

Батыршина Яна Рэмовна

**Клинико-эпидемиологические аспекты формирования
лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*
к фторхинолонам**

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Петренко Татьяна Игоревна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Зоркальцева Елена Юрьевна

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
заведующий кафедрой туберкулеза)

доктор медицинских наук, доцент

Мордык Анна Владимировна

(Омский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии и
фтизиохирургии)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2015 г. в «_____» часов
на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского
государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск,
Красный пр., д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского
государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск,
Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/376>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. По оценкам ВОЗ, Российская Федерация является третьей в списке стран с наибольшим числом больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) – 41000, 95 % ДИ: 35000–48000 (WHO, 2014). Доля МЛУ в 2014 году составила 20,4 % среди новых случаев ТБ и 43,6 % среди больных, состоящих на учете по туберкулезу с бактериовыделением (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2014). 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 (ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ, 2015).

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 (Rodriguez J. C. et al., 2002; Peloquin C. A. et al., 2008). 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 (Agrawal D. et al., 2009; Ginsburg A. S. et al., 2003).

С другой стороны, базовая концепция формирования и распространения лекарственно устойчивого туберкулеза существует уже многие годы (Johnson R. et al., 2006; Zhang Y. et al., 2009). Имеются исследования,

выявляющие факторы риска формирования приобретенной устойчивости микобактерий, в основном МЛУ (Conaty S. J. et al., 2004; Faustini A. et al., 2006; Atre S. R. et al., 2011). Исследования по определению факторов риска резистентности МБТ к препаратам второго ряда, в том числе к ФХ, являются единичными (Balaji V. et al., 2010; Liu C. H. et al., 2011), 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 приобретённой 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 приобретённой ФХ-устойчивости (пре-ШЛУ) МБТ у больных МЛУ-ТБ (Патент 2558992 Рос. Федерация. № 2014127473; заявл. 04.07.2014; опубл. 10.08.2015; Бюл. № 22. – 15 с. «Способ прогнозирования риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к фторхинолонам у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя»).

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 клинко-микробиологические, терапевтические, социальные предикторы приобретённой ФХ-резистентности МБТ позволяют прогнозировать ее развитие в ходе лечения больных МЛУ-ТБ. Предложенные рекомендации по использованию ФХ в ситуациях высокой вероятности формирования приобретённой 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 ФХ-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.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к ФХ на территории НСО сопряжена с распространенностью МЛУ среди впервые выявленных больных туберкулёзом 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 работы. Результаты диссертационной работы представлены на 22-м конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, 2012), на 23-м конгрессе Европейского респираторного общества (Барселона, 2013), на 44-й Всемирной конференции Международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Париж, 2013), на Межрегиональной научной конференции с международным участием «Эффективность методов раннего выявления туберкулеза. Проблемы и пути решения» (Владивосток, 2013), на Международной конференции «Урогенитальные инфекции и туберкулез» (Новосибирск, 2013), на 24-м конгрессе Европейского респираторного общества (Мюнхен, 2014), на 45-й Всемирной конференции международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Барселона, 2014), на 2-й конференции молодых ученых, посвященной Дню российской науки (Новосибирск, 2014), на семинаре для руководителей головных противотуберкулезных учреждений регионов СФО и ДФО «Актуальные вопросы организации противотуберкулезных мероприятий в СФО и ДФО» (Новосибирск, 2014), на 3-й межрегиональной конференции молодых ученых, посвященной Дню российской науки (Новосибирск, 2015), на 25-м конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, 2015), на внутренних конференциях Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (Новосибирск, 2011), National Jewish Health (Денвер, 2015).

Внедрение. Результаты исследования использованы в медицинской информационной системе ДОКА+ (ООО «МедИнТех») и применяются в работе Новосибирского НИИ туберкулеза. Прогностическая шкала оценки риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТБ внедрена в клиническую практику Томского фтизиопульмонологического медицинского центра и Амурского областного противотуберкулезного диспансера.

Публикации. Результаты данного исследования опубликованы в 10 работах, из них 1 патент на изобретение и 3 статьи – в журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных результатов материалов диссертации.

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн и объекты исследований. 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 гг. В исследование включено 344 пациента мужского и женского пола, всех возрастных групп, жителей города Новосибирска и НСО с впервые установленным диагнозом туберкулёза органов дыхания и туберкулеза других органов и систем с бактериовыделением, подтвержденным культуральным методом. Распределение больных 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 ряда: I – 141 пациент с изолятами МБТ, чувствительными ко всем ПТП 1 ряда; II – 83 пациента с МЛУ МБТ; III – 120 пациентов с моно- и полирезистентностью к ПТП 1 ряда без МЛУ.

Определяли МИК офлоксацина методом разведений в жидкой питательной среде – культуры МБТ, выделенные в 2000–2002 гг., были получены из коллекции микобактериальных изолятов микробиологической лаборатории Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза и исследованы ретроспективно; изоляты периода 2006–2010 гг. – проспективно, по мере выделения их из клинического материала от пациентов клиники ННИИТ. Изоляты *M. tuberculosis* с фенотипической устойчивостью к ФХ (офлоксацину) тестировали на наличие мутаций в *gyrA* гене.

Вторая и третья задача решены в ходе ретроспективного когортного исследования, объектом которого служили 463 пациента из 1587 впервые

выявленных больных МЛУ-ТБ, зарегистрированных в НСО в период 2003–2010 гг. Критерии включения в исследование: пациенты Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера и его филиала «Противотуберкулезный диспансер № 6» 2003–2010 гг., обоих полов, всех возрастных групп, жители НСО; впервые в жизни больного установленный диагноз туберкулеза с бактериовыделением, подтвержденным бактериологическим (культуральным) методом; наличие МЛУ МБТ по результатам тестирования лекарственной чувствительности; заверченный курс химиотерапии МЛУ-ТБ с включением в него фторхинолонов.

Критерии исключения: пациент выбыл с диспансерного учета до окончания курса лечения ТБ; не проводилось тестирование лекарственной чувствительности к ПТП 2 ряда при контроле лечения МЛУ-ТБ; отсутствует однозначно трактуемая информация о результатах тестирования лекарственной чувствительности МБТ либо о лечении больного.

Выполнен сбор данных тестирования лекарственной чувствительности МБТ, основных клинко-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 приобретенной ФХ-резистентности МБТ не наступило. Далее был выполнен однофакторный и многофакторный анализ полученных данных как потенциальных факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ.

Исходы лечения оценивали непосредственно после завершения курса ПХТ МЛУ-ТБ по критериям прекращения бактериовыделения и данным рентгенологического обследования как: 1) излечение, 2) неэффективное лечение, 3) смерть от ТБ.

Методы статистического анализа. Полученные данные проанализированы 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 % ДИ). Меру связи между признаками оценивали путем расчета отношения шансов по методу Peto. При анализе факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ использовали:

а) описательную статистику (частота, доля (%), 95 % ДИ); 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 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;

б) вероятностную оценку факторов риска проводили с помощью однофакторного анализа путем расчета отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ, 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 % ДИ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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. (таблица 1); мутации в *gyrA*-гене, ассоциированные с резистентностью к ФХ, обнаружены у всех 6 с фенотипической устойчивостью к офлоксацину.

Таблица 1 – Распределение микобактерий туберкулеза, резистентных к офлоксацину

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

Показано, 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 (рисунок 1).

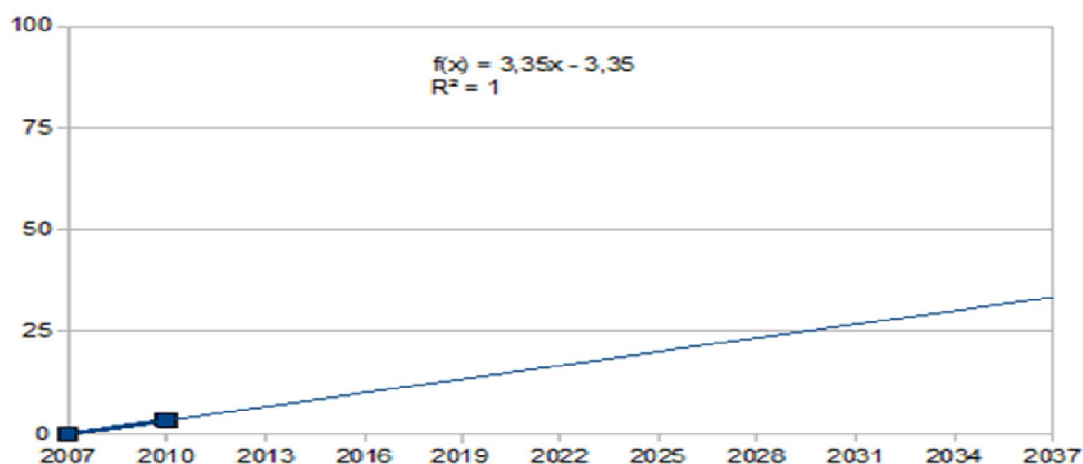


Рисунок 1 – Динамика первичной устойчивости микобактерии туберкулеза к фторхинолонам в Новосибирской области, прогноз

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 появление и распространение ЛУ к ФХ в популяции *M. tuberculosis* происходит в большей степени в результате использования этих препаратов в химиотерапии МЛУ-ТБ, чем в результате применения их в клинике других инфекционных заболеваний.

По результатам ретроспективного когортного исследования факторов риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ нами выделены следующие группы факторов, значимо ассоциированные с повышенным риском приобретенной ФХ-резистентности МБТ у больных МЛУ-ТБ (значения ОШ в однофакторном анализе приведены на рисунке 2):

1) факторы, связанные с недостатками клинического ведения больных (назначение нестандартных схем ПХТ с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью *M. tuberculosis*, прерывания курса ПХТ на срок 2 недели и более, назначение ФХ в дозах ниже рекомендуемых, сроки предшествовавшего лечения ПТП 1 ряда > 12 мес. и > 24 мес.); 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) клинко-микробиологические факторы (распространенность ТБ процесса > 2 сегментов легких, наличие инфильтративно-деструктивных изменений легких в сочетании с диссеминацией, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, диссеминированный туберкулез легких, обильное бактериовыделение, первоначальная устойчивость *M. tuberculosis* к аминогликозидам/капреомицину, ВИЧ-коинфекция, сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость, нефропатия и хроническая почечная недостаточность); дополнительно проведенный сравнительный анализ двух подгрупп пациентов при исключении факторов риска, связанных с терапией МЛУ-ТБ, показал, что клинко-микробиологические признаки, характеризующие тяжесть ТБ-процесса и массивность популяции МБТ в очагах поражения, имеют самостоятельное значение как факторы риска приобретенной ФХ-резистентности МБТ (рисунок 3). 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, образование ниже среднего, доход < 10 000 рублей на человека в семье, отсутствие семьи, пребывание в местах лишения свободы в анамнезе) и демографические: (проживание в сельской местности); 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, проведение интенсивной фазы ПХТ в условиях стационара и использование резекционных методов хирургического лечения (см. рисунок 2). 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.

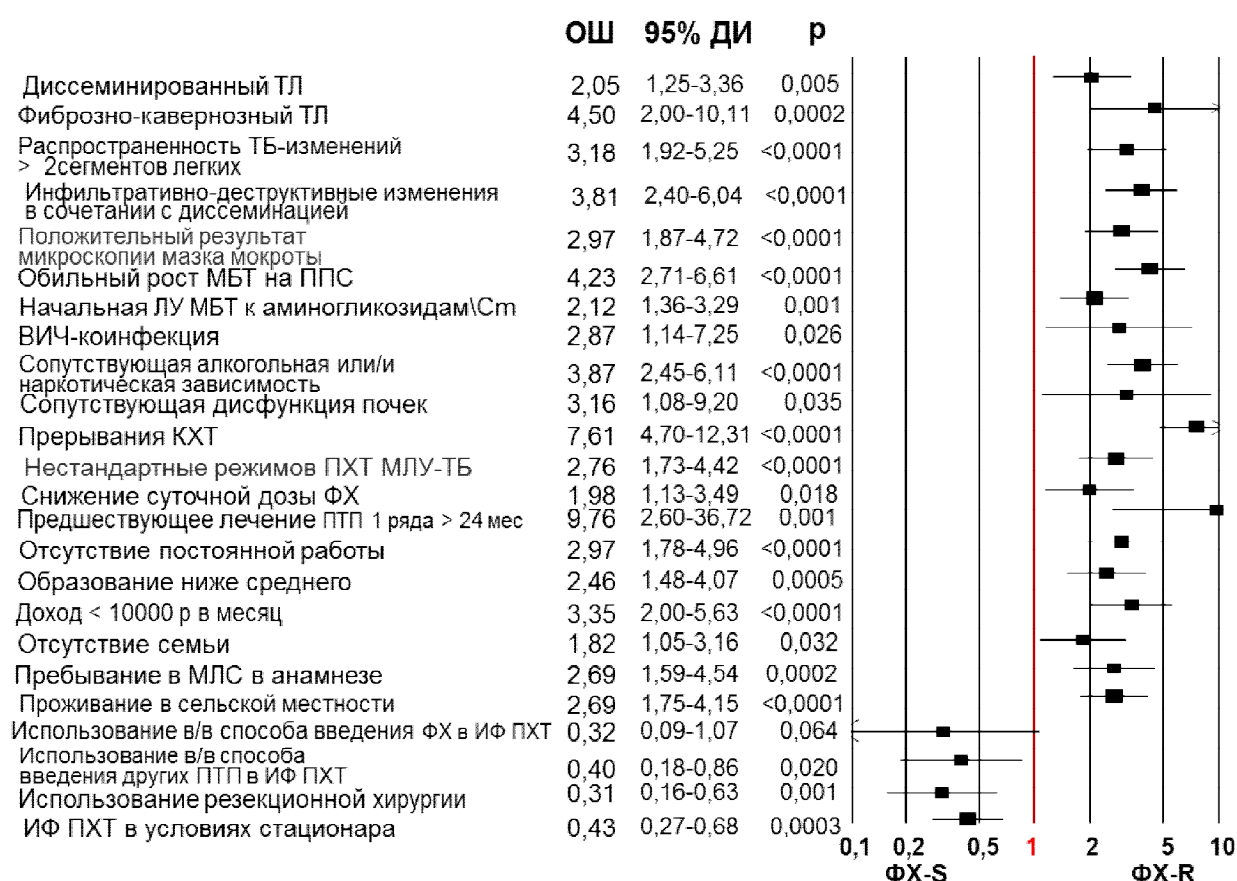


Рисунок 2 – Факторы, ассоциированные с риском приобретенной ФХ-устойчивости *M. tuberculosis* (однофакторный анализ)

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, $p = 0,108$).

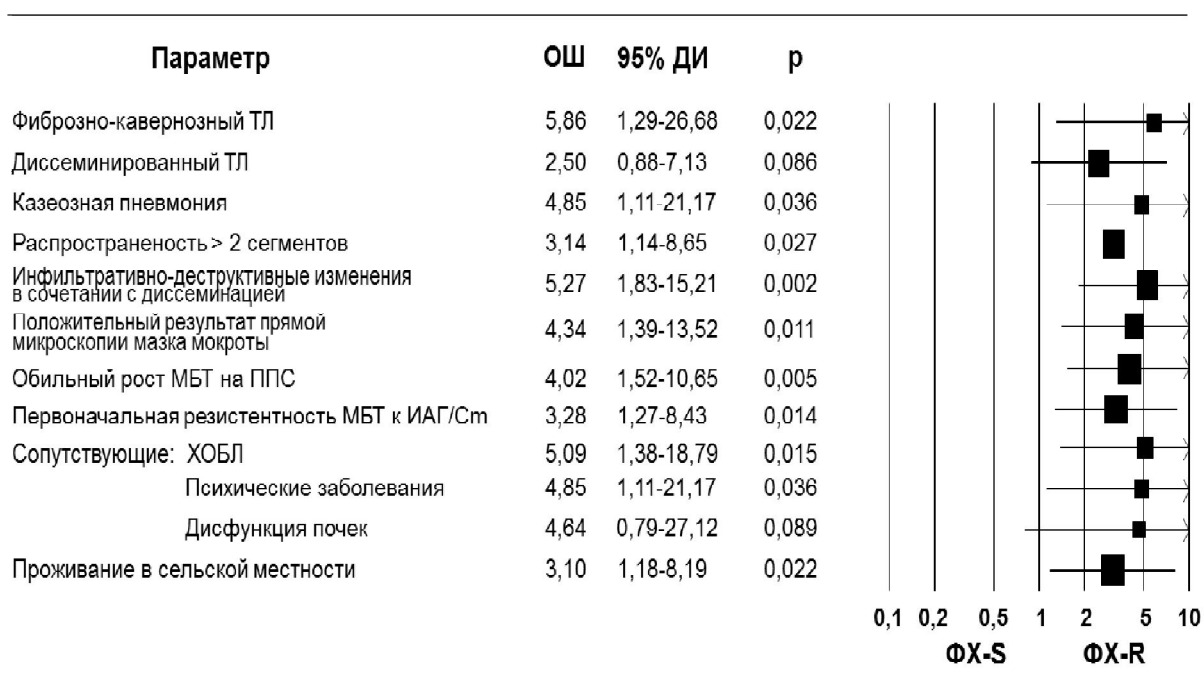


Рисунок 3 – Селективный однофакторный анализ
клинико-микробиологических факторов риска приобретенной
ФХ-резистентности микобактерии туберкулеза

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 (таблица 2).

Регрессионная модель имеет приемлемые параметры значимости и может быть использована для оценки вероятности развития приобретенной ФХ-резистентности у больных МЛУ-ТБ.

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 (рисунок 4), что дает возможность прогнозирования распространенности ФХ-резистентности *M. tuberculosis* в данном регионе в динамике. В настоящий период она имеет слабо выраженную тенденцию роста.

Таблица 2 – Результаты многофакторного анализа 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	сОШ* (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
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 аминогликозидам/капреомицину	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
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

Примечания: 1. сОШ – скорректированное отношение шансов; константа (a) = -3,603, p < 0,0001.

2. Параметры регрессионной модели:

- уравнение регрессии: $y = 0,3x_1 + 0,5x_2 + 0,8x_3 + 1,2x_4 + 1,5x_5 + 0,4x_6 + 1,7x_7 + 1,7x_8 + 1,2x_9 + 0,8x_{10} + 0,7x_{11} + 0,6x_{12} - 0,7x_{13} - 3,6$;

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

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

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

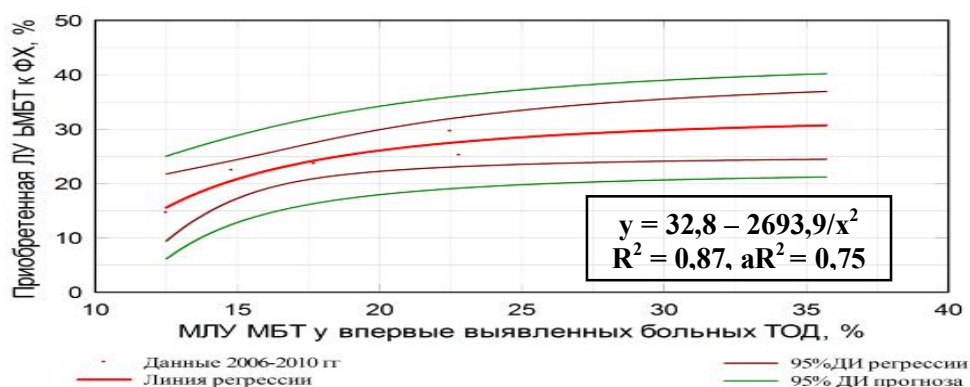


Рисунок 4 – Связь между долями приобретенной ФХ-резистентности и МЛУ МБТ у впервые выявленных больных ТОД в НСО

Анализ исходов лечения пациентов когорты показал, что доля излеченных пациентов в группе с приобретенной ФХ-устойчивостью МБТ была в 6,5 раза меньше, чем среди пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ к ФХ: 13,9 и 91,4 % соответственно. Доли неблагоприятных исходов лечения в первой (ФХ-R) и второй (ФХ-S) группах исследования составили: неэффективное лечение – 71,3 и 6,9 %, смерть от ТБ – 14,8 и 1,7 % соответственно.

При оценке выживаемости пациентов когорты 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, $p < 0,0001$ (рисунок 5).

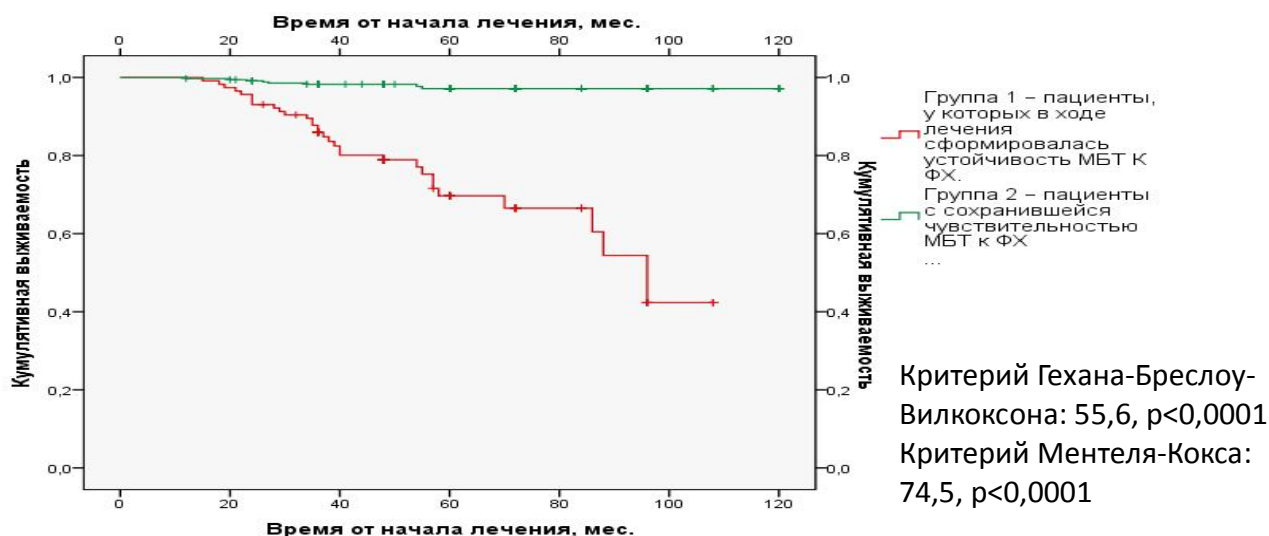


Рисунок 5 – Десятилетняя выживаемость пациентов когорты по группам исследования

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, $p < 0,0001$).

На основании результатов ретроспективного когортного исследования нами разработана модель прогнозирования риска формирования лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к ФХ (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТБ (рисунок 6).

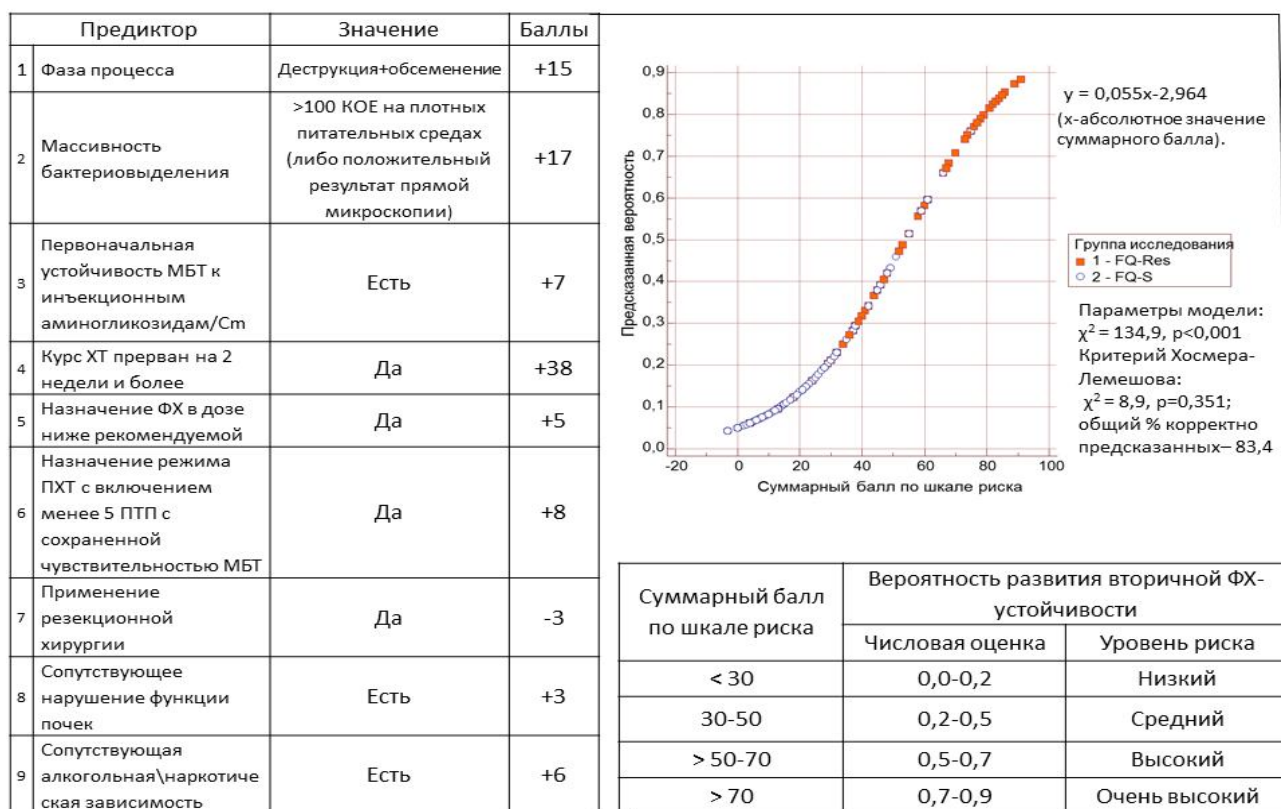


Рисунок 6 – Шкала суммарной балльной оценки риска пре-ШЛУ(ФХ) у больных МЛУ-ТБ

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 ($p > 0,7-0,9$) (см. рисунок 6). 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.

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 фторхинолонам 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 фторхинолонов 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 противотуберкулезными препаратами 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 противотуберкулезных препаратов, 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 о лекарственной 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 лекарственной чувствительности МБТ к ФХ ускоренными (молекулярно-генетическими)

методами, после чего решить вопрос о включении ФХ в схему полихимиотерапии; 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 курса химиотерапии; 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Батыршина, Я. Р.** Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области: результаты популяционного исследования / **Я. Р. Батыршина**, Т. И. Петренко, П. Н. Филимонов // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия**. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 56–65.

2. **Батыршина, Я. Р.** Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области / **Я. Р. Батыршина**, Т. И. Петренко // **Туберкулез и болезни легких**. – 2014. – № 5. – С. 26–34.

3. **Батыршина, Я. Р.** Факторы, ассоциированные с прерыванием курса полихимиотерапии у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / **Я. Р. Батыршина**, Т. И. Петренко // **Туберкулез и болезни легких**. – 2015. – № 6. – С. 26–27.

4. **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 / **Батыршина Я. Р.**, Петренко Т. И.; Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза. – № 2014127473/14; заявл. 04.07.2014; опубл. 10.08.2015. – Бюл. 22. – 15 с.

5. **Batyrshina, Yana.** Population-based study of fluoroquinolone-resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in Novosibirsk Oblast, Russian

Federation / **Yana Batyrshina**, Tatyana Petrenko, Pavel Filimonov // European Respiratory journal. – 2012. – V. 40, suppl. 56. – S. 255.

6. **Batyrshina, Yana.** Risk factors associated with fluoroquinolones-resistance of M.tuberculosis in Novosibirsk Oblast, Russian Federation: results of retrospective cohort study / **Yana Batyrshina**, Tatyana Petrenko // European Respiratory Journal – 2013. – V. 42, suppl. 57. – P. 997.

7. **Batyrshina, Yana.** Development of resistance of M.tuberculosis to second-line antituberculosis drugs during multidrug-resistant tuberculosis treatment / **Yana Batyrshina** // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2013. – V. 17, N. 12. – Suppl. 2. – S. 560.

8. **Batyrshina, Yana.** Effectiveness of national standardized and WHO regimens and risk factors of unfavorable outcomes in treatment of patients with MDR-TB in Novosibirsk Oblast, Russian Federation / **Yana Batyrshina**, Tatyana Petrenko // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44, suppl. 58. – Abstract 2615.

9. **Batyrshina, Yana.** Treatment outcomes of MDR/XDR-TB and efficiency of resection surgery among patients with risk factors of unfavorable outcomes / **Yana Batyrshina**, Tatyana Petrenko // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2014. – Vol. 18, N. 11. – Suppl. 1. – S. 571.

10. **Batyrshina, Yana.** Impact of pre-treatment duration by first line drugs on treatment outcomes of patients with MDR-TB / **Yana Batyrshina** // European Respiratory Journal. – 2015. – Vol. 46, suppl. 59. – Abstract 3337.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
МБТ	– микобактерии туберкулеза
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	– туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя
НСО	– Новосибирская область
ОШ	– отношение шансов
Пре-ШЛУ	– МЛУ МБТ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам или по меньшей мере к одному из инъекционных ПТП 2 ряда (канамицин, амикацин, капреомицин)
ПТП	– противотуберкулезные препараты
ПХТ	– полихимиотерапия
ТБ	– туберкулез
ФХ	– фторхинолоны
ШЛУ	– широкая лекарственная устойчивость
R	– resistant – устойчивый (к антибактериальному препарату)
QRDR	– quinolone resistance determining region – область генома, определяющая резистентность к хинолонам
S	– sensitive – чувствительный (к антибактериальному препарату)