

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *M. TUBERCULOSIS* У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ

Ю. В. РЕШЕТНИКОВА¹, С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ², Е. Е. ЛАРИОНОВА²

DRUG SUSCEPTIBILITY OF *M. TUBERCULOSIS* IN TUBERCULOSIS PATIENTS FROM VARIOUS POPULATION GROUPS IN KHANTY-MANSIYSKIY AUTONOMOUS REGION

YU. V. RESHETNIKOVA¹, S. N. ANDREEVSKAYA², E. E. LARIONOVA²

¹КУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер»,
г. Ханты-Мансийск

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

¹Khanty-Mansiysky Clinical TB Dispensary, Khanty-Mansiysk, RF

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

Исследовано 287 культур микобактерий туберкулеза (МБТ), полученных из клинического материала пациентов ХМКПТД в 2011-2012 гг. У пациентов ХМКПТД показан высокий процент (24,0%) сочетанной инфекции – туберкулез и ВИЧ-инфекция, особенно среди городского населения (26,8%) против сельского (13,6%). При анализе лекарственной чувствительности МБТ, выделяемых у больных туберкулезом легких, показано, что в регионе преобладали штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (56,8% от всех штаммов с лекарственной устойчивостью), причем среди них более чем в половине случаев (84/125, 67,2%) выявляли штаммы МБТ, устойчивые, кроме HR, еще к 3-4 противотуберкулезным препаратам (29,3% от общего числа исследованных штаммов), что существенно повышает риск неэффективного лечения.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость.

The study included 287 cultures of tuberculous mycobacteria received from specimens of patients from Khanty-Mansiysky TB Dispensary in 2011-2012. Patients from Khanty-Mansiysky TB Dispensary have a fairly high rate (24.0%) of co-infection of TB and HIV, especially among urban population (26.8%) compared to rural (13.6%) citizens. When analyzing the drug susceptibility of tuberculous mycobacteria isolated from pulmonary tuberculosis patients it has been found out that multiple drug resistant strains prevailed in the regions (56.8% of all drug resistant strains), and among them in more than a half of cases the strains were resistant not only to HR but to 3-4 additional TB drugs (29.3% of the total number of tested strains), which significantly increases the risk of treatment failure.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, extensive drug resistance.

В Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в 2013 г. были ниже, чем в целом по России и составили: заболеваемость – 58,7, распространенность – 135,4, смертность – 6,3 на 100 тыс. населения, а распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в 2012-2013 гг. стабилизировалась на уровне 24,7 (в 2012 г.) – 24,2 (в 2013 г.) на 100 тыс. населения, что совпадает с данным показателем в целом по РФ 24,6 (в 2012 г.) – 24,2 (в 2013 г.) на 100 тыс. населения [1, 4]. В ХМАО остается напряженной обстановка по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией. Так, распространенность держится на уровне 12,7 на 100 тыс. населения в 2013 г. (2012 г. – 13,5 и 2011 г. – 13,3 на 100 тыс. населения) в сравнении с РФ – 6,5 на 100 тыс. населения в 2013 г. [1].

Цель исследования: изучение спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), выделяемых от больных ту-

беркулезом с разным ВИЧ-статусом, проживающих в городской и сельской местностях (по материалам Ханты-Мансийского клинического противотуберкулезного диспансера). Особенностью РФ, в отличие от многих стран мира, является более высокая заболеваемость туберкулезом сельского населения, чем городского (80,5 против 70,3 на 100 тыс. населения, 2011 г.) [4], представлялось интересным сравнить особенности спектра ЛУ МБТ у городского и сельского населения.

Материалы и методы

Анализ проведен по данным статистических карт и бактериологической лаборатории Ханты-Мансийского клинического противотуберкулезного диспансера (ХМКПТД).

ХМКПТД обслуживает следующие территории округа: г. Ханты-Мансийск, Ханты-Мансийский район, г. Нефтеюганск, Нефтеюганский район, г. Пять-Ях, Октябрьский район, Советский район,

Кондинский район, г. Урай, г. Югорск, г. Нягань. Население территорий – 559 224 человек, что составляет 35,8% от общего населения округа. Остальные территории обслуживают Березовский, Сургутский, Нижневартовский противотуберкулезные диспансеры.

Определение лекарственной чувствительности МБТ проводили или методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах, согласно Приказу № 109 МЗ РФ [2], или в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 (BD, США) в соответствии с рекомендациями производителя [5, 6]. Устойчивость определяли к противотуберкулезным препаратам (ПТП) 1-го ряда – стрептомицину (S), изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E) и пиразинамиду (Z), 2-го ряда – канамицину (K) или амикацину (Am), этионамиду (Et), капреомицину (Cap) и офлоксацину (Of), используя критические концентрации препаратов в зависимости от применяемого метода [2, 5, 6].

Для оценки достоверности отличий между группами применяли критерий χ^2 . Статистическую обработку материала проводили с помощью компьютерной программы для статистического анализа BioStat (Analyst Soft Inc.).

Результаты исследования

Исследовано 287 культур МБТ, полученных из клинического материала пациентов ХМКПТД в 2011-2012 гг. Среди больных преобладали мужчины (232/287, 80,8%). Большинство пациентов – лица в возрасте от 18 до 40 лет (187/287, 65,2%). Подобное распределение больных туберкулезом по половозрастным группам с существенным превышением заболеваемости туберкулезом мужчин и высоким значением показателя у лиц среднего и молодого возраста характерно для РФ в целом и является признаком эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу [3, 4]. Большинство пациентов (174/287, 60,6%) русской национальности, 21/287 (7,3%) относилось к малочисленным народам Севера, остальные пациенты (32,1%) – к другим национальностям, представленным в ХМАО. В городах округа проживало 228/287 (79,4%) больных, 59/287 (20,6%) – в сельской местности.

По распространенности процесса основную часть составляли пациенты с диссеминированным туберкулезом легких – 150 (52,3%). С инфильтративным туберкулезом – 48 (16,7%) пациентов, туберкулемами – 39 (13,6%), очаговым туберкулезом – 25 (8,7%). Проходили дифференциальную диагностику между туберкулезом легких и другими заболеваниями легких 1,7% пациентов. Эти пациенты были в другие регионы до получения положительных результатов и постановки диагноза. Ранее не получали ПТП 58,5% пациентов, остальные 41,5% получали препараты один месяц и более.

Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией был диагностирован у 69/287 (24,0%) пациентов.

Анализ распространенности туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от места проживания показал, что среди городского населения случаи сочетанной инфекции отмечались достоверно чаще – 61/228, 26,8%, чем среди сельского населения – 8/59, 13,6% ($p = 0,05$).

При изучении лекарственной чувствительности штаммов МБТ показано, что 67/287 (23,3%) штаммов были чувствительны ко всем ПТП, а 220/287 (76,7%) – устойчивы хотя бы к одному ПТП. Почти все лекарственно-устойчивые штаммы МБТ были устойчивы к стрептомицину (199/220, 90,5%). На втором месте по частоте регистрировали устойчивость к изониазиду (175/220, 79,5%). Устойчивость к рифампицину и этамбутолу среди исследуемых штаммов МБТ встречалась приблизительно с одинаковой частотой – 131/220 (59,5%) и 141/220 (64,1%) соответственно. Около трети анализируемых штаммов устойчиво к канамицину/амикацину и капреомицину (82/220, 37,3% и 78/220, 35,5% соответственно). Около 20% штаммов МБТ имело устойчивость к этионамиду (48/220, 21,8%). Реже всего, приблизительно у каждого 10-го штамма МБТ с ЛУ, фиксировалась устойчивость к пиразинамиду и офлоксацину (25/220, 11,4% и 22/220, 10%). Устойчивость хотя бы к одному ПТП 1-го ряда отмечалась у 211/220 (95,9%) устойчивых штаммов, устойчивость хотя бы к одному ПТП 2-го ряда – у 142/220 (64,5%) устойчивых штаммов (табл. 1).

Сравнение спектра ЛУ в группах устойчивых штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и от больных туберкулезом, не инфицированных ВИЧ, позволило выявить ряд особенностей, присущих штаммам каждой группы. Установлено, что у МБТ, выделенных от больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достоверно чаще встречается устойчивость к пиразинамиду (11/55, 20,0% по сравнению с 14/165, 8,5% штаммов, выделенных от больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, $p < 0,05$). У больных туберкулезом, не инфицированных ВИЧ, достоверно чаще выделялись МБТ, устойчивые к офлоксацину (21/165, 12,7% по сравнению с 1/55, 1,8% штаммов, выделенных от больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, $p < 0,05$) (табл. 1).

Между группами больных туберкулезом, относящихся к городскому и сельскому населению, не выявлено достоверных отличий по спектру ЛУ МБТ.

В целом для изученных штаммов МБТ была показана следующая структура ЛУ: монорезистентных штаммов выявлено 29/220 (13,2%), около одной трети штаммов были полирезистентными (устойчивыми к 2 ПТП и более, но не одновременно к HR) – 66/220 (30,0%). Самая большая доля устойчивых штаммов МБТ относилась к штаммам с МЛУ – 125/220, 56,8% (табл. 2).

Таблица 1

Спектр ЛУ штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезом легких

Препарат		Группы сравнения в зависимости от ВИЧ-статуса				Группы сравнения в зависимости от места проживания				Всего	
		ТБ, ВИЧ-		ТБ + ВИЧ		городское население		сельское население			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 ряд	S	151	91,5	48	87,3	154	89,0	45	95,7	199	90,5
	H	128	77,6	47	85,5	135	78,0	40	85,1	175	79,5
	R	97	58,8	34	61,8	98	56,6	33	70,2	131	59,5
	E	106	64,2	35	63,6	108	62,4	33	70,2	141	64,1
	PZA	14*	8,5	11*	20,0	21	12,1	4	8,5	25	11,4
2 ряд	K или Am	60	36,4	22	40,0	69	39,9	13	27,7	82	37,3
	Et	36	21,8	12	21,8	40	23,1	8	17,0	48	21,8
	Cap	59	35,8	19	34,5	66	38,2	12	25,5	78	35,5
	Ofi	21**	12,7	1**	1,8	15	8,7	7	14,9	22	10,0
Всего 1-й ряд		158	95,8	53	96,4	164	94,8	47	100,0	211	95,9
Всего 2-й ряд		108	65,5	34	61,8	113	65,3	29	61,7	142	64,5
Число ЛУ штаммов		165	100	55	100	173	100	47	100	220	100

Примечание: * – достоверные отличия с $p = 0,037$, ** – достоверные отличия с $p = 0,038$.

Таблица 2

Структура ЛУ штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезом легких

Показатели	Группы сравнения в зависимости от ВИЧ-статуса				Группы сравнения в зависимости от места проживания				Всего	
	ТБ, ВИЧ-		ТБ + ВИЧ		городское население		сельское население			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Монорезистентные	23	13,9	6	10,9	26	15,0	3	6,4	29	13,2
Полирезистентные	49	29,7	17	30,9	52	30,1	14	29,8	66	30,0
МЛУ	93	56,4	32	58,2	95	54,9	30	63,8	125	56,8
Всего штаммов с ЛУ	165	100	55	100	173	100	47	100	220	100

Достоверных отличий по структуре ЛУ МБТ, выделяемых больными туберкулезом, инфицированными и не инфицированными ВИЧ, а также больными, относящимися к городскому и сельскому населению, не отмечено.

Среди монорезистентных штаммов в основном встречались штаммы с устойчивостью к стрептомицину (13/29, 44,8%), капреомицину (9/29, 31,0%) и изониазиду (6/29, 20,7%). В одном случае была отмечена моноустойчивость к рифампицину.

Среди полирезистентных штаммов встречались штаммы, устойчивые к одному препарату 1-го ряда (S или E) и 1-2 препаратам 2-го ряда (K, Cap или их сочетанию) (13/66, 19,7%), устойчивые

к 2 препаратам 1-го ряда (HS) (9/66, 9%), устойчивые к 2 препаратам 1-го ряда (HS, SE, HE, RS) и 1-2 препаратам 2-го ряда (K, Cap или их сочетанию) (15/66, 22,7%), устойчивые к 3 препаратам 1-го ряда (HSE – 9 шт., HSZ – 1 шт.) (10/66, 15,2%) и устойчивые к 3 препаратам 1-го ряда (HSE, RSE) и 1-3 препаратам 2-го ряда (K/Am, Cap, Et, Ofi или их сочетанию) 18/66, 27,3%). Один полирезистентный штамм был устойчив к 4 препаратам 1-го ряда (HSEZ). Характер МЛУ штаммов представлен в табл. 3.

Как видно из табл. 3, почти половина всех штаммов с МЛУ, помимо устойчивости к H и R, была устойчива к 4 ПТП и более (53/125, 42,4%), т. е.

Характер МЛУ штаммов МБТ

Сочетания ПТП	Группы сравнения в зависимости от ВИЧ-статуса				Группы сравнения в зависимости от места проживания				Всего	
	ТБ, ВИЧ-		ТБ + ВИЧ		городское население		сельское население			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HR + 1 ПТП	8	8,6	5	15,6	8	8,4	5	16,7	13	10,4
HR + 2 ПТП	25	26,9	3	9,4	22	23,2	6	20,0	28	22,4
HR + 3 ПТП	22	23,7	9	28,1	19**	20,0	12**	40,0	31	24,8
HR + 4 и более ПТП, из них:	38	40,9	15	46,9	46*	48,4	7*	23,3	53	42,4
- HR + 4 ПТП	21	22,6	10	31,3	26	27,4	5	16,7	31	24,8
- HR + 5 ПТП	11	11,8	3	9,4	13	13,7	1	3,3	14	11,2
- HR + 6 ПТП	4	4,3	2	6,3	5	5,3	1	3,3	6	4,8
- HR + 7 ПТП	2	2,2	–	–	2	2,1	–	–	2	1,6
Всего МЛУ, из них:	93	100	32	100	95	100	30	100	125	100
ШЛУ	13	14,0	2	6,3	11	11,6	2	6,7	13	10,4

Примечание: * – достоверные отличия с $p = 0,000$, ** – достоверные отличия с $p = 0,049$.

представляла собой наиболее трудно поддающиеся терапии варианты. Штаммы с широкой лекарственной устойчивостью встречались в 13/125 (10,4%) случаях.

Анализ отличий между группами штаммов МБТ, выделенными от представителей городского и сельского населения, показал, что среди городской популяции достоверно чаще, чем среди больных из сельской местности, встречались МЛУ-штаммы с устойчивостью, помимо HR, к 4 препаратам и более (46/95, 48,4% по сравнению с 7/30, 23,3% сельского населения, $p < 0,01$). В то же время среди сельского населения достоверно чаще встречалась комбинация HR с 3 ПТП (12/30, 40% по сравнению с 19/95, 20% городского населения, $p < 0,05$).

Между группами больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом без ВИЧ-инфекции достоверных отличий по характеру ЛУ выделяемых штаммов с МЛУ не выявлено.

Заключение

Результаты лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* у больных туберкулезом из различных групп населения в ХМАО отражают сложившуюся в целом в РФ неблагоприятную ситуацию по туберкулезу с МЛУ МБТ, в том числе ассоциированному с ВИЧ-инфекцией. Среди пациентов ХМКПТД имеет место высокий процент (24,0%)

сочетанной инфекции – ТБ и ВИЧ-инфекция, особенно среди городского населения – 26,8% против 13,6% в сельской местности. При анализе лекарственной чувствительности МБТ, выделяемых от больных туберкулезом легких, установлено преобладание штаммов с МЛУ (56,8% от всех штаммов с ЛУ), причем среди них более чем в половине случаев (84/125, 67,2%) была устойчивость, кроме HR, еще к 3-4 ПТП (29,3% от общего числа исследованных штаммов).

В сложившейся ситуации актуальным становится внедрение в профильных учреждениях ХМАО методов ускоренной диагностики туберкулеза и определения ЛУ, основанных на выявлении специфических последовательностей в геноме МБТ. Применение молекулярно-генетических методов позволит повысить качество проводимых лабораторных исследований за счет их высокой чувствительности и специфичности, а также существенного сокращения сроков получения результатов анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О. Б. Ситуация по туберкулезу в Уральском федеральном округе в 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_2013_ural.pdf
2. Приказ № 109 МЗ РФ от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – 2003. – 347 с.
3. Туберкулез / Под ред. Б. Р. Блума. – М.: Медицина, 2002. – 696 с.

4. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М.: Триада. 2013. – 280 с.
5. Siddiqi S. H. Guidelines for second-line drug susceptibility testing in MGIT based on published studies. Critical Concentrations and Procedures – Рекомендации по тестированию чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам второго ряда с использованием MGIT, основанные на опубликованных результатах исследований. Критические концентрации и процедуры. – 2014. – 28 с.
6. Siddiqi S. H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960TB System. – Руководство по работе с системой BACTEC MGIT 960. 2006. – 89 с.

REFERENCES

1. Nechaeva O.B. *Situatsiya po tuberkulezu v Ural'skom federal'nom okruge v 2013 g.* [Tuberculosis situation in Ural Federal District, 2013]. Available at: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_2013_ural.pdf
2. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. 2003, 347 p.
3. Barry R. Bloom. *Tuberkulioz.* (Russ. Ed: Tuberculosis Pathogenesis, Protection, and Control. Barry R. Bloom). Moscow, Meditsina Publ., 2002, 696 p.

4. *Tuberkulez v Rossijskoy Federatsii 2011 g. Analitichesky obzor statisticheskikh pokazateley, ispol'zuemykh v Rossijskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, Triada Publ., 2013. 280 p.
5. Siddiqi S.H. Guidelines for second-line drug susceptibility testing in MGIT based on published studies. Critical Concentrations and Procedures. 2014, 28 p.
6. Siddiqi S.H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960TB System. 2006, 89 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Решетникова Юлия Васильевна

Казенное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер»,
и. о. заведующей бактериологической лаборатории,
врач-бактериолог,
628000, г. Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 76А,
Тел.: 8 (3467) 32-09-59.
E-mail: reshetnicosa82@mail.ru

Поступила 07.04.2015