

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЯ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПРЕПАРАТАМ ПЕРВОГО РЯДА СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В Г. АСТАНЕ

Ж. К. РАКИШЕВА¹, Г. С. БАЛАСАНИЯНЦ², А. С. АКИШЕВА¹, А. Б. ЦЕПКЕ¹, Н. С. СОЛОВЬЕВА³

¹ТКП «Противотуберкулезный диспансер», г. Астана, Республика Казахстан

²ВМА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: изучение распространения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к препаратам первого ряда среди больных туберкулезом в г. Астане (Республика Казахстан).

Материалы и методы. Проведен анализ данных о лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам первого ряда по классификации Всемирной организации здравоохранения, полученных при исследовании мокроты 449 пациентов с бактериовыделением, поступивших на стационарное лечение в противотуберкулезный диспансер г. Астаны в 2017 г. Лекарственную чувствительность МБТ идентифицировали фенотипическим (Bactec) и генотипическим (Hain-test) методами.

Результаты. Исследование показало, что как среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом, так и среди пациентов с рецидивом доминировала резистентность к изониазиду (H), составившая 87,4% (76 из 87) и 91,1% (41 из 45) случаев соответственно. Резистентность к H регистрировали чаще, чем к стрептомицину. H-устойчивые штаммы МБТ обнаружены достоверно чаще, чем рифампицин-устойчивые: 76/226 (33,6%) против 18/226 (8,0%) среди всех впервые выявленных пациентов ($p < 0,01$) и 41/133 (26,1%) против 5/133 (3,2%) среди всех рецидивов ($p < 0,01$).

Среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя частота выявления рифампицин-устойчивых штаммов МБТ была сопоставима с частотой этambutol-устойчивых. Идентифицирована низкая частота выявления устойчивости к пиразинамиду.

Проведенный анализ подтвердил, что при назначении лечения больным туберкулезом необходимо детальное изучение спектра резистентности к противотуберкулезным препаратам первого ряда.

Ключевые слова: туберкулез, мультирезистентность, полирезистентность, противотуберкулезные препараты первого ряда

Для цитирования: Ракишева Ж. К., Баласаниянц Г. С., Акишева А. С., Цепке А. Б., Соловьева Н. С. Распространение возбудителя с устойчивостью к препаратам первого ряда среди больных туберкулезом в г. Астане // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 50-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-50-54

PREVALENCE OF DRUG RESISTANCE TO FIRST LINE DRUGS AMONG TUBERCULOSIS PATIENTS IN ASTANA

ZH. K. RAKISHEVA¹, G. S. BALASANYANTS², A. S. AKISHEVA¹, A. B. TSEPKKE¹, N. S. SOLOVIEVA³

¹TB Dispensary, Astana, Kazakhstan

²S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

The objective of the study: to study the prevalence of resistance to first line drugs among tuberculosis patients in Astana (Kazakhstan Republic).

Subjects and methods. Data on resistance to first line drugs according to the WHO classification were analyzed, they included sputum test results of 449 patients with bacillary excretion who received in-patient treatment in TB Dispensary in Astana in 2017. Bactec and Hain test were used for drug susceptibility testing.

Results. The study showed that among new tuberculosis patients and relapses, resistance to isoniazid (H) dominated and made 87.4% (76 out of 87) and 91.1% (41 out of 45) of cases respectively. Resistance to H was registered more often versus resistance to streptomycin. H-resistant strains were detected confidently more often than rifampicin resistance: 76/226 (33.6%) versus 18/226 (8.0%) among all new cases ($p < 0.01$) and 41/133 (26.1%) versus 5/133 (3.2%) of all relapses ($p < 0.01$).

Among new cases with drug resistant tuberculosis, the frequency of rifampicin resistant strains was compatible with the frequency of resistance to ethambutol. It was found out that the frequency of resistance to pyrazinamide was low.

The performed analysis confirmed that when prescribing treatment to tuberculosis patients it was necessary to investigate the resistance to first line drugs with much detail.

Key words: tuberculosis, multiple resistance, polyresistance, first line anti-tuberculosis drugs

For citations: Rakisheva Zh.K., Balasanyants G.S., Akisheva A.S., Tsepke A.B., Solovieva N.S. Prevalence of drug resistance to first line drugs among tuberculosis patients in Astana. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 8, P. 50-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-50-54

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила стратегию элиминации туберкулеза к 2035 г. [9]. На пути к достижению этой цели сто-

ят две серьезные преграды, наиболее опасная из которых – развитие и распространение феномена лекарственной устойчивости микобактерий тубер-

кулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам [10, 12].

Лекарственная устойчивость при ограниченности ассортимента противотуберкулезных препаратов создает значительные проблемы в реализации принципа комплексности лечения и формирования адекватного персонифицированного режима химиотерапии [7, 10, 12].

Основной акцент в проблеме лекарственной устойчивости МБТ ставится на множественной лекарственной устойчивости (мультирезистентности) МБТ (устойчивость к изониазиду и рифампицину одновременно), который в последнее время постепенно сместился в сторону определения рифампицин-резистентных штаммов [11]. Как показывают многочисленные исследования, проведенные в разных странах, устойчивость МБТ к рифампицину практически всегда сопровождается устойчивостью к изониазиду, т. е. выявление рифампицин-устойчивых МБТ синонимично мультирезистентности [6, 11].

Однако «увлечение» мультирезистентным (в новой формулировке – рифампицин-устойчивым туберкулезом), отчасти обусловленное широким распространением картриджной молекулярно-генетической технологии идентификации ДНК МБТ и определения резистентности к рифампицину, заслонило не менее серьезную проблему, а именно: резистентность МБТ к другим противотуберкулезным препаратам первого ряда (the first-line medicine group – по определению ВОЗ [11]), в первую очередь – к изониазиду как самому сильному противотуберкулезному препарату, эталону бактерицидности в отношении МБТ.

Следует также отметить, что изониазид предлагается ВОЗ как единственное и самое эффективное средство превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции, поэтому определение частоты распространения лекарственной устойчивости МБТ к препарату является ключевым элементом профилактики туберкулеза [4, 8]. При этом сведения об устойчивости МБТ к изониазиду на той или иной территории ограничиваются изучением мультирезистентности, устойчивость к изониазиду вне мультирезистентности игнорируется. Работы, посвященные изучению устойчивости МБТ к другим препаратам первого ряда, есть [1, 2, 5, 13], но их явно недостаточно.

Цель исследования: изучение распространения лекарственной устойчивости МБТ к препаратам первого ряда среди больных туберкулезом в г. Астане.

Материалы и методы

Проведен анализ данных о лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам первого ряда (классификации ВОЗ) – изониазиду (H), рифампицину (R) пиразинамиду (Z), этамбутолу (E) и стрептомицину (S), полученных при исследовании мокроты пациентов с бактерио-

выделением, поступивших на стационарное лечение в противотуберкулезный диспансер г. Астаны в 2017 г. Лекарственную чувствительность МБТ к указанным противотуберкулезным препаратам определяли посевом на жидкие питательные среды (Bactec) [3] и/или с помощью молекулярно-генетической технологии Hain-test.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием программы Microsoft Office Excel. Применяли методы описательной статистики с определением достоверности получаемых результатов.

Результаты исследования

В 2017 г. на лечение в городской противотуберкулезный диспансер г. Астаны поступило 1 090 больных туберкулезом. У 449 (41,2%) больных определяли МБТ в мокроте различными методами, и в 389/449 (86,6%) случаях культуральная диагностика дала положительные результаты: это были в основном больные с впервые выявленным туберкулезом (226/389; 58,1%) и рецидивами (157/389; 40,4%), возобновили лечение после прерывания 6/389 (1,5%) пациентов.

Лекарственную чувствительность МБТ удалось идентифицировать у 365/389 (93,8%) пациентов: у 228/365 (62,5%) выделены лекарственно-чувствительные МБТ, у 137/365 (37,5%) – зарегистрированы различные варианты лекарственной устойчивости возбудителя.

Среди 226 впервые выявленных пациентов лекарственно-чувствительные МБТ определили у 139 (61,5%), лекарственно-устойчивые – у 87 (38,5%). У впервые выявленных больных, выделявших лекарственно-устойчивые МБТ, в 19/87 (21,8%) случаях идентифицировали монорезистентность к S (11 пациентов) и к H (8 пациентов), у 18/87 (20,7%) пациентов выделили мультирезистентные (MDR) штаммы МБТ. Мультирезистентность МБТ была разной: у 3 больных – только H + R, у 7 – H + R + S, еще у 7 – H + R + S + E и у 1 – H + R + S + E + Z.

У 50/87 (57,5%) впервые выявленных больных с лекарственной устойчивостью возбудителя определили полирезистентные штаммы МБТ, всегда имевшие устойчивость и к изониазиду: у 41/50 (82,0%) – к H + S, у 5/50 (10,0%) – к H + S + E, у 4/50 (8,0%) – другие комбинации H + (4 или 5 препаратов первого ряда).

Среди 133 пациентов с рецидивом туберкулеза 88 (66,2%) выделяли лекарственно-чувствительные штаммы возбудителя, а 45 (33,8%) – лекарственно-устойчивые. В 17/45 (37,8%) случаях идентифицировали монорезистентные штаммы МБТ: в 13/17 (76,4%) случаях – к изониазиду, в 2/17 (11,8%) – к стрептомицину, в 2/17 (11,8%) – к этамбутолу.

Рецидив туберкулеза с мультирезистентными МБТ зафиксирован у 5/45 (11,1%) больных,

при этом наличие устойчивости H + R + S отмечено в 3 случаях, H + R + S + E – в 1 случае и к H + R + S + E + Z – в 1 случае.

Среди рецидивов, так же как и у впервые выявленных пациентов, полирезистентные штаммы доминировали (23/45; 51,1%), из них H + S (15/23; 65,2%) и H + S + E (8/23; 34,8%).

Что касается распространения лекарственной устойчивости к другим препаратам первого ряда, то монорезистентные к этамбутолу МБТ определены только у 2/45 (4,4%) пациентов с рецидивом туберкулеза, выделявших лекарственно-устойчивые МБТ. Устойчивость к этамбутолу при мультирезистентном туберкулезе была зафиксирована у 8/87 (9,2%) впервые выявленных больных и у 2/45 (4,4%) пациентов с рецидивами. Полирезистентных случаев туберкулеза, как было указано выше, без изониазид-устойчивых МБТ не было, среди них устойчивость к этамбутолу обнаруживали у 6/87 (6,9%) впервые выявленных пациентов и у 8/45 (17,8%) пациентов с рецидивом.

Только у 2 (0,6%) пациентов из 336 обнаружена устойчивость к пипразинамиду (1 пациент – впервые выявленный и 1 с рецидивом).

Изучение устойчивых штаммов к разным препаратам первого ряда показало, что как среди впервые выявленных пациентов, так и пациентов с рецидивом доминировала резистентность к изониазиду, составившая 87,4% (76 из 87) и 91,1% (41 из 45) случаев соответственно (табл.). Резистентность к изониазиду регистрировали чаще, чем к стрептомицину, хотя мнение о тотальной устойчивости МБТ к стрептомицину стала фтизиатрической догмой.

H-устойчивые штаммы МБТ обнаружены достоверно чаще, чем R-устойчивые: 76/226 (33,6%) против 18/226 (8,0%) среди впервые выявленных пациентов ($p < 0,01$) и 41/133 (26,1%) против 5/133 (3,2%) – среди рецидивов ($p < 0,01$).

Среди всех случаев туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя частота выявления R-устойчивых штаммов МБТ сопоставима с таковой по E-устойчивым (впервые выявленные пациенты), а у пациентов с рецидивом туберкулеза E-устойчивые МБТ выявляли даже в 2 раза чаще, чем R-устойчивые ($p > 0,05$) (табл.).

Заключение

Исследование показало, что из всех бактерио-выделителей, которым выполнены тесты определения лекарственной чувствительности возбудителя, независимо от давности заболевания, только в трети случаев были лекарственно-устойчивые МБТ. Обращало внимание, что частота выявления лекарственной устойчивости МБТ среди рецидивов была несколько меньше, чем у впервые выявленных больных.

Среди пациентов, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы МБТ, R-устойчивые штаммы обнаружены в 20,7% у впервые выявленных больных и в 11,1% – у больных с рецидивом. Это полностью совпадает с частотой множественной лекарственной устойчивости, так как штаммов с устойчивостью к рифампицину без устойчивости к изониазиду не выявлено.

У впервые выявленных пациентов и пациентов с рецидивом доминировали H-устойчивые МБТ, причем полирезистентные случаи обнаруживали чаще, чем мультирезистентные. Эти данные нельзя игнорировать при подборе лекарственной терапии; даже доказанное отсутствие устойчивости к рифампицину не должно означать назначения изониазида без предварительной идентификации лекарственной чувствительности к нему.

Исследование показало, что в г. Астане частота встречаемости штаммов МБТ с устойчивостью к этамбутолу сопоставима с рифампицин-резистент-

Таблица. Результаты определения лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам первого ряда

Table. Results of testing of susceptibility to first line anti-tuberculosis drugs

Результаты определения лекарственной чувствительности	Впервые выявленные пациенты		Пациенты, получавшие лечение ранее более 1 мес.			
			рецидив		лечение после перерыва	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего	226	100	133	100	6	100
Лекарственно-чувствительные МБТ	139	61,5	88	66,2	1	16,7
Лекарственно-устойчивые МБТ в том числе:	87	38,5	45	33,8	5	83,3
резистентность к H (при любом сочетании)	76	87,4	41	91,1	5	100
резистентность к R (при любом сочетании)	18	20,7	5	11,1	-	-
резистентность к E (при любом сочетании)	15	17,2	12	26,7	-	-
резистентность к S (при любом сочетании)	73	83,9	22	48,98	2	40

ностью, поэтому при каждом назначении этамбутола чувствительность к нему следует строго идентифицировать.

Хорошей новостью остается крайне низкая частота выявления устойчивости МБТ к пипразинамиду, что пока позволяет включать этот препарат в схему лечения туберкулеза при любых вариантах лекарственной резистентности.

И, несомненно, любопытным фактом, требующим дальнейшего внимательного наблюдения, яв-

ляются полученные сведения о распространенности лекарственной чувствительности МБТ к стрептомицину, которая, по данным нашего исследования, была реже, чем резистентность к изониазиду.

Проведенный анализ распространения лекарственной устойчивости МБТ в г. Астане указывает, что персонифицированное лечение больных туберкулезом невозможно без детального изучения спектра резистентности к противотуберкулезным препаратам первого ряда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Mutairi N. M., Ahmad S., Mokaddas E. Molecular screening versus phenotypic susceptibility testing of multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis Isolates for streptomycin and ethambutol // *Microb. Drug. Resist.* – 2018. – Jan. 16. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0294>
2. Asaad A. M., Alqahtani J. M. Primary anti-tuberculous drugs resistance of pulmonary tuberculosis in southwestern Saudi Arabia // *J. Infect. Public Health.* – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 281-285.
3. Cambau E., Viveiros M., Machado D., Raskine L., Ritter C., Tortoli E., Matthys V., Hoffner S., Richter E., Del Molino M. P., Cirillo D. M. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicentre study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – Vol. 70, № 3. – P. 686-696.
4. Kim H. W., Kim J. S. Treatment of latent tuberculosis infection and its clinical efficacy // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* – 2018. – Vol. 81, № 1. – P. 6-12.
5. Kuo C. Y., Wang W. H., Huang C. H., Chen Y. H., Lu P. L. Resistance to first- and second-line antituberculosis drugs in Southern Taiwan: Implications for empirical treatment // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2017. – Vol. 17. – P. S1684-S1182.
6. Meyssonnier V., van Bu Th., Veziris N. et al. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis // *DVC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 18.
7. Migliori G. B., Zellweger J. P., Abubakar I. et al. European Union standards for tuberculosis care // *Eur Respir J.* – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 807-819.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Tuberculosis (NICE guideline 33) // London: NICE, 2016
9. The end TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 // Geneva, World Health Organization, 2014.
10. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 5th ed. // Geneva: WHO, 2015.
11. World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis // Geneva: WHO, 2016.
12. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update // Geneva: WHO, 2011.
13. Zignol M., Dean A. S., Alikhanova N. et al. Population-based resistance of mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 10. – P. 1185-1192.

REFERENCES

1. Al-Mutairi N.M., Ahmad S., Mokaddas E. Molecular screening versus phenotypic susceptibility testing of multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis Isolates for streptomycin and ethambutol. *Microb. Drug. Resist.*, 2018, Jan. 16. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0294>
2. Asaad A.M., Alqahtani J.M. Primary anti-tuberculous drugs resistance of pulmonary tuberculosis in southwestern Saudi Arabia. *J. Infect. Public Health*, 2012, vol. 5, no. 4, pp. 281-285.
3. Cambau E., Viveiros M., Machado D., Raskine L., Ritter C., Tortoli E., Matthys V., Hoffner S., Richter E., Del Molino M.P., Cirillo D.M. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2015, vol. 70, no. 3, pp. 686-696.
4. Kim H.W., Kim J.S. Treatment of latent tuberculosis infection and its clinical efficacy. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 2018, vol. 81, no. 1, pp. 6-12.
5. Kuo C.Y., Wang W.H., Huang C.H., Chen Y.H., Lu P.L. Resistance to first- and second-line antituberculosis drugs in Southern Taiwan: Implications for empirical treatment. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2017, vol. 17, pp. S1684-S1182.
6. Meyssonnier V., van Bu Th., Veziris N. et al. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis. *DVC Infect. Dis.*, 2014, vol. 14, pp. 18.
7. Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I. et al. European Union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J.*, 2012, vol. 39, no. 4, pp. 807-819.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Tuberculosis (NICE guideline 33). London, NICE, 2016
9. The end TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, World Health Organization, 2014.
10. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 5th ed.. Geneva, WHO, 2015.
11. World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, WHO, 2016.
12. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Geneva, WHO, 2011.
13. Zignol M., Dean A. S., Alikhanova N. et al. Population-based resistance of mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 1185-1192.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Баласанянц Гоар Сисаковна

ВМА им. С. М. Кирова,
доктор медицинских наук, профессор,
доцент кафедры фтизиатрии.
194214, Санкт-Петербург, пр. Тореца, д. 93.
E-mail: balasanjanz@mail.ru

ГККП «Противотуберкулезный диспансер» г. Астаны,
Z01A4M6, Алматы район, г. Астана, ул. Манаса, д. 14.

Ракишева Жанна Калижановна

E-mail: zhannarakisheva@mail.ru

Акишева Акмарал Сагинтаевна

заведующая клинико-бактериологической лабораторией.
E-mail: a.akisheva@bk.ru

Цепке Анна Борисовна

главный врач.
E-mail: annacepke@mail.ru

Соловьева Наталия Сергеевна

ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ,
заведующая бактериологической лабораторией.
191036, Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.
Тел.: 8 (812) 297-86-31.
E-mail: baclab@spbniif.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Goar S. Balasanyants

S.M. Kirov Military Medical Academy,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Associate Professor of Phthisiology Department.
93, Toreza Ave., St. Petersburg, 194214
Email: balasanjanz@mail.ru

TB Dispensary of Astana,
14, Manasa St., Astana, Almaty District, Z01A4M6

Zhanna K. Rakisheva

Email: zhannarakisheva@mail.ru

Akmaral S. Akisheva

Head of Clinical Bacteriological Laboratory.
Email: a.akisheva@bk.ru

Anna B. Tsepke

Chief Doctor.
Email: annacepke@mail.ru

Natalya S. Solovieva

St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute,
Head of Bacteriological Laboratory.
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036
Phone: +7 (812) 297-86-31.
Email: baclab@spbniif.ru

Поступила 21.12.2017

Submitted as of 21.12.2017