

COVID-19

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.036.2

Булычева Е. В.¹, Булычев В. В.², Пашкова Н. А.²

ПРОБЛЕМА ФОРМИРОВАНИЯ НОВЫХ РИСКОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В УСЛОВИЯХ АКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ НАСЕЛЕНИЕМ ПРИ COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460006, г. Оренбург;

²ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», 460041, г. Оренбург

В условиях пандемии наблюдается ситуация активного и бесконтрольного использования антимикробных препаратов населением, что создало новые риски формирования лекарственной устойчивости у больных различными инфекционными заболеваниями, в том числе туберкулезом. Цель исследования — дать характеристику распространенности использования населением антимикробных препаратов во взаимосвязи с формированием лекарственной устойчивости у пациентов с туберкулезом в период пандемии COVID-19.

Анализ объема продаж антимикробных лекарственных препаратов проведен на основании опубликованных официальных данных ежемесячного аудита фармацевтического рынка России компании DSM Group (АО «Группа ДСМ»). Определение первичной антибиотикорезистентности проведено в период 2018–2020 гг. среди 3312 больных туберкулезом модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов, методом абсолютных концентраций и методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени.

Установлено, что ведущими антимикробными препаратами, пользовавшимися спросом среди населения, были цефтриаксон, азитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, азитромицин. Максимальный прирост продаж в 2020 г. относительно данных 2019 г. 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 туберкулеза, но в 2020 г. выявлена тревожная тенденция, ограничивающая лечение больных туберкулезом. У впервые выявленных больных туберкулезом по этим же антимикробным препаратам производных хинолона установлена первичная резистентность микобактерии, причем прирост доли больных с первичной лекарственной устойчивостью к левофлоксацину, моксифлоксацину в 2020 г. относительно данных 2018 г. составил от 189 до 480%, тогда как к другим антибиотикам прирост составлял в среднем до 60,8%.

Полученные данные предполагают тревожный сценарий, в котором лекарственная устойчивость развивается в направлении очень вирулентных и высокорезистентных к лекарствам генотипов, создаются условия успешной передачи смертоносных лекарственно-резистентных мутантов, что может серьезно подорвать эффективность реализуемых программ борьбы с туберкулезом во всем мире.

Ключевые слова: туберкулез; первичная лекарственная устойчивость; антимикробные препараты; фармацевтический рынок; антибиотики; инфекционные заболевания; лечение туберкулеза; резистентность микобактерий туберкулеза; коронавирусная инфекция.

Для цитирования: Булычева Е. В., Булычев В. В., Пашкова Н. А. Проблема формирования новых рисков лекарственной устойчивости у больных туберкулезом в условиях активного использования антибиотиков населением при COVID-19. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(2):157–163. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-2-157-163>

Для корреспонденции: Булычева Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры профилактической медицины ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: e-sosnina@mail.ru

Bulycheva E. V.¹, Bulychev V. V.², Pashkova N. A.²

THE PROBLEM OF FORMATION OF NEW RISKS OF MEDICINAL RESISTANCE OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS IN CONDITION OF ACTIVE USE OF ANTIBIOTICS BY POPULATION UNDER COVID-19

¹The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “The Orenburg State Medical University” of Minzdrav of Russia, 460006, Orenburg, Russia;

²The State Budget Institution of Health Care “The Orenburg Oblast Clinical Anti-tuberculosis Dispensary”, 460041, Orenburg, Russia

In pandemic conditions, situation of active and uncontrolled use by population of antimicrobial preparations treating COVID-19 occurs. So, new risks of development of medication resistance among patients with various infectious diseases, tuberculosis included, appear. The purpose of the study is to characterize prevalence of antimicrobial preparations use by population in relationship with development of medication resistance in patients with tuberculosis during COVID-19 pandemic. Material and methods. The analysis of sales of antimicrobial medicines was implemented on the basis of published official data from the joint-stock company DSM Group presenting monthly audit of the Russian pharmaceutical market. The determination of primary antibiotic resistance was carried out in 2018–2020 on 3312 patients with tuberculosis. The modified method of proportions on liquid nutrient medium in system with automated accounting of microorganisms growth, the method of absolute concentrations and the method of polymerase chain reaction with real-time detection were applied. The results of the study. It was established that the most demanding antimicrobial medications among population were ceftriaxone, azithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, azithromycin. At the same time, the maximum increase in sales in 2020 up to 150% as compared with of 2019 was determined in medications derived from quinolone moxifloxacin, levofloxacin, which began to be used in treatment of coronavirus infection. At the same time, these medications are traditionally used in tuberculosis treatment. But in 2020, alarming trend was established that lim-

its treatment of tuberculosis patients. The primary resistance of mycobacteria was also established in newly diagnosed tuberculosis patients, also for the same antimicrobial medications of quinolone derivatives, and increasing in proportion of patients with primary medication resistance to levofloxacin, moxifloxacin in 2020 as compared to 2018 was 189–480%. At the same time, increasing of resistance to other antibiotics made up to 60.8% on average. Conclusion. The study results imply alarming scenario of medication resistance shifts towards very virulent and highly medication-resistant genotypes. This trend can result in conditions of successful transmission of deadly medication-resistant mutants that can seriously undermine effectiveness of implemented programs of struggle with tuberculosis worldwide.

Keywords: tuberculosis; primary medication resistance; anti-microbial preparations; pharmaceutical market; antibiotics; infectious diseases; tuberculosis treatment; mycobacterium tuberculosis resistance; coronaviral infection.

For citation: Bulycheva E. V., Bulychev V. V., Pashkova N. A. The problem of formation of new risks of medicinal resistance of patients with tuberculosis in condition of active use of antibiotics by population under COVID-19. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniia i istorii meditsini*. 2023;31(2):157–163 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-2-157-163>

For correspondence: Bulycheva E. V., candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the Chair of Preventive Medicine of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “The Orenburg State Medical University” of Minzdrav of Russia. e-mail: e-sosnina@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support

Received 06.08.2022

Accepted 29.10.2022

Введение

На протяжении последнего десятилетия остается актуальной проблема свободного приобретения антимикробных лекарственных препаратов в аптеках. Особенностью менталитета российского населения является склонность к самостоятельному лечению острых вирусных инфекций, что приводит к неправильному и бесконтрольному использованию антибиотиков. Это провоцирует развитие резистентности к данным препаратам у патогенных микроорганизмов, а также формированию первичной резистентности у населения к популярным антибактериальным препаратам, что ограничивает в будущем возможность лечения других инфекций, в алгоритмах которых эти препараты прописаны [1–4]. В условиях пандемии COVID-19 появились новые риски бесконтрольного использования антимикробных препаратов населением, что усугубляет проблему формирования первичной антибиотикорезистентности у пациентов с различными инфекционными заболеваниями, в том числе при таком социально значимом заболевании, как туберкулез. Известно, что важную роль в эффективности лечения больных туберкулезом играет первичная лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза (МБТ) к антимикробным препаратам, которые применяются при лечении данной нозологической формы. Важен этот факт и в том аспекте, что признается его существенная роль в стихийном формировании эпидемического процесса туберкулеза [5].

Цель исследования — дать характеристику распространённости использования населением антимикробных препаратов во взаимосвязи с формированием лекарственной устойчивости у пациентов с туберкулезом в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер» среди впервые выявленных больных туберкулезом с использованием молеку-

лярно-генетических методов исследования (МГМИ) и бактериальных посевов (БП).

Для определения лекарственной устойчивости МБТ у пациентов к антимикробным препаратам использовались модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов и метод абсолютных концентраций, состоящий в дозированном посеве полученной из выросшей культуры микобактериальной суспензии в пробирки с питательной средой Левенштейна—Йенсена, содержащей антимикробный препарат в критической концентрации, а также в пробирки со средой без антибиотиков. Оценка результатов осуществляется на 21-й день после посева по наличию роста МБТ на средах, содержащих противотуберкулезные препараты. Культура считалась чувствительной, если число колоний МБТ, выросших в пробирке с антибиотиком, не превышало 20, и при условии обильного роста в контрольной пробирке. При наличии 20 и более колоний в пробирке с препаратом и обильном росте в контрольной пробирке культуру расценивают как устойчивую [6, 7].

Молекулярно-генетические исследования первичной резистентности микобактерий проведены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени (РВ) с использованием наборов АМПЛИТУБ-МЛУ-РВ и

Таблица 1

Количество обследованных пациентов с впервые выявленным туберкулезом (в абс. ед.)

Категория пациентов	Год выявления					
	2018		2019		2020	
	МГМИ	БП	МГМИ	БП	МГМИ	БП
Все больные	490	567	424	543	768	520
Больные туберкулезом, не инфицированные ВИЧ-инфекцией	358	415	318	405	507	345
Больные туберкулезом с ВИЧ-инфекцией	132	152	106	138	261	175

COVID-19

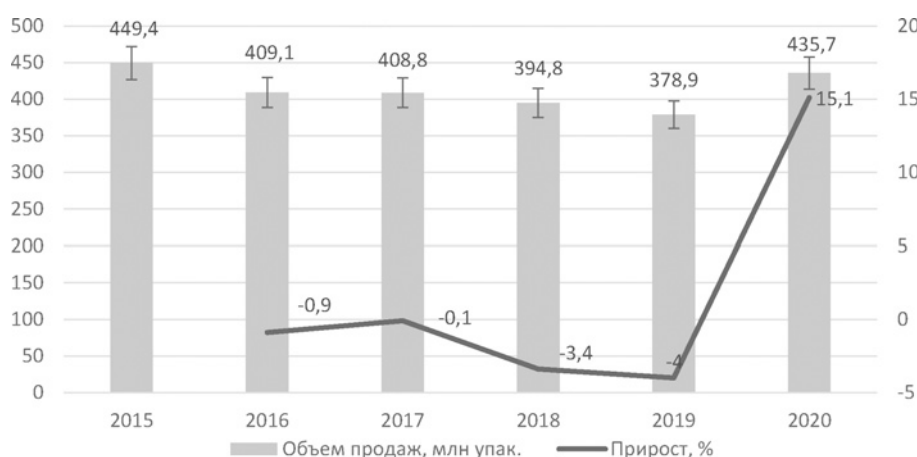


Рис. 1. Объем продаж антимикробных препаратов населению через аптечные учреждения

АМПЛИТУБ-FQ-PV фирмы «Синтол». Принцип действия этих наборов основан на использовании оригинальной мультиконкурентной аллель-специфичной методики ПЦР в РВ, позволяющей выявлять мутации в генах МБТ, ответственных за устойчивость к конкретным антибиотикам. В формате одной пробирки использовались 5'-флуоресцентно-меченные аллель-специфичные праймеры с общим комплементарным им 3'-меченым олигонуклеотидом-гасителем и контрольный флуоресцентный зонд, комплементарный участку ДНК без мутаций. При отсутствии мутаций в ДНК нарастание флуоресценции в ходе ПЦР-РВ наблюдалось только по флуорофору зонда. При наличии мутаций в ДНК нарастание флуоресценции в ходе ПЦР-РВ наблюдалось как по флуорофору зонда, так и по флуорофору 5'-флуоресцентно-меченного аллель-специфичного праймера. Данный метод позволил определить не только точку мутации, но и процент устойчивого мутантного штамма МБТ на фоне дикого. Детекция антибиотикорезистентности осуществлялась путем идентификации наиболее распространенных сопряженных с лекарственной устойчивостью мутаций в геноме МБТ: в гене *rpoB* (устойчивость к рифампицину), в генах *katG* и *inhA* (устойчивость к изониазиду), в гене *gyrA* (устойчивость к фторхинолонам).

С целью оценки объема продаж антимикробных препаратов населению через аптечные учреждения были проанализированы данные 2015—2020 гг. и ежемесячного аудита фармацевтического рынка России компании DSM Group (АО «Группа ДСМ») [8, 9].

Сравнительный анализ данных резистентности пациентов, страдающих туберкулезом, проведен за 2018—2020 гг. с использованием пакета прикладных

программ MicrosoftOffice 2013, Statistica 13.0. Сравнение количественных показателей независимых выборок проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Установлено, что в период с 2015 по 2019 г. наблюдалось снижение потребления антимикробных препаратов населением на 15,6% (с $449,4 \pm 12,88$ до $378,9 \pm 25,93$ млн упаковок; $p \geq 0,05$). В 2020 г. отмечено достоверное увеличение продаж аптечными сетями населению антимикробных препаратов на 15,1% по сравнению с 2019 г. (до $435,7 \pm 18,36$ млн упаковок; рис. 1).

Традиционно максимальный объем продаж антимикробных препаратов приходится на осенне-зимний период с октября по декабрь (от 9,1 до 9,9%; рис. 2). При этом в осенние месяцы с сентября по ноябрь 2020 г. относительно 2019 г. за аналогичный период объем продаж антимикробных препаратов населению увеличился в 8,3 раза (с 4192 до 34 666 млн упаковок) и максимальный прирост продаж установлен в октябре — в 10,2 раза (с 1302 до 13 390 млн упаковок), что совпало с основными событиями развития пандемии и тактикой лечения COVID-19 (рис. 3).

Если в 2019 г. лидерами спроса у населения являлись антимикробные препараты группы J01D — Бета-лактамы антимикробные препараты (35,1%), J01F — Макролиды, линкосамиды и стрептомицины (23,5%) и J101-M — Противомикробные препараты — производные хинолона (18,6%; рис. 4); то уже в 2020 г. на втором месте были препараты группы J101-M — Противомикробные препараты — производные хинолона (35,2%), а на третьем месте — J01F — Макролиды, линкозамины и стрептомицины (18,9%; рис. 4). Изменение структуры продаж антимикробных препаратов, вероятно, объясняется су-

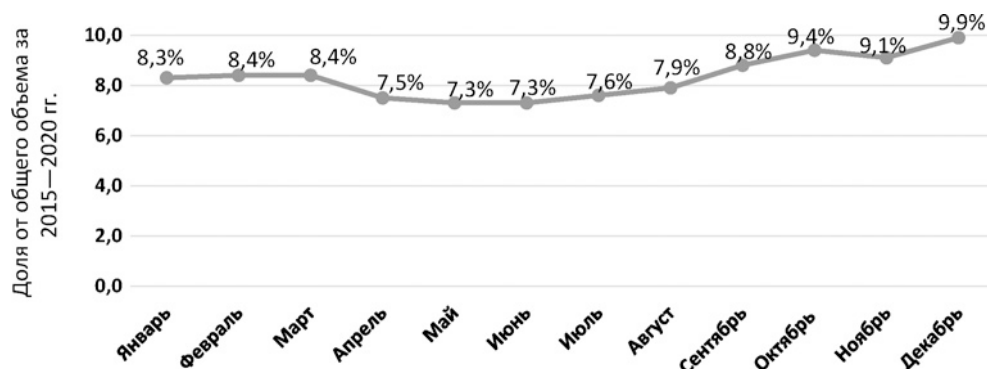


Рис. 2. Объем продаж антимикробных препаратов населению через аптечные учреждения по месяцам года за 2015—2020 гг.

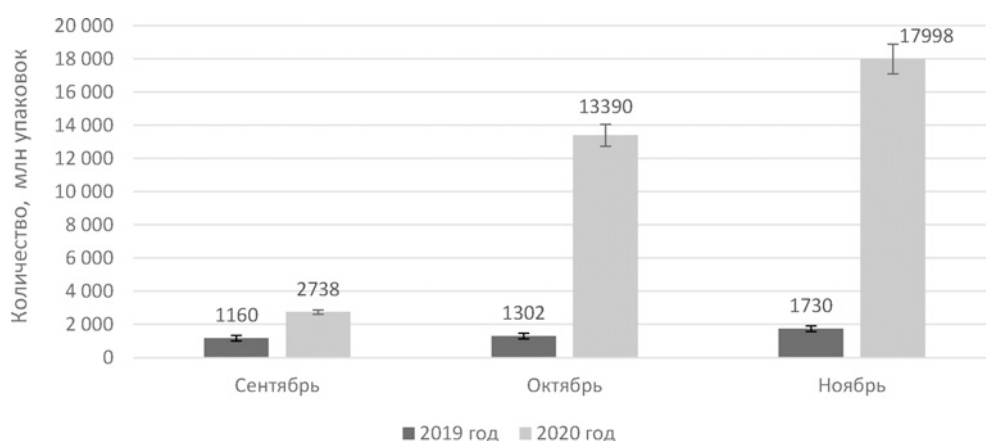


Рис. 3. Объем продаж антимикробных препаратов населению через аптечные учреждения в осенний период за 2019—2020 гг.

щественным приростом в 2020 г. спроса населения на антимикробные препараты производных хинолона (моксифлоксацин и левофлоксацин), который составил 150,7 и 65,8% по сравнению с 2019 г. (рис. 5). Данный факт очень важен с тех позиций, что данные противомикробные препараты используются при лечении туберкулеза, а неправильное их использование может создавать риски развития резистентности МБТ к данным антибиотикам, который были рекомендованы для лечения коронавирусной инфекции в 2020 г. [10].

Это предположение нашло подтверждение в том, что на фоне установленной картины существенного повышения потребления населением антимикробных препаратов производных хинолона в период пандемии определены изменения первичной резистентности МБТ к этим же видам антимикробных препаратов в аналогичный период (табл. 2).

В целом к 2020 г. увеличилась доля больных туберкулезом 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 МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и одному из антибиотиков инъекционного введения, увеличилась на 71%. При этом обращает на себя внимание максимальный прирост доли больных туберкулезом с первичной устойчивостью к антибиотикам — лидерам продаж в период пандемии: моксифлоксацину (+480%) и левофлоксацину (+289%), тогда как прирост доли

больных туберкулезом с первичной лекарственной устойчивостью к другим противотуберкулезным препаратам, изониазиду и рифампицину, составил лишь 41,6—49,0%. Аналогичная картина выявлена и в группе пациентов, не инфицированных ВИЧ, и среди ВИЧ-инфицированных.

Полученные данные о формировании первичной устойчивости у больных туберкулезом существенно ограничивают возможности лечения данной нозологической формы препа-

ратами — производными 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 [11, 12]. В связи с этим в условиях ограниченного выбора противотуберкулезных препаратов лечение туберкулеза и сохранение клинической эффективности становится затруднительным при росте лекарственной устойчивости МБТ [13, 14].

О риске формирования первичной резистентности МБТ к фторхинолонам за счет 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 [15], с предполагаемой эволюционной скоростью 0,4—0,5 однонуклеотидного поли-

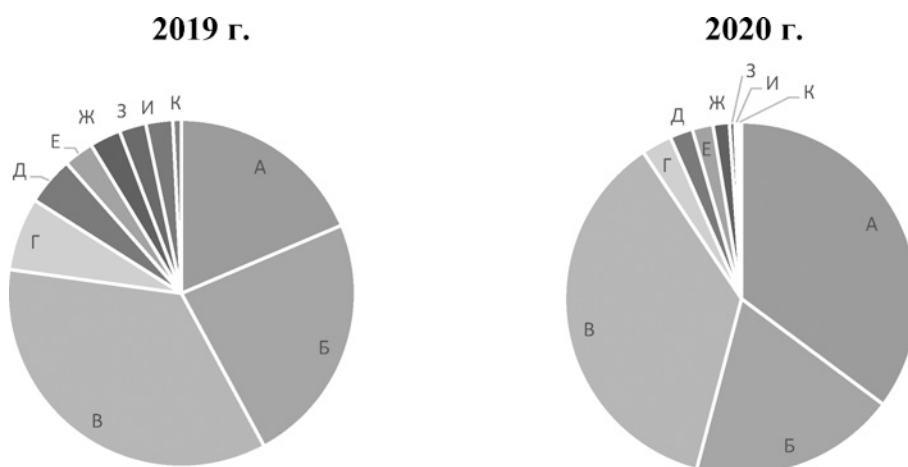


Рис. 4. Структура продаж в аптечных сетях населению различных АТС-групп антимикробных препаратов в период за 2019—2020 гг.

J01M — Противомикробные препараты — производные хинолона (А); J01F — Макролиды, линкосамиды и стрептограммы (Б); J01D — Бета-лактамы антибактериальные препараты другие (В); J01X — Антибактериальные препараты другие (Г); J01G — Аминогликозидные антибактериальные препараты (Д); J01A — Тетрациклины (Е); J01R — Противомикробные препараты в комбинации (Ж); J01B — Амфениколы (З); J01C — Бета-лактамы антибактериальные препараты — пенициллины (И); J01E — Сульфаниламиды и триметоприм (К)

COVID-19

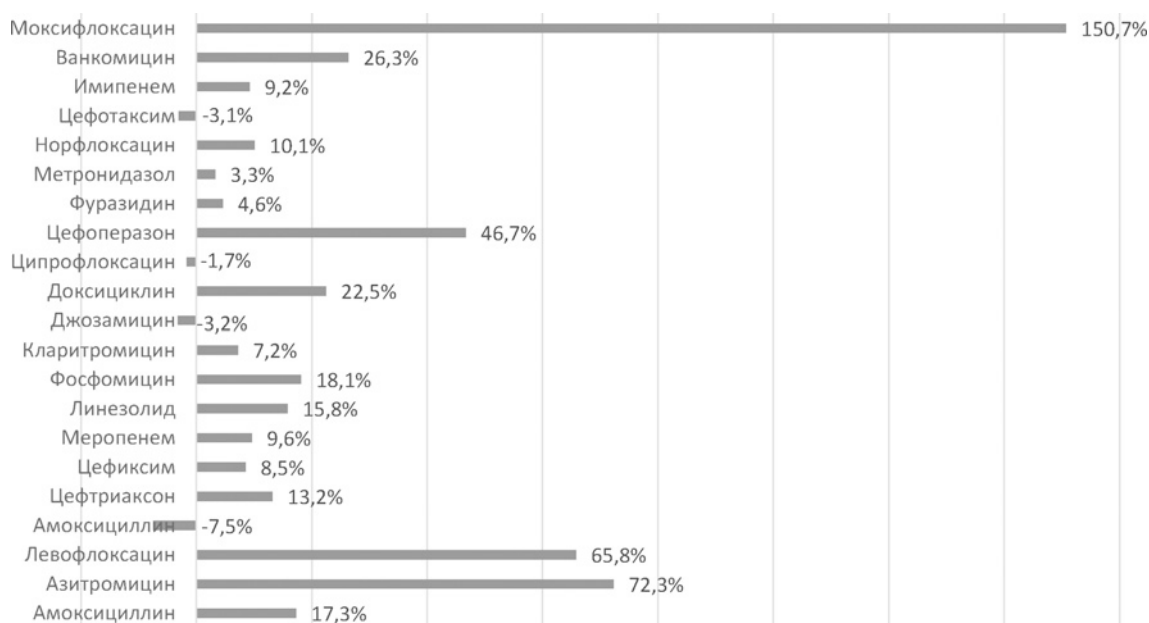


Рис. 5. Прирост продаж антимикробных препаратов системного применения в 2020 г. относительно 2019 г.

морфизма на геном в год, и расхождение редко превышает пять полиморфизмов в три года [16, 17]. 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 [18], хромосомные мутации являются основным механизмом приобретения лекарственной устойчивости у *Mycobacterium tuberculosis* [19, 20]. Скорость эволюции лекарственной устойчивости к основным препаратам первой и второй линии колеблется от 10^6 до 10^{10} мутаций на бактериальную клетку за поколение [21]. До периода пандемии в научных публикациях сложившуюся ситуацию ученые объясняли влияниями на резистентность МБТ вследствие их мутаций под действием концентрации антимикробных препаратов в объектах окружающей среды [21, 22]. Однако в настоящее время формируются новые риски развития резистентности возбудителя туберкулеза к антимикробным препаратам из-за бесконтрольного использования последних населением при новой коронавирусной инфекции.

В связи с этим возникает необходимость научно обоснования решения вопроса о безрецептурном отпуске антимикробных препаратов населению как одном из направлений профилактики формирования первичной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом. Полученные данные определяют также развитие перспективного нового научного направления в условиях натурного эксперимента по установлению динамики изменения первичной резистентности не только возбудителей туберкулеза, но и ряда других инфекционных заболеваний в условиях использования населением антимикробных препаратов при COVID-19.

Таблица 2

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

Показатели первичной резистентности	Группы пациентов	Годы наблюдения			Прирост относительно 2018 г.
		2018	2019	2020	
Первичная устойчивость	А	66,2	74,5	70,7	+6,0
	Б	66,1	71,6	65,6	—
	В	66,4	80,4	76,8	+15,0
Монорезистентная культура	А	13,7	8,9	5,8	-58,0
	Б	13,9	11,0	5,2	-64,0
	В	13,3	4,3	6,5	-52,0
Полирезистентная культура	А	52,5	65,6	64,9	+23,6
	Б	52,2	60,5	60,4	+15,0
	В	53,1	76,1	70,3	+32,0
Первичная множественная лекарственная устойчивость	А	38,5	54,6	53,4	+37,6
	Б	37,6	46,8	48,6	+29,2
	В	40,7	70,6	58,9	+44,7
Первичная широкая лекарственная устойчивость	А	5,6	3,8	9,6	+71,0
	Б	2,9	4,3	5,3	+82,7
	В	10,9	2,9	14,3	+31,0
Резистентность к стрептомицину (S)	А	58,7	66,6	67,1	+14,3
	Б	60,4	62,1	63,4	+5,0
	В	54,9	76,1	71,2	+29,6
Резистентность к изониазиду (H)	А	55,0	67,0	82,2	+49,0
	Б	54,3	62,1	90,2	+66,0
	В	56,6	77,1	73,2	+29,3
Резистентность к рифампицину (R)	А	39,4	54,9	55,8	+41,6
	Б	38,4	47,4	51,9	+35,2
	В	41,6	70,7	60,3	+45,0
Резистентность к амикацину (Am)	А	6,3	2,9	8,7	+38,0
	Б	6,9	3,5	8,7	+26,0
	В	4,7	0,0	8,6	+83,0
Резистентность к офлоксацину (Of)	А	11,5	12,7	38,8	+237,0
	Б	9,3	8,3	26,9	+189,0
	В	15,8	21,0	46,9	+197,0
Резистентность к левофлоксацину (Lfx)	А	6,9	8,9	26,9	+289,0
	Б	6,9	7,1	24,7	+258,0
	В	6,9	17,6	30,7	+345,0
Резистентность к моксифлоксацину (Mfx)	А	0,6	2,7	3,5	+480,0
	Б	—	8,6	24,1	+180,0
	В	2,3	0,0	3,8	+65,2

Примечание. А — все обследуемые больные туберкулезом; Б — больные туберкулезом, не инфицированные ВИЧ; В — больные туберкулезом, инфицированные ВИЧ.

Заключение

Полученные данные о росте использования населением антимикробных препаратов в период пандемии COVID-19 и доли больных туберкулезом с первичной устойчивостью к препаратам, применяемым при данной нозологии, предполагают тревожный сценарий, в котором лекарственная устойчивость развивается в направлении очень подходящих и высокорезистентных к лекарствам генотипов и успешной передачи смертоносных лекарственно-резистентных мутантов, что может серьезно подорвать эффективность реализуемых программ борьбы с туберкулезом во всем мире.

Исследование не имело спонсорской поддержки.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Дьяченко С. В. Проблема безрецептурного отпуска антибактериальных препаратов, как отражение системы взаимоотношений пациентов, фармацевтов и врачей в условиях регионального фармацевтического рынка. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009;(1):79–81.
- Hoffken G., Niederman M. S. Nosocomial pneumonia: the importance of a deescalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest*. 2002;122:2183–96.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. NSSLs Document M100-S11; 2001. 99 p.
- Лесняк Ж. М., Салихова С. Р. Проблема самолечения антибактериальными препаратами и меры по снижению антибиотикорезистентности. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2019;(9):382.
- Кибрик Б. С., Зенченко А. В., Терехина Л. М., Соснина О. Ю., Иванова Е. В. Множественная резистентность микобактерий к антибактериальным препаратам у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;(11–12):23–5.
- Игнатова О. А. Лекарственная устойчивость штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и оптимизация диагностических алгоритмов на примере Самарской области. Самара; 2015. 29 с.
- Theron G., Peter J., Richardson M., Barnard M., Donegan S., Warren R. The diagnostic accuracy of the GenoType MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014;10:CD010705.
- Фармацевтический рынок России. DSM Group. 2020. 29 с. Режим доступа: <https://dsm.ru/upload/iblock/c1d/c1dc1d1c95f3b43953e03d1a821b9c20.pdf> (дата обращения 07.08.2021).
- Исследование: продажи антибиотиков в России в ноябре выросли более чем в 10 раз. ТАСС. 2020. Режим доступа: https://www.advis.ru/php/print_news.php?id=573DFB3E-50CE-FF41-9657-747720A98A1E (дата обращения 07.08.2021).
- Нечаева Ю. Обзор продаж антибактериальных препаратов по итогам 9 месяцев 2020 года. *Ремедиум*. 2020;(10):18–21.
- 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;180:365–70.
- Long R., Chong H., Hoepfner V. Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis*. 2009;48:1354–60.
- Nguyen Q. H., Contamin L., Nguyen T. V. A., Bañuls A. L. Insights into the processes that drive the evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Evol. Appl*. 2018;11(9):1498–511. Epub 2018 Jun 21. doi: 10.1111/eva.12654
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250441> (дата обращения 07.08.2021).
- Ford C. B., Lin P. L., Chase M. R., Shah R. R., Iartchouk O., Galagan J., Lipsitch M. Use of whole genome sequencing to estimate the

- mutation rate of *Mycobacterium tuberculosis* during latent infection. *Nat. Genet*. 2011;43(5):482. doi: 10.1038/ng.811
- Roetzer A., Diel R., Kohl T. A., Ruckert C., Nubel U., Blom J., Niemann S. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* outbreak: A longitudinal molecular epidemiological study. *PLOS Med*. 2013;10(2):e1001387. doi: 10.1371/journal.pmed.1001387
- Walker T. M., Ip C. L., Harrell R. H., Evans J. T., Kapatai G., Dedicoat M. J., Peto T. E. Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: A retrospective observational study. *Lancet Infect. Dis*. 2013;13(2):137–46. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70277-3
- Sarathy J. P., Dartois V., Lee E. J. The role of transport mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance and tolerance. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012;5(11):1210–35. doi: 10.3390/ph5111210
- Sandgren A., Strong M., Muthukrishnan P., Weiner B. K., Church G. M., Murray M. B. *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance mutation database. *PLOS Med*. 2009;6(2):e2.
- Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Update 2015. *Int. J. Tuberculosis Lung Dis*. 2015;19(11):1276–89. doi: 10.5588/ijtld.15.0389
- McGrath M., Gey van Pittius N. C., van Helden P. D., Warren R. M., Warner D. F. Mutation rate and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother*. 2014;69(2):292–302. doi: 10.1093/jac/dkt364
- Ford C. B., Shah R. R., Maeda M. K., Gagneux S., Murray M. B., Cohen T., Fortune S. M. *Mycobacterium tuberculosis* mutation rate estimates from different lineages predict substantial differences in the emergence of drug-resistant tuberculosis. *Nat. Genet*. 2013;45(7):784–90. doi: 10.1038/ng.2656

Поступила 06.08.2022
Принята в печать 29.10.2022

REFERENCES

- D'jachenko S. V. Problem of non-prescription antibacterial preparations distribution as the reflection of patients, pharmacists and doctors interrelation system under the conditions of the regional pharmaceutical market. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2009;(1):79–81 (in Russian).
- Hoffken G., Niederman M. S. Nosocomial pneumonia: the importance of a deescalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest*. 2002;122:2183–96.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. NSSLs Document M100-S11; 2001. 99 p.
- Lesnjak Zh. M., Salihova S. R. The problem of self-treatment with antibacterial drugs and measures to reduce antibiotic resistance. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2019;(9):382 (in Russian).
- Kibrik B. S., Zenchukova A. V., Tereshina L. M., Sosnina O. Yu., Ivanova E. V. Multiple drug resistance of mycobacterium tuberculosis isolated from new cases of respiratory tract tuberculosis. *Antibiotiki i himioterapija*. 2013;(11–12):23–5 (in Russian).
- Ignat'eva O. A. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains and optimization of diagnostic algorithms on the example of the Samara region [*Lekarstvennaya ustoychivost' shtammov Mycobacterium tuberculosis i optimizatsiya diagnosticheskikh algoritmov na primere Samarskoy oblasti*]. Samara; 2015. 29 p. (in Russian).
- Theron G., Peter J., Richardson M., Barnard M., Donegan S., Warren R. The diagnostic accuracy of the GenoType MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014;10:CD010705.
- Pharmaceutical market in Russia [*Farmatsevticheskij rynek Rossii*]. DSM Group. 2020. 29 p. Available at: <https://dsm.ru/upload/iblock/c1d/c1dc1d1c95f3b43953e03d1a821b9c20.pdf> (accessed 07.08.2021) (in Russian).
- Research: sales of antibiotics in Russia increased more than 10 times in November [*Issledovanie: prodazhi antibiotikov v Rossii v nojabre vyrosli bolee chem v 10 raz*]. TASS. 2020. Available at: https://www.advis.ru/php/print_news.php?id=573DFB3E-50CE-FF41-9657-747720A98A1E (accessed 07.08.2021) (in Russian).
- Nechaeva Yu. Overview of antibacterial drug sales for 9 months of 2020. *Remedium*. 2020;(10):18–21 (in Russian).
- 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;180:365–70.

COVID-19

12. Long R., Chong H., Hoepfner V. Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 2009;48:1354–60.
13. Nguyen Q. H., Contamin L., Nguyen T. V. A., Bañuls A. L. Insights into the processes that drive the evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Evol. Appl.* 2018;11(9):1498–511. Epub 2018 Jun 21. doi: 10.1111/eva.12654
14. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250441> (accessed 07.08.2021).
15. Ford C. B., Lin P. L., Chase M. R., Shah R. R., Iartchouk O., Galagan J., Lipsitch M. Use of whole genome sequencing to estimate the mutation rate of *Mycobacterium tuberculosis* during latent infection. *Nat. Genet.* 2011;43(5):482. doi: 10.1038/ng.811
16. Roetzer A., Diel R., Kohl T. A., Ruckert C., Nubel U., Blom J., Niemann S. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* outbreak: A longitudinal molecular epidemiological study. *PLOS Med.* 2013;10(2):e1001387. doi: 10.1371/journal.pmed.1001387
17. Walker T. M., Ip C. L., Harrell R. H., Evans J. T., Kapatai G., Dedicoat M. J., Peto T. E. Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: A retrospective observational study. *Lancet Infect. Dis.* 2013;13(2):137–46. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70277-3
18. Sarathy J. P., Dartois V., Lee E. J. The role of transport mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance and tolerance. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012;5(11):1210–35. doi: 10.3390/ph5111210
19. Sandgren A., Strong M., Muthukrishnan P., Weiner B. K., Church G. M., Murray M. B. Tuberculosis drug resistance mutation database. *PLOS Med.* 2009;6(2):e2.
20. Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Update 2015. *Int. J. Tuberculosis Lung Dis.* 2015;19(11):1276–89. doi: 10.5588/ijtld.15.0389
21. McGrath M., Gey van Pittius N. C., van Helden P. D., Warren R. M., Warner D. F. Mutation rate and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69(2):292–302. doi: 10.1093/jac/dkt364
22. Ford C. B., Shah R. R., Maeda M. K., Gagneux S., Murray M. B., Cohen T., Fortune S. M. *Mycobacterium tuberculosis* mutation rate estimates from different lineages predict substantial differences in the emergence of drug-resistant tuberculosis. *Nat. Genet.* 2013;45(7):784–90. doi: 10.1038/ng.2656