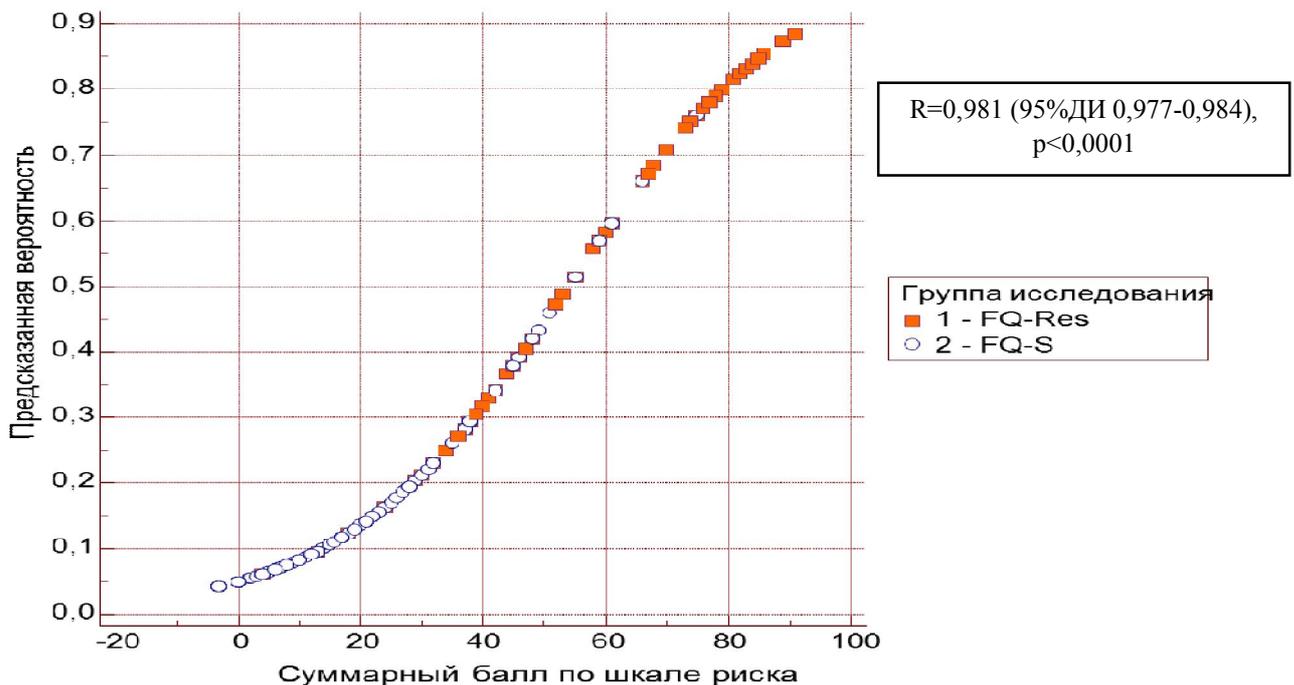


Рисунок 24 – Корреляция между предсказанной вероятностью развития вторичной ФХ-резистентности МБТ и суммарного балла пациента

Данный график демонстрирует, что модель имеет некоторое ограничение в виде наличия т. н. “зоны недостаточной определенности прогноза” между

значениями вероятности 0,2–0,3 и 0,6–0,7. Объяснение этому можно найти в том, что процесс ПХТ МЛУ-ТБ, в ходе которого может развиваться вторичная устойчивость МБТ, в реальных условиях является длительным и многокомпонентным процессом, который трудно уложить в рамки математической модели. Тем не менее, линейная зависимость и высокий коэффициент корреляции между значениями суммарного балла и вероятности вторичной ФХ-резистентности МБТ, приемлемые параметры регрессии позволяют использовать ее для ориентировочной оценки степени риска. В пользу этого также свидетельствует высоко значимое различие значения суммарного балла в группах исследования: в первой – 20,03 (95 % ДИ 18,04–22,0); во второй – 51,0 (95 % ДИ 46,2–55,8), U-тест Манна-Уитни = 33155,5 $p < 0,0001$.

Для практического применения предлагается интервальная оценка набранного суммарного балла и степени риска вторичной ФХ-резистентности МБТ (таблица 66).

Таблица 66 – Оценка степени риска вторичной ФХ-резистентности у пациентов с МЛУ-ТБ по балльной прогностической шкале

Суммарный балл по шкале риска	Вероятность развития вторичной ФХ-устойчивости	
	Числовая оценка	Уровень риска
< 30	0,0–0,2	Низкий
30–50	0,2–0,5	Средний
> 50–70	0,5–0,7	Высокий
> 70	0,7–0,9	Очень высокий

Для использования практикующими фтизиатрами нами предложены как печатный вариант шкалы (Приложение А), так и в виде программы-калькулятора, разработанной в среде VBA Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) (Приложение Б). В условия ННИИТ данная шкала интегрирована в медицинскую информационную систему ДОКА+ (ООО «МедИнТех», Новосибирск, РФ) в разделе «Численные шкалы» (Приложение В).

Примеры конкретного использования.

Пример 1. Больной Ш., 1959 года рождения (история болезни № 1031). Впервые изменения в легких выявлены в апреле 2008 года при профилактическом осмотре. Дообследован, выявлены кислотоустойчивые микобактерии при прямой микроскопии мазка мокроты. Пациент поставлен на диспансерный учет с диагнозом: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+). Начато лечение по режиму химиотерапии 1 (приказ Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003). С июня 2008 года переведен на режим химиотерапии 4 (пиразинамид, капреомин, офлоксацин, протионамид, циклосерин и ПАСК) в связи с выявленной множественной лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину. Лечение получал стационарно и амбулаторно, с перерывами.

Риск формирования приобретённой ФХ-устойчивости МБТ по шкале суммарной балльной оценки (таблица 65), составил для данного случая 77 баллов (сумма баллов: фаза ТБ – деструкция+обсеменение (15 баллов), массивное бактериовыделение по результатам прямой микроскопии мазка мокроты (17 баллов), начальная лекарственная устойчивость МБТ к аминогликозидам есть (7 баллов), перерывы курсов полихимиотерапии на 2 недели и более отмечены (38 баллов). Таким образом, вероятность развития вторичной ФХ-резистентности (таблица 66) у данного пациента очень высокая, $p = 0,78$. С 13.01.2009 по 23.03.2009 стационарное лечение в областной туберкулёзной больнице, в ходе которого выполнена верхняя лобэктомия правого легкого, далее продолжил лечиться амбулаторно. Общий курс лечения составил 24 месяца, исход – излечен, в августе 2010 года переведен в III группу диспансерного учета. Таким образом, у пациента Ш. амплификацию лекарственной устойчивости (к фторхинолонам и другим резервным ПТП) удалось предотвратить выполнением лобэктомии и продолжением лечения по 4 режиму химиотерапии всего в течение 24 месяцев.

Пример 2. Больная К., 1990 года рождения (история болезни № 72). С детства наблюдалась у пульмонолога по поводу гипоплазии нижней доли слева и средней доли справа с наличием бронхоэктазов, хронического обструктивного

бронхита средней степени тяжести, отмечалось непрерывно рецидивирующее течение. Патология в лёгких выявлена в июне 2009 года при самостоятельном обращении к терапевту по месту жительства с жалобами на повышение температуры тела до 38 градусов, боль в левой половине грудной клетки. Госпитализирована в стационар с диагнозом: Внебольничная левосторонняя пневмония. Получала в течение 1 месяца неспецифическую антибактериальную терапию. Выписана с положительной рентгенологической динамикой. В ноябре 2009 года выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и консультирована фтизиатром, выставлен диагноз Инфильтративный туберкулёз верхней доли и шестого сегмента левого лёгкого, фаза распада. МБТ (+). МБТ выявлены методом посева, рост до 10 КОЕ. В декабре 2009 года выявлена МЛУ (изониазид, рифампицин, стрептомицин). Получала лечение в стационаре по следующей схеме: изониазид, пиразинамид, этамбутол, протионамид, канамицин. С 09.04.2010 г. в связи с плохой переносимостью отменён протионамид, в схему лечения включён амикацин. 10.03.2010 г. консультирована пульмонологом, выставлен уточненный диагноз сопутствующей патологии: Гипоплазия лёгких, бронхоэктазы врождённого характера (нижней доли слева и средней доли справа). Хронический обструктивный бронхит тяжёлого течения, ассоциированный с *P.aeruginosa*. ДН 1 ст. Назначены бронхолитики, муколитики и неспецифические антибиотики.

По шкале суммарной бальной оценки пациентка не имела факторов риска формирования приобретённой ФХ-устойчивости МБТ, сумма баллов = 0 (таблица 65). Однако имелась тяжёлая сопутствующая патология и отмечалась плохая переносимость противотуберкулёзной терапии. Вероятность формирования вторичной (приобретённой) ФХ-резистентности (таблица 66) у данной пациентки была низкой, что позволило назначить ей индивидуализированный режим химиотерапии (изониазид, этамбутол, пиразинамид, офлоксацин, протионамид) в интермиттирующем режиме 3 раза в неделю. Отмечена хорошая переносимость данного режима лечения, положительная клиническая, рентгенологическая, микробиологическая динамика

туберкулёзного процесса. Формирования приобретенной ФХ-резистентности не наступило. Общий курс химиотерапии составил 22 месяца, в октябре 2011 года переведена в III группу диспансерного учета. По данным противотуберкулёзного диспансера пациентка в 2013 году снята с диспансерного учета.

Таким образом, предлагаемый способ прогнозирования приобретенной ФХ-резистентности (пре-ШЛУ) МБТ в процессе лечения больных МЛУ-ТБ может быть использован при выборе режима лечения, определения его продолжительности, организационной формы химиотерапии (амбулаторно/стационарно) и влиять на принятие своевременного решения о проведении хирургического лечения. Метод прост в использовании, легко осуществим, и может быть применен как до, так и после получения лабораторных сведений о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза.

По результатам разработки получен патент № 2558992 “Способ прогнозирования риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к фторхинолонам у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя” [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 15 лет, с начала мониторинга туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в России в 1999 г., доля его возросла в 3,1 раза с 6,7 % до 20,4 % среди впервые выявленных больных ТОД с бактериовыделением и в 4,2 раза с 10,5 % до 43,9 % среди пациентов, состоящих на диспансерном учете [37]. В Новосибирской области эти показатели к 2013 г. достигли 31,2 и 53,1 % соответственно [15]. Результаты многих исследований, приведенные в главе 1.2.2. диссертации, свидетельствуют о том, что из всех современных ПТП, применяемых в ПХТ МЛУ-ТБ, фторхинолоны проявляют наибольшую терапевтическую активность и имеют доказанную клиническую эффективность в лечении данной категории больных. Формирование и распространение лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к ФХ в перспективе может привести к снижению их клинической эффективности в ПХТ МЛУ-ТБ, что влечет за собой рост числа неудач лечения, и дальнейшее увеличение доли ТБ с множественной и широкой ЛУ. Являясь АБП широкого спектра действия, ФХ интенсивно применяются в этиотропной терапии многих инфекционных заболеваний, что предположительно может служить дополнительным селективным фактором формирования ФХ-резистентности *M. tuberculosis*. Выявлению факторов формирования и распространения лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к препаратам фторхинолонового ряда на примере НСО посвящена данная работа.

С целью оценки доли МБТ с первичной лекарственной устойчивостью к ФХ и влияния их использования при заболеваниях немикобактериальной этиологии на селекцию ФХ-резистентности в популяции *M. tuberculosis* на территории НСО, было выполнено ретроспективно-проспективное микробиологическое исследование. В ходе него определена чувствительность к фторхинолонам клинических изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от 344 больных с впервые диагностированным туберкулезом в периоды 2000–2002 и 2006–2010 гг. (периоды до и во время использования ФХ в ПХТ ТБ). В исследование включены: 141 изолят, чувствительный к противотуберкулезным препаратам I ряда, 83 изолята с

МЛУ и 120 изолятов с моно - и полирезистентностью без МЛУ. Определяли МИК офлоксацина методом разведений в жидкой питательной среде, изоляты с фенотипической устойчивостью тестировали на наличие мутаций в *gyrA* гене.

Увеличение МИК офлоксацина (до 16,0–32,0 мкг/мл) обнаружено только в группе изолятов с МЛУ и только среди изолятов МБТ, выделенных в 2006-2010 гг.; доли устойчивых к фторхинолонам изолятов МБТ составили 7,2 % и 3,4 % соответственно. У всех 6 изолятов с выявленной фенотипической устойчивостью к офлоксацину обнаружены мутации в QRDR области *gyrA* гена, ассоциированные с резистентностью к ФХ. Выявленные ассоциации между ФХ-резистентностью *M. tuberculosis* и МЛУ: ОШ (95 %ДИ): 15,8 (2,9–84,5) и периодом 2006–2010 гг. (7,0 (1,4–35,3)) позволяют заключить, что формирование ЛУ к ФХ в популяции *M. tuberculosis* происходит в большей степени в результате использования этих препаратов в химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, чем в результате применения их в клинике других инфекционных заболеваний.

Показано также, что доля первичной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к ФХ в НСО по результатам выборочного исследования составляет 3,4 % (95 %ДИ 1,6–7,1) и имеется прогноз ее роста в последующие годы.

С целью выявления факторов, ассоциированных с приобретённой ЛУ МБТ к ФХ, и оценки ее распространенности на территории НСО выполнено ретроспективное когортное исследование. В исследование включено 463 из 1587 пациентов с впервые выявленным ТОД с МЛУ возбудителя, зарегистрированных в НСО в период 2003–2010 гг. Выполнен сбор данных тестирования лекарственной чувствительности МБТ, основных клинико-микробиологических, социально-демографических параметров пациентов, и факторов, связанных с терапией МЛУ-ТБ. В зависимости от результатов тестирования лекарственной чувствительности МБТ в ходе лечения, были сформированы две группы исследования: 1-я (ФХ-R, n = 115) – пациенты, у которых в процессе ПХТ МЛУ-ТБ развилась устойчивость МБТ к ФХ; 2-я (ФХ-S, n = 348) – пациенты, у которых формирования приобретённой ФХ-резистентности МБТ не наступило. Далее был

выполнен однофакторный и многофакторный анализ полученных данных как потенциальных факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ.

По результатам анализа, выделены следующие группы факторов, значимо ассоциированные с повышенным риском приобретенной ФХ-резистентности МБТ у больных МЛУ-ТБ.

1) Факторы, связанные с недостатками клинического ведения больных: назначение нестандартных схем ПХТ с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью *M. tuberculosis* (сОШ 3,17, 95 % ДИ: 1,58–6,34), прерывания курса ПХТ на срок 2 недели и более (сОШ 5,70, 95 % ДИ: 2,97–10,93), назначение ФХ в дозах ниже рекомендуемых (сОШ 5,23, 95 % ДИ: 2,27–12,10), сроки предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда > 12 мес. (ОШ 1,78, 95 % ДИ: 1,04–3,05) и > 24 мес. (ОШ 9,76, 95 % ДИ: 2,6–36,72). Первые три параметра, имеющие наибольшие величины риска в многофакторном анализе, расценены нами как причинные. Их действие снижает бактерицидный эффект ФХ в условиях полихимиотерапии в отношении уже имеющей МЛУ популяции *M. tuberculosis* или ее части, приводя к селекции ФХ-резистентности на индивидуальном уровне.

2) Клинико-микробиологические факторы: распространенность ТБ процесса > 2 сегментов легких (сОШ 1,39, 95 % ДИ: 0,87–2,21), наличие инфильтративно-деструктивных изменений легких в сочетании с диссеминацией (ОШ 3,81, 95 % ДИ: 2,4–6,04), фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ОШ 4,5, 95 % ДИ: 2,0–10,11), диссеминированный туберкулез легких (ОШ 2,05, 95 % ДИ: 1,25–3,36), обильное бактериовыделение (сОШ 2,32, 95 % ДИ: 1,54–3,5), первоначальная устойчивость *M. tuberculosis* к аминогликозидам/капреомицину (сОШ 3,35, 95 % ДИ: 1,80–6,24), ВИЧ-коинфекция (ОШ 2,87, 95 % ДИ: 1,14–7,25), сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость (ОШ 3,48, 95 % ДИ: 2,2–5,51), нефропатия и хроническая почечная недостаточность (сОШ 4,60, 95 % ДИ: 1,28–16,51). Дополнительно проведенный сравнительный анализ двух подгрупп пациентов при исключении факторов риска, связанных с терапией МЛУ-ТБ, показал, что клинико-микробиологические признаки, характеризующие тяжесть ТБ-процесса и массивность популяции МБТ в очагах поражения, имеют

самостоятельное значение как факторы риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ. По нашему мнению, ассоциации между вышеуказанными клиническими формами, распространенными специфическими изменениями, обильным бактериовыделением по результатам микробиологических исследований и повышенным риском приобретенной ЛУ обусловлены наличием многочисленной популяции *M. tuberculosis* в организме больного. Чем многочисленнее популяция, тем больше в ней количество бактериальных клеток со спонтанными мутациями в генах QRDR, следовательно, больше возможностей формирования ФХ-резистентной субпопуляции. Наличие начальной ЛУ *M. tuberculosis* к аминогликозидам ослабляет сочетанное антибактериальное воздействие применяемой комбинации ПТП, поскольку исключается бактерицидный эффект этих препаратов, размножение микобактериальной популяции в очагах поражения продолжается и создает предпосылки для дальнейшей амплификации ЛУ. Значение сопутствующей патологии как фактора риска приобретенной пре-ШЛУ должно быть уточнено в дальнейших исследованиях. Возможно, риск обусловлен тем, что наличие сопутствующих заболеваний утяжеляет течение ТБ-процесса и снижает возможности терапевтического воздействия ПТП, что можно объяснить всеми известными недостатками полипрагмазии (взаимодействие и несовместимость лекарств, нарушение всасываемости и торможение активности монооксигеназной системы печени, психологические аспекты и др.), а также наличием иногда противопоказаний к назначению ПТП. Увеличение риска при наличии алкогольной или/и наркотической зависимости, по нашему мнению, связано в большей степени с отсутствием приверженности к лечению таких больных.

3) Социальные факторы: отсутствие постоянной работы (ОШ 2,97, 95 % ДИ: 1,78–4,96), образование ниже среднего (ОШ 2,46, 95 % ДИ: 1,48–4,07), доход < 10 000 рублей на человека в семье (ОШ 3,35, 95 % ДИ: 2,0–5,63), отсутствие семьи (ОШ 1,82, 95 % ДИ: 1,05–3,16), пребывание в местах лишения свободы в анамнезе (ОШ 2,69, 95 % ДИ: 1,59–4,54); и демографические: проживание в сельской местности (сОШ 2,0, 95 % ДИ: 1,14–3,51). Показана связь между

прерываниями КХТ (неприверженностью лечению), вышеперечисленными признаками социальной дезадаптации, а также с сопутствующей алкогольной/наркотической зависимостью пациентов. Ассоциации проживания в сельской местности и риска приобретенной пре-ШЛУ обусловлены в большей степени недостатками организации фтизиатрической помощи в сельских населенных пунктах.

Клинико-микробиологические и социально-демографические факторы отнесены нами в категорию условных, создающих благоприятные условия для реализации причинных факторов селекции ФХ-устойчивости МБТ на индивидуальном уровне.

Со снижением риска приобретенной ФХ-устойчивости статистически значимо ассоциировались: внутривенный способ введения ПТП в течение интенсивной фазы ПХТ (ОШ 0,40, 95 % ДИ: 0,18–0,86), проведение интенсивной фазы ПХТ в условиях стационара (ОШ 0,43, 95 % ДИ: 0,27–0,63) и использование резекционных методов хирургического лечения (ОШ 0,31, 95 % ДИ: 0,16–0,63). Мы полагаем, это связано с тем, что, во-первых, внутривенное применение ПТП создает более высокие концентрации препаратов в сыворотке крови и очагах поражения, что приводит к подавлению популяции возбудителя, не сопровождаясь селекцией резистентных особей *M. tuberculosis*., а также лучше переносится пациентами, повышает их приверженность лечению, является абсолютно контролируемым методом лечения. Во-вторых, стационарное ведение интенсивной фазы обеспечивает непрерывность и контролируемость этиотропной терапии. В третьих резекционные хирургические вмешательства приводят к элиминации значительной части микобактериальной популяции из организма больного, что препятствует селекции лекарственно-устойчивых МБТ и хронизации туберкулезного процесса.

Кроме того, не установлено значимой связи назначения ФХ поздних поколений со снижением риска формирования вторичной ЛУ МБТ к ФХ (ОШ 0,37, 95 % ДИ: 0,11–1,24, $p = 0,108$).

При оценке распространенности приобретенной ЛУ *M. tuberculosis* на

территории НСО показано ее возрастание в 1,7 раза с 14,6 % (95 % ДИ: 6,9–28,4 %) до 25,2 % (95 % ДИ: 17,8–34,4 %) в период с 2006 по 2010 гг. При регрессионном анализе обнаружена связь между долями МЛУ МБТ у впервые выявленных больных ТОД и вторичной ЛУ МБТ к ФХ, в настоящее время описываемая уравнением: $y = 32,8 - 2693,9/x^2$ ($R^2 = 0,89$ $aR^2 = 0,75$), где x и y – пропорции МЛУ МБТ у впервые выявленных больных ТОД и приобретенной ФХ-устойчивости на территории области соответственно, что дает возможность прогнозирования распространенности ФХ-резистентности *M. tuberculosis* в данном регионе в динамике. В настоящий период она имеет слабо выраженную тенденцию роста.

В ходе настоящего исследования проведена также оценка влияния лекарственной устойчивости МБТ к ФХ на исходы лечения больных МЛУ-ТБ. При сравнении двух подгрупп больных с исходами в излечение ($n = 46$) и неблагоприятными исходами (неэффективное лечение, смерть) ($n = 46$), не имевших значимых различий по клиническим, микробиологическим и социально-демографическим параметрам и при исключении других вмешивающихся факторов, оказывающих влияние на исходы лечения больных МЛУ-ТБ, выявлена предикторная роль приобретенной устойчивости МБТ к ФХ у пациентов с МЛУ-ТБ в неэффективности ПХТ этой категории больных (ОШ 10,45, 95 % ДИ: 3,81–28,61, $p < 0,0001$). При оценке выживаемости пациентов когорты методом Каплана-Мейера кумулятивная вероятность выживания в течение 10 лет от начала лечения в группе больных с приобретенной ФХ-резистентностью МБТ была в 2,3 раза ниже, чем в группе с сохраненной ЛУ МБТ к ФХ и составила 42,3 % и 97,1 % соответственно, $p < 0,0001$.

На основании результатов ретроспективного когортного исследования нами разработана модель прогнозирования риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к ФХ (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТБ. Данная модель представляет собой балльную шкалу, в которой каждому из включенных в нее предикторов соответствует определенное числовое значение. Сумма баллов, набираемая при оценке каждого пациента в зависимости от

наличия или отсутствия у него клинических, микробиологических и терапевтических факторов риска соответствует определенной степени вероятности развития вторичной ФХ-резистентности в ходе его лечения. Определение вероятности (степени риска) возможно по оценочной таблице, либо путем вычисления точного значения вероятности с помощью разработанной нами программы-калькулятора по формуле: $p = 1/1 + e^{-0,055x-2,964}$, где e – математическая константа (основание натурального логарифма), равная 2,718, x – абсолютное значение суммарного балла. При сумме баллов < 30 степень риска оценивается как низкая ($p = 0,0-0,2$), при 30–50 баллах – как средняя ($p > 0,2-0,5$), при 50–70 – высокая ($p > 0,5-0,7$), при > 70 – очень высокая ($p > 0,7-0,9$). Прогнозирование риска формирования фторхинолон-устойчивости (пре-ШЛУ) МБТ требуется в ходе ведения больных МЛУ-ТБ, а также при отсутствии лабораторных данных о *M. tuberculosis*, её лекарственной чувствительности и позволяет врачу-фтизиатру определиться в выборе лечебной тактики и организационных форм химиотерапии (амбулаторно, стационарно).

ВЫВОДЫ

1. Формирование и распространение лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* к фторхинолонам происходит преимущественно в результате использования этих препаратов в химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, чем в результате применения их при лечении заболеваний немикобактериальной этиологии.

2. Распространенность первичной и приобретенной лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* к ФХ в Новосибирской области составляет 3,4 % (95 % ДИ 1,6–7,1 %) и 25,2 % (95 % ДИ: 17,8–34,4 %) соответственно. Расчетная скорость прироста доли МБТ с первичной фторхинолон-устойчивостью в Новосибирской области – 0,33 % в год. Выявлена зависимость роста первичной МЛУ и приобретённой ФХ-устойчивости МБТ у больных туберкулезом ($R^2 = 0,87$).

3. Причинными факторами селекции лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам являются назначение индивидуализированных режимов полихимиотерапии с включением менее 5 противотуберкулезных препаратов с сохраненной чувствительностью МБТ (сОШ 3,17; 95 % ДИ: 1,58–6,34), назначение ФХ в дозах ниже средних терапевтических (сОШ 5,23; 95 % ДИ: 2,27–12,1), прерывания курса химиотерапии больными МЛУ-ТБ (сОШ 5,7; 95 % ДИ: 2,97–10,93).

4. Предикторами формирования приобретенной фторхинолон-резистентности МБТ у больных МЛУ-ТБ являются распространенность туберкулезного процесса (ОШ 1,65; 95 % ДИ: 1,01–2,68), наличие инфильтративно-деструктивных изменений легких в сочетании с диссеминацией (ОШ 3,81; 95 % ДИ: 2,4–6,04), рост > 100 КОЕ МБТ (ОШ 4,24; 95 % ДИ: 2,71–6,61), первоначальная устойчивость *M. tuberculosis* к аминогликозидам/капреомицину (ОШ 2,12; 95 % ДИ: 1,36–3,29), ВИЧ-коинфекция (ОШ 2,87; 95 % ДИ: 1,14–7,25), сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость (ОШ 3,48; 95 % ДИ: 2,2–5,51), хроническая почечная недостаточность (ОШ 3,16; 95 % ДИ: 1,08–9,2), сроки

предшествовавшего лечения ПТП 1 ряда > 12 мес. (ОШ 1,78; 95 % ДИ: 1,04–3,05), отсутствие постоянной работы (ОШ 2,97; 95 % ДИ: 1,78–4,96), образование ниже среднего (ОШ 2,46; 95 % ДИ: 1,48–4,07), отсутствие семьи (ОШ 1,82; 95 % ДИ: 1,05–3,16), пребывание в местах лишения свободы (ОШ 2,69; 95 % ДИ: 1,59–4,54), проживание в сельской местности (ОШ 2,69; 95 % ДИ: 1,75–4,15).

5. Внутривенный способ применения ПТП, ведение интенсивной фазы полихимиотерапии в условиях стационара, применение резекционных методов хирургического лечения у больных МЛУ-ТБ связаны со снижением риска формирования приобретенной фторхинолон-резистентности (пре-ШЛУ): ОШ (95 % ДИ) – 0,4 (0,18–0,86); 0,43 (0,27–0,63) и 0,31 (0,16–0,63) соответственно.

6. При наличии лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТБ шансы развития неблагоприятного исхода лечения в 10,5 (95 % ДИ 3,8–28,6) раз выше, чем у больных с сохраненной чувствительностью МБТ к ФХ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения степени риска формирования фторхинолон-устойчивости МБТ (пре-ШЛУ) в ходе лечения больных МЛУ-ТБ или при отсутствии лабораторных данных об устойчивости – использовать разработанную оценочную таблицу или компьютерную программу – калькулятор риска пре-ШЛУ МБТ.

2. В случаях наличия у пациента с МЛУ-ТБ высокой/очень высокой степени риска приобретенной ФХ-резистентности по прогностической шкале целесообразно:

- выполнить лабораторное тестирование ЛУ МБТ к фторхинолонам ускоренными (молекулярно-генетическими) методами, после чего решить вопрос о включении ФХ в схему ПХТ;

- использовать преимущественно парентеральный способ введения ПТП в течение интенсивной фазы ПХТ;

- у пациентов с низкой приверженностью лечению обеспечить проведение интенсивной фазы ПХТ в стационарных условиях, активно использовать меры санитарного просвещения с целью предупреждения у них прерываний КХТ;

- проведение своевременной коррекции нарушений функции почек и наркологической патологии;

- проведение консультации хирурга на раннем этапе ПХТ с целью определения целесообразности хирургического лечения.

3. Осуществлять мониторинг ЛУ МБТ к ФХ у впервые выявленных больных туберкулезом и у ранее леченных больных (состоящих на диспансерном учете по ТБ с бактериовыделением на конец года), и дополнить форму федерального статистического наблюдения № 33 “Сведения о больных туберкулезом” внесением данных о пре-ШЛУ и ШЛУ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – антибактериальный препарат

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДУ – диспансерный учет

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИАГ – инъекционные аминогликозиды

ИМТ – индекс массы тела

КОЕ – колониеобразующая единица

КХТ – курс химиотерапии

ЛЧ – лекарственная чувствительность

ЛУ – лекарственная устойчивость

МБТ – микобактерии туберкулеза

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

МИК₅₀ и МИК₉₀ – минимальные ингибирующие концентрации для 50 и 90 % исследованных изолятов соответственно

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость – устойчивость МБТ как минимум к изониазиду и рифампицину

МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

МЛС – места лишения свободы

ННИИТ – Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза

НСО – Новосибирская область

ОБ – бактериостатики для орального применения

ОПТД – областной противотуберкулезный диспансер

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированное клиническое испытание

ТБ – туберкулез

ТОД – туберкулез органов дыхания

ФХ – фторхинолоны

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость – устойчивость МБТ как минимум к изониазиду, рифампицину, препарату группы фторхинолонов и, по меньшей мере к одному из инъекционных ПТП 2-го ряда (канамицин, амикацин, капреомицин)

QRDR – quinolone resistance determining region – область генома, определяющая резистентность к хинолонам

Аббревиатуры противотуберкулезных препаратов

A – амикацин

Bq – бедаквилин

Cfx – ципрофлоксацин

Cfz – клофазимин

Cm – капреомицин

Cs – циклосерин

E – этамбутол

Eto – этионамид

Fq – фторхинолон

Gfx – гатифлоксацин

H – изониазид

Km – канамицин

Lfx – левофлоксацин

Lmfx – ломефлоксацин

Lzd – линезолид

Mfx – моксифлоксацин

Ofx – офлоксацин

Pas – ПАСК, парааминосалициловая кислота

Pto – протионамид

R – рифампицин

S – стрептомицин

Sfx– спарфлоксацин

Trd – теризидон

Z – пипразинамид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Анализ амбулаторного потребления антимикробных препаратов для системного применения в различных регионах РФ / С. А. Рачина [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 59–69.
- 2 Андреева, И. В. Фармакоэпидемиология антибактериальных препаратов у населения: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / И. В. Андреева. – Смоленск, 2003. – 21 с.
- 3 Буданов, С. В. Левофлоксацин (Таваник) – новый хинолон III поколения. Антимикробная активность, фармакокинетика, клиническое значение / С. В. Буданов, Л. Б. Смирнова // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 31–38.
- 4 Выявление мутаций в геноме *Mycobacterium tuberculosis*, приводящих к устойчивости к фторхинолонам, методом гибридизации на биологических микрочипах / О. В. Антонова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145 (1). – С. 115–120.
- 5 Злоупотребление алкоголем в Российской Федерации: социально-экономические последствия и меры противодействия: Доклад Общественной Палаты Российской Федерации. – Москва, 2009. – 84 с. URL: http://fsrar.ru/policy_of_sobriety/1263459504835
- 6 Исаева, Ю. Д. Критерии оценки лекарственной чувствительности *mycobacterium tuberculosis* к препаратам группы фторхинолонов культуральными методами: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.02.03 / Ю. Д. Исаева. – Москва, 2013. – 25 с.
- 7 Куничан, А. Д. Действие препаратов фторхинолонового ряда на клеточные элементы легочной ткани / А. Д. Куничан, Г. Н. Можокина, Г. Б. Соколова // Человек и лекарство : тез. докл. 2-го Российского нац. конгр. – М., 1995. – С. 186.

8 Медикаментозные осложнения при лечении IV режимом химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / В. С. Боровицкий [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 63–64.

9 Молекулярно-биологический микрочип ТБ-БИОЧИП-2 для определения чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам у больных с впервые выявленным и хроническим течением туберкулеза / Е. Ю. Носова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 3. С. 16–19.

10 Никитин, А. В. Противомикробные препараты как иммуномодуляторы биологической реактивности организма / А. В. Никитин, Т. В. Смолкина, А. И. Йорданова // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 2. – С. 33–36.

11 Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных Округах. ФГБУ ННИИТ МЗ РФ : сб. таблиц. – Новосибирск, 2015. – 90 с.

12 Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных Округах: сб. таблиц / ФГБУ ННИИТ МЗ РФ. / Новосибирск, 2004. – 108 с.

13 Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных Округах: сб. таблиц / ФГБУ ННИИТ МЗ РФ. – Новосибирск, 2008. – 61 с.

14 Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных Округах: сб. таблиц / ФГБУ ННИИТ МЗ РФ. – Новосибирск, 2011. – 78 с.

15 Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных Округах: сб. таблиц / ФГБУ ННИИТ МЗ РФ. – Новосибирск, 2014. – 86 с.

16 Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013 гг.: аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 72 с.

17 Падейская, Е. Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов: токсичность, безопасность, побочные реакции, противопоказания / Е. Н. Падейская // Русский Медицинский Журнал. – 1999. – № 10. – С. 470–476.

18 Падейская, Е. Н. Дифторхинолон ломефлоксацин – антимикробный препарат широкого спектра действия / Е. Н. Падейская, В. П. Яковлев // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, № 2. – С. 30–39.

19 Падейская, Е. Н. Спарфлоксацин (пролонгированный фторхинолон) – антибактериальный препарат широкого спектра действия / Е. Н. Падейская // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 1. – С. 26–35.

20 Падейская, Е. Н., Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. – М : Логата, 1998. – 352 с.

21 Пат. 2558992 Российская Федерация. МПК⁵ А61В 10/00. Способ прогнозирования риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к фторхинолонам у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Я. Р. Батыршина, Т. И Петренко; Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза. – № 2014127473/14; заявл. 04.07.2014; опубл. 10.08.2015, Бюл. № 22. – 15 с.

22 Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза / Всемирная Организация Здравоохранения. –М. : Весь Мир, 2007. – 208 с.

23 РФ. Министерство Здравоохранения. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания [Электронный ресурс].: приказ от 29 декабря 2014 г. № 951 / РФ. Министерство здравоохранения – URL:

<https://e.mail.ru/attachment/14429104530000000789/0;2>

24 РФ. Министерство здравоохранения. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации [Электронный ресурс]: приказ от 21.марта.2003 г. № 109 / РФ. Министерство здравоохранения – URL : : <https://e.mail.ru/attachment/14429104530000000789/0;1>

25 Сидоренко С. В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / С. В. Сидоренко, В. И. Тишков // Успехи биологической химии. – 2004. – № 44. – С. 263–306.

26 Современные методы секвенирования ДНК (обзор) / Я. М. Краснов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – № 2. – С.73–79.

27 Страчунский, Л. С. Моксифлоксацин - фторхинолон нового поколения с широким спектром активности / Л. С. Страчунский, В. А. Кречиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 243–259.

28 Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. : аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.

29 Ушкалова, Е. А. Сравнительная характеристика респираторных фторхинолонов, зарегистрированных в России / Е. А. Ушкалова // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 11. – С. 38–45.

30 Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И. А. Васильева [и др.]; Рос. общество фтизиатров. – М, 2014. – 47 с.

31 Филинюк, О. В. Факторы риска, ассоциированные с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом: автореф. дис. ... докт. мед. наук :14.00.16, 14.03.03 / О. В. Филинюк. – Новосибирск, 2011. – 45 с.

32 Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.

33 Хахалина, А. А. Молекулярно-генетический анализ мутаций в генах *gyrA* и *gyrB*, связанных с устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам / А. А. Хахалина. : дис. ... канд. биол. наук :03.02.03. – М., 2014. – 97 с.

34 Хейфец, Л. Б. Микробиологические аспекты выявления больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью / Л. Б. Хейфец // Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2004. – № 5. – С.3–6.

35 Хмелевской, В. И. Иммуномодулирующая активность некоторых фторхинолонов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / В. И. Хмелевской. – Курск, 1999. – 18 с.

36 Чичеватов, Д. А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях / Д. А. Чичеватов // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Сер.11. – 2007. – Вып. 4. – С. 110–117.

37 Шилова, М. В. Туберкулез в России в 2012-2013 году / М. В. Шилова : монография. – М., 2014. – 242 с.

38 Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России [Электронный ресурс] / Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза. М., [2015].– [С.1–39]. – URL: "<http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html>"

39 Эффективность и переносимость левофлоксацина в режимах химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий / В. Ю. Мишин [и др.] // Практическая пульмонология. – 2004. – № 3. – С. 53–56.

40 Яковлев, С. В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций / С. В. Яковлев // Русский медицинский журнал.– 2003. – Т. 11, № 8. – С. 434–437.

41 Яковлев, В. П. Клиническая фармакология нового фторхинолона – левофлоксацина / В. П. Яковлев, Г. Н. Изотова, С. В. Буданов // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 86–91.

42 Яковлев, В. П. Моксифлоксацин: антимикробная активность и фармакокинетические свойства / В. П. Яковлев, Н. Р. Полушкина // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 5. – С. 19–29.

43 Яковлев, В. П. Фармакокинетические свойства офлоксацина // Антибиотики и химиотерапия / В. П. Яковлев. – 1996. – Т. 41, № 9. – С. 24–32.

- 44 Яковлев, В. П. Ципрофлоксацин – высокоэффективный препарат из группы фторхинолонов / В. П. Яковлев // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. – Т. 42, № 6. – С.4–14.
- 45 Global Tuberculosis Report 2013 / World Health Organization. –Geneva, 2013. – 289 p.
- 46 The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Expert group meeting report Geneva: February 2013 / World Health Organization. – Geneva, 2013. – P.52.
- 47 A dictionary of epidemiology / Ed. by J. M. Last. – 4th ed. – New York: Oxford University Press, 2001. – 224 p.
- 48 A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis / S. Corinne [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. – № 371. – P. 1588–1598.
- 49 A Phase 2 open label partially randomized trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of combinations of bedaquiline, moxifloxacin, PA-824 and pyrazinamide in adult subjects with drug-sensitive or multi drug-resistant pulmonary tuberculosis. (NC-005) [Electronic resource] // Clinical Trials. gov. / a service of the U.S. Nation institutes of health – Boston, 2015. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193776>
- 50 A phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis / R. Rustomjee [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2008. – № 12 (2). –P. 128–138.
- 51 A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system / F. Maruri [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2012. – № 67. – P. 819–831.
- 52 Acquired resistance to second-line drugs among persons with tuberculosis in the United States / J. V. Ershova [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2012. – № 55 (12). – P. 1600–1607.

53 Acquisition, transmission and amplification of drug-resistant tuberculosis / B. Muller [et al.] // *Antituberculosis chemotherapy : (Progress in Respiratory Research)* / Ed. by P. R. Donald, P. D. van Helden . – Basel: Karger, 2011. – ch. 11. – P. 96–104.

54 Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative / E. Nathanson [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2004. – № 8 (11). – P. 1382–1384.

55 Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients in metropolitan Mumbai, India [Electronic resource] / P. Isaakidis [et al.] // *PLoS One*. 2014. – № 9 (10). – URL :
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110461>

56 Almeida Da Silva, P. E. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in mycobacterium tuberculosis: classical and new drugs / P. E. Almeida Da Silva, J. C. Palomino // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2011. – № 66. – P. 1417–1430.

57 Alternative anti-tuberculosis regimen including ofloxacin for the treatment of patients with hepatic injury / A. Szklo [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2007. – № 11 (7). – P. 775–780.

58 Alvirez-Freites, E. J. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against Mycobacterium tuberculosis / E. J. Alvirez-Freites, J. L. Carter, M. H. Cynamon // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2002. – Vol. 46, № 4. – P. 1022–1025.

59 Aminimanizani, A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials / A. Aminimanizani, P. Beringer, R. Jelliffe // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2001. – № 40 (3). – P. 169–187.

60 Aminoglycoside cross-resistance in mycobacterium tuberculosis due to mutations in the 5' untranslated region of *whiB7* / A. Z. Reeves [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 1857–1865.

61 An open-label RCT to evaluate a new treatment regimen for patients with multi-drug resistant tuberculosis (NEXT) [Electronic resource] // *Clinical Trials*. gov. / Service of the U.S. Nation institutes of health – Boston, 2015. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454205>

- 62 Anti-tuberculosis drug resistance and associated risk factors in a tertiary level TB centre in Iran: a retrospective analysis / M. A. Merza [et al.] // *Journal of Infection in Developing Countries*. – 2011. – № 5 (7). – P. 511–519.
- 63 Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. 2008. – / World Health Organization. – Geneva, 2008. – P.153.
- 64 ATC/ DDD Index 2015 [Electronic resource] / WHO collaborating centre for drug statistics methodology. – URL : http://www.whocc.no/atc_ddd_index
- 65 Bacteriological conversion in twenty urinary tuberculosis patients treated with ofloxacin, rifampin and isoniazid: a 10-year follow-up study / A. A Castiñeiras [et al.] // *International Microbiology*. – 2002. – № 5 (3). – P. 139–144
- 66 Ball, P. Adverse drug reactions: implications for the development of Fluoroquinolones / P. Ball // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2003. – № 51. Suppl. S1. – P. 21–27.
- 67 Berning, S. E. Novel treatment of meningitis caused by multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis with intrathecal levofloxacin and amikacin: case report / S. E. Berning, T. A. Cherry, M. D. Iseman // *Clinical Infectious Diseases*. – 2001. – № 32 (4). – P. 643–646.
- 68 BMI Classifications 2006 / World Health Organisation [Electronic resource]. – URL: http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
- 69 Chan, E. D. Current medical treatment for tuberculosis / E. D. Chan, M. D. Iseman // *British Medical Journal*. – 2002. – № 325. – P. 1282–1286.
- 70 Chang, K. C. Rapid assays for fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / K. C Chang, W. W Yew, R. C. Chan // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2010. – № 65. – P. 1551–1561.
- 71 Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of mycobacterium tuberculosis selected in the laboratory and isolated from patients / G. J. Alangaden [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1995. – Vol. 9, № 8. P. 1700–1703.
- 72 Chen, Q. L. A study on the clinical efficacy of a combination regimen with levofloxacin and capreomycin in the treatment of multi-drug resistant pulmonary

tuberculosis / Q. L. Chen, L. Chen, J. J. Yin // Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases. – 2003. – № 26 (8). – P. 454–457.

73 Chiang, C. Y. Basic concepts and definitions of drug resistance in tuberculosis / C. Y. Chiang // Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis / Ed. by J. A. Caminero. – Paris : International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2013. – ch. 3. – P. 13–25.

74 Cloning and nucleotide sequence of mycobacterium tuberculosis gyrA and gyrB genes and detection of quinolone resistance mutations / H. E. Takiff [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1994. – Vol. 38. – № 4. – P. 773–780.

75 Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against Mycobacterium tuberculosis replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A-549 type II alveolar cell lines / Sato K. [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2003. – № 52 (2). – P. 199–203.

76 Comparative antimicrobial activities of the newly synthesized quinolone WQ-3034, levofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin against mycobacterium tuberculosis and mycobacterium avium complex // H. Tomioka [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2000. – Vol. 44. – № 2. – P. 283–286.

77 Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers / A. Lubasch [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2002. – Vol. 44, № 10. – P. 2600–2603.

78 Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug resistant tuberculosis / W. W. Yew [et al.] // Chest. – 2003. – № 124 (4). – P. 1476–1481.

79 Comparison between the BACTEC MGIT 960 system and the agar proportion method for susceptibility testing of multidrug resistant tuberculosis strains in a high burden setting of South Africa [Electronic resource] / H. M. Said [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2012. – № 12. – URL : <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/369>

80 Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis / W. J. Koh [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – № 188 (7). – P. 858–864.

81 Comparison of the bactericidal activity of various fluoroquinolones against mycobacterium tuberculosis in an in vitro experimental model / R. Cremades [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2011. – № 66 (10). – P. 2281–2283.

82 Concentrations of gatifloxacin in plasma and urine and penetration into prostatic and seminal fluid, ejaculate, and sperm cells after single oral administrations of 400 milligrams to volunteers / C. K. Naber [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2001. – Vol. 45, № 1. – P. 293–297.

83 Crofton, J. Streptomycin Resistance in Pulmonary Tuberculosis / J. Crofton, D. A. Mitchison // *British Medical Journal*. – 1948. – № 11. – P. 1009–1015.

84 David, H. L. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected population of mycobacterium tuberculosis / H. L. David // *Journal of Applied Microbiology*. – 1970. – № 20 (5). – P. 810–814.

85 Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in patients who underwent first-line treatment in Addis Ababa: a case control study [Electronic resource] / S. Hirpa [et al.] // *BMC Public Health*. – URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/78>

86 Differences among fluoroquinolones in the treatment of MDR-TB [Electronic resource] / World Health Organization. – URL: <http://archives.who.int/eml/expcom/expcom15/applications/sections>

87 Drug resistance in mycobacterium tuberculosis / R. Johnson [et al.] // *Current Issues in Molecular Biology*. – 2006. – № 8 (2). – P. 97–111.

88 Drug-resistant tuberculosis in the WHO european region: an analysis of surveillance data / M. Zignol [et al.] // *Drug Resistance Updates*. – 2013. – № 16 (6). – P. 108–115.

89 Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis / J. L. Johnson [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2006. – № 10 (6). – P. 605–612.

90 Effect of efflux pump inhibitors on drug susceptibility of ofloxacin resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates / M. Singh [et al.] // *Indian Journal of Medical Research*. – 2011. – № 133 (5). – P. 535–540.

91 Efficacy and Safety of Levofloxacin for the Treatment of MDR-TB (Opti-Q).[Electronic resource] // *Clinical Trials gov.* / a service of the U.S. Nation institutes of health. – Boston, 2015. – URL : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01918397>.

92 Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis / R. Dawson [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – № 9979. – P. 1738–1747.

93 Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis / R. Long [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 48, № 10. – P. 1354–1360.

94 Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance in a Chinese population: current situation and challenges ahead / Y. Shao [et al.] // *BMC Public Health*. – 2011. – № 11. – P.110–120.

95 European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014. – 203 p.

96 Evaluation of BACTEC MGIT 960 system for the second-line drugs susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in China / L. L. Zhao [et al.] // *Journal of Microbiological Methods*. – 2012. – № 91 (1). – P. 212–214.

97 Evaluation of four colourimetric susceptibility tests for the rapid detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates [Electronic resource] / A. Y. Coban [et al.] // *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. – 2015. – № 110 (5). – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222021>

98 Evaluation of genetic mutations associated with *mycobacterium tuberculosis* resistance to amikacin, kanamycin and capreomycin: a systematic review [Electronic

resource] / S. B. Georghiou [et al.] // PLoS ONE. –2012. – № 7 (3). –URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033275>

99 Evaluation of indirect drug susceptibility testing using the MODS assay for the detection of XDR-TB in China / Z-K/ Huang [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2014. – № 18 (4). – P. 461–465.

100 Evaluation of MGIT 960 System for the Second-Line Drugs Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis [Electronic resource] / H. Kim [et al.] // Tuberculosis Research and Treatment. – 2013. – URL: <http://www.hindawi.com/journals/trt/2013/108401/>

101 Evaluation of the sensititre MycoTB Plate for susceptibility testing of the mycobacterium tuberculosis complex against first- and second line agents / L. Hall [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2012. – Vol.59, № 11. – P. 3732–3734.

102 Evans J. Novel multiplex allele-specific PCR assays for the detection of resistance to second-line drugs in Mycobacterium tuberculosis / J. Evans., H. Segal // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2010. – № 65 (5). – P. 897–900.

103 Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance / S. J. Conaty [et al.] // Epidemiology and Infection. – 2004. – № 132. – P. 1099–1108.

104 Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis / J. P. Cegielski [et al.] // Clinical Infectious Diseases. –2014. – № 59 (8). – P. 1049–1063.

105 Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1993–2006 / R. Banerjee [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – № 47. P. 450–457.

106 Extensively drug-resistant tuberculosis in south Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital / C. Y. Jeon [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – № 46 (1). –P. 42–49.

107 Faustini A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review / A. Faustini, A. J. Hall, C. A. Perucci // Thorax. – 2006. – № 61. – P. 158–163.

108 First- and second-line drug resistance patterns among previously treated tuberculosis patients in India / C. N. Paramasivan [et al.] // International journal of tuberculosis and lung disease. – 2010. № 14 (2). – P. 243–246.

109 First evaluation of drug-resistant mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Congo revealed misdetection of fluoroquinolone resistance by line probe assay due to a double substitution T80A-A90G in GyrA [Electronic resource] / A. Aubry [et al.] // PLoS ONE 9(4). – URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743770>

110 Fluoroquinolone resistance among mycobacterium tuberculosis Strains from Karachi, Pakistan: data from community-based field clinics / Y. Rafiq [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 929–930.

111 Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure / J-Y. Wang [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2007. – № 59. – P. 860–865.

112 Fluoroquinolone resistance in mycobacterium tuberculosis strains isolated in Kenya / V. A. Ongaya [et al.] // African Journal of Health Sciences. – 2012. – № 20. – P. 77–81.

113 Fluoroquinolone resistance in mycobacterium tuberculosis: the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure / R. A. Devasia [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2009. – № 180 (4). – P. 365–370.

114 Fluoroquinolone resistance in patients with newly diagnosed tuberculosis / A. S. Ginsburg [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2003. – Vol.37, № 11. – P. 144–1452.

115 Fluoroquinolone susceptibility among mycobacterium tuberculosis Isolates from the United States and Canada / L. Bozeman [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2005. – № 40 (3). – P. 386–391.

116 Fluoroquinolone-resistant mycobacterium tuberculosis, Pakistan, 2005–2009 / K. Jabeen [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 564–565.

117 Fluoroquinolone-resistant tuberculosis at a medical centre in Taiwan, 2005–10 / C. C. Lai [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2011. – № 66 (10). – P. 2437–2438.

118 Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis / H. Stephen [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – № 371. – P. 1577–1587.

119 Frequency of adverse reactions to first- and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort / M. W. Carroll [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2012. – № 16 (7). – P. 961–966.

120 Gay, J. D. In vitro activities of norfloxacin and ciprofloxacin against mycobacterium tuberculosis, *M. avium* complex, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, and *M. kansasii* / J. D. Gay, D. R. Deyoung, G. D. Roberts // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1984. – Vol. 26, № 1. – P. 94–96.

121 Gillespie, S. H. Evolution of drug resistance in mycobacterium tuberculosis: clinical and molecular perspective // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 267–274.

122 Gillespie, S. H. Tuberculosis: evolution in millennia and minutes / S. H. Gillespie // *Biochemical Society Transactions*. – 2007. – № 35. – P. 1317–1320.

123 Ginsburg, A. S. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance / A. S. Ginsburg, J. H. Grosset., W. R. Bishai // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2003. – № 3. – P. 432–442.

124 Global health observatory data repository [Электронный ресурс] / World Health Organization. URL:
<http://apps.who.int/gho/data/node.main.MDRTB?lang=en>

125 Global Tuberculosis Report 2012 / World Health Organization. – Geneva, 2012. – 89 p.

126 Global Tuberculosis Report 2014 / World Health Organization. – Geneva, 2014. – 118 p.

127 Grasela, D. M. Clinical pharmacology of gatifloxacin, a new fluoroquinolone / D. M. Grasela // *Clinical Infectious Diseases*. – 2000. – № 31(Suppl 2). – P. 51–58.

128 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 / World Health Organization. – Geneva, 2011, – P. 33.

129 Health-systems efficiency in the Russian Federation: tuberculosis control / K. Floyd. [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. –2006. – № 84. – P. 43–51.

130 High proportion of heteroresistance in *gyrA* and *gyrB* in fluoroquinolone-resistant mycobacterium tuberculosis clinical isolates / B. Eilertson [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2014. – Vol. 56, № 6. – P. 3270–3275.

131 High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis / A. Jindani [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – № 371. – P. 1599–1608.

132 Ho, J. Fluoroquinolone resistance in non-multidrug-resistant tuberculosis – a surveillance study in New South Wales, Australia, and a review of global resistance rates / J. Ho, P. Jelfs, V. Sintchenko // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2014. – № 26. – P. 149–153.

133 Hoffner S. E. In-vitro activity of fluorinated quinolones and macrolides against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis / S. E. Hoffner, L. Gezelius, B. Olsson-Liljequist // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 1997. – № 40 (6). – P. 885–888.

134 Impact of short-term exposure to fluoroquinolones on ofloxacin resistance in HIV-negative patients with tuberculosis / I. N. Park [et al.] // *International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2007. – № 11 (3). –P. 319–324.

135 In Vitro activities of levofloxacin used alone and in combination with first- and second-Line antituberculous drugs against mycobacterium tuberculosis / N. Rastogi [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1996. – Vol. 40, № 7. – P. 1610–1616.

136 In Vitro activities of six fluoroquinolones against 250 clinical isolates of mycobacterium tuberculosis susceptible or resistant to first-line antituberculosis drugs / M. J. Ruiz-Serrano [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2000. – Vol. 44. – № 9. – P. 2567–2568.

137 In vitro activity of a new isothiazoloquinolone, ACH-702, against mycobacterium tuberculosis and Other Mycobacteria / C. A. Molina-Torres [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2010. Vol. 54, № 5. – P. 2188–2190.

138 In vitro activity of four fluoroquinolones against Mycobacterium tuberculosis / J. C. Rodríguez [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2001. – № 17 (3). – P. 229–231.

139 In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against Mycobacterium tuberculosis / J. C. Rodriguez [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2002. – № 20 (6). – P. 464–467.

140 In vitro activity of ofloxacin against M. tuberculosis and its efficacy in multiply resistant pulmonary tuberculosis / W. W. Yew [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1990. – № 26 (2). – P. 227–236.

141 In vitro activity of ofloxacin against mycobacterium tuberculosis / M. C. Yu [et al.] // Journal of the Formosan Medical Association. – 1997. – № 96 (1). – P. 13–16.

142 In vitro activity of the new quinolone lomefloxacin against mycobacterium tuberculosis / C. Piersimoni [et al.] // American review of respiratory disease. – 1992. – № 146 (6). – P. 1445–1447.

143 In Vitro and In vivo activities of levofloxacin against mycobacterium tuberculosis / B. Ji [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1995. Vol. 39, № 6. – P. 1341–1344.

144 In vitro and In vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against mycobacterium tuberculosis / B. Ji [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1998. – Vol. 42, № 8. – P. 2066–2069.

145 In vitro effect of fluoroquinolones against mycobacterium tuberculosis isolates from Agra and Kanpur region of north India / M. Singh [et al.] // Indian Journal of Medical Research. – 2009. – № 129 (5). – P. 542–547.

146 In vitro susceptibility of mycobacterium tuberculosis to ofloxacin and ciprofloxacin in combination with rifampin and isoniazid / M. Casal [et al.] // *Chemioterapia*. – 1987. № 6 (6). P. 437–439.

147 Incidence and risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis in Delhi region [Electronic resource] / C. Porwal [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – № 8 (2). – URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23390524>

148 Incidence of moxifloxacin resistance in clinical mycobacterium tuberculosis Isolates in Houston, Texas / H. M. El Sahly. [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2011. – Vol. 49, № 8. – P. 2942–2945.

149 Increased resistance to ciprofloxacin and ofloxacin in multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis isolates from patients seen at a tertiary hospital in the Philippines / E. R. Grimaldo [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2001. – № 5 (6). – P. 546–550.

150 Increasing incidence of fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis in Mumbai, India / D. Agrawal [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2009. – № 13 (1). – P. 79–83.

151 Investigation of extensive drug resistance in multidrug resistance tuberculosis isolates / B. Bektöre [et al.] // *Bulletin of Microbiology*. – 2013. – № 47 (1). – P. 59–70.

152 Iseman, M. D. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis / M. D. Iseman // *New England Journal of Medicine*. – 1993. – № 329 (11). – P. 784–791.

153 Jain, A. Multidrug resistant to extensively drug resistant tuberculosis: What is next? / A. Jain., P. Dixit // *Journal of Biosciences*. – 2008. – № 33. – P. 605–616.

154 Ji B. In vitro and in vivo activities of sparfloxacin (AT-4140) against Mycobacterium tuberculosis / B. Ji, C. Truffot-Pernot, J. Grosset // *Tubercle*. – 1991. – № 72 (3). – P. 181–186.

155 Lack of evidence to support policy development for management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients: two systematic reviews / M. J. van der Werf [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2012. – № 16 (3). – P. 288–296.

156 Large-scale whole genome sequencing of *M. tuberculosis* provides insights into transmission in a high prevalence area [Electronic resource] / J. A. Guerra-Assunção [et al.] // *Elife*. – 2015. – № 3. – URL : <http://elifesciences.org/content/4/e05166>

157 Limited fluoroquinolone resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Rwanda: results of a national survey / A. N. Umubyeyi [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – № 59 (5). – P. 1031–1033.

158 Low rate of fluoroquinolone resistance in mycobacterium tuberculosis isolates from northern Tanzania / van den Boogaard J. [et al.]. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2011. – № 66 (8). – P. 1810–1814.

159 Lu, T. In vitro activity of C-8-methoxy fluoroquinolones against mycobacteria when combined with anti-tuberculosis agents / T. Lu, K. Drlica // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2003. – № 52 (6). – P. 1025–1028.

160 Management of drug-resistant tuberculosis. policy guideline. department health republic of south Africa [Electronic resource]. – URL: <http://www.health.gov.za>

161 Mayer, C. The Molecular Genetics of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [Electronic resource] / C. Mayer, H. Takiff // *Microbiology Spectrum*. – 2014. – № 2 (4). – URL : <http://www.asmscience.org/content/journal/cm/10.1128/microbiolspec.MGM2-0009-2013>

162 MDR, pre-XDR and XDR drug-resistant tuberculosis in Poland in 2000–2009 / M. Kozińska [et al.] // *Polish Pneumology and Allergology*. – 2011. – Vol. 79, № 4. – P. 278–287.

163 Molecular characterization of ofloxacin-resistant mycobacterium tuberculosis strains from Russia / I. Mokrousov [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2008. Vol. 52, № 8. – P. 2937–2939.

164 Molecular diagnosis of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: opening Pandora's Box [Electronic resource] / C. Bernard [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2014. – URL : <http://aac.asm.org/content/early/2014/12/16/AAC.04058-14>

165 Molecular genetics of mycobacteria / Ed. by F. H. Graham, W. R. Jacobs. – Washington : ASM Press, 2014. – 824 p.

166 Mor, N. Inhibitory and bactericidal activities of levofloxacin against mycobacterium tuberculosis in vitro and in human macrophages / N. Mor, J. Vanderkolk, L. Heifets // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1994. – Vol. 38, № 5. – P. 1161–1164.

167 Moxifloxacin (BAY12-8039), a new 8 methoxyquinolone, is active in a mouse model of tuberculosis // E. Miyazaki [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1999. – Vol. 43, № 1. – P. 85–89.

168 Multicenter evaluation of bactec MGIT 960 system for second-LineDrug susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis complex / S-Y. G. Lin [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2009. – Vol. 47. – № 11. – P. 3630–3634.

169 Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997–2008: demographic and disease characteristics [Electronic resource] / J. Minion [et al.] // PLoS ONE. – № 8 (1). – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326436>

170 Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an Individual patient data meta-analysis of 9,153 patients [Electronic resource] / S. D. Ahuja [et al.] // PLoS Med. – 2012. – № 9 (8). – URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952439>

171 Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors / A. Skrahina [et al.] // Bulletin of the World Health Organization. – 2013. – № 91. – P. 36–45.

172 Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011 [Electronic resource] / D. J. Ulmasova [et al.] // Euro surveillance. – 2013. – № 18 (42). – URL : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20609>

173 Multiplex allele-specific PCR combined with PCR-RFLP analysis for rapid detection of gyrA gene fluoroquinolone resistance mutations in mycobacterium tuberculosis / L. Zhao [et al.] // Journal of Microbiological Methods. – 2012. – № 88. – P. 175–178.

174 Mutation rate and the emergence of drug resistance in mycobacterium tuberculosis / M. McGrath [et al.]. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. –2013. – № 69 (2). – P. 292–302.

175 Mwinga, A. Drug resistant tuberculosis in Africa / A. Mwinga // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2001. – № 953. – P. 106-112.

176 Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance / G. Canetti [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 1963. – № 9. – P. 565–578.

177 Nitrate reductase assay for rapid detection of isoniazid, rifampin, ethambutol, and streptomycin resistance in mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / A. Y. Coban [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2014. –Vol. 52, № 1. – P. 15–19.

178 Noncommercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis: policy 2011 / World Health Organization. – Geneva, 2011. – P.18.

179 One hundred twenty five years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? / G .B. Migliori [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2007. – № 29. – P. 423–427.

180 Onodera, Y. Inhibitory activity of quinolones against DNA gyrase of mycobacterium tuberculosis / Y. Onodera, M. Tanaka, K. Sato // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2001. № 47 (4). P. 447–450.

181 Owens, R. C. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones / R. C. Owens, P. G. Ambrose // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – № 41 (Suppl 2). – P. 144–157.

182 Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs / World Health Organisation. – Geneva, 2008. – 20 p.

183 Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis / C. A. Peloquin [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 852–857.

184 Population-based surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis in Shandong Province, China / X. Li [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2012. – № 16 (5). – P. 612–614.

185 Prasad, R. MDR-TB: current status / R. Prasad // *Indian Journal of Tuberculosis*. – 2005. – № 52. – P. 121–131.

186 Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community / [Electronic resource] J. R. Andrews [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – № 5(12). – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015735>

187 Prevalence and molecular characterization of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in China / Z. Zhang [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 364–369.

188 Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study / T. Dalton [et al.] // *The Lancet*. – 2013. – T. 380, № 9851. – P. 1406–1417.

189 Prevalence of fluoroquinolone resistance among tuberculosis patients in Shanghai, China / P. Xu. [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 3170–3172.

190 Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study / J. A. Seddon [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013, № 57 (12). – P. 1676–1684.

191 Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis / G. E. Thwaites [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2011. – Vol. 55, № 7. – P. 3232–3253.

192 Rapid determination of anti-tuberculosis drug resistance from whole-genome sequences [Electronic resource] / F. Coll [et al.] // *Genome Medicine*. – 2015. – № 7. – URL : <http://www.genomemedicine.com/content/7/1/51>

193 Rastogi, N. In vitro activity of the new diflorinated quinolones sparfloxacin (AT-4140) against *M. tuberculosis* compared with activities of ofloxacin and

ciprofloxacin / N. Rastogi, K. S. Goh // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1991. – Vol. 35, № 9. – P. 1933–1936.

194 Rates and risk factors for drug resistance tuberculosis in Northeastern China / Q. Liu [et al.] // *BMC Public Health*. – 2013. – № 13. – P. – 1171–1178.

195 Resazurin microtiter assay plate method for detection of susceptibility of multidrug resistant mycobacterium tuberculosis to second-line anti-tuberculous drugs / R. A. Khalifa [et al.] // *The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis*. – 2013. – № 62. – P. 241–247.

196 Resistance of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* from the Archangel oblast, Russia, to second-line anti-tuberculosis drugs / O. S. Toungousova [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2005. – № 24 (3). – P. 202–206.

197 Resistance of mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs in the central region of Thailand, 1996 / P. Riantawan [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 1998. – № 2 (8). – P. 616–620.

198 Risk factors associated with fluoroquinolone-resistant tuberculosis in a Beijing tuberculosis referral hospital [Electronic resource] / C. H. Liu [et al.] // *Respirology*. – 2011. – № 12. – URL:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21564401>

199 Risk factors associated with MDR-TB at the onset of therapy among new cases registered with the RNTCP in Mumbai, India [Electronic resource] / S. R. Atre [et al.] // *Indian Journal of Public Health*. – 2011. – № 55 (1). – P. 14–21. – URL :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21727675>

200 Risk factors for drug-resistant tuberculosis / M. Gomes [et al.] // *Journal of Tuberculosis Research*. – 2014. – № 2. – P. 111–118.

201 Risk Factors for MDR and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India [Electronic resource] / V. Balaclava [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – № 5 (3). – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20209106>

202 Riska, P. F. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis / P. F. Riska, W. R. Jr. Jacobs, D. Alland // International journal of tuberculosis and lung disease. – 2000. – № 4 (2 Suppl 1). – P. 4–10.

203 Safety of an ofloxacin-based antitubercular regimen for the treatment of tuberculosis in patients with underlying chronic liver disease: a preliminary report // S. Saigal [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2001. – № 16 (9). – P. 1028–1032.

204 Safety of fluoroquinolone use in patients with hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis regimens / C. C. Ho [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2009. – № 48 (11). – P. 1526–1533.

205 Schaeffer, R. L. Elementary Survey Sampling / R. L. Schaeffer, W. Mendenhall, L. Ott. – 4. ed. – Belmont : Duxbury Press, 1990. – 480 p.

206 Selection of antibiotic-resistant bacterial mutants: allelic diversity among fluoroquinolone-resistant mutations / J Zhou. [et al.] // Journal of infectious diseases. – 2000. – №182 (2). – P. 517–525.

207 Sensititre MYCOTB MIC Plate for testing mycobacterium tuberculosis susceptibility to first- and second-line drugs / L. Lee [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 11–18.

208 Sensitivities of ciprofloxacin-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates to fluoroquinolones: role of mutant DNA gyrase subunits in drug resistance / Y. Suzuki [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2012. – № 39 (5). – P. 435–439.

209 Sharma, S. K. Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control / S. K. Sharma, A. Mohan // Chest. – 2006. – № 130. – P. 261–272.

210 Sharma, S. K. Scientific basis of directly observed treatment, short course (DOTS) / S. K. Sharma, A. Mohan // Journal of Indian Medical Association. – 2003. – № 101 (3). – P. 157–158.

211 Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in Mainland China: a meta-analysis / P. Zhao [et al.] // Journal of international medical research. – 2012. № 40 (2). – P. 436–445.

212 Spontaneous emergence of multiple drug resistance in tuberculosis before and during therapy [Electronic resource] / C. Colijn [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – № 6 (3) – URL:
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018327>

213 Stepwise decrease in moxifloxacin susceptibility amongst clinical isolates of multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis: correlation with ofloxacin susceptibility / K. M. Kam [et al.] // Microbial Drug Resistance. –2006. – № 12 (1). – P. 7–11.

214 Strategies for treating latent multiple-drug resistant tuberculosis: a decision analysis [Electronic resource] / D. P. Holland, [et al.] // PLoS One. – 2012. – № 7 (1). – URL : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.003019>

215 Surveillance of drug-resistant tuberculosis in the state of Gujarat, India / R. Ramachandran [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2009. – № 13 (9). – P. 1154–1160.

216 Takiff, H. Current prospects for the fluoroquinolones as first-line tuberculosis therapy / H. Takiff, E. Guerrero // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2011. – Vol. 55, № 12. – P. 5421–5429.

217 The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB (STREAM) [Electronic resource] // Clinical Trials. gov. / a service of the U.S. Nation institutes of health – Boston, 2015. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290>

218 The global consortium for drug-resistant tuberculosis diagnostics (GCDD): design of a multi-site, head-to-head study of three rapid test to detect extensively drug-resistant tuberculosis [Electronic resource] / N. Hillery [et al.] // Trials. – 2014. – № 15. – URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25377177>

219 The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis* / A. S. Ginsburg. [et al.] // *New England Journal of Medicine*. 2003. – № 349. – P. 1977–1978.

220 The role of surgery and fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis / T. Torun [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2007. – № 11 (9). – P. 979–985.

221 Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis / M. Tsukamura [et al.] // *American review of respiratory disease*. – 1985. – №. 131 (3). – P. 352–356.

222 Tolerability of the ofloxacin in long-term antituberculous therapy of patient with haemodialise / F. Galietti [et al.] // *Gazzetta medica italiana*. – 1989. – № 148 (6). – P. 195–197.

223 Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies / S. K. Parida [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2015. – № 277 (4). – P. 388–405.

224 Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012 / S. Bamrah [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2014. – № 18 (8). – P. 912-918.

225 Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector / D. S. Jeon [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. 2011. –№ 26 (1). P. 33–41.

226 Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / K. R. Jacobson [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – № 51 (1). – P. 6–14.

227 Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / J. C. Johnston [et al.] // *PLoS ONE*. – № 4 (9). – URL : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/>

228 Trends in fluoroquinolone resistance of mycobacterium tuberculosis complex in a Taiwanese medical centre: 1995–2003 / T. S. Huang [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2005. – № 56. – P. 1058–1062.

229 Truffot-Pernot C. Activities of pefloxacin and ofloxacin against mycobacteria: in vitro and mouse experiments / C. Truffot-Pernot, B. Ji, J. Grosset // *Tubercle*. – 1991. – № 72 (1). – P. 57–64.

230 Updated interim critical concentrations for first-line and second-line DST (as of May 2012) [Electronic resource] / World Health Organization. – URL: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Updated%20critical%20concentration%20table_1st%20and%202nd%20line%20drugs.pdf

231 Uptake and intracellular activity of ofloxacin isomers in human phagocytic and non-phagocytic cells / I. García [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2000. – № 15 (3). – P. 201–205.

232 Whole-Genome sequencing for rapid susceptibility testing of *M. tuberculosis* [Electronic resource] // C. U. Köser [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – № 369. – P. 290-292. – URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863072>

233 Wild-type MIC distributions of four fluoroquinolones active against *Mycobacterium tuberculosis* in relation to current critical concentrations and available pharmacokinetic and pharmacodynamic data / K. Angeby [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2010. – № 65. – P. 946–952.

234 Yu, M. C. // Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, Taiwan / M. C. Yu, M. H. Wu, R. Jou // *Emerging Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 849–850.

235 Zhang, Y. Mechanisms of drug resistance in mycobacterium tuberculosis / Y. Zhang, W. W. Yew // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2009. – № 13 (11). – P. 1320–1330.

236 Ziganshina, L. E. Fluoroquinolones for treating tuberculosis : Cochrane database of systematic reviews 2008 [Electronic resource] / L. E. Ziganshina, S. B. Squire. – URL: <http://www.escriber.com/userfiles/ccoch/file/CD004795.pdf>

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Концепция формирования лекарственно-устойчивого ТБ (адаптировано из Zhang Y., Yew W., 2011)..... С. 16
2. Рисунок 2 – Ретроспективно-проспективное микробиологическое исследование (схема)..... С. 46
3. Рисунок 3 – Схема ретроспективного когортного исследования С. 50
4. Рисунок 4 – Режимы противотуберкулезной химиотерапии, применявшиеся у пациентов выборки до установления диагноза МЛУ-ТБ..... С. 76
5. Рисунок 5 – Режимы ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов, включенных в исследование..... С. 81
6. Рисунок 6 – Характеристика клинического материала, из которого выделены МБТ..... С. 83
7. Рисунок 7 – Распределение МИК офлоксацина в отношении *M. tuberculosis*, выделенных в 2000–2002 и 2006–2010 гг., %.... С. 90
8. Рисунок 8 – Распределение МИК офлоксацина в зависимости от профиля резистентности *M. tuberculosis*, %..... С. 91
9. Рисунок 9 – Динамика первичной устойчивости МБТ к фторхинолонам в НСО, прогноз..... С. 96
10. Рисунок 10 – Динамика вторичной устойчивости *M. tuberculosis* к ФХ у больных МЛУ-ТБ (n = 463), выявленных в НСО в 2006–2010 гг., % (95 % ДИ)..... С. 99
11. Рисунок 11 – Связь между пропорциями приобретенной ФХ-резистентности и МЛУ МБТ у впервые выявленных больных ТОД в НСО С. 100
12. Рисунок 12 – Однофакторный анализ факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ, характеризующих течение туберкулезного процесса..... С. 103

13. Рисунок 13 – Однофакторный анализ микробиологических факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ..... С. 104
14. Рисунок 14 – Однофакторный анализ коморбидности как факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ..... С. 108
15. Рисунок 15 – Однофакторный анализ режимов, форм организации ПХТ МЛУ-ТБ как факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ..... С. 111
16. Рисунок 16 – Однофакторный анализ параметров и методов применения ПТП как факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ..... С. 115
17. Рисунок 17 – Функция риска приобретенной ФХ-резистентности от времени лечения ПТП 1-го ряда до начала терапии МЛУ-ТБ, метод Каплана-Мейера..... С. 123
18. Рисунок 18 – Однофакторный анализ социальных факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ..... С. 127
19. Рисунок 19 – Однофакторный анализ демографических факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ..... С. 130
20. Рисунок 20 – Селективный однофакторный анализ клинкомикробиологических факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ..... С. 135
21. Рисунок 21 – Отдаленные исходы лечения пациентов с эффективным КХТ (n = 186)..... С. 147
22. Рисунок 22 – Отдаленные исходы у пациентов с неэффективным КХТ (n = 103)..... С. 147
23. Рисунок 23 – Отдаленные исходы у пациентов с неэффективным КХТ (n = 103)..... С. 149
24. Рисунок 24 – Корреляция между предсказанной вероятностью развития вторичной ФХ-резистентности МБТ и суммарного балла пациента..... С. 166

25	Таблица 1 – Фармакокинетические параметры некоторых фторхинолонов	С. 27
26	Таблица 2 – Проникновение фторхинолонов в жидкости и ткани организма человека	С. 29
27	Таблица 3 – Процент побочных реакций, вызываемыми препаратами группы ФХ	С. 30
28	Таблица 4 – Активность <i>in vitro</i> некоторых ФХ в отношении <i>M. tuberculosis</i>	С. 32
29	Таблица 5 – Распределение пациентов по полу, возрасту, месту жительства.....	С. 53
30	Таблица 6 – Основные клинические характеристики пациентов	С. 53
31	Таблица 7 – Распределение пациентов по полу.....	С. 54
32	Таблица 8 – Распределение пациентов по возрасту.....	С. 55
33	Таблица 9 – Распределение пациентов по месту жительства.....	С. 56
34	Таблица 10 – Принадлежность пациентов, включенных в когорту, к социальным группам.....	С. 57
35	Таблица 11 – Распределение пациентов по уровню дохода.....	С. 58
36	Таблица 12 – Распределение пациентов по уровню образования.....	С. 59
37	Таблица 13. Семейный статус пациентов, включенных в когорту.....	С. 60
38	Таблица 14 – Пребывание в МЛС в анамнезе у пациентов, включенных в исследование.....	С. 60
39	Таблица 15 – Распределение пациентов в соответствии с клиническими формами ТОД.....	С. 61
40	Таблица 16 – Распространенность специфического процесса у пациентов, включенных в исследование.....	С. 63
41	Таблица 17 – Характер специфических поражений у пациентов, включенных в исследование.....	С. 64

42	Таблица 18 – Оценка массы тела пациентов, включенных в выборку.....	С. 65
43	Таблица 19 – Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование.....	С. 67
44	Таблица 20 – Распределение пациентов по количеству сопутствующих заболеваний.....	С. 68
45	Таблица 21 – Наиболее частые сочетания сопутствующей патологии у пациентов выборки.....	С. 69
46	Таблица 22 – Результаты микроскопии мазка мокроты у пациентов выборки.....	С. 70
47	Таблица 23 – Бактериовыделение по результатам культурального исследования у пациентов, включенных в исследование.....	С. 70
48	Таблица 24 – Первоначальная лекарственная устойчивость МБТ, выделенных от пациентов выборки.....	С. 71
49	Таблица 25 – Устойчивость МБТ, выделенных от пациентов когорты, к различным группам ПТП.....	С. 73
50	Таблица 26 – Сравнение групп исследования по признаку наличия устойчивости МБТ к инъекционным аминогликозидам/Ст.....	С. 74
51	Таблица 27 – Сравнение групп исследования по числу ПТП, которым зарегистрирована устойчивость МБТ.....	С. 75
52	Таблица 28 – Длительность лечения пациентов до установления диагноза МЛУ-ТБ.....	С. 77
53	Таблица 29 – Прием ФХ до диагностики туберкулеза у пациентов групп исследования.....	С. 79
54	Таблица 30 – Распределение МБТ, резистентных к офлоксацину.....	С. 92
55	Таблица 31 – Мутации в gyrA-гене у изолятов M. tuberculosis с фенотипической резистентностью к офлоксацину.....	С. 93

56	Таблица 32 – Распределение пациентов когорты соответственно году диагностики МЛУ-ТБ.....	С. 98
57	Таблица 33 – Соотношение степени распространенности ТБ-процесса и степени риска вторичной ФХ-резистентности МБТ.....	С. 104
58	Таблица 34 – Соотношение степени выраженности специфических изменений легких и степени риска вторичной ФХ-резистентности МБТ.....	С. 105
59	Таблица 35. – Соотношение массивности бактериовыделения и степени риска вторичной ФХ-резистентности МБТ.....	С. 106
60	Таблица 36 – Соотношение степени мультиморбидности и степени риска вторичной ФХ-резистентности МБТ.....	С. 110
61	Таблица 37 – Парные сравнения режимов ПХТ МЛУ-ТБ как факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ.....	С. 111
62	Таблица 38 – Форма организации интенсивной фазы ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов когорты.....	С. 111
63	Таблица 39 – Перерывы КХТ у пациентов когорты.....	С. 113
64	Таблица 40 – Контролируемость ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов когорты.....	С. 114
65	Таблица 41 – Соответствие дозы ФХ средним терапевтическим у пациентов когорты.....	С. 116
66	Таблица 42 – Способы применения ФХ в течение интенсивной фазы КХТ пациентов выборки.....	С. 117
67	Таблица 43 – Способы применения ПТП при лечении МЛУ-ТБ у пациентов групп исследования.....	С. 118
68	Таблица 44 – Поколения фторхинолонов, применявшиеся в схемах лечения пациентов когорты в течение интенсивной фазы курса химиотерапии МЛУ-ТБ.....	С. 120
69	Таблица 45 – Наличие побочных эффектов ПХТ МЛУ-ТБ у пациентов выборки.....	С. 121

70	Таблица 46 – Вероятностная оценка сроков предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда как фактора риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ.....	С. 124
71	Таблица 47 – Вероятностная оценка сроков предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда как фактора снижения риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ.....	С. 124
72	Таблица 48 – Хирургические методы в лечении пациентов когорты.....	С. 125
73	Таблица 49 – Перерывы и незавершенность интенсивной фазы КХТ в стационаре у пациентов с признаками асоциального поведения.....	С. 128
74	Таблица 50 – Соотношение уровня образования пациентов и степени риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ.....	С. 129
75	Таблица 51 – Распределение пациентов подвыборки по основным клиническим, микробиологическим, демографическим параметрам.....	С. 133
76	Таблица 52 – Многофакторный анализ факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ.....	С. 137
77	Таблица 53 – Непосредственные исходы лечения пациентов когорты.....	С. 142
78	Таблица 54 – Сравнение эффективности лечения МЛУ-ТБ в некоторых регионах	С. 144
79	Таблица 55 – Отдаленные результаты лечения пациентов когорты.....	С. 145
80	Таблица 56 – Независимые предикторы неблагоприятных исходов лечения пациентов когорты.....	С. 150
81	Таблица 57 – Оценка риска неблагоприятных исходов у пациентов с разными сроками лечения до начала терапии МЛУ-ТБ.....	С. 152

82	Таблица 58 – Оценка риска неблагоприятных исходов у пациентов когорты с разным числом сопутствующих патологий.....	С. 153
83	Таблица 59 – Оценка риска неблагоприятных исходов у пациентов когорты в зависимости от числа ПТП с имеющейся ЛУ МБТ.....	С. 153
84	Таблица 60 – Сравнительная характеристика парной выборки по клиническим и микробиологическим параметрам.....	С. 155
85	Таблица 61 – Сравнительная характеристика парной выборки по социально-демографическим параметрам.....	С. 157
86	Таблица 62 – Частоты, пропорции и вероятность приобретённой ФХ-устойчивости МБТ у пациентов с излечением и неудачей лечения МЛУ-ТБ.....	С. 158
87	Таблица 63 – Сравнение исходов лечения у пациентов с приобретённой ФХ-резистентностью МБТ в зависимости от профиля ЛУ.....	С. 159
88	Таблица 64 – Результаты регрессионного анализа методом категориальной регрессии (фрагмент результирующих таблиц)	С. 163
89	Таблица 65 – Шкала суммарной балльной оценки риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ у пациентов с МЛУ-ТБ.....	С. 165
90	Таблица 66 – Оценка степени риска вторичной ФХ-резистентности у пациентов с МЛУ-ТБ по балльной прогностической шкале.....	С. 167

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Шкала прогнозирования приобретенной ФХ-резистентности (пре-ШЛУ) у пациентов с МЛУ-ТБ в печатном формате

**Шкала суммарной балльной оценки риска приобретенной пре-ШЛУ
(лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* к фторхинолонам)
у больных МЛУ-туберкулезом**

1. Подсчитайте суммарный балл пациента в зависимости от наличия или отсутствия у него факторов риска по таблице 1. Ответу “Нет” соответствует нулевое значение балла.

Таблица 1. Балльная оценка факторов риска пре-ШЛУ (ФХ)

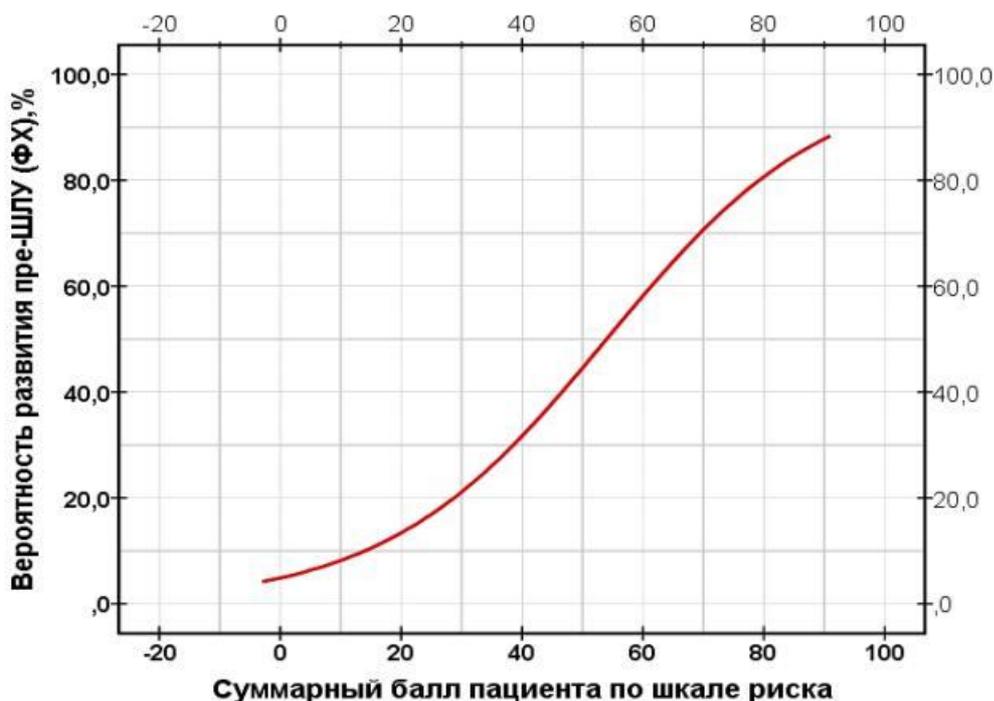
	Фактор риска пре-ШЛУ (ФХ)	Значение	Баллы
1	Наличие деструкции в сочетании с обсеменением легочной ткани	Да	+15
2	Массивность бактериовыделения: >100 КОЕ на плотных питательных средах либо положительный результат прямой микроскопии мазка мокроты	Да	+17
3	Первоначальная устойчивость МБТ к инъекционным аминогликозидам/капреомицину	Есть	+7
4	Курс полихимиотерапии прерван на 2 недели и более	Да	+38
5	Фторхинолон назначен/был назначен в суточной дозе ниже рекомендуемой	Да	+5
6	Назначен/был назначен режим полихимиотерапии с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ	Да	+8
7	Проведено резекционное хирургическое вмешательство	Да	-3
8	Сопутствующее нарушение функции почек	Есть	+3
9	Сопутствующая алкогольная\наркотическая зависимость	Есть	+6

2. Оцените вероятность формирования пре-ШЛУ (ФХ) по таблице 2 или по номограмме (рис.1)

Таблица 2. Вероятность формирования пре-ШЛУ (ФХ) в зависимости от значения суммарного балла пациента

Суммарный балл пациента	Вероятность развития пре-ШЛУ (ФХ)	
	Числовая интервальная оценка, %	Уровень
< 30	0,0-20,0	Низкая
30-50	20,0-45,0	Средняя
50-70	45,0-70,0	Высокая
> 70	70,0-91,0	Очень высокая

Рис.1. Номограмма для определения вероятности развития пре-ШЛУ (ФХ)



Данная шкала разработана на основании результатов исследования факторов риска приобретенной пре-ШЛУ (ФХ) у больных МЛУ-туберкулезом (n=463) с использованием методов категориальной и бинарной логистической регрессии (Батыршина Я.Р. и соавт. Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91. № 5. с. 26-35).

Разработчик: Я.Р.Батыршина, batirshina@inbox.ru

© ФГБУ ННИИТ МЗ России. Все права защищены

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Скриншоты программы-калькулятора риска приобретенной ФХ-резистентности (пре-ШЛУ) у пациентов с МЛУ-ТБ

PreXDR_MBT_prognosis.xlsm - Microsoft Excel

Идентификатор пациента (фамилия, код) A-1

Фактор риска приобретенной пре-ШЛУ (ФХ)	Наличие у пациента		Балл	
1 Наличие деструкции в сочетании с обсеменением легочной ткани	<input type="radio"/> Да	<input checked="" type="radio"/> Нет	0	
2 >100 КОЕ на плотных питательных средах либо положительный результат прямой микроскопии мазка мокроты	<input type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	17	
3 Первоначальная устойчивость МБТ к инъекционным аминогликозидам/капреомицину	<input type="radio"/> Есть	<input type="radio"/> Нет	0	
4 Курс полихимиотерапии прерван на 2 недели и более	<input type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	0	
5 Фторхинолон назначен/был назначен в суточной дозе ниже рекомендуемой	<input type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	5	
6 Назначен/был назначен режим полихимиотерапии с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ	<input type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	0	
7 Проведено резекционное хирургическое вмешательство	<input type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	0	
8 Сопутствующее нарушение функции почек	<input type="radio"/> Есть	<input type="radio"/> Нет	0	
9 Сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость	<input type="radio"/> Есть	<input type="radio"/> Нет	0	
Суммарный балл			22	
Вероятность формирования приобретенной ФХ-резистентности МБТ, %			14,8	НИЗКАЯ

Очистить таблицу

Заккрыть

PreXDR_MBT_prognosis.xlsm - Microsoft Excel

Идентификатор пациента (фамилия, код) B-2

Фактор риска приобретенной пре-ШЛУ (ФХ)	Наличие у пациента		Балл	
1 Наличие деструкции в сочетании с обсеменением легочной ткани	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	15	
2 >100 КОЕ на плотных питательных средах либо положительный результат прямой микроскопии мазка мокроты	<input type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	17	
3 Первоначальная устойчивость МБТ к инъекционным аминогликозидам/капреомицину	<input type="radio"/> Есть	<input type="radio"/> Нет	0	
4 Курс полихимиотерапии прерван на 2 недели и более	<input type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	38	
5 Фторхинолон назначен/был назначен в суточной дозе ниже рекомендуемой	<input type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	0	
6 Назначен/был назначен режим полихимиотерапии с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ	<input type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	0	
7 Проведено резекционное хирургическое вмешательство	<input type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет	0	
8 Сопутствующее нарушение функции почек	<input type="radio"/> Есть	<input type="radio"/> Нет	0	
9 Сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость	<input checked="" type="radio"/> Есть	<input type="radio"/> Нет	6	
Суммарный балл			76	
Вероятность формирования приобретенной ФХ-резистентности МБТ, %			77,1	ОЧЕНЬ ВЫСОКАЯ

Очистить таблицу

Заккрыть

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Шкала оценки риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТБ в МИС Дока+ (ООО «МедИнТех», РФ), скриншот

Doctor's Assistant +

ФГБУ "НИИТ" Минздрава России
Отделение фтизиатрических форм туберкулеза
Пользователь: Врач Яна Римовна Батыршина

История болезни
Списки пациентов отделения
Выбор отделения
Мед. сестры
Параклиника
Приемное отделение
Аптека
Предыдущие госпитализации
Архив
Отчеты по отделениям
Справочники
БОСС
Тестирование
Выход из системы

Пациент: Усольцева Анаа Константиновна

ДОКА+
www.docaplus.com

Оценка риска формирования фторхинолон-устойчивости МБТ у пациентов с МЛУ-ТБ

Параметр	Наличие	Баллы
Фаза ТБ-процесса: деструкция+обсеменение	<input checked="" type="checkbox"/>	15
Массивность бактериовыделения>100КОЕ на плотн. пит. средах (либо полож. результат прямой микроскопии)	<input checked="" type="checkbox"/>	17
Первоначальная устойчивость МБТ к инъекционным амонгликозидам/капреомицину	<input checked="" type="checkbox"/>	7
Курс полихимиотерапии прерван на 2 недели и более	<input type="checkbox"/>	38
Фторхинолон назначен/был назначен в суточной дозе ниже рекомендуемой	<input type="checkbox"/>	5
Назначен/был назначен режим полихимиотерапии с включением менее 5 ПТП с сохранённой чувствительностью МБТ	<input type="checkbox"/>	8
Применение резекционной хирургии	<input type="checkbox"/>	-3
Сопутствующее нарушение функции почек	<input type="checkbox"/>	3
Сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость	<input checked="" type="checkbox"/>	6

Суммарный балл по шкале риска	Вероятность развития вторичной ФХ-устойчивости	
	Числовая оценка	Степень риска
<30	0.0-0.2	Низкая
30-50	>0.2-0.5	Средняя
50-70	>0.5-0.7	Высокая
>70	>0.7-0.9	Очень высокая

Сумма набранных баллов: 15+17+7+0+0+0+0+0+6=45

Батыршина Я.Р., Петренко Т.И. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области. Туберкулез и болезни легких.

Doctor's Assistant + Samples.bt — Блок... 15:24