

УДК 616.24-002.5:615.035

DOI 10.24412/2312-2935-2022-3-271-286

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА

В.С. Бурыхин¹, В.В. Тестов¹, С.А. Стерликов^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Москва

² ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

Знание факторов риска развития лекарственно-устойчивого туберкулёза может способствовать анализу вероятности риска первично лекарственно-устойчивого туберкулёза и способствовать назначению адекватного режима химиотерапии. Такой важнейший фактор риска, как наличие контакта с больным лекарственно-устойчивым туберкулёзом уже нашёл своё отражение в клинических рекомендациях. Вместе с тем, нам представлялось, что возраст и пол пациента также могут оказывать значимое влияние на частоту лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Цель: на генеральной совокупности изучить возрастные и гендерные особенности туберкулёза с первичной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*.

Методы: проанализировано 23877 новых случаев туберкулёза, зарегистрированных в 2020 и 2021 гг., с наличием данных о лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину, изониазиду, этиамбутолу и фторхинолонам.

Результаты. Наибольшая устойчивость к рифампицину, изониазиду и этиамбутолу отмечается у пациентов в возрасте 30-39 лет.

К рифампицину она составила 40,0%; 95%ДИ 38,9-41,1, к изониазиду – 49,4%; 95%ДИ 48,2-50,5, к этиамбутолу – 27,6%; 95%ДИ 26,6-28,6. Она незначительно изменяется у более молодых пациентов, но существенно снижается у пациентов старших возрастных групп. У лиц 50-59 и 60-69 лет устойчивость к рифампицину существенно не меняется (30,4% и 28,6%, соответственно; $p>0,05$). Аналогичное «плато» для изониазида и этиамбутола соответствует возрастным группам 70-79 и 80-89 лет (для изониазида – 28,4 и 27,0 соответственно; $p>0,05$; для этиамбутола – 4,1% и 3,6%, соответственно; $p>0,05$). Максимальная устойчивость к фторхинолонам отмечается в группах: 0-9 лет (13,6%; 95%ДИ 4,7-33,3) и 10-19 лет (9,6%; 95%ДИ 7,0-13,0), однако её различия между соседними возрастными группами статистически малозначимы, за исключением снижения от группы 30-39 лет (8,8%; 95%ДИ 8,2-9,5) к группе 40-49 лет (7,1%; 95%ДИ 6,5-7,8). Устойчивость к рифампицину у мужчин составила 35,2%, у женщин – 35,9%; $p=0,3$; к изониазиду: у мужчин 45,7%, у женщин – 45,3%; $p=0,6$; к этиамбутолу: у мужчин 35,4%, у женщин – 35,3%; $p=1,0$; к фторхинолонам у мужчин 7,0%, у женщин – 8,6%; $p<0,1$.

Обсуждение. Возрастная динамика лекарственной устойчивости соответствует периоду внедрения противотуберкулёзных препаратов. У женщин возможно влияние терапии инфекции мочевыводящих путей фторхинолонами.

Заключение. Наибольший риск лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам отмечается у лиц в возрасте 30-39 лет. Для большинства препаратов (кроме фторхинолонов) отсутствует повышение риска лекарственной устойчивости у женщин по

сравнению с мужчинами. Росу частоты первичной лекарственной устойчивости препятствует смещение заболеваемости туберкулёзом в более старшие возрастные группы. Ухудшение эпидемической ситуации по туберкулёзу, сопровождающееся смещением заболеваемости в более молодые группы, будет сопровождаться нарастанием частоты лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Ключевые слова: лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*, возрастные особенности лекарственной устойчивости, гендерные особенности лекарственной устойчивости.

AGE AND GENDER FEATURES OF PRIMARY DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIA TUBERCULOSIS

Burykhin V.S.¹, Testov V.V.¹, Sterlikov S.A.^{1,2}

¹ *National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Federation, Moscow*

² *Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation*

Knowledge of risk factors for drug-resistant TB can help to analyse the likelihood of primary drug-resistant TB and facilitate the prescription of an adequate chemotherapy regimen. The most important risk factor, exposure to a drug-resistant TB patient, is already reflected in the clinical guidelines. However, we thought that the age and sex of a patient can also have a significant impact on the incidence of drug-resistant TB.

Purpose: to study the age and gender characteristics of tuberculosis with primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* on the general population.

Methods: 23,877 new TB cases reported in 2020 and 2021 were studied with evidence of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility to rifampicin, isoniazid, ethambutol, and fluoroquinolones.

Results. The highest resistance to rifampicin, isoniazid and ethambutol is observed in patients aged 30-39 years. Rifampicin resistance in patients aged 30-39 years was 40.0%; 95% CI 38.9-41.1, to isoniazid - 49.4%; 95% CI 48.2-50.5, to ethambutol - 27.6%; 95% CI 26.6-28.6. It changes slightly in younger patients, but significantly decreases in patients of older age groups. In persons aged 50-59 and 60-69 years, resistance to rifampicin does not change significantly (30.4% and 28.6%, respectively; $p>0.05$). A similar "plateau" for isoniazid and ethambutol corresponds to the age groups of 70-79 and 80-89 years (for isoniazid - 28.4 and 27.0, respectively; $p>0.05$; for ethambutol - 4.1% and 3.6%, respectively; $p>0.05$). The maximum resistance to fluoroquinolones is observed at the age of 0-9 years (13.6%; 95% CI 4.7-33.3) and 10-19 years (9.6%; 95% CI 7.0-13.0), however, its differences between neighboring age groups are statistically insignificant, with the exception of a decrease from the group of 30-39 years old (8.8%; 95% CI 8.2-9.5) to the group of 40-49 years old (7.1%; 95% CI 6.5-7.8). Rifampicin resistance in men was 35.2%, in women - 35.9%; $p=0.3$; to isoniazid: in men 45.7%, in women - 45.3%; $p=0.6$; to ethambutol: in men 35.4%, in women - 35.3%; $p=1.0$; to fluoroquinolones in men 7.0%, in women - 8.6%; $p<0.1$.

Discussion. The age dynamics of drug resistance corresponds to the period of introduction of anti-tuberculosis drugs. In women, the treatment of urinary tract infection with fluoroquinolones may be affected.

Conclusion. The greatest risk of drug resistance to anti-TB drugs is observed in people aged 30-39 years. For most TB drugs (except fluoroquinolones), there is no increased risk of drug resistance in women compared to men. The increase in the incidence of primary drug resistance is hampered by a shift in the incidence of tuberculosis to older age groups. The worsening of the epidemiological situation for tuberculosis, accompanied by a shift in the incidence to younger groups, will be accompanied by an increase in the frequency of drug-resistant tuberculosis.

Keywords: drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, age-related characteristics of drug resistance, gender characteristics of drug resistance.

Знание факторов риска развития лекарственно-устойчивого туберкулёза может способствовать анализу вероятности риска первично лекарственно-устойчивого туберкулёза и способствовать назначению адекватного режима химиотерапии. Такой важнейший фактор риска, как наличие контакта с больным лекарственно-устойчивым туберкулёзом уже нашёл своё отражение в клинических рекомендациях [1]. Вместе с тем, нам представлялось, что возраст и пол пациента также могут оказывать значимое влияние на частоту лекарственно-устойчивого туберкулёза. Основанием для оценки влияния возраста на частоту развития лекарственно-устойчивого туберкулёза у взрослых было положение о том, что период от инфицирования микобактериями туберкулёза до развития заболевания может существенно различаться, и туберкулёз у взрослых может развиваться вследствие реактивации эндогенных очагов, возникших в период более низкой доли бактериовыделителей с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза, неуклонный рост которой наблюдается в течение всего периода наблюдения [2]. Имеются и зарубежные исследования, в ходе которых было получено наблюдение о влиянии возраста на частоту лекарственно-устойчивого туберкулёза. В исследовании Shivekar S. et al [3], проведенном в Южной Индии с применением молекулярно-генетических методов, была установлена обратная ассоциация частоты МЛУ-ТБ с возрастом и серопозитивностью к ВИЧ. Авторы объясняют данный феномен «ролью иммунной системы в возникновении фенотипа МЛУ». Молодой (моложе 30 лет) возраст, наряду с безработицей, местным проживанием и наличием истории предыдущего лечения, относился к предикторам туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью и в исследовании Lecaï J.L. et al (Китай, г. Шанхай) [4]. Следует отметить, что в данные исследования включали как новые, так и повторные случаи лечения, что приходилось нивелировать с использованием логистической регрессии. Sterlikov S. et al [5] проводили исследование на репрезентативной выборке в Российской Федерации только среди новых случаев. Однако в данном исследовании было выделено

лишь 4 возрастные группы с 20-летним интервалом, что позволило выявить основную тенденцию и предположить реаквационный механизм явления, однако не позволило детализировать данную зависимость.

С другой стороны, в мировой практике имеются сведения о гендерных различиях риска лекарственной устойчивости МБТ. Repossi A. et al. [6] при изучении гендерных особенностей МЛУ-ТБ по сравнению с туберкулёзом с сохранённой лекарственной чувствительностью у мигрантов (с исключением потенциальных факторов риска, таких как возраст, локализация туберкулёза, страна происхождения) выявили более высокий риск МЛУ-ТБ у женщин по сравнению с мужчинами. Авторы объясняют это различиями доступности медицинской помощи. Подобный результат был получен в исследовании Liu Q. et al (Северо-восточный Китай), в котором кроме женского пола (aOR=1,763) также отмечалась роль возраста от 28 до 54 лет (aOR=2,224) [7].

В настоящее время в связи с вводом в эксплуатацию Федерального регистра лиц, больных туберкулёзом, появилась возможность на генеральной совокупности детально изучить как возрастные, так и гендерные различия лекарственно-устойчивого туберкулёза, что и послужило цели нашего исследования.

Материалы и методы. Анализировали записи о 23 877 впервые выявленных больных туберкулёзом, имеющих результаты тестирования на лекарственную чувствительность МБТ, зарегистрированных для лечения в 2020 и 2021 гг. в медицинских организациях подчинения органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации. Источником информации был журнал № 503/у, выгружаемый из ФРБТ (графы 30 и 31). Согласно правилам ведения ФРБТ, частота лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам определялась из мокроты, взятой до начала курса химиотерапии. Это позволяет обозначать выявленную лекарственную устойчивость как первичную. Возраст пациента определялся на момент начала курса химиотерапии.

Исходя из записей журнала, тестированными на лекарственную чувствительность считали пациентов, у которых имелись записи либо о чувствительности ко всем противотуберкулёзным препаратам основного ряда (отметка «Чув»), либо к устойчивости к любому из препаратов.

При оценке результатов теста на лекарственную чувствительность к фторхинолонам делали допущение, что если пациент тестирован с использованием фенотипических методов на лекарственную чувствительность к противотуберкулёзным препаратам основного ряда (по

крайней мере к изониазиду и рифампицину), то он также тестирован и на лекарственную чувствительность к фторхинолону. Это не совсем так, поскольку реальный охват пациентов, имеющих лекарственную устойчивость к рифампицину, тестами на лекарственную чувствительность к фторхинолонам по данным 2020 года составил 93,5% (95%ДИ 93,1-93,8) [8], однако в рамках целей нашего исследования (изучение возрастных и гендерных особенностей туберкулёза с лекарственной устойчивостью) подобная величина ошибки является приемлемой.

При наличии сомнений в возрасте пациента (например, если возраст впервые выявленного больного туберкулёзом превышал 100 лет), случай исключали из анализа влияния возраста, однако оставляли в исследовании гендерного влияния.

В ходе исследования рассчитывали 95% доверительные интервалы, статистическую значимость различий. Для расчёта показателей использовали свободное специализированное программное обеспечение – язык R версии 4.1.3 [9].

Результаты. Число впервые выявленных больных с устойчивостью к изониазиду, рифампицину, их сочетанию (множественная лекарственная устойчивость), а также к этамбутолу показано в таблицах 1-4 и для наглядности дублированы рисунками 1-4.

Таблица 1

Первичная лекарственная устойчивость к рифампицину
у пациентов разных возрастных групп

<i>Возрастная группа, лет</i>	<i>Чувствительные к рифампицину</i>	<i>Устойчивые к рифампицину</i>	<i>Устойчивость, %</i>	<i>95%ДИ</i>	<i>Темп роста/снижения*</i>
0-9	16	11	40,7	24,5-59,3	-
10-19	275	140	33,7	29,4-38,4	-17,2
20-29	1273	815	39,0	37,0-41,1	15,7
30-39	4651	3096	40,0	38,9-41,1	2,4
40-49	4398	2502	36,3	35,1-37,4	-9,3
50-59	2540	1108	30,4	28,9-31,9	-16,2
60-69	1467	588	28,6	26,7-30,6	-5,8
70-79	485	124	20,4	17,4-23,7	-28,8
80-89	299	64	17,6	14,1-21,9	-13,4

* Темп рассчитан по сравнению с младшей 10-летней группой.

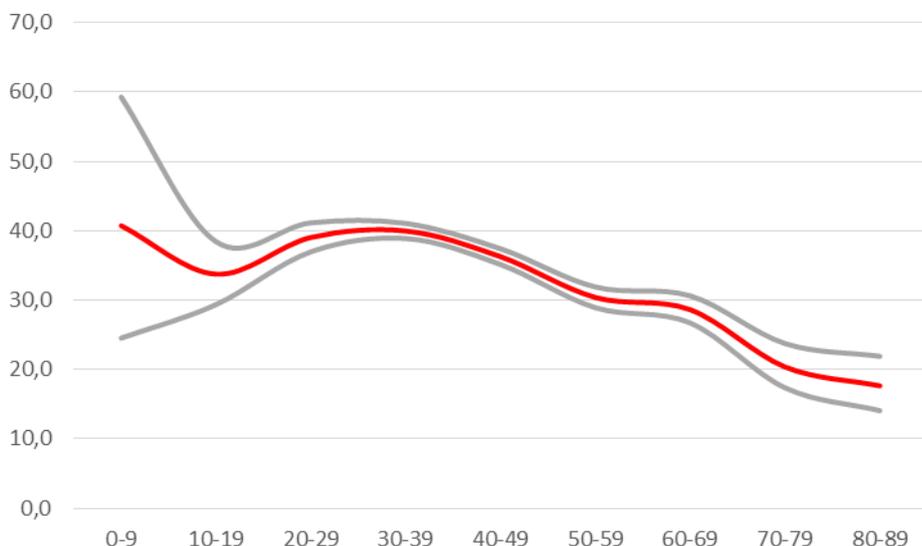


Рисунок 1. Частота первичной лекарственной устойчивости к рифампицину у больных туберкулёзом разных возрастных групп. Серыми линиями показаны границы 95% доверительных интервалов.

Таблица 2

Первичная лекарственная устойчивость к изониазиду у пациентов разных возрастных групп

Возрастная группа, лет	Чувствительные к изониазиду	Устойчивые к изониазиду	Устойчивость, %	95%ДИ	Темп роста/снижения*
0-9	16	11	40,7	24,5-59,3	-
10-19	231	184	44,3	39,6-49,1	8,8
20-29	1098	990	47,4	45,3-49,6	6,9
30-39	3923	3824	49,4	48,2-50,5	4,1
40-49	3638	3262	47,3	46,1-48,5	-4,2
50-59	2106	1542	42,3	40,7-43,9	-10,6
60-69	1274	781	38,0	35,9-40,1	-10,1
70-79	422	167	28,4	24,9-32,1	-25,4
80-89	265	98	27,0	22,7-31,8	-4,8

* Темп рассчитан по сравнению с младшей 10-летней группой.

Наиболее высокой была частота лекарственной устойчивости к рифампицину у лиц до 39 лет. При этом различия между 10-летними возрастными группами 0-9 лет, 10-19 лет, 20-29 лет, 30-39 лет были статистически малозначимыми ($p > 0,05$). в возрастной группе 40-49 лет по сравнению с возрастной группой 30-39 лет) отмечается статистически значимое ($p < 0,01$) снижение частоты лекарственной устойчивости МБТ. Аналогичная ситуация отмечается и

при переходе от возрастной группы 40-49 лет к группе 50-59 лет ($p < 0,01$). При переходе от возрастной группы 50-59 лет к группе 60-69 лет снижение оказывается статистически малозначимым ($p = 0,1$). Однако далее в возрастной группе 70-79 лет по сравнению с группой 60-69 лет лекарственная устойчивость снова снижается ($p < 0,01$).

Гендерных различий лекарственной устойчивости к рифампицину выявлено не было: у мужчин она составила 35,2% [95%ДИ 34,5-35,9], а у женщин – 35,9% [95%ДИ 34,8-37,1] ($p = 0,3$).

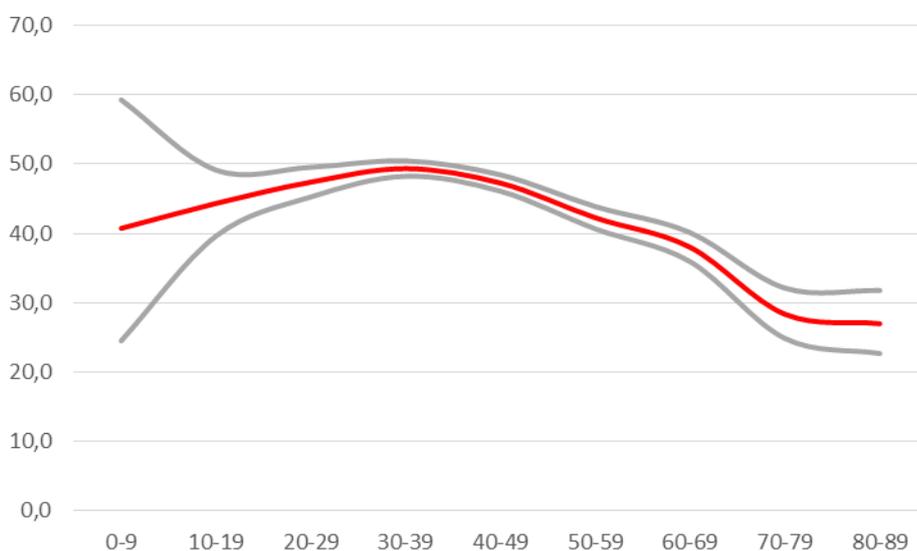


Рисунок 2. Частота первичной лекарственной устойчивости к изониазиду у больных туберкулёзом разных возрастных групп. Серыми линиями показаны границы 95% доверительных интервалов.

Частота первичной лекарственной устойчивости к изониазиду в 10-летних интервалах у больных туберкулёзом в возрасте до 39 лет изменялась статистически малозначимо ($p > 0,05$). Далее в каждой из соседних 10-летних возрастных групп вплоть до группы 70-79 лет она плавно снижалась. Различия между группами 70-79 лет и 80-89 лет были статистически малозначимыми.

Гендерные различия частоты лекарственной устойчивости также были статистически малозначимыми: у мужчин она составила 45,7% [95%ДИ 44,9-46,4], а у женщин – 45,3% [95%ДИ 44,1-46,5] ($p = 0,6$).

Таблица 3

Первичная лекарственная устойчивость к этамбутолу у пациентов разных возрастных групп

Возрастная группа, лет	Чувствительные к изониазиду	Устойчивые к изониазиду	Устойчивость, %	95%ДИ	Темп роста/снижения*
0-9	19	8	29,6	15,9-48,5	-
10-19	322	93	22,4	18,7-26,7	-24,4
20-29	1534	554	26,5	24,7-28,5	18,4
30-39	5607	2140	27,6	26,6-28,6	4,1
40-49	5232	1668	24,2	23,2-25,2	-12,5
50-59	2864	784	21,5	20,2-22,9	-11,1
60-69	1661	394	19,2	17,5-20,9	-10,8
70-79	518	91	14,9	12,3-18	-22,1
80-89	306	57	15,7	12,3-19,8	5,1

* Темп рассчитан по сравнению с младшей 10-летней группой.

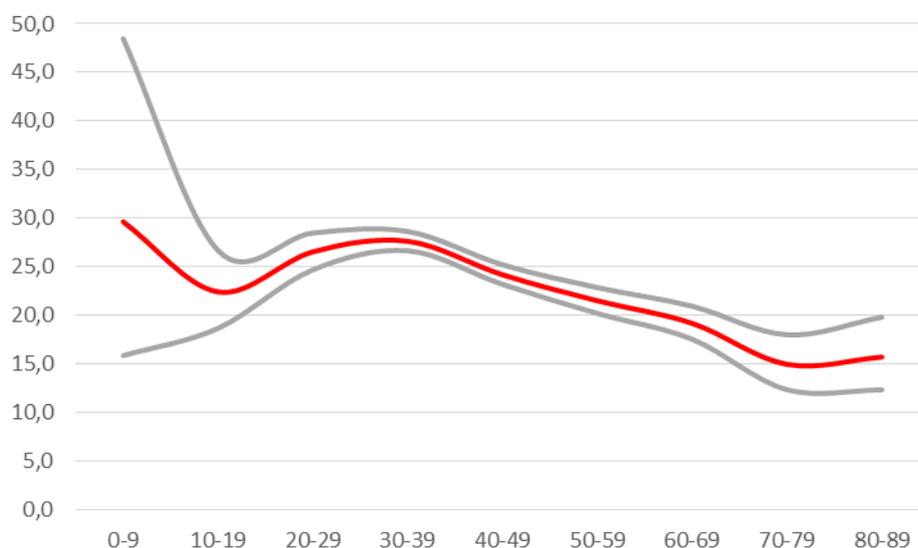


Рисунок 3. Частота первичной лекарственной устойчивости к этамбутолу у больных туберкулёзом разных возрастных групп. Серыми линиями показаны границы 95% доверительных интервалов.

Частота первичной лекарственной устойчивости к этамбутолу в 10-летних интервалах у больных туберкулёзом в возрасте до 39 лет изменялась статистически мало (р>0,05). Далее в каждой из соседних 10-летних возрастных групп вплоть до группы 70-79

лет лекарственная устойчивость к этамбутолу плавно снижалась. Различия между группами 70-79 лет и 80-89 лет были статистически малозначимыми.

Гендерные различия частоты лекарственной устойчивости отсутствовали: у мужчин она составила 35,4% [95%ДИ 34,7-36,1], а у женщин – 35,3 [95%ДИ 34,2-36,5] (p=1,0).

Таблица 4

Первичная лекарственная устойчивость к любому фторхинолону у пациентов разных возрастных групп

Возрастная группа, лет	Чувствительные к фторхинолонам	Устойчивые к фторхинолонам	Устойчивость, %	95%ДИ	Темп роста/снижения*
0-9	19	3	13,6	4,7-33,3	
10-19	330	35	9,6	7,0-13,0	-29,7
20-29	1653	148	8,2	7,0-9,6	-14,3
30-39	6149	596	8,8	8,2-9,5	7,5
40-49	5618	432	7,1	6,5-7,8	-19,2
50-59	3090	206	6,3	5,5-7,1	-12,5
60-69	1749	113	6,1	5,1-7,2	-2,9
70-79	538	23	4,1	2,7-6,1	-32,4
80-89	321	12	3,6	2,1-6,2	-12,1

* Темп рассчитан по сравнению с младшей 10-летней группой.

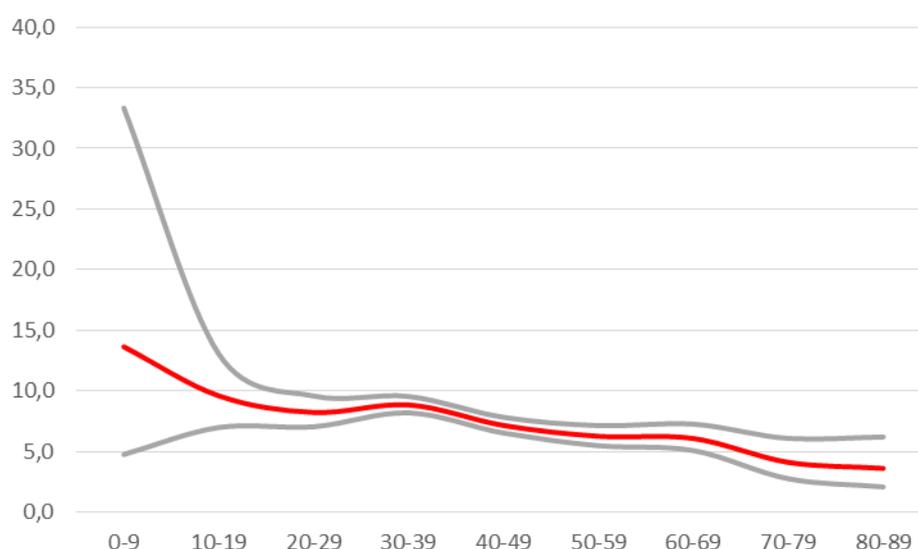


Рисунок 4. Частота первичной лекарственной устойчивости к фторхинолонам у больных туберкулёзом разных возрастных групп. Серыми линиями показаны границы 95% доверительных интервалов.

Лекарственная устойчивость к фторхинолонам в соседних возрастных группах была статистически малозначимой за исключением перехода от возрастной группы 30-39 лет к группе 40-49 лет ($p < 0,01$).

В случае фторхинолонов имелись гендерные различия: у женщин она была выше, чем у мужчин (женщины – 8,6%; 95%ДИ 7,9-9,3; мужчины – 7,0%; 95%ДИ 6,6-7,4; $p < 0,01$).

Обсуждение. Рифампицин был синтезирован в 1965 году [10], и начал широко применяться для лечения туберкулёза с 70-х гг. XX столетия [11]. Начиная с этого времени ожидается начало формирования лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулёза и первичное инфицирование ими детей. В настоящее время детям, инфицированным МБТ с устойчивостью к рифампицину в возрасте от 0 до 18 лет, исполнилось 50–60 лет. Это соответствует наблюдаемому «плато» устойчивости к рифампицину между возрастными группами 50-59 и 60-69 лет. Нарастание устойчивости к рифампицину у лиц младшего возраста соответствует распространению штаммов с устойчивостью к рифампицину и инфицированию ими населения в 90-е гг. XX столетия, когда отмечался рост заболеваемости туберкулёзом при ухудшающихся результатах его лечения [12]. У лиц более старшей возрастной группы первичное инфицирование в детском возрасте произошло до широкого внедрения во фтизиатрическую практику рифампицина, что соответствует снижению лекарственной устойчивости к рифампицину у впервые выявленных больных в возрасте 70-79 лет и статистически малозначимое снижение частоты туберкулёза с устойчивостью к рифампицину между возрастными группами 70-79 лет и 80-89 лет (хотя темп снижения оставался прежним).

У изониазида, который был введён в клиническую практику в 50-х гг. XX столетия [10], «плато» снижения среди пациентов 50-59 лет и 60-69 лет не отмечается. Тем не менее, имеется резкое снижение частоты лекарственной устойчивости у лиц 70-79 лет с последующим статистически значимым отсутствием снижения между возрастными группами 70-79 лет и 80-89 лет. По стагнации темпов снижения «плато» первичной лекарственной устойчивости к изониазиду (-4,8%) довольно похоже на аналогичное плато, соответствующее началу применения рифампицина (-5,8%).

Аналогичная динамика определялась и в отношении этамбутола. Однако лекарственная устойчивость к нему была менее выраженной по сравнению с изониазидом, и соответствовала таковой у рифампицина. По-видимому, это связано с тем, что и этамбутол и

рифампицин вошли в клиническую практику приблизительно в одно и то же время. Вместе с тем, вызывает вопрос отсутствия при рассмотрении повозрастной динамики «плато» между возрастными группами 50-59 и 60-69 лет. Возможно, это связано с более редким его применением: рифампицин применялся чаще этамбутола как при лечении впервые выявленных больных [13], так при лечении больных, ранее получавших курс химиотерапии [14], а после внедрения стандартных режимов химиотерапии он реже применялся в фазу продолжения (где схема «бНЕ» была альтернативой схеме «4HR») [15].

Подъём частоты лекарственной устойчивости к фторхинолонам у больных туберкулёзом в возрастной группе 30-39 лет по сравнению с возрастной группой 40-49 лет может быть связан с началом их применения в общесоматической практике в 90-х гг. XX века. Несмотря на то, что применение фторхинолонов при туберкулёзе датируется второй половиной 90-х [10], развитию лекарственной устойчивости к нему могло идти в том числе при его применении в ходе лечения скрывающегося под маской пневмонии туберкулёза. Кроме того, могли быть задействованы иные механизмы переноса лекарственной устойчивости к фторхинолонам [16]. Последнее, в частности, объясняет более высокую частоту лекарственной устойчивости к фторхинолонам у женщин: фторхинолоны широко применяются для лечения инфекций мочевыводящих путей [17], заболеваемость которыми женщин превышает аналогичный показатель для мужчин [18].

В целом уровень первичной лекарственной устойчивости существенно зависит от того, как давно применяется в клинической практике противотуберкулёзный препарат.

Также из результатов исследования следует ещё одно важное наблюдение: риск лекарственной устойчивости наиболее велик в возрастной группе 30-35 лет и младше. Таким образом, росту лекарственной устойчивости в настоящее время частично препятствует смещение заболеваемости туберкулёзом в более старшие возрастные группы. Если данный процесс будет идти в этом же направлении, рост первичной лекарственной устойчивости будет небольшим. Напротив, при возникновении неблагоприятной тенденции и «омоложении» возраста пациентов, мы сможем наблюдать нарастание темпов её роста.

Заключение. Федеральный регистр лиц больных туберкулёзом позволил на основании большого массива собранных данных уточнить риск лекарственной устойчивости к противотуберкулёжным препаратам у пациентов в 10-летних возрастных группах. Это позволило проследить влияние истории применения противотуберкулёзных препаратов и

результатов лечения больных туберкулёзом на риск первичной лекарственной устойчивости МБТ.

Наибольший риск лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам отмечается у лиц в возрасте 30-39 лет.

Для большинства препаратов (кроме фторхинолонов) отсутствует повышение риска лекарственной устойчивости у женщин по сравнению с мужчинами.

Росу частоты первичной лекарственной устойчивости в настоящее время препятствует смещение заболеваемости туберкулёзом в более старшие возрастные группы. Ухудшение эпидемической ситуации по туберкулёзу, сопровождающееся смещением заболеваемости в более молодые группы, будет сопровождаться нарастанием частоты лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Туберкулёз у взрослых: 151
2. Наумов А.Г., Павлунин А.В. Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: есть ли шанс победить? Пульмонология. 2021;33(1):100–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108
3. Shivekar S.S., Kaliapernumal V., Brammachary U., Sakkaravarthy A., Rai V., Alagappan C., Muthaiah M. Prevalence and factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in South India. *Nature. Scientific Reports*. Article number: 17552 (2020)
4. Lecai J., Mijiti P., Chuangyue H., Mingzhen L., Qian G., Weiguo T., Jihong C. Predictors and Trends of MDR/RR-TB in Shenzhen China: A Retrospective 2012–2020 Period Analysis. *Infection and Drug Resistance*. 2021;14:4481–4491. DOI: 10.2147/IDR.S335329
5. Sterlikov S., Rusakova L., Ergeshov A., Mikhaylova Y. Demographic characteristics of drug-resistant tuberculosis in the Russian Federation. *European Respiratory Journal*. 2020;66(suppl.64):473. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.473
6. Repossì A., Delmastro M., Ferrarese M., Ferrara G., Murgia N., Codecasa L. Gender and other risk factors for multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) among migrants to Milan, Italy. *European Respiratory Journal*. 2011;38(Suppl. 55):3299
7. Liu Q., Zhu L., Song H., Li G., Zhou Y., Shi J., Zhong C., Chen C., Lu W. Rates and risk factors for drug resistance tuberculosis in Northeastern China. *BMC Public Health*. 2013;13:1171. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1171

8. Русакова Л.И., Галкин В.Б., Стерликов С.А. Микробиологическая диагностика туберкулёза в 2020 году: достижения и вызовы. Медицинский Альянс. 2020;(3):12–21. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-12-21
9. R-4.1.3 for Windows (32/64 bit) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/> (cited 01.04.2022)
10. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулёза лёгких. Пульмонология. 2008;(3):5-14. DOI: 10.18093/0869-0189-2008-0-3-5-14
11. Химиотерапия больных туберкулёзом лёгких: Методические рекомендации МЗ СССР. 1983
12. Шилова М.В. Туберкулёз в России в 2000 г. М.: 2021:63
13. Хоменко А.Г. Методика химиотерапии впервые выявленных больных. Туберкулёз органов дыхания. М.: Медицина. 1981: 370-386
14. Хоменко А.Г. Методика химиотерапии больных, ранее лечившихся противотуберкулёзными препаратами. Туберкулёз органов дыхания. М.: Медицина, 1981: 386-394
15. О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109
16. Землянко О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной лекарственной устойчивости бактерий к антибиотикам. Экологическая генетика. 2018;16(3):4-17. DOI: 10.17816/ecogen1634-17
17. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: «Лагота». 2018: 351
18. Баяти Б.М., Глинская Е.В., Нечаева О.В., Лунева И.О., Байбалова А.В. Инфекции мочевыводящих путей: возрастные и гендерные особенности. Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о земле. 2016;26(2):128-131

References

1. Klinicheskiye rekomendatsii. Tuberkuloz u vzroslykh [Clinical recommendations. Tuberculosis in adults]:151 (In Russian).
2. Naumov A.G., Pavlunin A.V. Mekhanizmy razvitiya lekarstvennoy ustoychivosti Mycobacterium tuberculosis: yest' li shans pobedit'? [Mechanisms of development of drug

resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: is there a chance to win?] *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2021;33(1):100–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108

3. Shivekar S.S., Kaliapernumal V., Brammachary U., Sakkaravarthy A., Rai V., Alagappan C., Muthaiah M. Prevalence and factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in South India. *Nature. Scientific Reports*. Article number: 17552 (2020)

4. Lecai J., Mijiti P., Chuangyue H., Mingzhen L., Qian G., Weiguo T., Jihong C. Predictors and Trends of MDR/RR-TB in Shenzhen China: A Retrospective 2012–2020 Period Analysis. *Infection and Drug Resistance*. 2021;14:4481–4491. DOI: 10.2147/IDR.S335329

5. Sterlikov S., Rusakova L., Ergeshov A., Mikhaylova Y. Demographic characteristics of drug-resistant tuberculosis in the Russian Federation. *European Respiratory Journal*. 2020;66(suppl.64):473. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.473

6. Repossì A., Delmastro M., Ferrarese M., Ferrara G., Murgia N., Codecasa L. Gender and other risk factors for multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) among migrants to Milan, Italy. *European Respiratory Journal*. 2011;38(Suppl. 55):3299

7. Liu Q., Zhu L., Song H., Li G., Zhou Y., Shi J., Zhong C., Chen C., Lu W. Rates and risk factors for drug resistance tuberculosis in Northeastern China. *BMC Public Health*. 2013;13:1171. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1171

8. Rusakova L.I., Galkin V.B., Sterlikov S.A. Mikrobiologicheskaya diagnostika tuberkuloza v 2020 godu: dostizheniya i vyzovy [Microbiological diagnosis of tuberculosis in 2020: achievements and challenges]. *Meditsinskiy Al'yans* [Medical Alliance]. 2020;(3):12–21. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-12-21 (In Russian)

9. R-4.1.3 for Windows (32/64 bit) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/> (cited 01.04.2022)

10. Mishin V.YU. Khimioterapiya tuberkuloza logkikh [Chemotherapy for pulmonary tuberculosis]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2008;(3):5-14. DOI: 10.18093/0869-0189-2008-0-3-5-14

11. Khimioterapiya bol'nykh tuberkulozom logkikh: Metodicheskiye rekomendatsii MZ SSSR [Chemotherapy of patients with pulmonary tuberculosis: Guidelines of the Ministry of Health of the USSR], 1983 (In Russian)

12. Shilova M.V. Tuberkuloz v Rossii v 2000 g. [Tuberculosis in Russia in 2000]. Moscow, 2021:63 (In Russian)

13. Khomenko A.G. Metodika khimioterapii v pervyye vyyavlennykh bol'nykh [Methods of chemotherapy for newly diagnosed patients]. Tuberkuloz organov dykhaniya [Respiratory tuberculosis]. Moscow: Meditsina. 1981: 370-386 (In Russian)
14. Khomenko A.G. Metodika khimioterapii bol'nykh, raneye lechivshikhsya protivotuberkuloznymi preparatami [Methods of chemotherapy in patients previously treated with anti-tuberculosis drugs]. Tuberkuloz organov dykhaniya [Respiratory tuberculosis]. Moscow: Meditsina. 1981: 386-394 (In Russian)
15. O sovershenstvovanii protivotuberkuloznykh meropriyatii v Rossiyskoy Federatsii: prikaz Minzdrava Rossii ot 21.03.2003 g. № 109 [On the improvement of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation: Order of the Ministry of Health of Russia dated March 21, 2003 No. 109] (In Russian)
16. Zemlyanko O.M., Rogoza T.M., Zhuravleva G.A. Mekhanizmy mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivosti bakteriy k antibiotikam [Mechanisms of multidrug resistance of bacteria to antibiotics]. Ekologicheskaya genetika [Ecological genetics]. 2018;16(3):4-17. DOI: 10.17816/ecogen1634-17 (In Russian)
17. Padeyskaya Ye.N., Yakovlev V.P. Antimikrobnyye preparaty gruppy ftorkhinolonov v klinicheskoy praktike [Antimicrobials of the fluoroquinolone group in clinical practice]. Moscow: "Lagota" 2018: 351 (In Russian)
18. Баяти Б.М., Глинская Е.В., Нечаева О.В., Лунева И.О., Байбалова А.В. Инфекции мочевыводящих путей: возрастные и гендерные особенности [Urinary tract infections: age and gender characteristics]. Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya Biologiya. Nauki o zemle [Bulletin of the Udmurt University. Series Biology. Earth sciences]. 2016;26(2):128-131 (In Russian)

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

Бурыхин Валерий Сергеевич – врач-методист ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2. e-mail: bur1979@mail.ru

Тестов Вадим Витальевич – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2. e-mail: testov.vadim@mail.ru ORCID: 0000-0002-0123-1367 SPIN: 2306-7373.

Стерликов Сергей Александрович – доктор медицинских наук, зав. отделом эпидемиологии и мониторинга туберкулёза и ВИЧ-инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2. e-mail: sterlikov@list.ru ORCID: 0000-0001-8173-8055 SPIN-код: 8672-4853

About the authors

Burykhin Valery Sergeevich – methodologist of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia. St. Dostoevsky, 4, Moscow, 127473, Russia, e-mail: bur1979@mail.ru

Testov Vadim Vitalievich – Ph.D. in medical sciences, Deputy Director for Organizational and Methodological Work of the National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia. St. Dostoevsky, 4, Moscow, 127473, Russia, e-mail: testov.vadim@mail.ru ORCID: 0000-0002-0123-1367 SPIN: 2306-7373.

Sterlikov Sergey Aleksandrovich – Doctor of Medical Sciences, head Department of Epidemiology and Monitoring of Tuberculosis and HIV Infection of the National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia. St. Dostoevsky, 4, Moscow, 127473, Russia, e-mail: sterlikov@list.ru, ORCID: 0000-0001-8173-8055 SPIN: 8672-4853

Статья получена: 01.05.2022 г.
Принята к публикации: 29.06.2022 г.