

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРИОБРЕТЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ *MYCOSAFTERIUM TUBERCULOSIS* К ФТОРХИНОЛОНАМ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Я. Р. БАТЫРШИНА, Т. И. ПЕТРЕНКО

FACTORS ASSOCIATED WITH ACQUIRED FLUOROQUINOLONE RESISTANCE IN *MYCOSAFTERIUM TUBERCULOSIS* IN THE NOVOSIBIRSK REGION

Я. Р. БАТЫРШИНА, Т. И. ПЕТРЕНКО

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Выполнено ретроспективное когортное исследование с целью выявления факторов риска формирования устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам в ходе лечения 463 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Новосибирской области. Факторами, ассоциированными с увеличением риска, являлись: распространенность туберкулезного процесса > 2 сегментов легких (ОШ 1,39, 95%-ный ДИ: 0,87-2,21), обильное бактериовыделение (ОШ 2,32, 95%-ный ДИ: 1,54-3,5), первоначальная устойчивость *M. tuberculosis* к аминогликозидам/капреомицину (ОШ 3,35, 95%-ный ДИ: 1,80-6,24), сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость (ОШ 1,46, 95%-ный ДИ: 0,76-2,80), дисфункция почек (ОШ 4,60, 95%-ный ДИ: 1,28-16,51), отклонения от стандартной полихимиотерапии МЛУ-ТБ (ОШ 3,17, 95%-ный ДИ: 1,58-6,34), назначение фторхинолонов в дозах ниже рекомендуемых (ОШ 5,23, 95%-ный ДИ: 2,27-12,10), прерывания курса полихимиотерапии (ОШ 5,70, 95%-ный ДИ: 2,97-10,93), проживание в сельской местности (ОШ 2,0, 95%-ный ДИ: 1,14-3,51), нахождение в местах лишения свободы (ОШ 2,0, 95%-ный ДИ: 1,14-3,51). Применение резекционной хирургии (ОШ 0,48, 95%-ный ДИ: 0,2-1,13), проведение интенсивной фазы полихимиотерапии в стационаре (ОШ 0,43, 95%-ный ДИ: 0,27-0,63), парентеральный способ введения противотуберкулезных препаратов (ОШ 0,40, 95%-ный ДИ: 0,18-0,86) были ассоциированы со снижением риска.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, *M. tuberculosis*, устойчивость к фторхинолонам.

A retrospective cohort study was performed to reveal risk factors for fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis* during treatment of 463 patients with multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) in the Novosibirsk Region. The factors associated with an increased risk were the extent of a TB process within > 2 lung segments (OR 1.39; 95% CI, 0.87-2.21), abundant bacterial excretion (OR 2.32; 95% CI, 1.54-3.5), primary aminoglycoside/capreomycin resistance in *M. tuberculosis* (OR 3.35; 95% CI, 1.80-6.24), concomitant alcohol/drug dependence (OR 1.46; 95% CI, 0.76-2.80), renal dysfunction (OR 4.60; 95% CI, 1.28-16.51), deviations from the standard polychemotherapy of MDR TB (OR 3.17; 95% CI, 1.58-6.34), fluoroquinolones used in doses lower than the recommended one (OR 5.23; 95% CI, 2.27-12.10), discontinuation of a polychemotherapy cycle (OR 5.70; 95% CI, 2.97-10.93), rural residence (OR 2.0; 95% CI, 1.14-3.51), and being in prison (OR 2.0; 95% CI, 1.14-3.51). Resection surgery (OR 0.48; 95% CI, 0.2-1.13), in-hospital intensive-phase polychemotherapy (OR 0.43; 95% CI, 0.27-0.63), and parenteral administration of anti-TB drugs (OR 0.40; 95% CI, 0.18-0.86) were associated with risk reduction.

Key words: tuberculosis with multidrug resistance in the pathogen *M. tuberculosis*, fluoroquinolone resistance.

В течение последнего десятилетия в Новосибирской области, как и во многих регионах Российской Федерации, регистрируется рост числа случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). Так, в 2002-2012 гг. доля МЛУ-ТБ увеличилась с 6,5 до 25,4% среди впервые выявленных больных с бактериовыделением и с 13,2 до 53,5% среди всех больных, состоящих на учете [5]. Лечение МЛУ-ТБ требует длительного применения противотуберкулезных препаратов (ПТП) 2-го ряда, среди которых наибольшим терапевтическим потенциалом обладают фторхинолоны (ФХ). Клиническая эффективность ФХ в лечении МЛУ-ТБ показана многими исследованиями [1, 3].

Между тем появление и распространение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) к препаратам этой группы могут представлять угрозу их эффективности в долгосрочной перспективе. В условиях ограниченности выбора препаратов для этиотропной полихимиотерапии (ПХТ) МЛУ-ТБ это обстоятельство может привести к увеличению случаев неудач лечения, дальнейшему росту доли МЛУ-ТБ, формированию и распространению широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ. В связи с этим цель исследования – выявить факторы риска формирования ЛУ МБТ к ФХ в ходе лечения больных МЛУ-ТБ (приобретенной устойчивости).

Материалы и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное когортное исследование выполнено в 2012-2013 гг. на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер» и его филиала «Противотуберкулезный диспансер № 6». В исследование включено 463 из 1 587 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с МЛУ возбудителя, зарегистрированных в НСО в 2003-2010 гг. Выполнен сбор данных тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ, основных клинико-микробиологических, социально-демографических параметров пациентов и факторов, связанных с терапией МЛУ-ТБ. В зависимости от результатов ТЛЧ МБТ в ходе лечения сформировали две группы исследования: 1-я (ФХ-Р, $n = 115$) – пациенты, у которых в процессе ПХТ МЛУ-ТБ развилась устойчивость МБТ к ФХ; 2-я (ФХ-С, $n = 348$) – пациенты, у которых формирования приобретенной ФХ-устойчивости МБТ не отмечали. Выполнены анализ полученных данных как потенциальных факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ.

Формирование выборки и сбор данных

Критерии включения пациентов в выборку:

- 1) пациенты обоих полов, всех возрастных групп, жители г. Новосибирска и Новосибирской области;
- 2) впервые в жизни больного установленный диагноз туберкулеза с бактериовыделением, подтвержденным культуральным методом;
- 3) наличие МЛУ МБТ по результатам ТЛЧ;
- 4) завершенный курс химиотерапии МЛУ-ТБ с включением ФХ.

Критерии исключения:

- 1) ФХ не включены в режим ПХТ больного с МЛУ-ТБ;

2) пациент выбыл с диспансерного учета до окончания КХТ;

3) не проводили ТЛЧ МБТ к ПТП 2-го ряда при контроле за лечением;

4) отсутствует однозначно трактуемая информация о результатах ТЛЧ МБТ либо о лечении больного.

Процедура включения пациентов в выборку, деление их на группы исследования и число пациентов в группах представлена на рисунке.

В качестве предполагаемых факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ подвергнуты анализу: пол, возраст, место жительства, клиническая форма ТБ, распространенность и характер (фаза ТБ-процесса) специфических поражений на момент начала ПХТ МЛУ-ТБ, наличие сопутствующих заболеваний, массивность бактериовыделения, профиль первоначальной устойчивости МБТ, применявшиеся режимы ПХТ МЛУ-ТБ, форма организации и контролируемость ПХТ, прерывание КХТ, применявшимися ФХ, его(их) суточная доза, способ введения ФХ и других ПТП, наличие побочных эффектов ПХТ, использование хирургических методов лечения больных, социально-экономический статус пациентов, нахождение в местах лишения свободы (МЛС) в анамнезе. Источниками информации служили «Медицинские карты больного туберкулезом» (форма № 081/у) и учетная форма № 01-ТБ/у. Персональные данные пациентов обработаны анонимно.

Тестирование лекарственной чувствительности МБТ

Выделение, идентификацию, ТЛЧ МБТ провели в соответствии с унифицированными методиками [6]. Все культуры *M. tuberculosis* от пациентов когорты выделены на плотных питательных средах; из 463 первых изолятов МБТ 461 (99,6%) были выделены из мокроты, 2 (0,4%) – из промывных вод бронхов. ТЛЧ выполняли методом абсолютных концен-

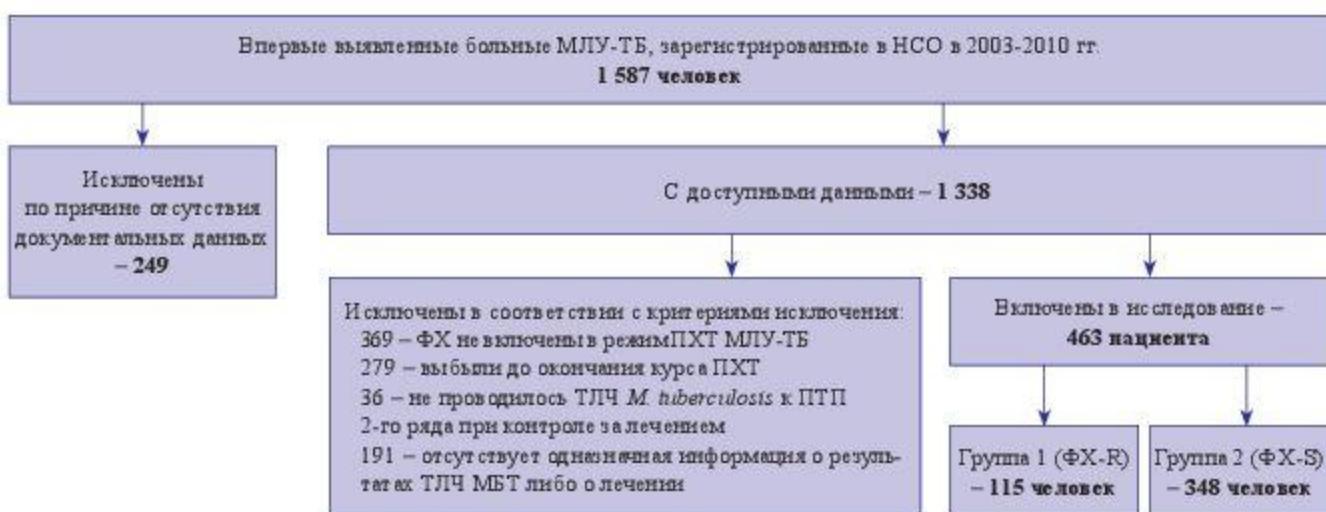


Рис. Сбор данных для ретроспективного когортного исследования

траций на среде Левенштейна – Йенсена к установленным критическим концентрациям для ПТП 1-го и 2-го рядов, в том числе для офлоксацина – 2 мкг/мл. Критерии сохранения лекарственной чувствительности МБТ к ФХ: а) лабораторно подтвержденная лекарственная чувствительность к ФХ (офлоксацину) при сохранявшемся бактериовыделении у пациента; б) прекращение бактериовыделения до следующего ТЛЧ МБТ в соответствии со сроками, установленными в Приложении 6 Приказа МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.

Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics 18.0. При первичном анализе данных применяли: а) описательную статистику: частота, доля (%), 95%-ный доверительный интервал, среднее значение и стандартное отклонение; б) при сравнении групп исследования: для категориальных переменных использовали хи-квадрат Пирсона (с поправкой Йетса 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 применяли тест Манна – Уитни. Проверку на нормальность распределения количественных переменных выполняли с использованием теста Шапиро – Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Вероятностную оценку факторов риска осуществляли с помощью однофакторного анализа путем расчета отношения шансов (ОШ) и 95%-ного ДИ, многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии. В регрессионную модель включали переменные с уровнем значимости $p < 0,05$ в однофакторном анализе, адекватность модели оценивали с помощью критерия хи-квадрат и критерия Хосмера – Лемешова.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов когорты по основным рассматриваемым параметрам в сравнении соответственно группам исследования представлена в табл. 1-3. В последней графе приведена вероятностная оценка признаков, по которым выявлены различия между группами исследования с определенным уровнем статистической значимости (p), как факторов риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ. Представленные данные демонстрируют, что у пациентов с диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких вероятность развития ФХ-устойчивости МБТ была значительно выше, чем при других клинических формах туберкулеза органов дыхания, среди которых преобладал инфильтративный туберкулез легких. Наличие казеозной пневмонии не сопровождалось зна-

чимым повышением риска ФХ-устойчивости. При оценке влияния распространности ТБ-процесса обнаружили, 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 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. При оценке характера специфических изменений обращает на себя внимание увеличение риска по мере возрастания степени их выраженности от инфильтративных без деструкции к инфильтративно-деструктивным и инфильтративно-деструктивным с диссеминацией. При этом значимое повышение риска обнаруживается только при процессах с диссеминацией. Таким образом, можно предположить, что риск формирования вторичной ФХ-устойчивости МБТ связан не столько с характером морфологических изменений, сколько с распространностью туберкулезного процесса.

Анализ микробиологических параметров выявил, что вероятность развития вторичной ФХ-устойчивости МБТ была почти в 3 раза выше при микроскопически позитивном туберкулезе органов дыхания и в 4,2 раза выше у пациентов с обильным бактериовыделением. И тот и другой показатель можно считать признаком массивной популяции микобактерий в очагах поражения. Это согласуется с общепринятыми представлениями о механизмах формирования бактериальной устойчивости: при относительно постоянной частоте спонтанных мутаций в большей популяции микроорганизмов имеется большее количество мутантных особей и, следовательно, большая возможность для их успешной селекции [2]. При оценке влияния спектра первоначальной ЛУ МБТ обнаружено значимое увеличение риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ при имеющейся дополнительной устойчивости к аминогликозидам/капреомицину, но не к ПТП бактериостатического действия для орального применения. Вероятно, это связано с ослаблением сочетанного антибактериального воздействия комбинации ПТП, из которой в этом случае исключается бактерицидный эффект аминогликозидов, что способствует дальнейшей амплификации устойчивости МБТ. В связи с этим не являющийся пока общепринятым термин пре-ШЛУ (pre-XDR) [4] имеет основания для использования, так как имеющаяся устойчивость МБТ к аминогликозидам повышает вероятность развития ШЛУ МБТ. Следует полагать, имеется обратный эффект большей вероятности развития ШЛУ при исходной устойчивости МБТ к ФХ.

Таблица 1

Однофакторный анализ основных клинических, микробиологических, демографических параметров пациентов когорты как факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ

Параметр	Число пациентов, абс. (%)			p	ОШ ¹ (95% ДИ)
	Всего (n = 463)	ФХ-Р (n = 115)	ФХ-С (n = 348)		
Пол: мужской	319 (68,9)	79 (68,7)	240 (69,0)	0,957	
женский	144 (31,1)	36 (31,3)	108 (31,0)		
Возраст, лет: средний	35,8 (SD 12,9)	36,6 (SD 12,5)	35,6 (SD 13,0)	0,298	
< 20	39 (8,4)	4 (3,5)	35 (10,1)	0,491	0,32 (0,11-0,93)
21-40	268 (57,9)	72 (62,6)	196 (56,3)		1,30 (0,84-2,00)
41-60	139 (30,0)	37 (32,2)	102 (29,3)		1,14 (0,73-1,80)
> 60	17 (3,7)	2 (1,8)	15 (4,3)		0,39 (0,09-1,74)
Место жительства:					
г. Новосибирск	122 (26,3)	20 (17,4)	102 (29,3)	< 0,0001	0,51 (0,30-0,87)
Другой город НСО или районный центр	148 (32,0)	24 (20,9)	124 (35,6)		0,48 (0,29-0,79)
Сельский населенный пункт	182 (29,3)	66 (57,4)	116 (33,3)		2,69 (1,75-4,15)
Бездомные	11 (2,4)	5 (4,3)	6 (1,7)		2,59 (0,78-8,65)
Клиническая форма ТБ ² :					
Инфильтративный ТЛ	320 (69,1)	60 (52,2)	260 (74,7)	< 0,0001	0,34 (0,22-0,53)
Диссеминированный ТЛ	89 (19,2)	33 (28,7)	56 (16,1)		2,05 (1,25-3,36)
Казеозная пневмония	21 (4,5)	7 (6,1)	14 (4,0)		1,51 (0,6-3,85)
Фиброзно-кавернозный ТЛ	26 (5,6)	15 (13,0)	11 (3,2)		4,50 (2,0-10,11)
Распространенность ТБ процесса в легких:					
1-2 сегмента	177 (38,2)	23 (20,0)	154 (44,2)	< 0,0001	0,31 (0,19-0,52)
> 2 сегмента	98 (21,2)	32 (27,8)	66 (19,0)		1,65 (1,01-2,68)
Двусторонняя	188 (40,6)	60 (52,2)	128 (36,8)		1,88 (1,22-2,87)
Характер специфических поражений легких (фаза ТБ-процесса):					
Инфильтрации	45 (9,7)	3 (2,6)	42 (12,1)	< 0,0001	0,2 (0,06-0,64)
Инфильтрации и распада	194 (41,9)	29 (25,2)	165 (47,4)		0,37 (0,23-0,60)
Распада и обсеменения	224 (48,4)	83 (72,2)	141 (40,5)		3,81 (2,40-6,04)
Массивность бактериовыделения по результатам культурального метода:					
Скудное (< 20 КОЕ на ППС)	127 (27,4)	14 (12,2)	113 (32,5)	< 0,0001	0,29 (0,16-0,52)
Умеренное (20-100 КОЕ на ППС)	157 (33,9)	27 (23,5)	130 (37,4)		0,51 (0,32-0,83)
Обильное (> 100 КОЕ на ППС)	178 (38,4)	74 (64,3)	104 (29,9)		4,22 (2,70-6,58)
Положительный результат прямой бактериоскопии мокроты	250 (54,0)	84 (73,0)	166 (47,7)	< 0,0001	2,97 (1,87-4,72)
Профиль первоначальной устойчивости МБТ:					
Устойчивы только к ПТП 1-го ряда	307 (66,3)	61 (53,0)	246 (70,7)	0,0008	0,47 (0,30-0,72)
Устойчивы к ПТП 1-го ряда и ИАГ/См ³	103 (22,2)	37 (32,2)	66 (19,0)	0,0048	1,72 (1,06-2,79)
Устойчивы к ПТП 2-го ряда и ОБ ⁴	20 (4,3)	6 (5,2)	14 (4,0)	0,778	1,31 (0,49-3,50)
Сопутствующая патология:					
ВИЧ-коинфекция	19 (4,1)	9 (7,8)	10 (2,9)	0,04	2,87 (1,14-7,25)
Алкоголизм и/или наркомания	113 (24,4)	50 (43,5)	63 (18,1)	< 0,0001	3,48 (2,20-5,51)
Патология ЖКТ	97 (21,0)	29 (25,2)	68 (19,5)	0,244	1,39 (0,84-2,28)
Дисфункция почек	14 (3,0)	7 (6,1)	7 (2,0)	0,058	3,16 (1,08-9,20)
Сахарный диабет	42 (9,1)	12 (10,4)	30 (8,6)	0,689	1,23 (0,61-2,50)
Психическая патология	19 (4,1)	7 (6,1)	12 (3,5)	0,334	1,81 (0,70-4,73)
ХОБЛ	28 (6,1)	10 (8,7)	18 (5,2)	0,251	1,75 (0,78-3,90)

Примечание: ¹представлено ОШ для развития приобретенной ФХ-устойчивости, ²другие формы ТБ (очаговый ТЛ, туберкулема(ы) легких, туберкулезный плеврит, туберкулез бронхов) зарегистрированы только во второй группе с частотой 3/348 - 1/348 (< 1,0%) и исключены из анализа, ³инъекционные аминогликозиды/капреомицин, ⁴ПТП 2-го ряда для орального применения с бактериостатическим действием.

Таблица 2

Однофакторный анализ параметров ПХТ МЛУ-ТБ как факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ

Параметр	Число пациентов, абс. (%)			p	ОШ (95% ДИ)
	Всего (n = 463)	ФХ-Р (n = 115)	ФХ-С (n = 348)		
Примененные режимы ПХТ МЛУ-ТБ:					
Рекомендованные ВОЗ	229 (49,5)	49 (42,6)	180 (51,7)		0,69 (0,45-1,06)
4-й режим ПХТ МЛУ-ТБ (пр.109)	133 (28,7)	24 (20,9)	109 (31,3)	0,0001	0,58 (0,35-0,96)
Индивидуализированные	102 (22,0)	42 (36,5)	60 (17,2)		2,76 (1,73-4,42)
Прерывания курса ПХТ	106 (22,9)	61 (53,0)	45 (12,9)	< 0,0001	7,61 (4,7-12,31)
Неконтролируемый прием ПТП	13 (2,8)	6 (5,2)	7 (2,0)	0,098	2,68 (0,88-8,15)
Проведение интенсивной фазы ПХТ:					
В стационаре	196 (42,3)	32 (27,8)	164 (47,1)	0,0004	0,43 (0,27-0,63)
ИФ в стационаре не завершена	267 (57,7)	83 (72,2)	184 (52,9)		2,29 (1,47-3,55)
Суточная доза ФХ ниже рекомендуемой	62 (13,4)	23 (20,0)	39 (11,2)	0,018	1,98 (1,13-3,49)
Парентеральное назначение ФХ в течение ИФ КХТ	30 (6,5)	3 (2,6)	27 (7,8)	0,052	0,32 (0,1-1,07)
Парентеральное назначение других ПТП в течение ИФ КХТ	63 (13,6)	8 (7,0)	55 (15,8)	0,018	0,40 (0,18-0,86)
Назначение ФХ поздних поколений*	40/342(8,6)	3/59 (5,1)	37/293(12,6)	0,116	0,37 (0,11-1,25)
Наличие побочных эффектов ПХТ	236 (51,0)	59 (51,3)	177 (50,9)	1,00	-
Использование резекционных методов хирургического лечения	91 (19,6)	10 (8,7)	81 (23,3)	0,001	0,31 (0,16-0,63)

Примечание: *в расчете ОШ исключены случаи назначения ФХ поздних поколений после формирования приобретенной ФХ-устойчивости.

Таблица 3

Однофакторный анализ социальных факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ

Параметр	Число пациентов, абс. (%)			p	ОШ (95% ДИ)
	Всего (n = 463)	ФХ-Р (n = 115)	ФХ-С (n = 348)		
Образование:					
Неполное среднее	82 (17,7)	33 (28,7)	49 (14,1)	< 0,0001	2,46 (1,48-4,07)
Среднее	341 (73,7)	79 (68,7)	262 (65,3)		0,72 (0,45-1,14)
Высшее	40 (8,6)	3 (2,6)	37 (10,7)		0,23 (0,07-0,74)
Принадлежность к социальной группе:					
Учащийся, студент	30 (6,5)	3 (2,6)	27 (7,8)	0,0001	0,32 (0,09-1,07)
Рабочий или служащий	177 (38,2)	26 (22,6)	151 (43,4)		0,38 (0,23-0,63)
Не имеющий постоянной работы	192 (41,5)	65 (71,4)	127 (36,5)		2,97 (1,78-4,96) ¹
Пенсионер	24 (5,2)	6 (5,2)	18 (5,2)		1,01 (0,39-2,61)
Инвалид	40 (8,6)	15 (13,0)	25 (7,2)		1,94 (0,98-3,82)
Среднемесячный доход на человека в семье:					
< 10 000 рублей	293 (63,3)	94 (81,7)	199 (57,2)	< 0,0001	3,35 (2,0-5,63)
10 000 – 30 000 рублей	167 (36,1)	21 (18,3)	146 (42,0)		
> 30 000 рублей	3 (0,6)	0 (0)	3 (0,9)		
Наличие семьи:					
Есть	395 (85,3)	91 (79,1)	304 (87,4)	0,045	0,55 (0,32-0,95)
Нет	68 (14,7)	24 (20,9)	44 (12,6)		1,82 (1,05-3,16)
Нахождение в МЛС в анамнезе	73 (15,8)	31 (27,0)	42 (12,1)	0,0003	2,69 (1,59-4,54)

Примечание¹ ОШ определено в пересчете на число пациентов трудоспособного возраста в группах: в 1-й (ФХ-Р) – 65/91 (71,4%), во 2-й (ФХ-С) – 127/278 (45,7%).

При анализе влияния коморбидности 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%) пациентов без этих патологий, $p < 0,0001$, из 19 пациентов с ВИЧ-коинфекцией алкогольная/наркотическая зависимость и перерывы в лечении имелись у 9 (47,4%) человек.

Прерывание курса ПХТ, как видно из табл. 2, явилось наиболее значимым фактором риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ (ОШ 7,61 (4,7-12,31), $p < 0,001$). Оценка других параметров, связанных с терапией МЛУ-ТБ, показывает, что применение режимов ПХТ МЛУ-ТБ, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения [7], либо режима 4 действующего национального стандарта ПХТ МЛУ-ТБ (приказ МЗ № 109) было значимо ассоциировано со снижением риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ. Назначение индивидуализированных режимов, для которых было характерно включение в схемы ПХТ менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ, соответственно, повышало шанс ее развития в 2,7 раза.

Интенсивную фазу (ИФ) ПХТ у 108/115 (93,9%) пациентов первой группы и у 324/348 (93,1%) – второй начинали в стационарных условиях, $p = 0,93$. Но у 66,1% пациентов в первой группе интенсивную фазу в стационаре не завершили 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. Имевшие место периоды неконтролируемого приема ПТП у 6/115 (5,2%) и 7/348 (2,0%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно не позволили выявить значимого увеличения риска.

Поскольку для ФХ характерен концентрация-зависимый тип антимикробной активности, назначение этих препаратов в дозах ниже рекомендуемых, следует рассматривать в качестве возможного фактора как клинико-микробиологической неэффективности препарата, так и фактора вторичной ФХ-устойчивости. Вероятностная оценка этого параметра показывает, что назначение ФХ в сниженной дозе независимо от способа введения сопровождается значимым повышением риска вторичной ФХ-устойчивости (ОШ 1,98 (1,13-3,49), $p = 0,0018$). В количественном выражении этот риск более высок при назначении ФХ внутрь (ОШ 3,10 (1,69-5,68), $p = 0,0003$). Кроме того, обнаружено

снижение риска на уровне значимости $p = 0,064$ (ОШ 0,32 (0,1-1,07) при внутривенном способе применения ФХ в ИФ ПХТ и значимое снижение – при назначении внутривенно других ПТП (ОШ 0,40 (0,18-0,86), $p = 0,0197$). По-видимому, это обусловлено 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 осуществлялся в условиях стационара, сочетался с применением патогенетических методов лечения и обеспечивал непрерывность этиотропной терапии в течение интенсивной фазы ПХТ или ее части. Назначение ФХ поздних поколений не имело значимых преимуществ как фактор, снижающий риск вторичной ФХ-устойчивости МБТ (ОШ 0,37 (0,11-1,25), $p = 0,108$). Это может служить дополнительным подтверждением того, что основную роль в предупреждении вторичной ФХ-устойчивости МБТ играет корректность назначаемой дозы ФХ.

Побочные эффекты ПХТ наблюдали более чем у половины больных в обеих группах исследования с почти равными частотами, в том числе неустранимые (27/115 (23,5%) и 77/348 (22,1%), $p = 0,863$). Неустранимых побочных эффектов на прием ФХ среди пациентов выборки не отмечали. 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, $p = 0,116$. Прерывания курса ПХТ среди пациентов с неустранимыми побочными явлениями имели место у 13 из 27 (48,2%) – в первой группе и у 13 из 77 (16,9%) – во второй, $p = 0,003$. Таким образом, побочные эффекты ПХТ МЛУ-ТБ, не являясь непосредственной причиной формирования приобретенной устойчивости 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*.

При оценке влияния хирургических методов лечения на формирование вторичной ФХ-устойчивости МБТ обнаружено значимое снижение риска от использования резекционных методов (ОШ 0,31 (0,16-0,63), $p = 0,001$).

В результате оценки социально-демографических параметров со статистической значимостью выявлены ассоциации между приобретенной ФХ-устойчивостью МБТ и низким образовательным уровнем, отсутствием постоянной работы у пациентов, низким доходом. К этому следует добав-

вить связь этих социальных явлений с наличием алкогольной или/и наркотической зависимости у пациентов. Так, среди пациентов без постоянной работы алкоголизм или/и наркомания наблюдались у 77/192 (40,1%), среди пациентов, имеющих работу (трудоспособного возраста), – у 36/177 (20,3%), $p = 0,0001$. Нахождение в МЛС также явилось значимым фактором риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ и также было связано с отсутствием работы и алкогольной/наркотической зависимостью у пациентов: не имели работы 54/73 (74,0%) из находившихся в МЛС против 138/390 (35,4%) – без нахождения в МЛС, $p < 0,0001$, алкогольная/наркотическая зависимость имелась у 32/73 (43,8%) находившихся в МЛС против 81/390 (20,8%) не бывших в заключении, $p < 0,0001$. Кроме того, у пациентов с вышеуказанными признаками асоциального поведения статистически значимо чаще имели место перерывы в лечении; в дополнение к этому алкогольная/наркотическая зависимость пациентов была связана с незавершенностью интенсивной фазы курса ПХТ в условиях стационара (табл. 4). 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 устойчивости МБТ. 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 $p = 0,056$.

При анализе демографических признаков (табл. 1) обращает на себя внимание ассоциация приобретенной ФХ-устойчивости МБТ с проживанием пациента в сельской местности. На наш взгляд, это обусловлено территориальной удаленностью пациентов от фтизиатрической помощи, редкими посещениями врача пациентами (в отдельных районах области в течение некоторого времени фтизиатр отсутствовал), что приводит к перерывам в лечении, недостаточной оперативности в принятии клинических решений по коррекции ПХТ и побочных эффектов.

У жителей села чаще наблюдали более тяжелые формы туберкулеза: инфильтративно-деструктивные изменения легочной ткани с диссеминацией были у 103 из 182 (56,6%) сельских пациентов в сравнении с 112 из 270 (41,5%) городских жителей, $p = 0,002$. Для жителей села характерен более низкий уровень жизни в его экономической составляющей: не имели постоянного дохода или имели низкий доход $< 10\ 000$ рублей на человека в семье 136/182 (74,7%) сельских и 146/270 (54,1%) городских жителей, больных туберкулезом, $p < 0,0001$. У бездомных пациентов значимого увеличения риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ не выявлено (ОШ 2,59 (0,78-8,65), $p = 0,122$), хотя перерывы КХТ отмечены у 5/11 (45,5%) больных этой категории; следует учитывать, что значительная часть из них [8/11 (72,7%)] проходили интенсивную фазу ПХТ в стационарных условиях.

Для многофакторного анализа были отобраны те параметры, предикторная роль которых в формировании приобретенной ФХ-устойчивости была определена в однофакторном анализе с уровнем значимости $p < 0,05$. Из переменных, характеризующих один и тот же фактор, выбрали переменные с более высоким значением ОШ и с более высоким уровнем статистической значимости с целью исключения мультиколлинеарности в регрессионной модели. Результаты анализа и параметры регрессионной модели представлены в табл. 5. 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, сопутствующего нарушения функции почек, нахождения в МЛС в анамнезе и проживания в сельской местности. Факторы, связанные с тяжестью ТБ-процесса, сопутствующий алкоголизму/наркомания, а также низкий среднемесячный доход пациентов тоже ассоциированы с увеличением риска, но без достижения статистической значимости. Регрессионная модель имеет

Таблица 4

Перерывы и незавершенность интенсивной фазы курса ПХТ в стационаре у пациентов с признаками асоциального поведения и без таковых

Фактор риска	Наличие работы*			Нахождение в МЛС			Алкогольная/наркотическая зависимость		
	да и = 177	нет и = 192	p	да и = 73	нет и = 390	p	да и = 113	нет и = 350	p
Перерывы курса ПХТ	38 (21,5)	68 (35,4)	0,003	28 (38,4)	78 (20,0)	0,001	56 (49,6)	50 (14,3)	< 0,0001
Интенсивная фаза курса ПХТ в стационаре не завершена	109 (61,6)	113 (58,9)	0,593	43 (58,9)	224 (57,4)	0,816	84 (74,3)	183 (52,3)	< 0,0001

Примечание: * – среди пациентов трудоспособного возраста ($n = 369$).

Таблица 5

Многофакторный анализ факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ

Предиктор		сОШ (95% ДИ)	p (Wald)	β
Распространенность ТБ-процесса > 2 сегментов легких	x_1	1,39 (0,87-2,21)	0,167	0,329
Инфильтративно-деструктивные поражения легких в сочетании с диссеминацией	x_2	1,70 (0,96-3,03)	0,071	0,532
Обычное бактериосъединение культуральным методом	x_3	2,32 (1,54-3,50)	< 0,0001	0,842
Первоначальная устойчивость к инъекционным АГ/См	x_4	3,35 (1,80-6,24)	0,0001	1,210
Согутствующее нарушение функции почек	x_5	4,60 (1,28-16,51)	0,019	1,527
Согутствующая алкогольная/наркотическая зависимость	x_6	1,46 (0,76-2,80)	0,252	0,380
Перерывы КХТ	x_7	5,70 (2,97-10,93)	< 0,0001	1,740
Назначение суточной дозы ФХ ниже рекомендуемой	x_8	5,23 (2,27-12,10)	0,0001	1,655
Индивидуализированный режим ПХТ МЛУ-ТБ с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ	x_9	3,17 (1,58-6,34)	0,001	1,153
Нахождение в МЛС в анамнезе	x_{10}	2,18 (1,02-4,63)	0,044	0,777
Проживание в сельской местности	x_{11}	2,0 (1,14-3,51)	0,016	0,694
Среднемесячный доход менее 10 000 рублей на человека в семье	x_{12}	1,82 (0,92-3,60)	0,086	0,598
Использование в лечении методов резекционной хирургии	x_{13}	0,48 (0,2-1,13)	0,091	-0,743

Примечание: константа (a) = -3,603, $p < 0,0001$; уравнение регрессии: $y = 0,3x_1 + 0,5x_2 + 0,8x_3 + 1,2x_4 + 1,5x_5 + 0,4x_6 + 1,7x_7 + 1,7x_8 + 1,2x_9 + 0,8x_{10} + 0,7x_{11} + 0,6x_{12} - 0,7x_{13} - 3,6$; параметры регрессии: $\chi^2 = 193,83$, $p < 0,0001$, критерий Хосмера – Лемешева $\chi^2 = 5,66$, $p = 0,685$.

приемлемые параметры значимости и может быть использована как основа для оценки вероятности развития вторичной ФХ-устойчивости у больных МЛУ-ТБ.

Заключение

По результатам однофакторного и многофакторного анализа могут быть выделены следующие группы факторов, влияющих на формирование ФХ-устойчивости в ходе лечения больных МЛУ-ТБ, увеличивающие риск:

- факторы, связанные с недостатками клинического ведения больных: назначение нестандартных режимов ПХТ, редукция суточной дозы ФХ, перерывы курса ПХТ. Эти параметры имеют наибольшие величины риска и могут быть расценены как причинные;
- клинико-микробиологические факторы: распространенность ТБ-процесса и выраженность специфических изменений в легких, массивность популяции МБТ в очагах поражения и устойчивость к инъекционным аминогликозидам/капреомицину до начала ПХТ МЛУ-ТБ;
- социальные факторы: низкий уровень доходов; низкий образовательный уровень, асоциальное поведение пациентов, алкоголизм или/наркомания и демографические: проживание в сельской местности.

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

ров, уменьшающим риск развития их устойчивости в процессе лечения:

- использование резекционных методов хирургического лечения больных МЛУ-ТБ;
- проведение интенсивной фазы КХТ в условиях стационара, препятствующее перерывам в проведении этиотропной терапии;
- использование парентерального способа введения ПТП.

Выявленные факторы риска вторичной ФХ-устойчивости *M. tuberculosis* следует учитывать при организации и проведении ПХТ МЛУ-ТБ и при разработке схем и методов ПХТ в конкретных условиях региона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahuja S. D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: An individual patient data meta-analysis of 9,153 Patients // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9, № 8. – e1001300. doi:10.1371/journal.pmed.1001300
2. Gillespie S. H. Evolution of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 267-274.
3. Johnston J. C., Shahidi N. C., Sadatsafavi M. et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. – Vol. 4, № 9. e6914. doi:10.1371/journal.pone.0006914
4. Kozinska M., Brzostek A., Krawiecka D. et al. MDR, pre-XDR and XDR drug-resistant tuberculosis in Poland in 2000-2009 // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2011. – Vol. 79, № 4. – P. 278-287.

5. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. ФГБУ ННИИТ МЗ РФ. Сборник таблиц/ Новосибирск, 2004, 108 с.;2013, 89 с.

6. Приказ МЗ РФ №109 от 21.03.03. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. Приложения № 10, 11. – С. 139-308.

7. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, 2008, p.247.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Батыришина Яна Рамовна

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

врач-бактериолог.

630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Тел./факс: 8 (383) 203-78-25, 8 (383) 203-83-62.

E-mail: nniit@sibnet.ru

Поступила 10.02.2014

ЛЕВОФЛОРИПИН®

Оригинальная комбинация –
универсальное решение



Новый комбинированный
противотуберкулезный препарат -
гарантия успеха в лечении
лекарственно устойчивых
форм туберкулеза

Открытое акционерное общество
"Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН",
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29.
Тел. (495) 702-95-064, факс: (495) 702-95-03