

Н.М. Корецкая, А.Н. Наркевич

## ПЕРВИЧНАЯ МНОЖЕСТВЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ПО ДАННЫМ СТАЦИОНАРА КРАСНОЯРСКОГО КРАЕВОГО ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА № 1

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (Красноярск)

Изучение частоты множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) показало, что в 2011 г. она наблюдалась у 28,4 % бактериовыделителей с впервые установленным туберкулезом легких, среди которых преобладали мужчины (70,1 %), сельские жители (57,7 %), неработающие лица трудоспособного возраста (56,7 %). Структура клинических форм у больных с МЛУ МБТ характеризовалась высоким удельным весом диссеминированного (39,2 %), инфильтративного (44,3 %) туберкулеза, казеозной пневмонии (7,2 %); преобладали распространенные процессы с массивным бактериовыделением в 55,6 % случаев, что в значительной мере обусловлено нарушением декретированных сроков флюорообследования. У 45,3 % больных МЛУ сочеталась с устойчивостью к другим противотуберкулезным препаратам основного ряда; в 54,7 % случаев к этому сочетанию добавлялась еще и устойчивость к препаратам резервного ряда. Сделано заключение о нецелесообразности применения первого режима химиотерапии впервые выявленным больным туберкулезом легких в современных условиях.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты, режимы химиотерапии

## PRIMARY MULTIDRUG RESISTANCE OF TUBERCULOSIS MYCOBACTERIUM ACCORDING TO DATA OF KRASNOYARSK REGIONAL TUBERCULOSIS DISPENSARY № 1 IN-PATIENT DEPARTMENT

N.M. Koretskaya, A.N. Narkevich

«Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky», Krasnoyarsk

This study of multidrug resistance (MDR) of tuberculosis mycobacterium (TMB) frequency has revealed that in 2011 28,4 % persons discharging bacteria with newly diagnosed pulmonary tuberculosis had multidrug resistance of tuberculosis mycobacterium and among them are (70,1 %), rural population (57,7 %), non-workers of employable age (56,7 %) prevailed. Among patients with multidrug resistance (MDR) of tuberculosis mycobacterium (TMB) there was a great proportion of patients with disseminated tuberculosis (39,2 %), infiltrative tuberculosis (44,3 %), caseous pneumonia (7,2 %); there were 55,6 % of cases with profuse bacterioexcretion due to the violation of the Chest X-ray examination terms. 45,3 % of patients with multidrug resistance also had resistance to other essential antituberculosis drugs; in 54,7 % cases besides combination of this resistance there was also the rescue therapy drug resistance. Medical comment was made that under modern conditions it is not advisable to use chemotherapy of the first mode with patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, multidrug resistance, antituberculosis drugs, modes of chemotherapy

Последние два десятилетия в нашей стране характеризуются неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу, проявившейся высокими показателями заболеваемости и смертности от этого заболевания, ростом доли острых и жизнеугрожающих форм. Положение усугубляется снижением эффективности лечения, связанным не только с ухудшением структуры заболеваемости, но и с ростом случаев с лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), особенно множественной (МЛУ). Туберкулез, вызванный МБТ с МЛУ, является наиболее опасной формой болезни, ибо при этом имеется ЛУ к наиболее сильным противотуберкулезным препаратам: изониазиду и рифампицину, независимо от наличия или отсутствия ЛУ к другим препаратам.

Лечение такого туберкулеза требует больше времени, а применяемые при этом противотуберкулезные препараты являются дорогостоящими и имеют больше побочных эффектов, что увеличивает стоимость лечения в 80 – 100 раз [2, 3]. Не

выявленные и оставшиеся без лечения больные с МЛУ МБТ становятся постоянным источником распространения ЛУ-штаммов возбудителя, что в последствии приводит к дополнительным расходам и летальности от туберкулеза [3].

В этой связи в резолюции IX съезда фтизиатров России, состоявшегося 1 – 3 июня 2011 г. в г. Москве, отмечена необходимость разработки оптимальных режимов химиотерапии больных туберкулезом с учетом ЛУ возбудителя [4], рост которой, особенно МЛУ, является одной из главных проблем современной фтизиатрии. Россия входит в число 27 стран, в которых находится 86 % всех случаев МЛУ-туберкулеза в мире и которые, согласно оценке ВОЗ, являются приоритетными с точки зрения необходимости улучшения диагностики и ведения случаев такого туберкулеза [5].

Следует отметить, что на территории Сибири и Дальнего Востока имеет место самый высокий уровень регистрируемого числа случаев МЛУ-туберкулеза среди впервые выявленных больных

(7,2 и 8,2 на 100 000 населения) [5], что отражает относительно высокий риск заражения МЛУ МБТ в этих регионах и делает актуальной изучение данной проблемы.

**Цель исследования:** изучить частоту МЛУ МБТ и ее сочетаний с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда среди впервые выявленных больных туберкулезом легких, проанализировать их клинико-социальную характеристику, пути и своевременность выявления заболевания.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В разработку взяты данные из историй болезни 341 больного туберкулезом легких, в возрасте от 16 до 69 лет, находившихся на стационарном лечении в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере № 1 (ККПТД № 1) в 2011 г.

Все больные были впервые выявлены и являлись бактериовыделителями. Бактериовыделение установлено посевом мокроты на питательную среду Левенштейна – Йенсена.

Исследование лекарственной чувствительности штаммов МБТ проводилось стандартным непрямим методом абсолютных концентраций к изониазиду (H), рифампицину (R), стрептомицину (S), этамбутолу (E), протионамиду (Pt), канамицину (K) и офлоксацину (OfI).

По результатам определения лекарственной чувствительности были отобраны истории болезни пациентов, выделяющих МБТ с МЛУ (97 чел.). Анализировался возраст-половой и социальный состав больных, структура клинических форм и характеристика специфического процесса, пути его выявления; сроки флюорообследования (ФЛГО), предшествующего выявлению заболевания; определялась частота сочетания МЛУ МБТ с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам основного (S, E) и резервного (Pt, K, OfI) ряда.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследования, первичная МЛУ МБТ была установлена у 97 больных (28,4 %), т.е. почти у каждого третьего, лечившегося в 2011 г. в ККПТД № 1. Среди больных с МЛУ МБТ преобладали мужчины (70,1 %) и сельские жители (57,7 %). В возрасте 16 – 19 лет было 4,1 % больных; 20 – 29 и 30 – 39 лет – по 25,8 %; 40 – 49 лет – 22,7 %; 50 – 59 лет – 16,5 %; 60 – 69 лет – 5,2 %, т.е. большую долю составляли лица трудоспособного возраста.

По социальному статусу наибольший удельный вес имели неработающие лица трудоспособного возраста – 56,7 %; на лиц рабочих профессий приходилось 23,7 %; служащих – 4,1 %, из которых 3/4 – медицинские работники; пенсионеров было 7,2 %, инвалидов – 4,1 %, учащихся – 2,1 %; предприниматели и лица БОМЖ составили по 1 %.

В структуре клинических форм преобладали инфильтративный (44,3 %), диссеминированный (39,2 %) туберкулез легких; казеозная пневмония, туберкулема, милиарный и фиброзно-кавернозный туберкулез составили соответственно: 7,2, 6,2, 2,1,

1,0 %. У большинства больных наблюдались распространенные поражения: долевые – 19,6 % и более доли – 55,7 %, в том числе с тотальным поражением легких – 27,8 %. Распад легочной ткани констатирован у 72,2 % больных.

Заболевание чаще выявлялось при обращении (52,6 %). Необходимо отметить, что лишь 44,3 % обследовались флюорографически в декретированные сроки (до 2-х лет); от 2-х до 3-х лет не проходили обследование 18,6 %, более 3-х лет – 37,1 %.

Сопоставляя структуру клинических форм и характеристику процесса с этими сроками, а также путями выявления заболевания, мы пришли к заключению, что в значительной части случаев имело место довольно длительное течение туберкулеза, а данные больные, выделяющие МБТ с МЛУ, продолжительное время до выявления заболевания представляли высокую эпидемиологическую опасность для окружающих. Доказательством последнего является и тот факт, что у 55,6 % больных бактериовыделение определялось не только методом посева, но и люминесцентной микроскопией, т.е. они являлись массивными бактериовыделителями. В этой связи недостаточный охват массовыми ФЛГО населения, который в Красноярском крае в 2011 г. составил лишь 56 %, нарушение декретированных сроков его прохождения не позволяют осуществить своевременное выявление малых форм туберкулеза с отсутствием бактериовыделения и, тем самым, позитивно влиять на эпидемиологическую ситуацию в регионе.

В спектре МЛУ МБТ устойчивость к противотуберкулезным препаратам основного ряда была наиболее высока (S – 97,9 %, E – 82,5 %); к препаратам резервного ряда она была хотя и ниже, но ее показатели оказались достаточно высокими (K – 39,2 %, Pt – 37,1 %, OfI – 16,5 %).

В структуре МЛУ МБТ, представленной в таблице 1, обращает внимание отсутствие устойчивости только к H и R: во всех случаях имеется сочетание устойчивости к этим препаратам с устойчивостью к другим препаратам основного ряда (45,3 %) либо с совместной устойчивостью к препаратам основного и резервного ряда (54,7 %). При этом наибольший удельный вес составили комбинации: HRSEK (15,6 %), HRSEPt (12,4 %), HRSEKPt и HRSEKPtOfI (по 10,3 %).

Устойчивость к комбинации HRSE, составляющей практически ядро химиотерапии по первому режиму и ее сочетание с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам резервного ряда, была наивысшей – 80,4 %. Это вызывает крайнюю обеспокоенность и сомнение в целесообразности лечения впервые выявленных больных с бактериовыделением по данному режиму химиотерапии, включающему только препараты основного ряда, ибо это может привести к амплификации устойчивости и неэффективности проводимой терапии. Особенно необходимо констатировать сочетание МЛУ с устойчивостью к одному из инъекционных препаратов резервного ряда (K) и фторхинолонам (OfI), которая расценивается как обширная лекар-

ственная устойчивость, и она, по нашим данным, имела место в 13,3 % случаев. Как известно, при такой ЛУ МБТ наблюдаются самые низкие показатели негативации мокроты [1].

**Таблица 1**  
**Первичная МЛУ МБТ по сочетаниям противотуберкулезных препаратов (абс, %)**

Сочетание МЛУ с ПТП основного и резервного ряда	ЛУ МБТ	Количество больных	
		абс.	%
МЛУ + ЛУ к ПТП основного ряда	HRS	16	16,5
	HRE	1	1,0
	HRSE	27	27,8
Итого		44	45,3
МЛУ + ЛУ к ПТП основного и резервного ряда	HRSEK	15	15,6
	HRSEPt	12	12,4
	HRSEOfi	1	1,0
	HRSEKPt	10	10,3
	HRSEKOfi	1	1,0
	HREKPtOfi	1	1,0
	HRSEPtOfi	2	2,1
	HRSKPtOfi	1	1,0
Итого		53	54,7
Всего		97	100,0

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2011 г. у впервые выявленных больных туберкулезом легких, лечившихся в ККПТД № 1, первичная МЛУ МБТ наблюдалась в 28,4 % случаев. Среди больных, выделяющих МБТ с МЛУ, преобладали мужчины (70,1 %), сельские жители (57,7 %), лица трудоспособного возраста, в 56,7 % неработающие. Констатирована тяжелая структура клинических форм впервые выявленного туберкулеза с МЛУ МБТ: диссеминированный

– 39,2 %, инфильтративный – 44,3 %, казеозная пневмония – 7,2 %, с выраженным преобладанием распространенных (доля и более) поражений (75,3 %), в том числе с тотальным поражением обоих легких в 27,8 % случаев, сопровождающихся распадом легочной ткани в 72,2 % и массивным бактериовыделением в 55,6 %, что в значительной мере обусловлено нарушением декретированных сроков прохождения ФЛГО. В 45,3 % МЛУ МБТ сочеталась с устойчивостью к другим противотуберкулезным препаратам основного, а в 54,7 % к препаратам основного и резервного ряда; в 13,3 % определена обширная ЛУ МБТ. Полученные данные свидетельствуют о нецелесообразности назначения первого режима химиотерапии впервые выявленным больным туберкулезом легких в современных условиях.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Комиссарова О.Г., Абдулаев Р.Ю., Ерохин В.В. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких при разном спектре лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Уфа, 2011. – С. 237.
2. Маркелов Ю.М. Затраты на лечение на лечение больных лекарственно-устойчивым туберкулезом // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2009. – С. 335 – 336.
3. Матигян Н.С., Скачкова Е.И. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза как глобальная проблема общественного здоровья // Бюллетень Программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации. – 2009. – Вып. 8. – С. 13 – 21.
4. Резолюция IX съезда фтизиатров России. 1 – 3 июня 2011 г., г. Москва // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 4 – 6.
5. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.

### Сведения об авторах

**Корецкая Наталья Михайловна** – зав. кафедрой туберкулеза с курсом ПО, профессор ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. 8(391) 261-76-82, факс (391) 228-08-60; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru)

**Наркевич Артем Николаевич** – клинический ординатор кафедры туберкулеза с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. 8(391) 261-76-82, факс (391) 228-08-60; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru)