



Диагностика лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в регионах Сибирского федерального округа

Н.В. СТАВИЦКАЯ, И.Г. ФЕЛЬКЕР, Е.К. НЕМКОВА

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка возможностей своевременной диагностики лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в регионах Сибирского федерального округа (СФО) с высоким бременем лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных федеральной и отраслевой статистической отчетности (ф. № 33, ф. № 8, ф. № 30, ф. № 7-ТБ, ф. № 8-ТБ), формы единовременного статистического наблюдения ВР-5МЛУ, формы № 68, данных отчетов по итогам выездов в регионы специалистов ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России за 2021 г. – 9 мес. 2023 г.

Результаты. Все лаборатории противотуберкулезных учреждений регионов СФО оснащены оборудованием для быстрой молекулярно-генетической диагностики МБТ, однако большинство лабораторий не имеют возможности проводить быстрое молекулярно-генетическое тестирование МБТ к препаратам группы фторхинолонов, а в ряде регионов устойчивость к левофлоксацину и моксифлоксацину не определяется. Крайне редко проводится тестирование чувствительности к линезолиду и бедаквилину. К деламаниду чувствительность тестируют в единичных случаях и только в одном регионе. Для достижения индикаторных показателей эффективности лечения, определенных в Поручении министра здравоохранения России № 19 от 07.02.2023 г., требуется дооснащение противотуберкулезных учреждений современным оборудованием для быстрой диагностики лекарственной устойчивости МБТ, организация бесперебойного снабжения расходными материалами, а также обучение персонала лабораторий в самые короткие сроки.

Ключевые слова: туберкулез, тестирование лекарственной устойчивости МБТ, молекулярно-генетическая диагностика МБТ, эффективность лечения.

Для цитирования: Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Немкова Е.К. Диагностика лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в регионах Сибирского федерального округа // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 48–57. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-48-57>

Diagnosis of Drug Resistance of *M. tuberculosis* in the Regions of the Siberian Federal District

N.V. STAVITSKAYA, I.G. FELKER, E.K. NEMKOVA

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess possibilities for timely diagnosis of drug resistance of *M. tuberculosis* in the regions of the Siberian Federal District (SFD) with a high burden of drug resistant tuberculosis.

Subjects and Methods. The retrospective analysis included federal and sectorial statistical reporting data (Form no. 33, Form no. 8, Form no. 30, Form no. 7-TB, Form no. 8-TB), forms of non-recurrent statistical surveillance VR-5MLU, Form no. 68, data from Visit Reports by specialists of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute by the Russian Ministry of Health for 2021 – 9 months of 2023.

Results. All laboratories of TB units in the regions of the Siberian Federal District are equipped with equipment for rapid molecular genetic diagnosis of *M. tuberculosis*, however, the majority of laboratories have no possibility to conduct rapid molecular genetic DST to fluoroquinolones. In a number of regions no DST to levofloxacin and moxifloxacin is performed. Susceptibility testing to linezolid and bedaquiline is conducted extremely rarely. Susceptibility testing to delamanid is performed in single cases and only in one region. To achieve treatment effectiveness rates defined in Edict no. 19 by Russian Ministry of Health dated February 07, 2023, it is necessary to equip TB units with modern equipment for rapid DST, organize an uninterrupted supply of consumables, as well as train laboratory personnel in the shortest possible time.

Key words: tuberculosis, drug susceptibility testing of *M. tuberculosis*, molecular genetic diagnosis of *M. tuberculosis*, treatment effectiveness.

For citation: Stavitskaya N.V., Felker I.G., Nemkova E.K. Diagnosis of drug resistance of *M. tuberculosis* in the regions of the Siberian Federal District. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 48–57. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-48-57>

Для корреспонденции:

Фелькер Ирина Геннадьевна
E-mail: felkeririna.nniit@gmail.com

Correspondence:

Irina G. Felker
Email: felkeririna.nniit@gmail.com

Введение

К основным эпидемиологическим показателям, определяющим понятие «бремя туберкулеза», относятся заболеваемость и распространенность туберкулеза, однако в связи с высоким уровнем лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) даже среди впервые выявленных пациентов не менее важным становится ее своевременная лабораторная диагностика.

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в регионах Сибирского федерального округа (СФО) в течение пяти лет (2018-2022 гг.) остается напряженной, сохраняется двукратное превышение среднероссийского показателя распространенности МЛУ-ТБ – 48,2% и 33,4% в 2018 г. и 2022 г. соответственно против 23,6% и 15,1% по России [2]. В то же время частота встречаемости МЛУ-ТБ среди пациентов с бактериовыделением в СФО согласуется с таковой по России и колеблется в пределах 29,9-33,4% для впервые выявленных пациентов и 55,9-60,7% для контингентов [2, 5].

Существенный вклад в повышение распространенности МЛУ-ТБ вносит когорта пациентов, неэффективно пролеченных по IV, V режиму химиотерапии. Для СФО этот показатель остается стабильно высоким и уверенно стремится к 50,0% [2].

Цель исследования

Оценка возможностей своевременной диагностики лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в регионах Сибирского федерального округа (СФО) с высоким бременем лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

Материалы и методы

Поскольку одной из причин низкой эффективности лечения является поздняя диагностика лекарственной устойчивости МБТ, нами был проведен ретроспективный анализ данных официальных отчетных форм регионов СФО, относящихся к лабораторной диагностике туберкулеза, за период 2021 г. – 9 мес. 2023 г.

В анализ эффективности лечения были включены пациенты с лекарственно-чувствительным туберкулезом когорты 2020 г. – 9 мес. 2022 г., пролеченных по I, II-III режимам химиотерапии (ХТ), а также пациентов с МЛУ-ТБ, пролеченных по IV, V режимам, когорты 2018 г. – 9 мес. 2021 г.

Для оценки эпидемической ситуации СФО были изучены следующие формы:

- Федерального государственного статистического наблюдения (ФГСН) № 8 «О заболеваниях активным туберкулезом» (утв. приказом Росстата: Об утверждении формы от 28.01.2009 г. № 12);
- ФГСН № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (утв. приказом Росстата: Об утверждении формы от 31.12.2010 г. № 483);
- Отраслевого статистического наблюдения (ОСН) № 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом» (утв. Приказом Минздрава России от 13.02.2004 г. № 50);
- Форма ОСН № 8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких» (утв. Приказом Минздрава России от 13.02.2004 г. № 50);
- Форма единовременного статистического наблюдения ВР-5МЛУ «Сведения об исходах случаев лечения туберкулеза по IV, V режиму химиотерапии» (утв. Приказом Минздрава России от 13.02.2004 г. № 50).

Оснащение бактериологических лабораторий и их кадровое обеспечение оценивалось по данным:

- Формы № 68 «Отчет региона по микробиологической диагностике туберкулеза»;
- отчетов по итогам выездов в регионы специалистов ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России в рамках государственного задания с целью оценки организации противотуберкулезной помощи.

Анализ статистических сведений о результатах тестирования лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам резервного ряда, а именно к фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), а также к линезолиду и бедаквилину, подтвержденной фенотипическими и молекулярно-генетическими методами, осуществлялся на основании данных Приложений № 2.1/2.2 к письму № 14 от 16.03.2018 г. Главного внештатного специалиста фтизиатра Васильевой И.А. «Отчет о работе лабораторий по мониторингу лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в субъектах».

Показатели, отражающие охват и результаты тестирования чувствительности МБТ к фторхинолонам, рассчитывались как для случаев, зарегистрированных для лечения в целом, так и отдельно для впервые выявленных больных, случаев рецидива и других случаев (после неэффективного курса химиотерапии, после прерывания курса химиотерапии и прочих случаев повторного лечения) [3].

Охват случаев туберкулеза (МБТ+) тестами на лекарственную чувствительность к фторхиноло-

нам, линезолиду и бедаквилину рассчитывался как умноженное на 100 отношение числа случаев туберкулеза, обследованных на лекарственную чувствительность к указанным препаратам, к общему числу больных МБТ⁺ для каждой категории (первые выявленные, рецидивы, другие случаи).

Результаты

В анализ были включены лаборатории противотуберкулезных служб всех десяти регионов Сибирского федерального округа. Согласно собранным данным, все лаборатории оснащены оборудованием не только для выполнения посевов на плотные и жидкие питательные среды (Bactec MGIT), но и для быстрой молекулярно-генетической диагностики МБТ с выявлением мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину. В 6 из 10 регионов в лабораториях отсутствует оборудование для проведения других методов выявления ДНК *M. tuberculosis* и определения лекарственной чувствительности (ЛЧ), которые бы позволяли установить устойчивость не только к рифампицину, но и к изониазиду и фторхинолонам. На рис. 1 лаборатории данных регионов выделены синим цветом. Также мы проанализировали в 9 регионах СФО укомплектованность бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений специалистами со средним и высшим образованием. Было отмечено, что наибольший дефицит специалистов регистрируется в Алтайском крае, где укомплектованность составила 43,1%, а наименьший – в Новосибирской области и Республике Хакасия, 95,7% и 95,8% соответственно (рис. 1). Полученные нами данные согласуются с общим дефицитом медицинских кадров во фтизиатрии в России [1].

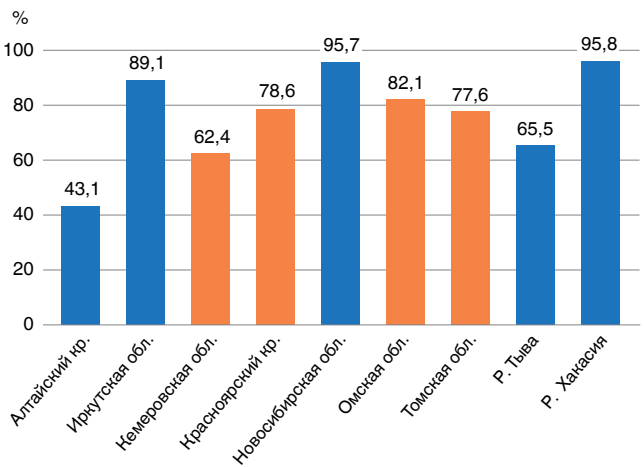


Рис. 1. Укомплектованность специалистами в бактериологических лабораториях противотуберкулезных учреждений СФО на 01.01.2023 г., %
Fig. 1. Staffing with specialists in bacteriological laboratories of TB units of the Siberian Federal District as of January 01, 2023, %

Молекулярно-генетическая диагностика туберкулеза

В СФО доля впервые выявленных пациентов с ТБ, которые были обследованы на МБТ молекулярно-генетическим методом (МГМ) с 2021 г. по 2023 г. – стабильно высокая (от 89,0% до 92,7%). При этом в Алтайском крае, Республиках Алтай и Тыва охват пациентов в 2021-2023 гг. не достигал 90,0%. Доля случаев выявления ДНК МБТ с помощью МГМ с 2021 г. по 2023 г. увеличилась с 51,1% до 59,7%, однако только в 5 регионах из 10 этот показатель стабильно выше 50,0%. Доля пациентов, у которых была выявлена ДНК МБТ, обследованных на ЛЧ МГМ в СФО, достигает более 90,0%, составляя в 7 регионах 98,0-100,0% (табл. 1).

Для пациентов с рецидивом туберкулеза доля обследованных МГМ с 2021 г. по 2023 г. снизилась от 87,8% до 85,1%, только в двух регионах она остается на стабильно высоком (более 90,0%) уровне. Необходимо отметить, что процент выявления ДНК МБТ для данной категории пациентов возрос, составив в 2023 г. 63,1%, а доля обследованных на ЛЧ оставалась стабильно высокой (табл. 1).

Доля пациентов с другими случаями повторного лечения туберкулеза, обследованных с помощью МГМ, с 2021 по 2023 гг. варьировала от 63,3% до 71,5%, при этом только в 4 регионах из 10 оставаясь на стабильно низком уровне (менее 50,0%). Также возрос и процент выявления ДНК МБТ для данной категории пациентов, составив 68,1% за 9 мес. 2023 г. (табл. 1). Регионами, где за весь изучаемый период регистрировались самые низкие показатели охвата

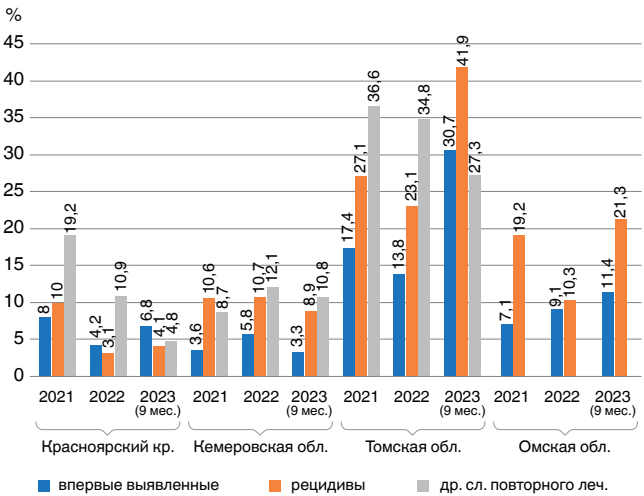


Рис. 2. Охват тестированием на ЛЧ к фторхинолонам с помощью МГМ в 2021 г. – 9 мес. 2023 г., % от числа пациентов с выявленной ДНК МБТ
Fig. 2. Coverage with DST to fluoroquinolones using genetic molecular testing in 2021 – 9 months of 2023, % of the number of patients with detected DNA of *M. tuberculosis*

Таблица 1. Охват молекулярно-генетическими методами тестирования в регионах СФО в 2021 г. – 9 мес. 2023 г.
Table 1. Coverage with molecular genetic testing in the regions of the Siberian Federal District in 2021 – 9 months of 2023

Регион	Год	Впервые выявленные			Рецидивы			Другие случаи		
		Охват, %	ДНК МБТ (+), %	Тест на ЛУ, %*	Охват, %	ДНК МБТ (+), %	Тест на ЛУ, %*	Охват, %	ДНК МБТ (+), %	Тест на ЛУ, %*
Республика Алтай	2021	85,9	55,7	100,0	65,4	52,9	100,0	50,0	68,2	100,0
	2022	93,0	62,1	100,0	95,0	63,2	100,0	46,4	69,2	100,0
	9 мес. 2023	87,0	67,5	100,0	83,3	40,0	100,0	50,0	63,6	100,0
Республика Тыва	2021	86,2	46,6	100,0	82,8	50,0	100,0	49,8	58,2	100,0
	2022	83,1	40,6	100,0	82,3	51,2	100,0	23,2	68,4	100,0
	9 мес. 2023	75,3	36,3	100,0	54,2	69,2	88,9	45,8	42,9	100,0
Республика Хакасия	2021	94,0	53,2	100,0	86,5	65,6	100,0	41,0	68,8	100,0
	2022	94,1	55,0	100,0	84,7	70,0	100,0	29,6	56,3	100,0
	9 мес. 2023	90,7	58,3	100,0	87,8	72,2	100,0	27,9	75,0	100,0
Алтайский край	2021	49,7	47,6	100,0	47,6	47,5	100,0	79,1	83,9	100,0
	2022	85,2	47,7	100,0	58,8	48,9	100,0	94,9	53,6	100,0
	9 мес. 2023	79,5	42,4	100,0	81,1	45,5	100,0	89,4	47,3	100,0
Красноярский край	2021	94,9	54,6	100,0	81,6	54,1	100,0	60,2	53,4	100,0
	2022	97,5	51,5	100,0	93,3	58,0	100,0	43,8	58,4	100,0
	9 мес. 2023	93,6	56,8	100,0	80,6	59,0	100,0	49,5	56,8	100,0
Иркутская область	2021	99,7	46,3	100,0	96,1	45,4	100,0	98,8	49,2	100,0
	2022	99,7	46,9	100,0	98,4	51,6	100,0	99,6	32,0	100,0
	9 мес. 2023	100,0	52,2	100,0	82,9	49,2	100,0	96,9	74,2	100,0
Кемеровская область	2021	93,8	70,9	93,5	80,7	79,4	95,2	36,5	80,6	96,9
	2022	66,7	70,7	98,3	86,6	83,6	84,4	42,7	82,4	90,4
	9 мес. 2023	99,0	72,3	87,6	93,9	73,8	88,6	50,5	80,9	90,7
Новосибирская область	2021	98,4	38,9	98,7	98,9	45,1	98,3	85,7	76,7	99,1
	2022	92,5	46,8	99,4	80,6	47,2	95,0	62,0	71,1	100,0
	9 мес. 2023	87,3	69,0	100,0	79,1	74,6	100,0	60,8	68,0	100,0
Томская область	2021	98,3	57,6	92,9	95,2	67,5	88,9	84,7	53,2	82,0
	2022	98,0	70,4	87,7	95,5	77,8	79,6	92,2	58,5	83,6
	9 мес. 2023	100,0	67,7	75,5	100,0	76,1	79,6	94,0	70,2	66,7
Омская область	2021	100,0	46,8	74,9	100,0	43,3	73,6	н\д	н\д	н\д
	2022	100,0	49,9	68,7	100,0	55,4	72,9	н\д	н\д	н\д
	9 мес. 2023	100,0	54,3	81,2	100,0	61,1	83,3	н\д	н\д	н\д
СФО	2021	92,3	51,2	95,1	87,8	51,9	94,8	71,5	61,9	98,9
	2022	89,0	53,1	95,3	86,6	58,0	91,6	63,3	53,1	97,3
	9 мес. 2023	92,7	59,7	93,3	85,1	63,1	93,8	69,2	68,1	97,4

* – от числа пациентов с выявленной ДНК МБТ
н/д – нет данных, СФО – Сибирский федеральный округ
* – out of the number of patients with detected DNA of M. tuberculosis
n/d – no data, SFD – Siberian Federal District

МГМ для всех категорий пациентов, являются Алтайский край, Республики Алтай и Тыва. Только в четырех регионах СФО (Красноярский край, Кемеровская, Омская и Томская области) в 2021-2023 гг. проводилось тестирование на ЛЧ к фторхинолонам с помощью МГМ, однако охват тестирования был небольшим. Только в Томской области он стабильно превышал 15,0% от числа пациентов с выявленной ДНК МБТ для всех категорий пациентов (рис. 2).

Фенотипические лабораторные методы
диагностики туберкулеза

Согласно собранным данным, во всех регионах СФО выполняются посевы на плотные и жидкие питательные среды. Однако необходимо отметить, что частота выявления МБТ фенотипическими методами в динамике за 2021 г. – 9 мес. 2023 г. для впервые выявленных пациентов снизилась с 55,6% до 45,3%. Для пациентов с рецидивом и другими случаями повторного лечения также отмечалась тенденция к снижению частоты выявления МБТ,

хотя и не столь значимая. Наиболее низкие показатели для всех категорий пациентов стабильно регистрировались в Красноярском крае.

Охват фенотипическим тестированием лекарственной чувствительности МБТ для впервые выявленных пациентов и больных с рецидивом оставался стабильно высоким и составлял 92,0-97,7%, однако для пациентов с другими случаями повторного лечения туберкулеза варьировал от 59,7% до 75,1%. Наиболее низкие показатели охвата ТЛЧ для пациентов данной категории регистрировали в Омской области (табл. 2).

Таблица 2. Охват фенотипическими методами тестирования лекарственной устойчивости МБТ в регионах СФО в 2021 г. – 9 мес. 2023 г.

Table 2. Coverage with phenotypic DST of M. tuberculosis in the regions of the Siberian Federal District in 2021 – 9 months of 2023

Регион	Год	Впервые выявленные		Рецидивы		Другие случаи	
		МБТ (+) на ППС и ЖПС, %	ТЛЧ на ППС и ЖПС, %*	МБТ (+) на ППС и ЖПС, %	ТЛЧ на ППС и ЖПС, %*	МБТ (+) на ППС и ЖПС, %	ТЛЧ на ППС и ЖПС, %*
Республика Алтай	2021	44,7	96,1	53,5	100,0	67,1	95,7
	2022	48,1	100,0	46,2	94,4	76,0	86,8
	9 мес. 2023	54,3	88,6	45,0	100,0	87,1	96,3
Республика Тыва	2021	43,0	86,7	48,2	100,0	73,5	94,7
	2022	20,1	97,4	46,7	100,0	66,7	96,7
	9 мес. 2023	25,9	85,1	52,5	81,3	53,3	98,3
Республика Хакасия	2021	47,5	100,0	61,4	100,0	58,5	100,0
	2022	59,0	100,0	59,3	100,0	67,4	100,0
	9 мес. 2023	45,2	100,0	59,2	100,0	64,7	100,0
Алтайский край	2021	44,0	100,0	44,4	94,0	61,6	98,0
	2022	43,6	100,0	43,4	100,0	38,1	100,0
	9 мес. 2023	37,8	100,0	48,0	100,0	70,2	97,7
Красноярский край	2021	35,3	100,0	40,2	100,0	51,1	100,0
	2022	29,1	100,0	42,9	100,0	41,8	100,0
	9 мес. 2023	32,4	100,0	33,9	100,0	35,5	100,0
Иркутская область	2021	56,9	95,1	58,4	89,9	73,2	97,6
	2022	50,9	95,0	50,3	91,4	80,6	99,6
	9 мес. 2023	47,4	93,1	46,3	85,0	77,9	98,8
Кемеровская область	2021	85,0	100,0	81,7	96,6	46,3	99,0
	2022	49,7	99,9	74,3	98,0	74,3	88,6
	9 мес. 2023	50,3	100,0	54,9	100,0	57,3	100,0
Новосибирская область	2021	52,6	98,8	42,7	100,0	75,5	98,9
	2022	39,5	93,6	44,5	90,9	57,1	88,4
	9 мес. 2023	53,9	91,3	58,2	87,8	60,3	79,0
Томская область	2021	61,0	98,7	59,2	100,0	54,1	98,2
	2022	63,6	99,3	52,9	100,0	53,4	100,0
	9 мес. 2023	67,9	100,0	70,2	100,0	56,0	100,0
Омская область	2021	49,1	82,0	52,5	80,4	49,1	13,6
	2022	44,7	98,9	55,1	98,0	43,5	17,9
	9 мес. 2023	46,8	93,2	52,8	86,4	33,8	22,4
СФО	2021	55,6	97,4	53,4	94,8	55,4	59,7
	2022	46,4	97,8	51,5	95,2	52,4	62,5
	9 мес. 2023	45,3	96,1	52,7	92,0	51,1	75,1

* – от числа пациентов с положительным результатом посева на ППС и/или ЖПС
ЖПС – жидкие питательные среды; ППС – плотные питательные среды

* – based on the number of patients with a positive result of culture on LM and SM
LM – liquid media; SM – solid media

Таблица 3. Охват фенотипическими методами ТЛЧ к препаратам группы фторхинолонов, линезолиду, бедаквилину и деламаниду среди впервые выявленных пациентов с ТБ в регионах СФО в 2021 г. – 9 мес. 2023 г.

Table 3. Coverage with phenotypic DST to fluoroquinolones, linezolid, bedaquiline, and delamanid among new tuberculosis patients in the regions of the Siberian Federal District in 2021 – 9 months of 2023

Регион	Год	ТЛЧ МБТ к					
		Ofl	Lfx	Mfx	Lzd	Bdq	Dlm
Республика Алтай	2021	60,8%	–	–	–	–	–
	2022	95,2%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	90,9%	–	–	–	–	–
Республика Тыва	2021	84,1%	–	–	–	–	–
	2022	60,5%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	46,5%	–	–	–	–	–
Республика Хакасия	2021	–	18,9%	18,9%	–	–	–
	2022	–	37,1%	15,9%	15,8%	–	–
	9 мес. 2023	–	43,4%	18,0%	18,0%	–	–
Алтайский край	2021	44,7%	84,3%	84,3%	50,2%	–	–
	2022	43,6%	64,1%	64,2%	35,3%	–	–
	9 мес. 2023	51,3%	43,1%	43,2%	32,5%	–	–
Красноярский край	2021	92,6%	40,1%	32,4%	–	–	–
	2022	14,8%	61,9%	61,9%	7,6%	2,9%	–
	9 мес. 2023	2,3%	63,6%	63,6%	14,5%	14,5%	–
Иркутская область	2021	95,1%	–	–	–	–	–
	2022	93,9%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	98,6%	–	–	–	–	–
Кемеровская область	2021	100,0%	48,5%	48,5%	6,3%	–	–
	2022	50,0%	50,0%	49,6%	39,0%	38,6%	–
	9 мес. 2023	49,3%	49,3%	49,7%	36,3%	35,0%	–
Новосибирская область	2021	96,0%	25,8%	25,8%	6,9%	–	–
	2022	84,5%	40,5%	40,5%	4,6%	0,7%	–
	9 мес. 2023	88,6%	16,0%	16,1%	14,4%	15,1%	–
Томская область	2021	49,2%	22,1%	22,1%	22,1%	–	–
	2022	8,0%	23,8%	21,3%	21,1%	–	–
	9 мес. 2023	0,4%	16,8%	16,8%	16,8%	7,5%	6,5%
Омская область	2021	97,0%	4,0%	4,0%	4,0%	–	–
	2022	95,5%	6,7%	6,7%	6,7%	–	–
	9 мес. 2023	49,7%	7,9%	7,9%	7,9%	7,3%	–
СФО	2021	85,6%	31,7%	30,1%	11,7%	–	–
	2022	70,2%	40,9%	39,8%	20,0%	11,5%	–
	9 мес. 2023	64,9%	34,2%	33,4%	22,8%	17,1%	0,6%

Примечание: Bdq – бедаквилин, Dlm – деламанид, Lfx – левофлоксацин, Lzd – линезолид, Mfx – моксифлоксацин, Ofl – офлоксацин.
Note: Bdq – bedaquiline, Dlm – delamanid, Lfx – levofloxacin, Lzd – linezolid, Mfx – moxifloxacin, Ofl – ofloxacin.

Регионы СФО характеризуются высоким распространением МЛУ-ТБ как среди впервые выявленных пациентов, так и среди контингентов больных туберкулезом. В связи с этим необходимость своевременного получения данных об устойчивости МБТ к препаратам группы фторхинолонов, бедаквилину, линезолиду и деламаниду, которые используются в схемах лечения пациентов с МЛУ-ТБ, чрезвычайно важна. Анализ данных показал, что тестирование МБТ по наличию устойчивости к трем основным фторхинолонам – офлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину проводилось в 6 регионах из 10, еще в одном (Республика Хакасия) было доступно тестирование к левофлоксацину и моксифлоксаци-

ну. В оставшихся 3 регионах ТЛЧ проводилось только в отношении офлоксацина, который в последние годы все меньше используется в схемах лечения. В отношении тестирования на устойчивость МБТ к линезолиду, в 2021 г. ТЛЧ к нему для впервые выявленных пациентов и пациентов с рецидивами проводили только в 5 регионах, а для пациентов с другими случаями повторного лечения – в 4 регионах. За 9 мес. 2023 г. ТЛЧ к линезолиду проводили в 7 регионах, однако значимый объем тестирования отмечался только в 3 из них. Тестирование чувствительности МБТ к бедаквилину начали проводить в 2022 г. в 3 регионах, к 2023 г. их число возросло до 5, однако доля проводимых тестов остается незначительной.

Таблица 4. Охват фенотипическими методами ТЛЧ МБТ к препаратам группы фторхинолонов, линезолиду, бедаквилину и деламаниду среди пациентов с рецидивом туберкулеза в регионах СФО в 2021 г. – 9 мес. 2023 г.
Table 4. Coverage with phenotypic DST to fluoroquinolones, linezolid, bedaquiline, and delamanid among tuberculosis relapses in the regions of the Siberian Federal District in 2021 – 9 months of 2023

Регион	Год	ТЛЧ МБТ к					
		Ofl	Lfx	Mfx	Lzd	Bdq	Dlm
Республика Алтай	2021	73,9%	–	–	–	–	–
	2022	61,1%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	66,7%	–	–	–	–	–
Республика Тыва	2021	85,0%	–	–	–	–	–
	2022	85,7%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	81,3%	–	–	–	–	–
Республика Хакасия	2021	–	20,9%	20,9%	–	–	–
	2022	–	58,2%	20,9%	19,4%	–	–
	9 мес. 2023	–	61,9%	23,8%	23,8%	–	–
Алтайский край	2021	62,7%	71,6%	71,6%	55,2%	–	–
	2022	63,6%	51,5%	51,5%	36,4%	–	–
	9 мес. 2023	100,%	89,0%	89,0%	17,8%	–	–
Красноярский край	2021	88,9%	59,6%	48,5%	–	–	–
	2022	54,4%	71,1%	71,1%	22,2%	12,2%	–
	9 мес. 2023	73,0%	44,4%	73,0%	47,6%	47,6%	–
Иркутская область	2021	89,9%	–	–	–	–	–
	2022	51,3%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	61,8%	–	–	–	–	–
Кемеровская область	2021	84,5%	33,6%	33,6%	33,6%	17,2%	–
	2022	87,4%	34,0%	34,0%	35,0%	20,0%	–
	9 мес. 2023	81,6%	32,8%	32,8%	32,9%	21,7%	–
Новосибирская область	2021	96,0%	52,2%	52,2%	11,2%	–	–
	2022	50,1%	29,0%	29,0%	7,7%	0,7%	–
	9 мес. 2023	50,3%	17,1%	17,7%	19,8%	19,8%	–
Томская область	2021	26,7%	27,8%	27,8%	27,8%	–	–
	2022	19,0%	36,5%	36,5%	36,5%	–	–
	9 мес. 2023	10,9%	26,1%	26,1%	26,1%	16,3%	–
Омская область	2021	42,9%	9,8%	9,8%	9,8%	–	–
	2022	64,7%	15,2%	15,2%	15,2%	–	–
	9 мес. 2023	50,0%	24,7%	24,7%	24,7%	21,6%	–
СФО	2021	71,6%	36,6%	35,4%	19,1%	4,1%	–
	2022	56,5%	34,0%	31,8%	19,3%	5,6%	–
	9 мес. 2023	57,8%	31,7%	32,1%	25,8%	19,6%	1,3%

Примечание: Bdq – бедаквилин, Dlm – деламанид, Lfx – левофлоксацин, Lzd – линезолид, Mfx – моксифлоксацин, Ofl – офлоксацин.
Note: Bdq – bedaquiline, Dlm – delamanid, Lfx – levofloxacin, Lzd – linezolid, Mfx – moxifloxacin, Ofl – ofloxacin.

Тестирование чувствительности МБТ к деламаниду стали проводить с 2023 г. для впервые выявленных пациентов в Томской области (табл. 3-5).
В ряде регионов с 2021 г. отмечается уменьшение охвата ТЛЧ МБТ к офлоксацину с одновременным ростом охвата тестированием на лекарственную устойчивость чувствительности к левофлоксацину и моксифлоксацину для впервые выявленных пациентов. Это связано со снижением частоты использования офлоксацина в схемах ХТ. Однако для боль-

ных с рецидивами и другими случаями туберкулеза с 2021 по 9 мес. 2023 гг. отмечается снижение охвата тестированием ко всем препаратам группы фторхинолонов. При этом отмечается рост охвата ТЛЧ МБТ к линезолиду и бедаквилину для всех категорий пациентов, хотя объем тестирования, учитывая распространенность МЛУ-ТБ среди контингентов больных, должен быть значительно увеличен.
Учитывая выше представленные данные, можно сделать заключение, что более чем в половине реги-

Таблица 5. Охват фенотипическими методами ТЛЧ МБТ к препаратам группы фторхинолонов, линезолиду, бедаквилину и деламаниду среди пациентов с другими случаями повторного лечения ТБ в регионах СФО в 2021 г. – 9 мес. 2023 г.

Table 5. Coverage with phenotypic DST to fluoroquinolones, linezolid, bedaquiline, and delamanid among other cases of repeated treatment in the regions of the Siberian Federal District in 2021 – 9 months of 2023

Регион	Год	ТЛЧ МБТ к					
		Ofi	Lfx	Mfx	Lzd	Bdq	Dlm
Республика Алтай	2021	74,5%	–	–	–	–	–
	2022	55,3%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	37,0%	–	–	–	–	–
Республика Тыва	2021	94,7%	–	–	–	–	–
	2022	90%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	87,7%	–	–	–	–	–
Республика Хакасия	2021	–	16,1%	16,1%	–	–	–
	2022	–	78,3%	23,3%	23,3%	–	–
	9 мес. 2023	–	77,3%	22,7%	22,7%	–	–
Алтайский край	2021	50,5%	82,8%	82,8%	54,9%	–	–
	2022	100,0%	60,5%	60,5%	–	–	–
	9 мес. 2023	93,2%	48,5%	48,5%	–	–	–
Красноярский край	2021	99,8%	58,9%	33,5%	–	–	–
	2022	32,5%	82,0%	82,0%	35,6%	15,9%	–
	9 мес. 2023	13,7%	96,7%	91,2%	42,9%	42,9%	–
Иркутская область	2021	74,8%	–	–	–	–	–
	2022	61,2%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	71,8%	–	–	–	–	–
Кемеровская область	2021	93,6%	18,3%	18,3%	18,3%	5,4%	–
	2022	95,5%	17,1%	17,1%	17,1%	4,9%	–
	9 мес. 2023	96,4%	15,5%	15,5%	15,5%	5,8%	–
Новосибирская область	2021	94,0%	34,3%	34,3%	10,0%	–	–
	2022	53,0%	37,9%	37,9%	8,2%	3,0%	–
	9 мес. 2023	54,9%	18,0%	18,0%	14,7%	14,5%	–
Томская область	2021	84,8%	35,7%	35,7%	35,7%	–	–
	2022	32,1%	45,0%	39,4%	37,6%	–	–
	9 мес. 2023	23,5%	29,4%	29,4%	29,4%	3,9%	3,9%
Омская область	2021	37,2%	–	–	–	–	–
	2022	22,1%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	38,8%	–	–	–	–	–
СФО	2021	62,3%	45,1%	37,3%	16,6%	1,1%	–
	2022	42,2%	46,3%	43,6%	18,0%	5,5%	–
	9 мес. 2023	58,1%	33,8%	31,2%	18,2%	14,1%	0,2%

Примечание: Bdq – бедаквилин, Dlm – деламанид, Lfx – левофлоксацин, Lzd – линезолид, Mfx – моксифлоксацин, Ofi – офлоксацин.
Note: Bdq – bedaquiline, Dlm – delamanid, Lfx – levofloxacin, Lzd – linezolid, Mfx – moxifloxacin, Ofi – ofloxacin.

онов СФО в качестве быстрой молекулярно-генетической диагностики лекарственной устойчивости МБТ доступны только картриджные технологии Xpert MTB/RIF, выявляющие устойчивость к рифампицину. ТЛЧ МБТ к фторхинолонам в основном проводится фенотипическими методами, результаты которых доступны при посеве на жидкие среды через 21 день, а при посеве на плотные среды – через 12 недель. В ряде регионов до сих пор тестирование чувствительности проводится только к офлоксаци-

ну, а охват тестированием не только не растёт, но и несколько снизился за последние 2 года. Охват тестированием чувствительности МБТ к бедаквилину, линезолиду и деламаниду чрезвычайно низок, и в ряде регионов тестирование не проводится вовсе, что при высокой распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в СФО вызывает тревогу. Необходимо отметить, что охват тестированием на лекарственную устойчивость МБТ в регионах СФО и раньше не достигал целевых показателей [4], что

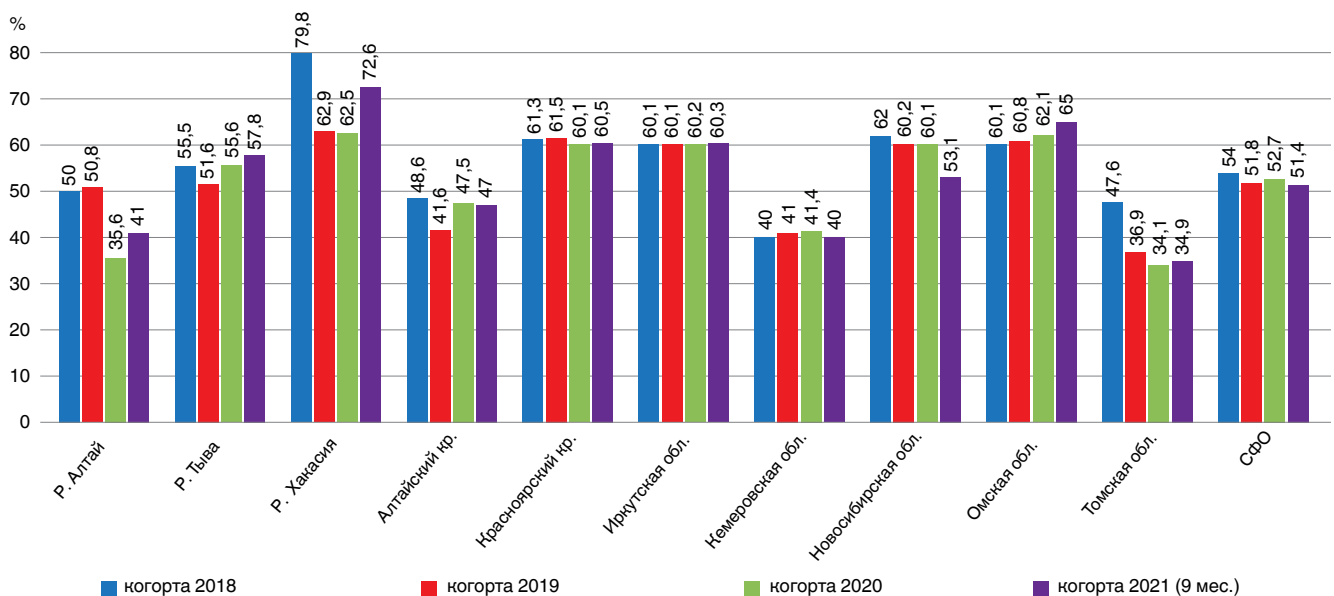


Рис. 3. Эффективность лечения по IV и V режиму когорт пациентов 2018 г. – 9 мес. 2021 г. в регионах СФО, %
Fig. 3. Treatment effectiveness in the cohorts treated with regimens IV and V in 2018 – 9 months of 2021 in the regions of the Siberian Federal District, %

в долгосрочной перспективе могло оказать значительное влияние на эффективность терапии и распространенность лекарственно устойчивых МБТ.

Анализируя эффективность лечения по IV и V режимам когорт пациентов с МЛУ-ТБ 2018 г. – 9 мес. 2021 гг., в целом по СФО отмечается снижение показателя с 54,0% для когорты 2018 года до 51,4% для когорты 9 мес. 2021 г. Самая низкая эффективность лечения регистрируется в Республике Алтай, Алтайском крае, Кемеровской и Томской областях, самая высокая – в Республике Хакасия (рис. 3). При отсутствии своевременного выявления лекарственной устойчивости МБТ к препаратам, используемым в схемах ХТ, можно ожидать, что эффективность ХТ в ближайшее время будет иметь тенденцию к снижению.

Заключение

На эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ влияет множество самых разнообразных факторов, одним из самых значимых в каскаде оказания противотуберкулезной помощи является своевременное выявление возбудителя и диагностика спектра его лекарственной устойчивости. Поскольку все лаборатории противотуберкулезных учреждений регионов СФО оснащены оборудованием для быстрой молекулярно-генетической диагностики МБТ, то этот этап в целом хорошо организован. Однако со своевременностью выявления лекарственной устойчивости МБТ остается ряд нерешенных вопросов. Большинство лабораторий не имеют возможности

проводить быстрое молекулярно-генетическое тестирование МБТ к препаратам группы фторхинолонов, а в ряде регионов устойчивость МБТ к левофлоксацину и моксифлоксацину вовсе не определяется. Учитывая широкое распространение МЛУ-ТБ в субъектах СФО, эмпирическое назначение химиотерапии на начальном этапе может быть одним из ведущих факторов дальнейшего роста доли пациентов с МЛУ-ТБ и, как следствие, сохраняющейся неблагоприятной эпидемической ситуации.

Анализ данных показал, что в регионах крайне редко проводится тестирование чувствительности МБТ к таким широко применяемым препаратам, как линезолид и бедаквилин. Это касается не только пациентов с впервые выявленным ТБ, но и пациентов с рецидивом и другими случаями повторного лечения, хотя у данных категорий пациентов имеется более высокий риск лекарственной устойчивости к данным препаратам [6, 7]. К недавно вошедшему в рутинную практику деламаниду чувствительность тестируют в единичных случаях и только в одном регионе СФО.

Для достижения индикаторных показателей эффективности лечения, определенных в Поручении министра здравоохранения России № 19 от 07.02.2023 г., требуется оснащение противотуберкулезных учреждений современным оборудованием для быстрой диагностики устойчивости МБТ к нескольким противотуберкулезным препаратам, организация бесперебойного снабжения расходными материалами, а также обучение персонала лабораторий в самые короткие сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Стерликов С.А., Паролина Л.Е., Тестов В.В., Гордина А.В., Докторова Н.П. Проблемы кадрового обеспечения противотуберкулезной службы врачами-фтизиатрами // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т.100, № 6. – С. 7-16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-7-14>

2. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). Под ред. Ставицкой Н.В. – Новосибирск: 2023. – 120с.

3. Попов С. А., Стерликов С.А., Мезенцева Н.И., Русакова Л.И., Пономарев С.Б. Мониторинг результатов микробиологической диагностики туберкулеза в Российской Федерации, 2018 год // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 4. – С. 51-82.

4. Ревякина О.В., Филиппова О.П., Фелькер И.Г, Павленок И.В., Нарышкина С.Л., Чередниченко А.Г. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Информационно-аналитический обзор. – ННИИТ: 2020. – 99 с.

5. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тлиф А.И., Докторова Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (7): 56-62.

6. Derendinger B., Dippenaar A., Vos M., Huo S., Alberts R., Tadokera R., Limberis J., Sirgel F., Dolby T., Spies C., Reuter A., Folkerts M., Allender C., Lemmer D., Van Rie A., Gagneux S., Rigouts L., Riele J., Dheda K., Engelthaler D. M., Warren R., Metcalfe J., Cox H., Theron G. Bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa: a retrospective longitudinal cohort study // The lancet Microbe. – 2023. – № 4. – P. e972-982. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00172-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00172-6)

7. Timm J., Bateson A., Solanki P., Paleckyte A., Witney A.A., Rofael S.A.D., Fabiane S., Olugbosi M., McHugh T.M., Sunet E. Baseline and acquired resistance to bedaquiline, linezolid and pretomanid, and impact on treatment outcomes in four tuberculosis clinical trials containing pretomanid // PLOS Global Public Health. – 2023. – Vol. 10, № 3. – P. e0002283. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002283>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ
630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81 А
Тел. + 7 (383) 203-78-25

Ставицкая Наталья Васильевна
Доктор медицинских наук, директор
E-mail: stavitskaya@mail.ru

Фелькер Ирина Геннадьевна
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-организационного отдела
E-mail: felkeririna.nniit@gmail.com

Немкова Елизавета Кирилловна
Младший научный сотрудник отдела прикладных научных исследований
E-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Parolina L.E., Testov V.V., Gordina A.V., Doktorova N.P. Challenges in staffing of TB services with phthisiologists. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 6, pp. 7-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-7-14>

2. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy)*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Stavitskaya N.V., eds., Novosibirsk, 2023, 120 p.

3. Popov S.A., Sterlikov S.A., Mezentseva N.I., Rusakova L.I., Ponomarev S.B. Monitoring of results of tuberculosis microbiological diagnosis in the Russian Federation, 2018. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 4, pp. 51-82. (In Russ.)

4. Revyakina O.V., Filippova O.P., Felker I.G., Pavlenok I.V., Naryshkina S.L., Cherednichenko A.G. *Tuberkulez v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnom okrugakh. – Informatsionno-analiticheskiy obzor*. [Tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts. Information and analytical bulletin]. NNIIT Publ., 2020, 99 p.

5. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)

6. Derendinger B., Dippenaar A., Vos M., Huo S., Alberts R., Tadokera R., Limberis J., Sirgel F., Dolby T., Spies C., Reuter A., Folkerts M., Allender C., Lemmer D., Van Rie A., Gagneux S., Rigouts L., Riele J., Dheda K., Engelthaler D.M., Warren R., Metcalfe J., Cox H., Theron G. Bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa: a retrospective longitudinal cohort study. *The Lancet Microbe*, 2023, no. 4, pp. e972-982. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00172-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00172-6)

7. Timm J., Bateson A., Solanki P., Paleckyte A., Witney A.A., Rofael S.A.D., Fabiane S., Olugbosi M., McHugh T.M., Sunet E. Baseline and acquired resistance to bedaquiline, linezolid and pretomanid, and impact on treatment outcomes in four tuberculosis clinical trials containing pretomanid. *PLOS Global Public Health*, 2023, vol. 10, no. 3, pp. e0002283. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002283>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Russian Ministry of Health,
81A Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia
Phone: + 7 (383) 203-78-25

Natalia V. Stavitskaya
Doctor of Medical Sciences, Director
Email: stavitskaya@mail.ru

Irina G. Felker
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Reporting and Statistics Department
Email: felkeririna.nniit@gmail.com

Elizaveta K. Nemkova
Junior Researcher of Applied Research Department
Email: elizaveta.nemkova@mail.ru

Поступила 05.02.2024

Submitted as of 05.02.2024