

Г.С. Баласанянц¹, В.Б. Галкин¹, В.В. Данцев²,
Е.А. Торкатюк¹, М.В. Бельтюков¹, Ю.Н. Шитов²

Проблема лекарственной устойчивости возбудителя у впервые выявленных больных туберкулезом Северо-Западного федерального округа России

¹Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Исследована лекарственная чувствительность 2721 культур микобактерий туберкулеза, выделенных у впервые выявленных больных в Северо-Западном федеральном округе России. Установлено, что более половины всех культур 1557 (57,2%) были чувствительны к основным противотуберкулезным препаратам. Монорезистентность определена среди 5,9% культур, полирезистентность – 10,8%, множественная лекарственная устойчивость – 26,1%, широкая лекарственная устойчивость – 1,3%. В структуре монорезистентности (161) доминировала устойчивость к изониазиду – 31,7% и стрептомицину – 52,2%. Полирезистентность (293) чаще фиксировалась к сочетанию изониазида и стрептомицина – 57,7%, случаи полирезистентности с включением резервных химиопрепаратов были единичны: фторхинолоны – 4,1%, протионамид – 9,9%, парааминосалициловая кислота – 3,8%. В случаях множественной лекарственной устойчивости (710) у 40% больных выявлена устойчивость к этамбутолу. Предшествующую широкую лекарственную устойчивость выделили в 349 случаях (49,2% от множественной лекарственной устойчивости), в том числе: устойчивость к инъекционным антибиотикам – 225 (31,7%), фторхинолонам – 26 (3,7%), протионамиду – 128 (18%). Широкая лекарственная устойчивость определена среди 36 культур (5,1% от множественной лекарственной устойчивости); «чистая» широкая лекарственная устойчивость – 10 (27,8%) культур, среди остальных 26 отмечена дополнительная устойчивость к протионамиду – 52,8% и этамбутолу – 69,4%.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, противотуберкулезные препараты, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость.

Введение. Проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) в последние годы стала актуальной в мире. В 2012 г. было зарегистрировано 450000 случаев впервые выявленного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. В этом же году в 92 странах мира были документированы случаи туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ, характеризующиеся наиболее тяжелым и часто смертельным течением туберкулеза [17]. МЛУ выявляется и в Российской Федерации (РФ), причем ежегодно ее доля в структуре впервые выявленных больных увеличивается. В 2007 г. показатель МЛУ составлял 9,8%, к 2013 г. он повысился почти вдвое – 17,4% [7, 8]. Наиболее остро проблема МЛУ туберкулеза обозначена в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО), в котором среди всех больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ, МЛУ в 2013 г. отмечали в 48,1% случаев (РФ – 40%).

В этой связи особенно актуально выявление лекарственно-устойчивого туберкулеза среди впервые выявленных больных, так как этот показатель позволяет судить о качестве резервуара туберкулезной инфекции в популяции и прогнозировать развитие эпидемического процесса.

Цель исследования. Изучить структуру лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом в СЗФО.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили результаты специального анкетирования микробиологических лабораторий 10 территорий СЗФО за 2012 год. Определение ЛЧ МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в лабораториях проводилось посевами патологического материала на плотные (Левенштейна-Йенсена) и жидкие (ВАСТЕСМГИТ-960) питательные среды. Показатели высчитывали от количества культур МБТ, исследованных на ЛЧ.

Согласно принятому международному определению МЛУ МБТ, считалась одновременная устойчивость к изониазиду и рифампицину, с наличием или без наличия устойчивости к любым другим противотуберкулезным препаратам. ШЛУ регистрировали при выявлении устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и к одному из инъекционных ПТП – канамицину (амикацину) или капреомицину. К предшествующей ШЛУ (преШЛУ) относили случаи МЛУ сочетанной с устойчивостью или к фторхинолонам, или к инъекционным ПТП. Этот термин официально не включен в понятийный аппарат фтизиатрии,

но широко используется как отечественными, так и зарубежными авторами [2, 4, 13, 18].

Генеральную выборочную совокупность численности полученных культур анализировали с помощью программы Statistica (версия № 10), разбивая ее на выборки по вариантам лекарственной чувствительности.

Результаты и их обсуждение. Всего ЛЧ была изучена среди 2721 культур впервые выявленных больных туберкулезом. В более половине культур МБТ были чувствительны к основным ПТП 1557 (57,2%). Такие же результаты по СЗФО были получены и в предыдущие годы, что позволяет выразить надежду на возможную некоторую стабилизацию ситуации с МЛУ МБТ. Аналогичные данные опубликованы и по другим территориям РФ [2, 7].

Монорезистентность определяли среди 5,9% культур МБТ, обследованных на лекарственную чувствительность, полирезистентность (ЛУ к 2 и более ПТП, но не к сочетанию изониазида и рифампицина) – 10,8%, МЛУ – 26,1%, ШЛУ – 1,3%. Это означает, что практически каждый четвертый впервые выявленный больной с бактериовыделением выделяет МЛУ МБТ, что серьезно усложняет лечение и прогноз заболевания [2, 6, 12, 16]. В целом, ЛУ формы МБТ диагностировали в 42,8%, в т.ч. устойчивость к 3 и более препаратам – 26,9% от всех полученных культур (рис. 1).

В Республиках Карелии и Коми ЛУ МБТ было больше половины – соответственно, 53,1 и 53,2% от всех проб на ЛЧ. Наименьшее ЛУ бациллярное ядро, известное противотуберкулезной службе, было зафиксировано в Вологодской и Новгородской областях – 37,5 и 36,3% соответственно. Однако наиболее сложная ситуация с МЛУ туберкулезом отмечена в Архангельской области и Республике Карелия, так как на этих территориях доля МЛУ МБТ составляет, соответственно, 33,3 и 37,5% от всех культур, полученных у впервые выявленных больных, прошедших пробу на ЛЧ.

По структуре ЛУ МБТ среди монорезистентных культур (161) в 31,7% случаев определялась устойчивость к изониазиду, в 52,2% – к стрептомицину, что соответствует данным других авторов [1, 9, 15]. Моноре-

зистентность к рифампицину была обнаружена только в 8 культурах, что еще раз подтверждало тот факт, что устойчивость к рифампицину, будучи маркером МЛУ, редко документируется индивидуально. Устойчивость к рифампицину можно считать «суррогатной точкой» МЛУ [18]. В то же время отмечена монорезистентность к препаратам резервного ряда: к фторхинолонам – 2 культуры, этионамиду – 5, циклосерину – 3, парааминосалициловой кислоте (ПАСК) – 1.

Полирезистентность фиксировалась в 293 случаях. При этом чаще всего выявлялось сочетание устойчивости к изониазиду и стрептомицину – 57,7%, а также изониазиду, стрептомицину и этамбутолу – 9,6%. Отмечены единичные случаи полирезистентности, включающие ЛУ к резервным ПТП: фторхинолонам – 4,1%, этионамиду – 9,9%, ПАСКу – 3,8%, циклосерину – 3 культуры.

МЛУ МБТ задокументирована среди 710 культур, что составило 61% от всех ЛУ МБТ. Чаще всего МЛУ определяли как сочетание изониазида, стрептомицина и рифампицина 178 (25,1%). МЛУ МБТ, соответствующая определению, была только в 56 культурах (7,9%). Всего больных с «чистой» МЛУ (+/- стрептомицин) было 234, что составляет 33% от всех МЛУ МБТ, то есть только треть больных с впервые выявленным туберкулезом имели МЛУ МБТ, устойчивость которых ограничена резистентностью к изониазиду и рифампицину.

У 284 (40%) пациентов с МЛУ определена дополнительная устойчивость к этамбутолу. Несмотря на то, что ВОЗ предлагает не учитывать исследования ЛУ к этамбутолу, пиразинамиду и резервным препаратам, за исключением фторхинолонов и инъекционных антибиотиков, в нашей стране и мире ведутся многочисленные исследования по оценке ЛУ ко всему спектру ПТП, а данные, получаемые по некоторым из них, становятся критическими [1, 3, 7, 10, 11, 14]. Так, по данным О.Г. Комисаровой с соавт. [5], устойчивость к этамбутолу во всех ЛУ культурах составила 53,6%, и игнорировать этот факт уже нельзя (рис. 2).

МЛУ с сочетанием устойчивости к фторхинолонам или инъекционным антибиотикам резервного ряда отдельно, а также их комбинациям с другими резервными ПТП, которую определяют как предше-

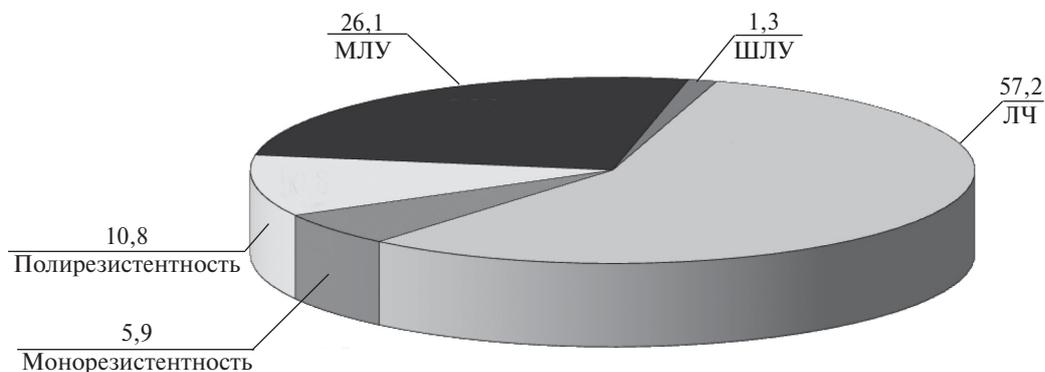


Рис. 1. Структура ЛУ МБТ у впервые выявленных больных туберкулезом СЗФО в 2012 г., %

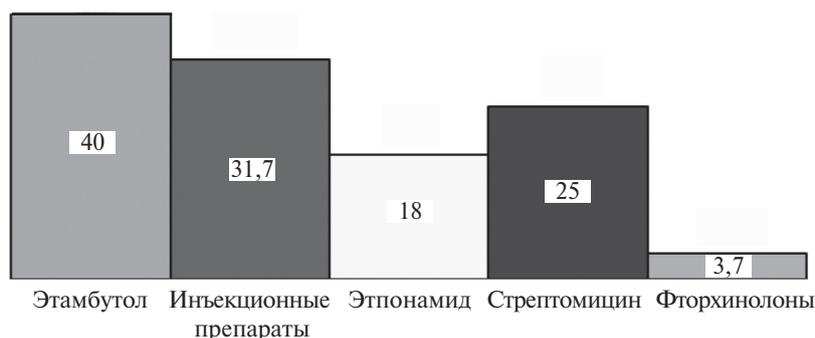


Рис. 2. Структура сочетаний МЛУ и ЛУ к другим препаратам у впервые выявленных больных туберкулезом СЗФО в 2012 г., %

ствующую ШЛУ (преШЛУ), выделена в 349 случаях, что составило 49,2% от всех МЛУ МБТ. Чаще всего определялась устойчивость к инъекционным антибиотикам резервного ряда – 225 из 710 МЛУ МБТ (31,7%), что совпало с данными других авторов [5, 7]. Фторхинолоны составили преШЛУ гораздо реже – 26 (3,7%). Из остальных резервных препаратов наиболее часто при МЛУ дополнительная ЛУ наблюдалась к протионамиду – 128 (18%), тогда как в исследованиях О.Г. Комисаровой с соавт. [5] устойчивость к протионамиду среди МЛУ культур составляла только 7,1%. Однако, по данным Н. Kim et al. [11] и А. Matteelli, А. Roggi, А.С. Carvalho [13], устойчивость к этионамиду также высока – и этот факт нельзя не учитывать, т.к. этот химиопрепарат входит в стандарт лечения МЛУ туберкулеза [6].

ШЛУ определяли у 36 впервые выявленных больных, что составило 1,3% от всех проб на ЛЧ и 5,1% от МЛУ МБТ, причем устойчивость только к резервным препаратам, включенным в определение термина «ШЛУ», была зафиксирована только среди 10 культур, в остальных культурах зафиксировано сочетание с другими резервными препаратами, не включенными в понятие ШЛУ МБТ, в т.ч. к протионамиду – 19 (52,8% от всех ШЛУ МБТ). Однако чаще всего определялась устойчивость к этамбутолу – у 25 (69,4%) больных с ШЛУ МБТ, что совпало с данными Комисаровой с соавт. [5].

Анализируя распределение МЛУ и ШЛУ туберкулеза среди различных территорий СЗФО, нельзя не отметить, что напряженная эпидемическая ситуация отмечается практически на всех территориях, независимо от выполнения организационных мероприятий по предупреждению МЛУ МБТ (контролируемое лечение, назначение лечения строго по стандартам, выполнение предписаний инфекционного контроля). В связи с этим возникает предположение, что, помимо организационных причин развития МЛУ туберкулеза и распространения его в популяции, существуют и биологические предпосылки появления и расширения спектра лекарственной устойчивости.

Выводы

Лекарственная устойчивость МБТ представляет серьезную проблему в СЗФО РФ.

Среди культур, выделенных у впервые выявленных больных, которым выполняли пробы на ЛЧ МБТ, каждый четвертый имеет МЛУ МБТ.

Установлено, что почти половина культур МЛУ МБТ имеют устойчивость к резервным противотуберкулезным препаратам с доминированием резистентности к инъекционным антибиотикам, протионамиду и к этамбутолу.

В структуре ШЛУ зафиксировано распространение ЛУ за пределы спектра ПТП, включенных Всемирной организацией здравоохранения в определение термина «ШЛУ».

Литература

- Аксенова, К.И. Причины и течение туберкулеза легких у сотрудников следственных изоляторов / К.И. Аксенова, И.А. Шишаева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 9. – С. 19–22.
- Васильева, И.А. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом от спектра лекарственной устойчивости МБТ / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 28–32.
- ВОЗ, Европейское региональное бюро. Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ, 2011–2015 гг. // Баку. – 2011. – 236 с.
- Кильдюшева, Е.И. Особенности течения туберкулеза у больных с широкой лекарственной устойчивостью / Е.И. Кильдюшева, М.А. Кравченко // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 188–189.
- Комиссарова, О.Г. Спектр лекарственной устойчивости М. Tuberculosis у больных туберкулезом при полирезистентности, множественной и обширной лекарственной устойчивости / О.Г. Комиссарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 202–203.
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21 марта 2003 года. – Москва. – 2003. – 262 с.
- Пунга, В.В. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью / В.В. Пунга [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 6–15.
- Самойлова, А.Г. Лекарственная устойчивость микобактерий-актуальная проблема фтизиатрии (обзор литературы) / А.Г. Самойлова, А.О. Марьяндышев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 7. – С. 3–8.
- Becerril-Montes, P. A population-based study of first and second-line drug-resistant tuberculosis in a high-burden area of the Mexico: United States border / P. Becerril-Montes [et

- al.] // Mem. inst. Oswaldo Cruz. – 2013. – Vol. 108, № 2. – P. 160–166.
10. Ershova, J.V. Mortality among tuberculosis patients with acquired resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: United States, 1993–2008 / J.V. Ershova [et al.] // Clin. infect. dis. – 2014. – № 20. – P. 372.
 11. Kim, H. Evaluation of MGIT 960 System for the Second-Line Drugs Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis / H. Kim [et al.] // Tuberc. res. treat. – 2013. – № 108. – P. 401.
 12. Marks, S.M. TB Epidemiologic Studies Consortium. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: United States, 2005–2007 / S.M. Marks [et al.] // Emerg. infect. dis. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 812–821.
 13. Matteelli, A. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management / A. Matteelli, A. Roggi, A.C. Carvalho // Clin. epidemiol. – 2014. – Vol. 1, № 6. – P. 111–118.
 14. Napiórkowska, A. Characterisation of pyrazinamide-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Poland and Germany / A. Napiórkowska [et al.] // Int. j. tuberc. lung dis. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 454–460.
 15. Seyoum, B. Prevalence and drug resistance patterns of mycobacterium tuberculosis among new smear positive pulmonary tuberculosis patients in eastern ethiopia / B. Seyoum [et al.] // Tuberc. res. treat. – 2014. – № 753. – P. 492.
 16. Sknahina, A. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of survey in Minsk / A. Sknahina [et al.] // Eur. respir. j. – 2012. – № 39. – P. 1425–1431.
 17. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015 // WHO Progress Report, 2011. – 119 p.
 18. World health organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis // Geneva, 2011. – 33 p.

G.S. Balasanyants, V.B. Galkin, V.V. Dantsev, E.A. Torkatyuk, M.V. Beltyukov, Yu.N. Shitov

Problem of resistance to antituberculous drugs among new cases of tuberculosis in North-West of Russia

Abstract. Drug sensitivity test was done in 2721 cultures from first detected tuberculosis patients in Northwest of Russia. More than half of cultures were sensitive to the basic antitubercular drugs 1557 (57,2%). Mono-resistance was determined in 5,9%, poly-resistance – 10,8%, multidrug resistance – 26,1%, extremely drug resistance – 1,3%. In mono-resistant cultures (161) more often were defined resistance to isoniazid – 31,7% and to streptomycin – 52,2%. Poly-resistance was fixed in 293 cases, more over in combination of isoniazid and streptomycin – 57,7% and isoniazid, streptomycin and ethambutol – 9,6%. Multi-drug resistance was defined (710) in 40% of cases resistance to ethambutol. Preceding extremely drug resistance allocated in 349 cases (49,2% from multidrug resistance) including: injectable antibiotics – in 225 (31,7%), quinolones – 26 (3,7%) and prothionamide – 128 (18%). Extremely drug resistance was determined at 36 (5,1% from multidrug resistance) cases: «pure» extremely drug resistance – in 10 (27,8%) cultures, combination with prothionamide – 19 (52,%) and with ethambutol 25 (69,4%) has been found.

Key words: tuberculosis, mycobacteria tuberculosis, antituberculous drugs, multidrug resistance, extremely drug resistance.

Контактный телефон: 8-911-835-76-96; e-mail: vladimirdancev@yandex.ru