

Петрова Л.В.<sup>1</sup>, Севастьянова Э.В.<sup>2</sup>, Эргешов А.<sup>2</sup>УДК 616.24-002.5  
DOI 10.25694/URMJ.2018.05.57

## Анализ показателей лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза в Республике Марий Эл за 2007-2017 гг.

1 – ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулёзный диспансер», г. Йошкар-Ола, РФ; 2 – ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», Москва

Petrova L.V., Sevastyanova E.V., Ergeshov A.

### Analysis of drug resistance indicators of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Mari El for 2007-2017

#### Резюме

Проведен комплексный анализ показателей лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам для различных категорий больных туберкулёзом в Республике Марий Эл за период с 2007 по 2017 гг. Установлено, что даже среди впервые выявленных больных туберкулёзом имеет место значительное распространение лекарственно-устойчивых штаммов. Отмечено неуклонное нарастание уровня первичной и приобретённой лекарственной устойчивости, особенно множественной и широкой. Выявлено наличие в Республике Марий Эл бациллярного ядра хронических форм туберкулёза с широким спектром резистентности, что создаёт предпосылки для роста первичной лекарственной устойчивости. Для улучшения эпидемиологической ситуации в регионе необходима оптимизация алгоритма микробиологической диагностики туберкулёза с включением в него методов, обеспечивающих быстрое тестирование лекарственной устойчивости к максимально возможному спектру противотуберкулёзных препаратов. Это позволит своевременно назначать адекватное лечение и предотвращать дальнейшее развитие резистентности и распространение лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулёза.

**Ключевые слова:** туберкулёз; лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза; мониторинг лекарственной устойчивости; множественная и широкая лекарственная устойчивость

#### Summary

The complex analysis of drug resistance indicators of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs for different categories of tuberculosis patients in the Republic of Mari El for the period from 2007 to 2017 was carried out. There is a significant spread of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* even among the new cases of tuberculosis. There is a steady increase in the level of primary and acquired drug resistance, especially multi and extensively drug resistance.

The presence in the Republic of Mari El of the bacillary nucleus of chronic forms of tuberculosis with a wide range of resistance was revealed, which creates prerequisites for the growth of primary drug resistance. To improve the epidemiological situation in the region, it is necessary to optimize the algorithm of microbiological diagnosis of tuberculosis with the inclusion of methods that ensure the rapid testing of drug resistance to the maximum possible range of anti-tuberculosis drugs. This will make it possible to prescribe adequate treatment in a timely manner and prevent the further development of resistance and the spread of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*.

**Keywords:** tuberculosis; drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*; drug resistance monitoring; multi and extensively drug resistance

#### Введение

Возрастание числа случаев лекарственно-устойчивого туберкулёза, в том числе – с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ), является одной из наиболее значимых причин распро-

странения туберкулёза в РФ. В этой связи мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза (ЛУ МБТ) к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) является важной частью контроля над распространением туберкулёза, поскольку он позволяет выявить масштабы

Таблица 1. Динамика показателей лекарственной устойчивости микобактерий ту-беркулёза у впервые выявленных больных туберкулёзом в Республике Марий Эл

Год	1997	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Число больных	252	357	272	361	326	334	307	272	254	217	220	230
Показатели лекарственной устойчивости, %												
ЛУ	19,8	26,4	34,2	35,1	38,8	39,5	35,6	37,9	28,7	38,7	34,5	38,3
МЛУ	3,6	11,2	17,6	17,2	20,6	20,2	17,9	18,8	19,3	23,0	22,3	20,9
ШЛУ	-	0,6	1,8	1,9	1,8	3,4	1,6	1,5	3,1	2,8	2,3	3,5

ЛУ МБТ и прояснить формирующиеся тенденции, оценить эффективность используемых схем химиотерапии и достигаемые результаты лечения, совершенствовать качество лабораторной диагностики туберкулёза и принимать необходимые управленческие решения в области борьбы с туберкулёзом.

Проведение анализа уровня и распространенности ЛУ МБТ к ПТП на уровне каждого отдельного региона РФ является весьма актуальной задачей, поскольку позволяет в каждом конкретном регионе провести оценку текущей эпидемиологической ситуации и прогнозирование тенденций её дальнейшего развития для принятия своевременных решений относительно политики борьбы с туберкулёзом, включая обеспечение эффективными ПТП, а также повышение надежности и своевременности получаемых лабораторных результатов за счёт введения в диагностические алгоритмы современных методов ускоренного, в том числе – молекулярно-генетического тестирования.

**Цель исследования.** Оценить динамику показателей ЛУ МБТ за 2007-2017 гг. для различных категорий больных туберкулёзом в Республике Марий Эл (РМЭ).

## Материалы и методы

Лекарственную чувствительность (ЛЧ) культур, выделенных от впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулёзом, определяли традиционным методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена, а затем, определив спектр ЛУ МБТ для каждого выделенного клинического изолята, рассчитывали частоту встречаемости ЛУ МБТ к отдельным препаратам и сочетаниям различных препаратов.

ЛЧ МБТ определяли к ПТП 1-го ряда: изониазид (H), рифампицин (R), стрептомицин (S), этамбутол (E) и ПТП 2-го ряда: офлоксацин (Ofx), этионамид (EtO), канамицин (Km), капреомицин (Cm), циклосерин (Cs), ПАСК (PAS).

## Результаты и обсуждение

Проведена комплексная обработка, систематизация и анализ данных по ЛУ МБТ, полученных в РМЭ для различных категорий больных туберкулёзом. В качестве исходной контрольной точки при проведении сравнительного исследования показателей ЛУ МБТ были ис-

пользованы данные за 1997 г., поскольку именно с этого времени в РМЭ начали проводить полноценный мониторинг ЛУ МБТ для ПТП 1-го ряда. Однако в качестве периода для последующего детального наблюдения и анализа был выбран отрезок времени, начиная с 2007 г. и по настоящее время, в связи с тем, что с 2007 г. в лаборатории Республиканского противотуберкулезного диспансера РМЭ стали определять ЛЧ МБТ не только к ПТП 1-го ряда, но и ко всем доступным ПТП 2-го ряда, что выполняется вплоть до настоящего времени и, соответственно, даёт возможность проводить сопоставимые сравнения получаемых результатов.

В таблице 1 представлены показатели ЛУ МБТ (включая МЛУ/ШЛУ), определенные у впервые выявленных больных туберкулёзом. Из представленных данных следует, что показатели первичной ЛУ МБТ у впервые выявленных больных туберкулёзом в РМЭ являются достаточно высокими и, несмотря на некоторые колебания, имеют устойчивую тенденцию к нарастанию (38,3% в 2017 г. по сравнению с 26,4% в 2007 г. и 19,8 в 1997 г.).

Анализ частоты встречаемости различных профилей резистентности показал, что в изучаемый временной промежуток произошло некоторое снижение количества монорезистентных и полирезистентных штаммов, однако существенно выросло число МЛУ штаммов: с 3,6 % в 1997 г. до 11,2% в 2007 г. и до 20,9% в 2017 г. (разница достоверна,  $p < 0,05$ ), а также ШЛУ штаммов: с 0,6% в 2007 г. до 3,5% в 2017 г. (разница достоверна,  $p < 0,05$ ), что является тревожным и неблагоприятным фактором.

Сравнивая полученные в РМЭ данные, с показателями, регистрируемыми в РФ и в мире, отметим, что в 2017 г. в РФ в целом доля впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания с МЛУ возбудителя составила 27,4%, а распространенность МЛУ среди новых случаев туберкулёза в Европейском регионе ВОЗ достигала 16% [1-3]. Таким образом, ситуация с распространением в РМЭ туберкулёза с первичной МЛУ возбудителя сопоставима с ситуацией в РФ и Европейском регионе ВОЗ.

При анализе спектров резистентности МЛУ-штаммов было установлено, что в последнее десятилетие в РМЭ у впервые выявленных больных туберкулёзом с МЛУ возбудителя наиболее часто встречались штаммы, устойчивые к HRS и HRSE, а среди штаммов с МЛУ и одновременным наличием устойчивости к ПТП 2-го

Таблица 2. Динамика показателей лекарственной устойчивости микобактерий ту-беркулёза у больных с рецидивами туберкулёза в Республике Марий Эл

Год	1997	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Число больных	55	55	49	67	58	52	46	38	21	29	23	28
Показатели лекарственной устойчивости, %												
ЛУ	49,1	65,5	63,3	66,2	64,9	55,8	58,7	60,5	71,4	65,5	69,6	64,3
МЛУ	7,3	47,3	42,9	46,3	48,3	29,3	47,8	42,1	66,7	55,2	60,9	50,0
ШЛУ	-	0	10,2	3,0	10,3	1,7	4,3	10,5	9,5	10,3	6,9	14,3

Таблица 3. Динамика показателей лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза у других контингентов ранее леченных больных туберкулёзом в Республике Марий Эл

Год	1997	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Число больных	-	296	270	281	218	249	242	231	183	140	113	108
Показатели лекарственной устойчивости, %												
ЛУ	-	68,0	75,1	71,3	73,7	71,4	71,5	74,5	73,2	79,3	78,8	84,3
МЛУ	-	57,1	61,5	52,3	66,1	70,6	60,7	60,6	68,3	72,9	67,3	75,0
ШЛУ	-	14,5	13,1	19,6	19,3	30,3	26,0	29,9	29,0	37,1	31,9	45,4

ряда преобладали следующие профили резистентности: HRSEЕто и HRSEKm.

Далее был проведен анализ показателей ЛУ МБТ у ранее леченных больных туберкулёзом (таблицы 2, 3).

Установлено, что по сравнению с впервые выявленными, среди больных с рецидивами туберкулёза и, особенно, с хроническим течением заболевания, наблюдалась значительно более тяжелая картина по показателям ЛУ МБТ, которые регистрировались на очень высоком уровне и также имели тенденцию к нарастанию.

Отметим, что в 2017 г. в РМЭ показатель МЛУ среди больных с рецидивами заболевания составил 50%, а среди хронических больных туберкулёзом достиг 75%, в то время как в РФ доля больных туберкулёзом органов дыхания с МЛУ возбудителя среди контингентов регистрировалась на уровне 54%, а в Европейском регионе ВОЗ распространенность МЛУ среди ранее леченных больных туберкулёзом составила 48% [1-3].

Отметим, что большинство МЛУ штаммов, выделенных в РМЭ от ранее леченных больных (также, как и среди впервые выявленных больных), имели резистентность к HRSE. Вместе с тем, для больных с хроническим течением заболевания было характерно наличие штаммов с более широким спектром резистентности по сравнению с впервые выявленными больными туберкулёзом.

Особо подчеркнем, что за годы проведенного в РМЭ наблюдения показатель ШЛУ у больных с рецидивами туберкулёза вырос с 0 до 14,3% (разница достоверна,  $p <$

0,05), а у больных с хроническим течением заболевания – с 14,5% до 45,4% (разница достоверна,  $p <$  0,05).

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные указывают на наличие в регионе бациллярного ядра хронических форм туберкулёза с широким спектром резистентности, что создаёт предпосылки для роста первичной ЛУ. В перспективе это может негативно отразиться на эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в РМЭ.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что одной из первоочередных мер, направленных на предотвращение дальнейшего распространения лекарственно-устойчивого туберкулёза, является, по видимому, необходимость оптимизации в РМЭ алгоритма микробиологической диагностики туберкулёза. Требуется более широкое использование ускоренных методов определения ЛЧ МБТ, позволяющих на основании их результатов в кратчайшие сроки назначать больным индивидуальные режимы лечения.

Очевидно, что одной из причин нарастания ЛУ МБТ является неэффективный выбор режимов лечения. Для скорейшего назначения адекватной химиотерапии, основанной на результатах молекулярных тестов, в диагностический алгоритм должны быть включены быстрые молекулярно-генетические методы, обеспечивающие тестирование ЛУ непосредственно из диагностического материала к максимально возможному спектру ПТП.

Дальнейшую коррекцию схемы лечения (при необ-

ходимости) следует проводить по результатам тестирования ЛЧ на жидких средах в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960. При этом, учитывая высокие показатели МЛУ/ШЛУ в РМЭ, ускоренное тестирование ЛЧ указанным методом (являющимся в настоящее время золотым стандартом для исследований ЛЧ) рекомендуется проводить сразу ко всему спектру ПТП 1-го и 2-го ряда одновременно для сокращения сроков ожидания результатов и исключения задержки в назначении соответствующего режима лечения. Указанная тактика тестирования ЛЧ позволит значительно повысить эффективность лечения МЛУ/ШЛУ туберкулёза за счет сокращения сроков тестирования резистентности и своевременного начала адекватной химиотерапии.

### Заключение

Анализ динамики показателей ЛУ МБТ за период с 2007 по 2017 гг. выявил, что ситуация с распространением в РМЭ лекарственно-устойчивого туберкулёза является весьма напряженной.

В результате проведенного мониторинга ЛУ МБТ установлено, что даже среди впервые выявленных больных туберкулёзом имеет место значительное распространение лекарственно-устойчивых штаммов. Кроме того, наблюдается неуклонное нарастание уровня как первичной, так и приобретенной ЛУ, особенно множественной и широкой.

Указанные факты свидетельствуют о недостаточно эффективных подходах к лечению и о наличии недостатков в проведении противотуберкулезных мероприятий. Очевидно, что оптимизация диагностического процесса

и быстрое назначение индивидуальной схемы лечения, согласно результатам ускоренных тестов ЛЧ к ПТП 1-го и 2-го ряда, позволит предотвратить дальнейшее развитие резистентности и распространение штаммов МБТ с МЛУ/ШЛУ.■

### Список сокращений

- ЛУ – лекарственная устойчивость
- ЛЧ – лекарственная чувствительность
- МБТ – микобактерии туберкулёза
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
- ПТП – противотуберкулёзный препарат
- РМЭ – Республика Марий Эл
- ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

*Петрова Людмила Витальевна (Petrova Lyudmila Vitalievna) – заведующая бактериологической лабораторией ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Йошкар-Ола. Севастьянова Элина Викторовна (Sevastyanova Elina Viktorovna) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», г. Москва, Эргешов Атаджан (Ergeshov Atajan) – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», г. Москва, Автор, ответственный за переписку - Петрова Людмила Витальевна, 424037, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Больничная, д. 22. Тел.: 8 (8362) 45 88 64, E-mail: lyps@bk.ru*

### Литература:

1. Нечаева О.Б. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулёза. URL: <http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf>.
2. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe; 2017.