

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №2

2016



УДК 616–002.5(470.332):615.779.9:615.724

СТРУКТУРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Мякишева Т.В.¹, Фролова Ю.В.¹, Рашкевич Е.Е.¹, Ярмолич В.В.¹, Моисеенкова С.Н.²

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Смоленский противотуберкулезный клинический диспансер, Россия, 214005, Смоленск, ул. Московское шоссе, 33а

Резюме: настоящее исследование имело целью установить структуру и региональный спектр лекарственной резистентности к противотуберкулезным препаратам за период с 2010 по 2014 гг. в Смоленской области. Проанализированы результаты бактериологического исследования (посев на плотные и жидкие питательные среды) образцов мокроты, взятых у пациентов с установленным диагнозом туберкулеза легких (799 мужчин и 180 женщин).

За исследуемый период установлен достоверный рост частоты устойчивости к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и офлоксацину в региональной структуре лекарственной устойчивости при снижении устойчивости к стрептомицину. Выявлен рост множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Увеличение частоты резистентности к рифампицину и офлоксацину является прогностическим признаком дальнейшего роста множественной и широкой лекарственной устойчивости. Региональный спектр лекарственной резистентности необходимо учитывать при эмпирическом выборе препаратов для лечения больных туберкулезом до получения результатов бактериологического исследования.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость, микобактерии, противотуберкулезные препараты

STRUCTURE OF DRUG RESISTANCE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN THE SMOLENSK REGION

Myakisheva T.V.¹, Frolova J.V.¹, Rashkevich E.E.¹, Yarmolich V.V.¹, Moiseenkova S.N.²

¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²Smolensk Regional Antituberculosis Dispensary, Russia, 214015, Smolensk, Moscow St., 33a

Summary: the study was aimed to find out the differences in the regional structure of drug resistance to anti-TB drugs for the period 2010 - 2014 in the Smolensk region. Results of bacteriological examination of sputum samples (culture of the dense and liquid media) had been analyzed in patients with pulmonary tuberculosis (799 men and 180 women).

The growth of cases of multidrug and extensive drug resistant of Mycobacterium tuberculosis was established. Drug resistance to isoniazid, rifampicin, ethambutol and ofloxacin has been significantly increase, and resistance to streptomycin has been significantly decrease for the covered period. The growth of frequency of drug resistance to rifampicin and ofloxacin is a predictor of future growth of multidrug resistant and extensive drug resistant tuberculosis. Regional range of drug resistance should be used to choice of anti-TB drugs for the patients with tuberculosis before the results of bacteriological examination.

Key words: tuberculosis of the lungs, drug resistance, mycobacterium, anti-tuberculosis drugs

Введение

На протяжении последних пяти лет в Смоленской области имеет место неуклонное уменьшение заболеваемости и распространенности туберкулеза у взрослого населения, детей и подростков, снижается и показатель смертности. В 2010 году заболеваемость постоянного населения была 73,6 на 100 тыс. населения, а в 2014 г. упала до 53,1. Распространенность туберкулеза также снизилась с 177,8 на 100 тыс. населения в 2010 г. до 137,5 в 2014 г. Однако эти показатели превышают среднероссийские и располагаются на последнем месте в Центральном федеральном округе [4, 8, 9], что не позволяет говорить об устойчивой стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу в области и побуждает к анализу причин и поиску путей решения проблемы. Изучение лекарственной устойчивости (ЛУ) имеет большое значение для конкретного субъекта РФ, поскольку позволяет выявлять структуру ЛУ, ее характер, распространенность, присущую

каждому региону. Знание ЛУ необходимо при эмпирическом выборе противотуберкулезных препаратов (ПТП) при отсутствии экспресс – методов определения чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ), что позволяет повысить эффективность терапии и снизить экономические затраты на лечение.

Целью исследования явилось определение структуры лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Смоленской области и установить динамику изменения лекарственной устойчивости микобактерий к основным и резервным противотуберкулезным препаратам.

Методика

Проанализированы результаты бактериологического исследования образцов мокроты, взятых у пациентов с установленным диагнозом туберкулеза легких за период с 2010 по 2014 г. в Смоленской области. Исследование проводилось на базе бактериологической лаборатории Смоленского областного противотуберкулезного диспансера. Лекарственную чувствительность МБТ определяли методом абсолютных концентраций (посев на плотную питательную среду) и с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС (посев на жидкую питательную среду) [2, 3, 10].

За указанный период лекарственная устойчивость была выявлена в образцах мокроты, взятых у 799 мужчин и 180 женщин. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием табличного процессора Microsoft Office Excel 2010 (использован критерий Стьюдента, χ^2 критерий, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05).

Результаты исследования и их обсуждение

Нами рассмотрена динамика ЛУ к отдельно взятым препаратам 1-го и 2-го ряда. Как известно, к препаратам 1-го ряда относятся изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, 2-го ряда – канамицин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, циклосерин, ПАСК [7]. Оценивая резистентность микобактерий к препаратам 1-го ряда, отмечен рост ЛУ к изониазиду на 16,9% (в 2010 г. – 58,6%, в 2014 г. – 75,5%), к этамбутолу на 11,6% (в 2010 г. – 33,7%, в 2014 г. – 45,3%). В то же время установлена тенденция к снижению ЛУ к стрептомицину на 5,9% (в 2010 г. – 71,9%, в 2014 г. – 66,0%). Особое внимание обращает рост ЛУ к рифампицину на 9,1% (в 2010 г. – 52,2%, в 2014 г. – 61,3%), что является неблагоприятным прогностическим фактором развития множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) – устойчивости к самым эффективным ПТП – изониазиду и рифампицину одновременно [1, 7].

Оценка частоты резистентности к препаратам 2-го ряда на протяжении 2010-2014 гг. выявила снижение ЛУ к канамицину на 42,4% (с 44,2% в 2010 г. до 25,5% в 2014 г.), к протионамиду/этионамиду на 10,5% (с 42,1% в 2010 г. до 37,7% в 2014 г.). Кроме того, резко возрастает ЛУ к препаратам группы фторхинолонов. Прирост ЛУ к офлоксацину за 2010-2014 гг. составил 31,6% (в 2010 г. – 5,2%, в 2014 г. – 36,8%). Достоверный рост частоты ЛУ к фторхинолонам является неблагоприятным фактором и позволяет ожидать рост широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ – устойчивость к изониазиду, рифампицину, одному препарату из группы фторхинолонов и одному инъекционному ПТП, [7]) в будущем. Резистентность к остальным препаратам не претерпевала достоверных изменений.

При анализе структуры ЛУ МБТ в динамике за 2010-2014 годы в Смоленской области отмечен рост доли туберкулеза с МЛУ на 11% от 27 % в 2010 г. до 36% в 2014 г. ($\chi^2=6,2$; $df=3$, $p<0,05$), в 10 раз выросла доля туберкулеза с ШЛУ от 1,2 % в 2010 г. до 10,2 % в 2014 г. ($\chi^2=7,1$; $df=3$, $p<0,05$). Отмечено незначительное увеличение доли полирезистентного туберкулеза с 40,3% в 2010 г. до 43,4% в 2014 г. ($p>0,05$). При этом доля монорезистентного туберкулеза в структуре всех случаев лекарственной устойчивости достоверно снизилась с 27,7% в 2010 г. до 11,3% в 2014г. ($\chi^2=7,5$; $df=3$, $p<0,05$) (рис. 1).

Рост частоты туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя совпал по времени с внедрением в лабораторную службу экспресс-методов диагностики лекарственной чувствительности МБТ (ВАСТЕС) [2, 3, 10]. Но увеличение числа случаев МЛУ и ШЛУ нельзя связать только с совершенствованием методов диагностики и повышением охвата пациентов микробиологическим исследованием. На протяжении исследуемого периода изменился подход к выбору ПТП для лечения пациентов с установленной лекарственной устойчивостью. В частности, до внедрения в практику Федеральных клинических рекомендаций [1, 7] в декабре 2014 года выявление лекарственной устойчивости к рифампицину не расценивалось как индикатор

МЛУ, и выбор режима химиотерапии осуществлялся так же, как и при выявлении устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. В то же время степень корреляции ЛУ к рифампицину с ЛУ к изониазиду превышает 90% [1]. В связи с этим пациенты с установленной ЛУ МБТ к рифампицину должны получать лечение по IV стандартному режиму химиотерапии, который исключает применение как изониазида, так и рифампицина [1, 7].



Рис.1. Динамика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Смоленской области в 2010-2014 гг., %

Используемое ранее не совсем адекватное назначение ПТП при выявлении заболевания могло способствовать формированию МЛУ у пациентов в последующем. Это подтверждается неуклонным ростом за исследуемый пятилетний период доли устойчивости к рифампицину в структуре туберкулеза с полирезистентностью возбудителя. В 2010 г. доля устойчивости к рифампицину в сочетании с другими препаратами в структуре полирезистентного туберкулеза составляла только 11,8%, в 2011 г. – уже 12,6%, в 2012 г. выросла до 26%, в 2013 г. – 32%, и в 2014 г. сохраняется на том же высоком уровне. С учетом полученных данных, следует ожидать дальнейшего роста МЛУ в последующие годы.

Как известно, в возрастной структуре заболеваемости туберкулезом преобладают мужчины [4, 8, 9]. Их доля в среднем в 3 раза выше, чем доля женщин. В нашем исследовании мужчин с ЛУ возбудителя туберкулеза было в 4,4 раза больше, чем женщин. При этом в динамике с 2010 по 2014 г. возрастная структура лекарственной устойчивости претерпевала достоверные изменения. В 2011 и 2012 гг. возрастные различия по частоте лекарственной устойчивости у мужчин были достоверно более выражены, наибольшую долю составляли пациенты трех возрастных групп: 25-34 года ($t=2,31$, $p<0,05$), 35-44 года ($t=2,95$, $p<0,05$), 45-54 года ($t=2,84$, $p<0,05$), а у более молодых пациентов случаи лекарственной устойчивости были единичными. У женщин возрастная структура в динамике достоверно не изменялась. Однако и среди мужчин, и среди женщин больных туберкулезом, ЛУ регистрировалась чаще в возрастном интервале 45-54 года. В целом за исследуемый период доля пациентов этого возраста составила 31,5% у мужчин, 26,1% у женщин ($t=5,27$, $p<0,05$).

Заключение

Таким образом, в Смоленской области за 2010-2014 гг. наблюдалось увеличение доли множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. В демографической структуре туберкулеза с лекарственной резистентностью преобладали мужчины 45-54 лет. В региональной структуре устойчивости был отмечен рост доли изониазида, рифампицина, этамбутола и офлоксацина, а доля устойчивости к стрептомицину и канамицину достоверно снижается. Увеличение частоты устойчивости к рифампицину в сочетании с другими препаратами и офлоксацину является прогностически неблагоприятным признаком дальнейшего роста множественной и широкой лекарственной резистентности. Региональный спектр лекарственной резистентности необходимо учитывать при эмпирическом выборе препаратов для лечения больных туберкулезом до получения результатов бактериологического исследования, а также при планировании закупок противотуберкулезных препаратов [5].

Литература

1. Васильева И.А., Аксенова В.А., Эргешов А.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // М., Тверь.: ООО «Издательство Триада», 2014. – 56 с.
2. Исакова Ж.Т., Пак О.А., Юсупова Э.У. Применение биологических микрочипов в определении лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2005. – №8. – С.50-53.
3. Итруганова О.А. Современные возможности микобактериологической лаборатории // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №1. – С.21-35.
4. Мякишева Т.В., Гуденков М.А. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Смоленской области // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №11. – С.17-24.
5. Попов С.А., Сабгайда Т.П., Можожкина Г.Н. и др. Гетерогенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в контексте фармакокинетики противотуберкулезных препаратов как основа персонализированного лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №4. – С.18-24.
6. Приказ МЗ РФ №109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М.: МЗ РФ. – 2003. – 347 с.
7. Приказ МЗ РФ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания». – М.: МЗ РФ. – 2014. – 42 с.
8. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
9. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012-2013 гг. – М.: ПРОМО-БЮРО, 2014. – 244 с.
10. IBD Vactec MGIT 960 SIRE kits for the antimycobacterial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: USA MD.: Becton, Dickinson and Company. – 2010. – 73 p.

Информация об авторах

Мякишева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tatyamyakisheva@yandex.ru

Фролова Юлия Владимировна – преподаватель кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ya.frolova.julia@yandex.ru

Рашикевич Елизавета Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Eliza01@yandex.ru

Ярмолич Валерий Викторович – ординатор кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: valeriy-yarmolich2203@yandex.ru

Моисеев娜 Светлана Николаевна – заведующая бактериологической лабораторией ОГБУЗ «Смоленский противотуберкулезный клинический диспансер». E-mail: oguzspkd@mail.ru