

УДК 616.036.2

DOI 10.24412/2312-2935-2023-4-16-33

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ У ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ НАСЕЛЕНИЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАЧЕСТВЕ АНТИКОВИДНОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. Булычева¹, В.В. Булычев², Н.А. Пашкова², Е.Н. Величко¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра сестринского дела, г. Оренбург

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Оренбургский областной клинический противотуберкулёзный диспансер», г. Оренбург

Введение. В Российской Федерации на фоне улучшения основных показателей по туберкулёзу сохраняются проблемы, связанные со стабильно высоким выявлением больных с лекарственной устойчивостью. Усугубляется ситуация, определяя новые риски лечения туберкулёза, бесконтрольное использование населением антибиотиков в условиях пандемии.

Цель: дать характеристику профиля антибиотикорезистентности у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом в условиях применения населением антибактериальных препаратов в качестве антиковидной терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ среди впервые выявленных пациентов больных туберкулёзом молекулярно-генетическими методами исследования (n=1682) и бактериальными методами исследования (n=1630) в период с 2017 по 2020 г.г. по показателям лекарственной устойчивости.

Результаты исследования. Установлено, что в период с 2015 по 2017 г.г. показатели лекарственной устойчивости у больных туберкулёзом была практически на одном уровне. Ведущими антимикробными препаратами, пользовавшиеся спросом среди населения были цефтриаксон, азитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, азитромицин. При этом, максимальный прирост продаж в 2020 году относительно данных 2019 года до 150% определен среди препаратов производных хинолона - моксифлоксацина, левофлоксацина, которые стали использовать при лечении коронавирусной инфекции. В то же время эти препараты традиционно используются для лечения туберкулёза, но в 2020 году выявлена тревожная тенденция, ограничивающая лечение больных туберкулёзом. У впервые выявленных больных туберкулёзом также по этим же антимикробным препаратам производных хинолона установлена первичная резистентность микобактерии, причем прирост доли больных с первичной лекарственной устойчивостью к левофлоксацину, моксифлоксацину в 2020 году относительно данных 2018 года составил от 189 до 480%; тогда как к другим антибиотикам прирост составлял в среднем до 60,8%.

Обсуждение. Полученные результаты предполагают развитие перспективного нового научного направления в условиях натурального эксперимента по установлению динамики изменения первичной резистентности не только возбудителей туберкулёза, но и ряда других инфекционных заболеваний в условиях использования населением антимикробных препаратов при лечении COVID-19.

Заключение. Полученные данные предполагают тревожный сценарий, в котором лекарственная устойчивость развивается в направлении очень вирулентных и высоко резистентных к антибактериальным препаратам генотипов.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, антибиотикорезистентность

SOME ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF RESISTANCE TO ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN PATIENTS UNDER THE CONDITIONS OF THE USE OF ANTIBACTERIAL DRUGS BY THE POPULATION AS AN ANTICOVID THERAPY

E.V. Bulycheva¹, V.V. Bulychev², N.A. Pashkova², E.N. Velichko¹

¹*Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Nursing, Russia, Orenburg,*

²*State budgetary institution of health care "Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary", Russia, Orenburg*

Introduction. In the Russian Federation, against the background of the improvement of the main indicators for tuberculosis, problems remain associated with a consistently high detection of patients with drug resistance. The situation is getting worse, identifying new risks of tuberculosis treatment, uncontrolled use of antibiotics by the population in a pandemic.

Aims: to characterize the profile of antibiotic resistance in patients with newly diagnosed tuberculosis in the conditions of the use of antibacterial drugs by the population as an antikovid therapy.

Materials and methods. An analysis was carried out among newly identified patients with tuberculosis by molecular genetic research methods (n=1682) and bacterial research methods (n=1630) in the period from 2017 to 2020 according to drug resistance indicators.

The results of the study. It was found that in the period from 2015 to 2017, the indicators of drug resistance in tuberculosis patients were almost at the same level. The leading antimicrobial drugs in demand among the population were ceftriaxone, azithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, azithromycin. At the same time, the maximum increase in sales in 2020 relative to 2019 data up to 150% was determined among quinolone derivatives of moxifloxacin, levofloxacin, which began to be used in the treatment of coronavirus infection. At the same time, these drugs are traditionally used for the treatment of tuberculosis, but in 2020, an alarming trend was revealed limiting the treatment of tuberculosis patients. Primary resistance of mycobacteria was established in newly diagnosed tuberculosis patients, also for the same antimicrobial drugs of quinolone derivatives, and the increase in the proportion of patients with primary drug resistance to levofloxacin, moxifloxacin in 2020 compared to 2018 data ranged from 189 to 480%; whereas for other antibiotics the increase averaged up to 60.8%.

Discussion. The obtained results suggest the development of a promising new scientific direction in the conditions of a full-scale experiment to establish the dynamics of changes in the primary resistance of not only tuberculosis pathogens, but also a number of other infectious diseases in the conditions of the use of antimicrobial drugs by the population in the treatment of COVID-19.

Conclusion. The findings suggest an alarming scenario in which drug resistance develops towards highly virulent and highly drug-resistant genotypes.

Keywords: tuberculosis, drug resistance, antibiotic resistance.

Введение. Туберкулез является важной проблемой в здравоохранении [1-3]. Риск развития данной инфекции имеется у четверти населения [4]. Традиционной актуальной проблемой при лечении пациентов с туберкулезом является резистентность *M.tuberculosis* к антимикробным препаратам [5-6]. Известно, что причиной данной резистентности может являться неконтролируемое и избыточное использование антибактериальных препаратов. В последнее время, в связи с пандемией COVID-19, население активно использовало для его лечения различные лекарственные препараты, в том числе антибактериальные, которые могут формировать антибиотикорезистентность и тем самым определять трудности в лечении других инфекций, вызываемых бактериями, в том числе и *M.tuberculosis*. В этой связи важным является понимание новых потенциальных рисков, которые могли бы повлиять на повышения риска заболеваемости туберкулёзом среди населения [7].

Цель исследования – дать характеристику развития антибиотикорезистентности у пациентов с туберкулезом в условиях применения населением антибактериальных препаратов в качестве антиковидной терапии.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулёзный диспансер» среди впервые выявленных пациентов больных туберкулёзом молекулярно-генетическими методами исследования (n=1682) и бактериальными методами исследования (n=1630) в период с 2017 по 2020 г.г.

Молекулярно-генетические исследования по определению первичной резистентности к антимикробным препаратам *M.tuberculosis* проведены с помощью полимеразно-цепной реакции в режиме real-time с использованием наборов АМПЛИТУБ-МЛУ-РВ и АМПЛИТУБ-FQ-РВ фирмы «Синтол». В рамках используемого метода в случае наличия мутаций в геноме микобактерии туберкулёза, определяющих резистентность к антимикробным препаратам, выявлялись нарастание флуоресценции по двум зондам: флуорофору и флуорофору 5'-флуоресцентно-меченого аллель-специфичного праймера. В ходе используемого метода полимеразно-цепной реакции были выявлены точки мутации и удельный вес устойчивого генетического полиморфизма в гене *groB*, в генах *katG* и *inhA* и в гене *gugA*, который определял устойчивость к таким антимикробным препаратам, как рифампицин, изониазид и фторхинолоны, соответственно.

Для определения резистентности *M.tuberculosis* бактериальным методом использовалось два метода: модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде в системе с автоматизированным учётом роста микроорганизмов и методом абсолютных концентраций.

На 21-й день после посева культуры на среды, содержащей антибиотик и без нее (контрольная среда) проводился сравнительный анализ количества выросших колоний *M.tuberculosis*. В случае, если их количество не превышало 20 на питательной среде с антибактериальным препаратом, а также наблюдался её активный рост на контрольной среде, то исследуемая культура считалась чувствительной к данному антимикробному препарату. При наличии 20 и более колоний в пробирке с препаратом и обильном росте в контрольной пробирке культура расценивалась как устойчивая [8-9].

Сравнительный анализ данных резистентности пациентов, страдающих туберкулёзом, проведен за 2018-2020 г.г. с использованием пакета прикладных программ «MicrosoftOffice 2013», «Statistica 13.0». Сравнение количественных показателей независимых выборок проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. Анализ данных результатов генетической идентификации мутаций, ассоциированных с устойчивостью микобактерий туберкулеза к лекарственным препаратам 1-го ряда показал, что в динамике трех лет наблюдения чувствительность к изониазиду и рифампицину снижалась на 8,9% (рис. 1). За аналогичный период наблюдения на 27,8% чаще стали встречаться мутации, определяющие резистентность к изониазиду, но сохраняющие сенситивность к рифампицину. При этом наблюдалось незначительное увеличение числа выявляемых мутаций у *M.tuberculosis* всего лишь на 1,1%, которые определяли устойчивость культуры к рифампицину, но сохраняющие и чувствительные к изониазиду к 2017 году увеличились с 0% до 1,1%. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, характеризующие так называемую множественную лекарственную устойчивость, с 2015 года к 2017 году также незначительно увеличились на 4,3% (рис.1).

Результаты анализа удельного веса мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к фторхинолонам также выявляют динамику роста изучаемых показателей (рис. 2).

Так, удельный вес мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам за исследуемые года имело тенденцию к увеличению с 23,1% в 2015 году до 26,5% в 2017 году. При этом, также отмечалась тенденция увеличения процента мутаций микобактерий туберкулезного комплекса у обследуемых, связанных с пре- широкой лекарственной устойчивостью, определяемая устойчивостью к фторхинолонам, рифампицину и изониазиду с 24,9% в 2015 году до 26,5% в 2017 году.

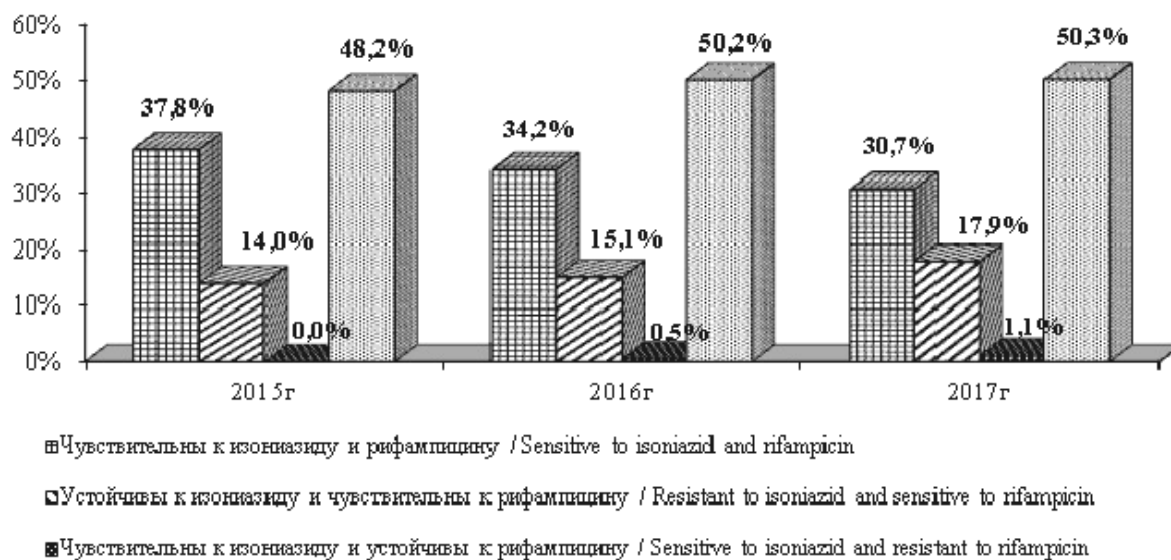


Рисунок 1. Распределение видов мутаций микобактерий туберкулеза в зависимости от типа лекарственной устойчивости к рифампицину и изониазиду (%).

В структуре типов мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью на протяжении трех лет наблюдений первое место занимали мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду и рифампицину (58,3%-64,3%); на втором месте была мутация, связанная с устойчивостью к изониазиду при одновременной чувствительности к рифампицину (19,4-20,8%). На третьем месте в структуре были мутации, детерминирующие устойчивость к фторхинолонам (7,8-9,8%) и устойчивость к фторхинолонам, изониазиду и рифампицину (7,5-9,9%) (рис. 3).

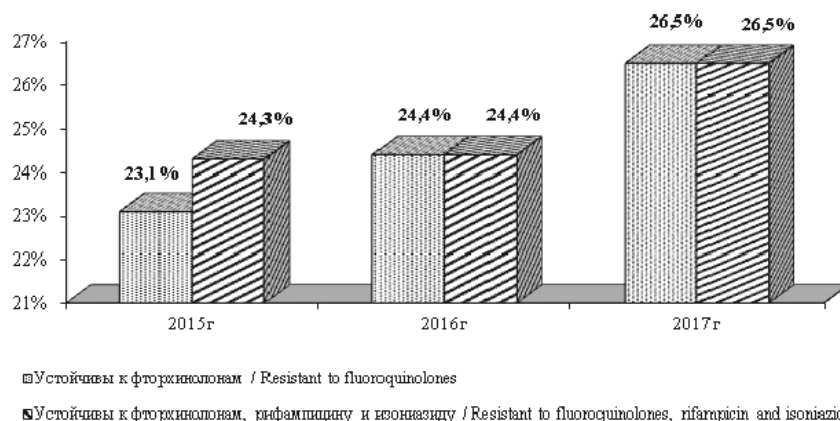


Рисунок 2. Распределение видов мутаций микобактерий туберкулеза в зависимости от типа лекарственной устойчивости к препаратам I и II ряда (%).

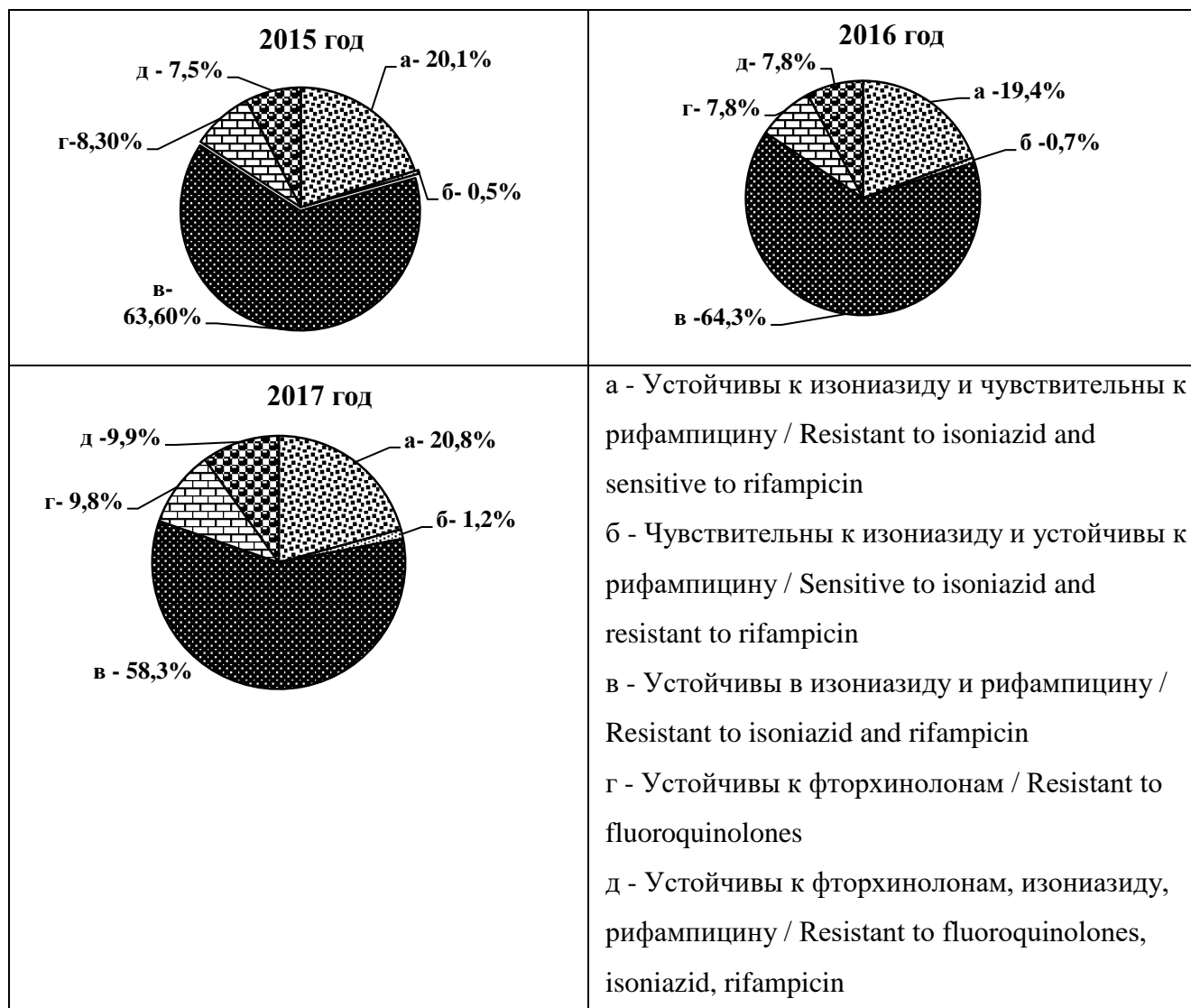


Рисунок 3. Структура типов мутации микобактерий туберкулеза, детерминирующих различные виды лекарственной устойчивости к препаратам, используемым при лечении туберкулеза

Структура типов мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза у вновь выявленных больных, была такой же, как и общая структура (рис. 4). На 1-м месте была мутация микобактерий туберкулеза, ассоциированная с устойчивостью к изониазиду и рифампицину (59,8% в 2015 г.; 60,6% в 2016 г. и 58,7% в 2017 г.). Второе место занимала мутация микобактерий туберкулеза, детерминирующая устойчивость только к изониазиду (28,1% в 2015 г., 26,9% в 2016 г. и 23,5% в 2017 г.). Третье место занимали мутации, связанные с устойчивостью к фторхинолонам (5,8-8,9%) и мутации, ассоциированные с устойчивостью к фторхинолонам, изониазиду и рифампицину (5,8-8,9%).

Помимо этого отмечено, что к 2017 году уменьшилось число вновь выявленных больных с чувствительностью к препаратам первого ряда с 38,5% в 2015 г. до 35,6% в 2017 г.

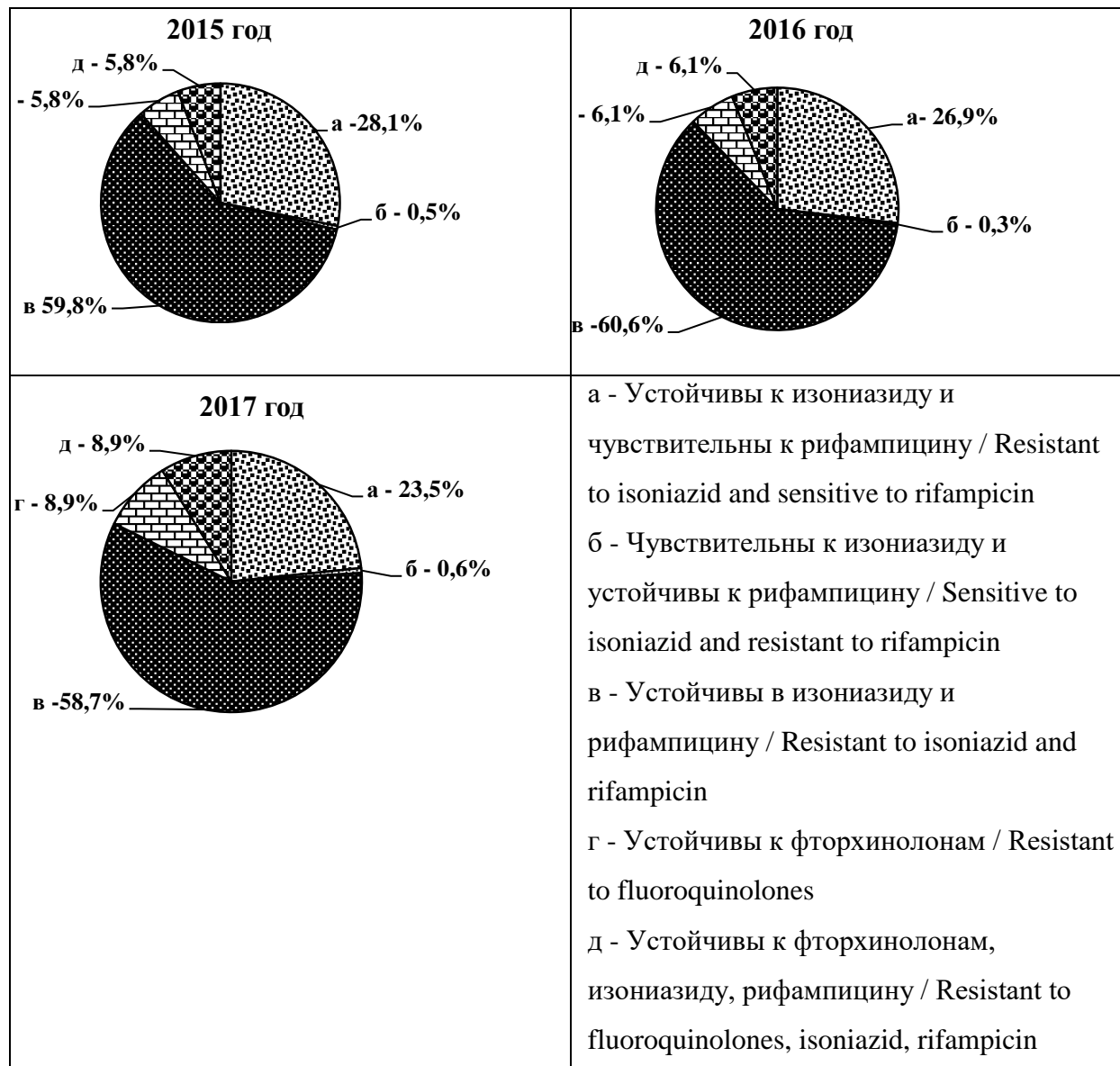


Рисунок 4. Структура типов мутаций микобактерий туберкулеза, детерминирующих различные виды лекарственной устойчивости к препаратам, используемым при лечении вновь выявленных больных.

Анализ генетических мутаций свидетельствует о том, что большинство из них было выявлено в 531 кодоне с заменой аминокислоты Ser на Leu (92%). Определены мутации в 526 кодоне с заменой аминокислоты His на Asn (2,5%), с заменой His на Leu (0,4%) и His на Tyr (0,4%). В 516 кодоне установлена замена аминокислот Asp на Val (2,7%) и замена Asp на Tyr (0,2%). В гене katG, отвечающего за образование устойчивости к изониазиду, мутации в 100%

случаев были обусловлены заменой Ser на Thr1 в 315 кодоне. Выявлены мутации в гене InhA в 15 кодоне с заменой C на T (29,5%), а в кодоне этого же гена замена T на A/C (0,4%). Изолированная мутация была определена в 42,8% случаях в гене katG 315 (Ser-Thr1) в сочетании с InhA 15 C-T в 27,4% случаях, а также в 0,4 % случаях регистрировалась InhA 8T-A/C. Изолированная мутация InhA 15 C-T, отвечающего за устойчивость а изониазиду определялась в 2,1% случаях. В гене gyrA было обнаружено 59 мутаций, отвечающих за устойчивость к препаратам группы фторхинолоны. Наибольшее число мутаций при этом выявлено в 94 кодоне с заменой Asp на Gly (42.4%). В этом же кодоне определялись мутации, обусловленные заменой Asp на Ala (11,9%) и Asp на Tyr (6,8%). Определены мутации и в 90 кодоне с заменой Ala на Val (32,2%) и в 91 кодоне с заменой Ser на Pro (6,8%).

Таблица 1

Сравнительная характеристика выявленной доли больных туберкулёзом с первичной лекарственной устойчивостью к используемым антимикробным препаратам за 2018-2020 гг.(%).

<i>Показатели первичной резистентности</i>	<i>Годы наблюдения</i>			<i>Прирост относительно 2018 г.</i>
	<i>2018</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>	
Первичная устойчивость	66,2	74,5	70,7	+6,0
% монорезистентной культуры	13,7	8,9	5,8	-58,0
% полирезистентной культуры	52,5	65,6	64,9	+23,6
Первичная множественная лекарственная устойчивость	38,5	54,6	53,4	+37,6
Первичная широкая лекарственная устойчивость	5,6	3,8	9,6	+71,0
Резистентность к стрептомицину	58,7	66,6	67,1	+14,3
Резистентность к изониазиду	55,0	67,0	82,2	+49,0
Резистентность к рифампицину	39,4	54,9	55,8	+41,6
Резистентность к амикацину	6,3	2,9	8,7	+38,0
Резистентность к офлоксацину	11,5	12,7	38,8	+237,0
Резистентность к левофлоксацину	6,9	8,9	26,9	+289,0
Резистентность к моксифлоксацину	0,6	2,7	3,5	+480,0

К 2020 году с 2018 года увеличилась доля больных туберкулёзом с первичной устойчивостью к антимикробным препаратам на 6%; при этом прирост устойчивости полирезистентной культуры, т.е. устойчивость микобактерии к нескольким антибактериальным препаратам, увеличилась на 23,6%; а первичная широкая лекарственная

устойчивость, характеризующаяся резистентностью микобактерий туберкулеза к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и одному их антибиотиков инъекционного введения, увеличилась на 71% (табл. 1).

При этом обращает на себя внимание максимальный прирост доли больных туберкулёзом с первичной устойчивостью к антибиотикам – лидерам продаж в период пандемии, таким как моксифлоксацин (+480%), левофлоксацин (+289%); тогда как прирост доли больных туберкулёзом с первичной лекарственной устойчивостью к другим противотуберкулёзным препаратам, таким как изониазид и рифампицин, составил лишь 41,6-49,0%.

Обсуждение. Как отмечается в научных публикациях и официальной статистике здравоохранения, в последнее десятилетие наблюдается относительно благоприятная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости населения туберкулёзом, что подтверждается стабилизацией показателей заболеваемости по данной нозологии. Однако Россия, в том числе и Оренбургская область, по-прежнему имеет «высокое бремя туберкулеза» [10]. Снижение заболеваемости туберкулёзом среди населения является важной задачей здравоохранения, однако ряд объективных причин на фоне повышения качества медицинского обслуживания во фтизиатрической службе не позволяют в настоящее время решить эту задачу. Фтизиатры связывают это со стабильно существующим большим резервуаром туберкулезной инфекции, возбудители которой обладают резистентностью к применяемым при лечении данной нозологии антибактериальным препаратам, что ограничивает эффективность лечения [11]. В этом аспекте создаются определенные риски в эпидемиологическом плане по наличию стабильного количества невылеченных инфицированных туберкулёзом пациентов, являющихся источником заболевания для здорового населения [12]. Известно, что резистентность организма человека к антибактериальным препаратам может формироваться в результате их нерационального использования без назначения врача. Установлено, что за последние годы, начиная с 2018 года резко возросли объемы продаж антимикробных препаратов населению через аптечные учреждения [13-14]. Если в 2019 году лидерами спроса у населения являлись антимикробные препараты группы J01D-Бета-лактамы (35,1%); J01F-Макролиды, линкосамиды и стрептомицины (23,5%) и J101-M – противомикробные препараты производные хинолона (18,6%) (рис.4); то уже в 2020 году на втором месте были препараты группы J101-M – противомикробные препараты производные хинолона (35,2 %); а

на третьем месте J01F-Макролиды, линкосамиды и стрептомицины (18,9 %). Изменение структуры продаж антимикробных препаратов, вероятно, объясняется существенным приростом в 2020 году спроса у населения на антимикробные препараты производных хинолона, таких как моксифлоксацин и левофлоксацин, который составил 150,7% и 65,8% по сравнению с 2019 годом. Данный факт очень важен с тех позиций, что данные противомикробные препараты используются при лечении туберкулеза, а неправильное их использование населением может создавать риски развития резистентности микобактерий туберкулеза к данным антибиотикам, который были рекомендованы для лечения коронавирусной инфекции в 2020 году [15]. Полученные данные о резком росте формирования первичной устойчивости у больных туберкулёзом с 2018 года к 2020 году существенно ограничивают возможности лечения данной нозологической формы препаратами производных фторхинолонов. Уже в ранних исследованиях до пандемии, когда не наблюдался резкий прирост спроса на эти препараты, при лечении других нозологий фторхинолонами признан риск формирования резистентности МБТ к данным препаратам [16-17]. В этой связи при ограниченном выборе противотуберкулезных препаратов лечение туберкулеза и сохранение клинической эффективности становится затруднительным при росте лекарственной устойчивости МБТ [18-19].

О риске формирования первичной резистентности МБТ в фторхинолонам за счёт неоправданно высокого и бесконтрольного использования населением данных антимикробных препаратов в период пандемии свидетельствует и тот факт, что сам по себе возбудитель туберкулеза характеризуется низким уровнем мутаций [20], с предполагаемой эволюционной скоростью 0.4-0.5 однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП)/геном/год и расхождение редко превышает пять полиморфизмов в 3 года [21-22]. Но, несмотря на этот низкий уровень мутаций, число случаев первичной лекарственной устойчивости, особенно множественной лекарственной устойчивости и широкой лекарственной устойчивости, обусловленной приобретением мутаций, неуклонно растет во всем мире. Помимо врожденных механизмов лекарственной устойчивости [23], хромосомные мутации являются основным механизмом приобретения лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis* [24-25]. Скорость эволюции лекарственной устойчивости к основным препаратам первой и второй линии колеблется от 10^6 до 10^{10} мутаций/бактериальная клетка/поколение [26]. До периода пандемии в научных публикациях сложившаяся ситуация объяснялась учеными влияниями на резистентность микобактерий туберкулеза вследствие их мутаций под действием

концентрации антимикробных препаратов объектах окружающей среды [26-27]. Однако в настоящее время формируются новые риски развития резистентности возбудителя туберкулеза к антимикробным препаратам из-за бесконтрольного их использования населением для лечения новой коронавирусной инфекции.

Проведенное нами исследование по оценке резистентности микобактерии туберкулеза было ограничено тем, что выборка данных формировалась на базе обследования пациентов, проживающих на территории Оренбургской области, что может определять некоторые особенности полученных данных, обусловленных региональным компонентом. Исследование проведено путем формирования сплошной выборки, тогда как учет других характеристик у пациентов, таких как пол, возраст, тип нозологии может отличать изучаемые показатели. Данные маркетингового анализа потребности населения в антибактериальных препаратах был поведен на основании общероссийских данных, что может вероятно несколько отличаться от данных регионов. Ограничения исследования — это четкое ограничение возможностей применения выбранных методов исследования, характеристик объектов исследования, однозначности контекста, границ рассматриваемого предмета эксперимента. Главной задачей данной публикации являлось привлечение внимания на замеченную тенденцию одновременного роста продаж антимикробных препаратов населению в период пандемии и резкого роста выявляемых больных туберкулезом это же период, у которых выявляется резистентность к аналогичного ряда антимикробным препаратам, применяемым в лечении туберкулеза. Безусловно, однозначность вывода о прямой связи роста продаж антимикробных препаратов населению и случаев выявления резистентности к антимикробным препаратам *M.tuberculosis* не представляется возможным в данном исследовании, но является перспективным направлением для дальнейших исследований в выявлении новых факторов риска, влияющих на эпидемическую ситуацию заболеваемости населением туберкулёза в современных условиях.

Заключение. Полученные данные определяют также развитие перспективного нового научного направления в условиях натурального эксперимента по установлению динамики изменения первичной резистентности не только возбудителей туберкулеза, но и ряда других инфекционных заболеваний в условиях использования населением антимикробных препаратов при лечении COVID-19.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2019 год. https://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/
2. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., и др. Современное состояние вопроса заболеваемости детей. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017;17(3):145-151
3. Шувалова Л.С., Шувалов С.Д., Булудова М.В., и др. Негативное влияние ХОБЛ на течение туберкулеза. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2020;5 (10):174
4. Global Tuberculosis Report 2020. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>
5. Под ред. П. К. Яблонского. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР Медиа, 2015, 240 с.
6. Жукова Е.М., Краснов В.А. Базисная программа лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом. Бюллетень сибирской медицины. 2012;4:18-22
7. Н.В. Багишева, А.В. Мордык, М.В. Моисеева, и др. Отдельные аспекты лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании и хронической обструктивной болезнью легких: в фокусе ингаляционные глюкокортикостероиды. Вестник современной клинической медицины. 2022;15, (2):7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).7-14
8. Игнатьева О.А. Лекарственная устойчивость штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и оптимизация диагностических алгоритмов на примере Самарской области: дис. к-та биол.наук. Самара, 2015. 29с.
9. The diagnostic accuracy of the GenoType MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. G. Theron, J. Peter, M. Richardson, M. Barnard, S. Donegan, R. Warren. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;10:CD010705
10. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы. Вестник РАМН. 2012;11:9-14
11. Яблонский П.К., Старшинова А.А., Назаренко М.М., Беляева Е.Н., Чужов А.Л., Алексеев Д.Ю., Павлова М.В. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с применением новых схем терапии. Вестник современной клинической медицины. 2022;2:67-75

12. Сеницын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М., Галстян А.С., Решетников М.Н., Плоткин Д.В. Лечение туберкулеза в современных условиях. Терапевтический архив. 2020;8:86-94
13. Фармацевтический рынок России. DSM Group.2020.29с. – URL: <https://dsm.ru/upload/iblock/c1d/c1dc1d1c95f3b43953e03d1a821b9c20.pdf>
14. Исследование: продажи антибиотиков в России в ноябре выросли более чем в 10 раз. ТАСС. 2020. URL: https://www.advis.ru/php/print_news.php?id=573DFB3E-50CE-FF41-9657-747720A98A1E (дата обращения: 07.08.21)
15. Нечаева Ю. Обзор продаж антибактериальных препаратов по итогам 9 месяцев 2020 года. Ремедиум. 2020;10:18-21
16. Devasia R.A., Blackman A., Gebretsadik T. Fluoroquinolone Resistance in Mycobacterium tuberculosis: The Effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure. Am J Respir Crit Care Med.2009;180:365-370
17. Long R., Chong H., Hoepfner V. Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. ClinInfect Dis.2009;48:1354-1360
18. Insights into the processes that drive the evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Q.H. Nguyen, L. Contamin, T.V.A. Nguyen, A.L. Bañuls . Evol Appl.2018;11(9):1498-1511. Published 2018 Jun 21. doi:10.1111/eva.12654
19. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2016
20. Use of whole genome sequencing to estimate the mutation rate of Mycobacterium tuberculosis during latent infection. C.B. Ford, P.L. Lin, M.R. Chase, R.R. Shah, O. Iartchouk, J. Galagan, M. Lipsitch. Nature Genetics. 2011;43(5):482. doi: 10.1038/ng.811
21. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a Mycobacterium tuberculosis outbreak: A longitudinal molecular epidemiological study. A. Roetzer, R. Diel, T.A. Kohl, C. Ruckert, U. Nubel, J. Blom, S. Niemann. PLOS Medicine. 2013;10(2): e1001387 10.1371/journal.pmed.1001387
22. Whole-genome sequencing to delineate Mycobacterium tuberculosis outbreaks: A retrospective observational study. T.M. Walker, C.L. Ip, R.H. Harrell, J.T. Evans, G. Kapatai, M.J. Dedicoat, T.E. Peto. The Lancet Infectious Diseases. 2013;13(2):137–146. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70277-3

23. J.P. Sarathy, V. Dartois, E.J. Lee. The role of transport mechanisms in Mycobacterium tuberculosis drug resistance and tolerance. *Pharmaceuticals (Basel)*.2012.Vol.5(11).P.1210–1235. doi: 10.3390/ph5111210

24. Tuberculosis drug resistance mutation database. A. Sandgren, M. Strong, P. Muthukrishnan, B.K. Weiner, G.M. Church, M.B. Murray. *PLOS Medicine*. 2009;6(2).e2.

25. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: Update 2015. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(11):1276–1289. doi: 10.5588/ijtld.15.0389

26. Mutation rate and the emergence of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. M. McGrath, N.C. Gey van Pittius, P.D. van Helden, R.M. Warren, D.F. Warner. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(2):292–302. doi: 10.1093/jac/dkt364

27. Mycobacterium tuberculosis mutation rate estimates from different lineages predict substantial differences in the emergence of drug-resistant tuberculosis. C.B. Ford, R.R. Shah, M.K. Maeda, S. Gagneux, M.B. Murray, T. Cohen, S.M. Fortune. *Nature Genetics*. 2013;45(7):784–790. doi: 10.1038/ng.2656

References

1. World Health Organization. Report on the global fight against tuberculosis.2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/

2. Aksenova V.A., Levi D.T., Alexandrova N.V., et al. Sovremennoe sostoyanie voprosa zaboлеваemosti detei. Biopreperety. Profilaktika, diagnostika, lechenie [The current state of the issue of morbidity of children. Biological products. Prevention, diagnosis, treatment].2017;17(3):145-151 (In Russian)

3. Shuvalova L.S., Shuvalov S.D., Buludova M.V., etc. Negativnoe vliyanie COPD na techenie tuberkulesa [The negative impact of COPD on the course of tuberculosis]. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij*. 2020;5(10):174 (In Russian)

4. Global Tuberculosis Report 2020. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>

5. Edited by P. K. Yablonsky. Phthisiology. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. [National clinical guidelines] Moscow: GEOTAR Media, 2015:240 p. (In Russian)

6. Zhukova E.M., Krasnov V.A. Basisnaya programma lecheniya bol'nykh lekarsvenno-ystoichevym tuberkulesom legkikh s sopytstvuyshchim bronkhoobstruktivnym sindromom. [Basic

treatment program for patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis with concomitant bronchoobstructive syndrome]. Вжulleten' sibirskoj mediciny. 2012;4:18-22 (In Russian)

7. N.V. Bagisheva, A.V. Mordyk, M.V. Moiseeva, et al. Otdel' nye aspekty lecheniya patsientov s vpervye vyyavlennym tuberkulesom legkikh s mnozhestvennoi lekarstvennoi ystoichevost' y v sochetanii I COPD: v fokuse ingyalyatsionnye glukokortikoidy [Some aspects of the treatment of patients with newly diagnosed multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in combination with chronic obstructive pulmonary disease: inhaled glucocorticosteroids are in focus]. Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny. 2022;15,(2):7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).7-14 (In Russian)

8. Ignatieva O.A. Lekarstvennaya ustoychivost' shtammov Mycobacterium tuberculosis i optimizatsiya diagnosticheskikh algoritmov na primere Samarskoi oblasti [Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis strains and optimization of diagnostic algorithms on the example of the Samara region: dis. k-ta biol.nauk]. Samara, 2015. 29 p. (In Russian)

9. The diagnostic accuracy of the GenoType MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. G. Theron, J. Peter, M. Richardson, M. Barnard, S. Donegan, R. Warren. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;10:CD010705.

10. Vasilyeva I.A., Samoiloa A.G., Ergeshov A.E., Bagdasaryan T.R., Chernousova L.N. Khimioterapiya tuberkuleza: problemy i perspektivy [Tuberculosis chemotherapy: problems and prospects]. Vestnik RAMN. 2012; 11: 9-14 (In Russian)

11. Yablonsky P.K., Starshinova A.A., Nazarenko M.M., Belyaeva E.N., Chuzhov A.L., Alekseev D.Yu., Pavlova M.V. Povysheniye effektivnosti lecheniya bol'nykh tuberkulezom legkikh s primeneniym novykh skhem terapii [Improving the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis using new therapy regimens]. Vestnik sovremennoj klinicheskoi mediciny. 2022;2:67-75 (In Russian)

12. Sinitsyn M.V., Kalinina M.V., Belilovsky E.M., Galstyan A.S., Reshetnikov M.N., Plotkin D.V. Lecheniye tuberkuleza v sovremennykh usloviyakh [Treatment of tuberculosis in modern conditions]. Terapevticheskij arhiv. 2020;8:86-94 (In Russian)

13. Farmatsevticheskii rynek Rossii [Pharmaceutical market of Russia]. DSM Group. 2020. 29c. URL: <https://dsm.ru/upload/iblock/c1d/c1dc1d1c95f3b43953e03d1a821b9c20.pdf> (дата обращения: 07.08.21). (In Russian)

14. Issledovanie: prodazhi antibiotikov v Rossii v noyabre vyrosly bole chem v 10 ras [Research: sales of antibiotics in Russia increased more than 10 times in November]. 2020. URL:

https://www.advis.ru/php/print_news.php?id=573DFB3E-50CE-FF41-9657-747720A98A1E (дата обращения: 07.08.21) (In Russian)

15. Nechaeva Yu. Obzor progazh antibacterial`nykh preparatov po itogam 9 mesyatsev 2020 [Review of sales of antibacterial drugs for the first 9 months of 2020. Remedium]. 2020;10:18-21 (In Russian)

16. Devasia R.A., Blackman A., Gebretsadik T. Fluoroquinolone Resistance in Mycobacterium tuberculosis: The Effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:365-370

17. Long R., Chong H., Hoepfner V. Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. ClinInfect Dis. 2009;48:1354-1360

18. Insights into the processes that drive the evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Q.H. Nguyen, L. Contamin, T.V.A. Nguyen, A.L. Bañuls . Evol Appl.2018;11(9):1498-1511. Published 2018 Jun 21. doi:10.1111/eva.12654

19. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2016

20. Use of whole genome sequencing to estimate the mutation rate of Mycobacterium tuberculosis during latent infection. C.B. Ford, P.L. Lin, M.R. Chase, R.R. Shah, O. Iartchouk, J. Galagan, M. Lipsitch. Nature Genetics. 2011; 43(5): 482. doi: 10.1038/ng.811

21. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a Mycobacterium tuberculosis outbreak: A longitudinal molecular epidemiological study. A. Roetzer, R. Diel, T.A. Kohl, C. Ruckert, U. Nubel, J. Blom, S. Niemann. PLOS Medicine. 2013;10(2):e1001387 10.1371/journal.pmed.1001387

22. Whole-genome sequencing to delineate Mycobacterium tuberculosis outbreaks: A retrospective observational study. T.M. Walker, C.L. Ip, R.H. Harrell, J.T. Evans, G. Kapatai, M.J. Dedicoat, T.E. Peto. The Lancet Infectious Diseases.2013;13(2):137–146. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70277-3

23. J.P. Sarathy, V. Dartois, E.J. Lee. The role of transport mechanisms in Mycobacterium tuberculosis drug resistance and tolerance. Pharmaceuticals (Basel).2012.Vol. 5(11).P.1210–1235. doi: 10.3390/ph5111210

24. Tuberculosis drug resistance mutation database. A. Sandgren, M. Strong, P. Muthukrishnan, B.K. Weiner, G.M. Church, M.B. Murray. PLOS Medicine. 2009;6(2).e2

25. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Update 2015. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(11):1276–1289. doi: 10.5588/ijtld.15.0389

26. Mutation rate and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. M. McGrath, N.C. Gey van Pittius, P.D. van Helden, R.M. Warren, D.F. Warner. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(2):292–302. doi: 10.1093/jac/dkt364

27. *Mycobacterium tuberculosis* mutation rate estimates from different lineages predict substantial differences in the emergence of drug-resistant tuberculosis. C.B. Ford, R.R. Shah, M.K. Maeda, S. Gagneux, M.B. Murray, T. Cohen, S.M. Fortune. *Nature Genetics*. 2013;45(7):784–790. doi: 10.1038/ng.2656

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Булычева Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская 6, e-mail: e-sosnina@mail.ru; ORCID 0000-0002-8215-8674, SPIN: 8985-3210

Булычев Вячеслав Владимирович – врач-бактериолог ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; 460041, Россия, г. Оренбург, Нежинское шоссе, 6, e-mail: vbolychev@yandex.ru; ORCID 0000-0003-4694-0673

Пашкова Наталья Анатольевна – заведующая централизованной бактериологической лабораторией ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; 460041, Россия, г. Оренбург, Нежинское шоссе, 6, e-mail: pashkova.dom@mail.ru; ORCID 0000-0003-4694-0675

Величко Елена Николаевна - студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская 6, e-mail: lena.velichko.2012@mail.ru; ORCID 0009-0005-5419-9574.

Information about the authors

Bulycheva Ekaterina Vladimirovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Nursing at the Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: e-sosnina@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8215-8674>; SPIN: 8985-3210

Bulychev Vyacheslav Vladimirovich – bacteriologist of the Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; e-mail: vbulychev@yandex.ru ;ORCID 0000-0003-4694-0673

Natalia Anatolyevna Pashkova – Head of the Centralized Bacteriological Laboratory of the Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; e-mail: pashkova.dom@mail.ru, ORCID 0000-0003-4694-0675

Elena Nikolaevna Velichko - 5th year student of the Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lena.velichko.2012@mail.ru, ORCID 0009-0005-5419-9574

Статья получена: 15.06.2023 г.

Принята к публикации: 25.12.2023 г.