

**Е.Н. Стрельцова, Н.А. Степанова**

## **СПЕКТР ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Проанализирован спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* у больных туберкулезом легких по данным ГУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани. Показано изменение структуры лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (моно-, поли-, мультирезистентность и суперустойчивость). Приведены данные о распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в Астраханской области.

*Ключевые слова:* туберкулез легких, *Mycobacterium tuberculosis*, лекарственная устойчивость.

E.N. Streltsova, N.A. Stepanova

## **SPECTRUM OF MEDICINAL RESISTANCE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS**

The spectrum of medicinal resistance *M. tuberculosis* in patients with pulmonary tuberculosis was studied according to data of prophylactic centre of Astrakhanian region. The changes of structure of medicinal resistance *M. tuberculosis* (mono-, poly-, multiple resistance and super-medicinal resistance) was shown. The data of distribution of medicinal tuberculosis resistance of lungs in Astrakhanian region was demonstrated.

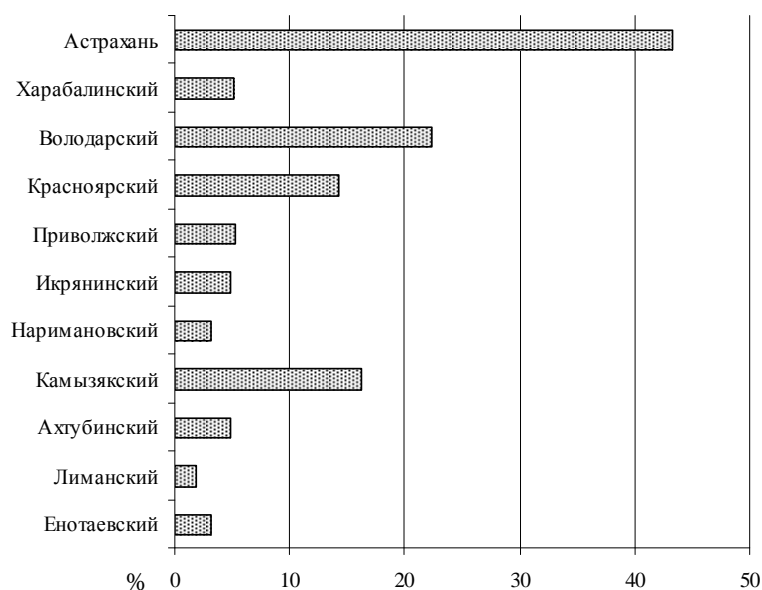
*Key words:* pulmonary tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, medicinal resistance.

В настоящее время стало очевидным увеличение числа больных туберкулезом, инфицированных мультирезистентными штаммами *M. tuberculosis* (МБТ) [1, 5].

Международные группы экспертов предложили называть штамм устойчивым, если он существенно отличается по степени чувствительности к данному антибиотику от диких штаммов, выделенных у больных, ранее не получавших противотуберкулезные препараты (ПТП) [6].

Выделяют первичную лекарственную устойчивость (ЛУ) – выявление устойчивых штаммов МБТ у больного, который ранее от туберкулеза не лечился, и приобретенную – устойчивость, выявленную у больного, получавшего до этого ПТП не менее месяца. Типы ЛУ – это монорезистентность (устойчивость к одному ПТП), полирезистентность (устойчивость к двум и более ПТП, за исключением случаев одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину), множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – устойчивость, как минимум, к изониазиду и рифампицину одновременно [4]. В настоящее время выделяют устойчивость МБТ, определяемую как «обширная» ЛУ – МЛУ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам и одному из инъекционных ПТП (канамицин, амикацин, капреомицин). За рубежом принято обозначать этот вариант МЛУ как XDR [2].

Нами проанализировано 104 больных туберкулезом легких с ЛУ МБТ, лечившихся стационарно в ГУЗ ОПТД г. Астрахани в 2008 году. Впервые выявленных было 51 (49%) – это больные с первичной ЛУ (ПЛУ). Больных с рецидивом туберкулезного процесса – 53 (51%) – приобретенная или вторичная ЛУ МБТ (ВЛУ). Преобладали мужчины 69,2%. Возраст больных составил от 15 до 60 лет. 53,8% больных ЛУ ТБ (лекарственно-устойчивым туберкулезом) пришлось на возраст 26-45 лет. Жителей г. Астрахани – 43,3%, большее число которых проживает в Кировском (35,6%) и в Советском (26,7%) районах. Жителей Астраханской области – 47,1%, в основном, больные из Володарского (22,4%), Камызякского (16,3%) и Красноярского (14,3%) районов (рис 1). 10 (9,6%) больных ЛУ ТБ – жители Казахстана, которые получали лечение в ГУЗ ОПТД по контракту.



**Рис. 1. Распространенность ЛУ ТБ по районам Астраханской области**

Из всех больных ЛУ ТБ подавляющее большинство были лица неработающие (74%), с высшим образованием было 4 (3,8%) больных.

Контакт с больным туберкулезом установлен у 45 (43,3%) пациентов, 8 (7,7%) пациентов – из очага смерти, 21 больной (20,2%) – из семейного контакта. Больше 1 года находились в пенитенциарных учреждениях 15,45% больных ЛУ ТБ.

Из сопутствующей патологии преобладала железодефицитная анемия (30% случаев). Хроническим алкоголизмом страдало 25% больных, наркоманией – 6,7%, сифилисом – 6,7%. Белково-энергетическая недостаточность диагностировалась в 23% случаев.

ЛУ МБТ определялась стандартным методом абсолютных концентраций в централизованной бактериологической лаборатории г. Астрахани.

По типам ЛУ больные туберкулезом легких распределились следующим образом: монорезистентность установлена у 24 (23,1%), полирезистентность – у 27 (26%), МЛУ – у 42 (40,4%) и XDR – у 11 (10,6%) больных (табл. 1)

Таблица 1

**Распределение больных туберкулезом легких по типам ЛУ МБТ**

Тип ЛУ МБТ	Число больных		Монорезистентность МБТ		Полирезистентность МБТ		МЛУ		XDR	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЛУ	51	49	16	31,4	13	25,5	17	33,3	5	9,8
ВЛУ	53	51	8	15,1	14	26,4	25	47,2	6	11,3
Всего	104	100	24	23,1	27	26,0	42	40,4	11	10,6

Из таблицы 1 видно, что из всех типов ЛУ преобладает мультирезистентность, которая составляет 40,4%.

Число больных с первичной ЛУ возросло с 22,4% в 2001 г. до 49% в 2008 г. [3].

По клиническим формам туберкулеза больные, инфицированные ЛУ штаммами МБТ, распределились следующим образом (табл. 2).

## Распределение больных ЛУ ТБ по клиническим формам

Клиническая форма туберкулеза	Число больных		Монорезистентность		Полирезистентность		МЛУ		XDR	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Диссеминированный	13	12,5	3	23,1	3	23,1	5	38,5	2	15,4
Инфильтративный	61	58,7	15	24,6	15	24,6	24	39,3	7	11,5
Кавернозный	5	4,8	1	20,0	3	60,0	1	20,0	-	-
Фиброзно-кавернозный	23	22,1	3	13,0	6	26,1	12	52,2	2	8,7
Туберкулема	1	1,0	1	100,0	-	-	-	-	-	-
Цирротический	1	1,0	1	100,0	-	-	-	-	-	-
Всего	104	100,0	24	23,1	27	26,0	42	40,4	11	10,6

У 101 больного (97%) туберкулез протекал с распадом легочной ткани, бактериовыделение установлено в 100% случаев. Наиболее часто из всех клинических форм туберкулеза диагностировался инфильтративный – в 58,7% и фиброзно-кавернозный – в 22,1% случаев ( $r=0,9$ ;  $p<0,05$ ).

Если в 2001 г. [3] такой тип ЛУ, как, монорезистентность определялся в 60% случаев, полирезистентность – в 33%, МЛУ – в 5,8%, а суперустойчивость МБТ (XDR-ТБ) не встречалась, то в настоящее время картина ЛУ ТБ кардинально изменилась. Преобладающим типом ЛУ стала мультирезистентность (40,4%), и в 10,6% случаев определялась «обширная» ЛУ МБТ.

Лекарственная устойчивость МБТ у обследованных больных представлена на рисунке 2.

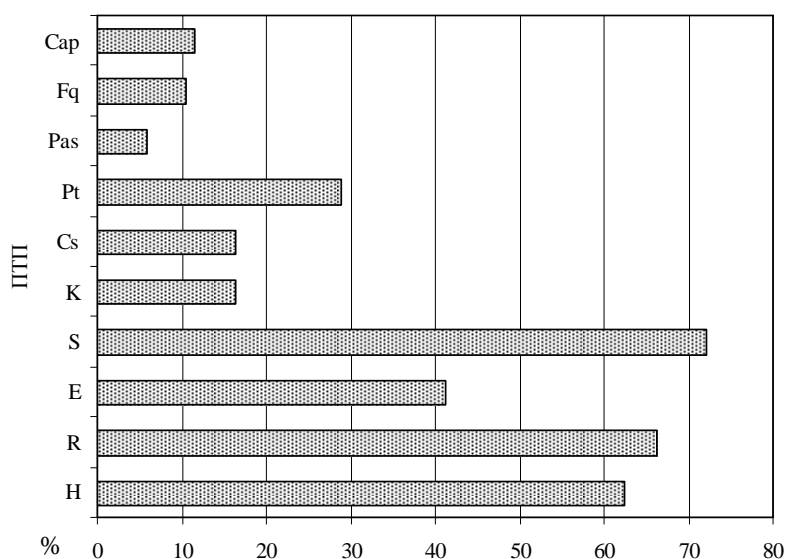


Рис. 2. Спектр ЛУ МБТ к ПТП у больных туберкулезом легких (2008 г.)

Преобладает резистентность к ПТП основного ряда: стрептомицину (S) – в 72,1% случаях, рифампицину (R) – 66,3%, изониазиду (H) – 62,5% и этамбутолу (E) – 41,3%. К резервным ПТП устойчивость МБТ несколько ниже: к протионамиду (Pt) – 28,8%, канамицину (K) и циклосерину (Cs) – по 16,3%, капреомицину – 11,5%, фторхинолонам (Fq) – 10,6% и к ПАСК (Pas) – 5,8%. Тогда как в 2001 г. устойчивость МБТ к S выявлялась у 72,2% больных, к H – у 30,4%, к E – у 50,8%, к R – у 51,8% (табл. 3).

### Лекарственная устойчивость МБТ к основным ПТП (%)

Противотуберкулезные препараты	2001 г.	2008 г.
Изониазид	30,4	62,5
Рифампицин	51,8	66,3
Этамбутол	50,8	41,3
Стрептомицин	72,2	72,1

Лечение больных туберкулезом легких проводилось в соответствии с приказом № 109 от 20.03.03 г. По первому режиму химиотерапии (до получения сведений о ЛУ МБТ) лечилось 18 больных (17,3%), по второму «Б» – 49 (47,1%), по четвертому – 23 (22,1%), по моделированному режиму с учетом ЛУ изначально – 14 (13,5%) больных.

В качестве патогенетической терапии использовали тиосульфат натрия, аутогемоновокаинотерапию, поливитамины.

Эффективность лечения больных оценивали по следующим критериям: частота и сроки прекращения бактериовыделения, сроки закрытия полостей распада легочной ткани (рис. 3, 4).

Как показано на рисунке 3, самый высокий показатель негативации мокроты (методом микроскопии) наблюдается среди больных ЛУ ТБ с монорезистентностью (М) МБТ – 100%, самый низкий у больных ХDR ТБ – 27,3%.

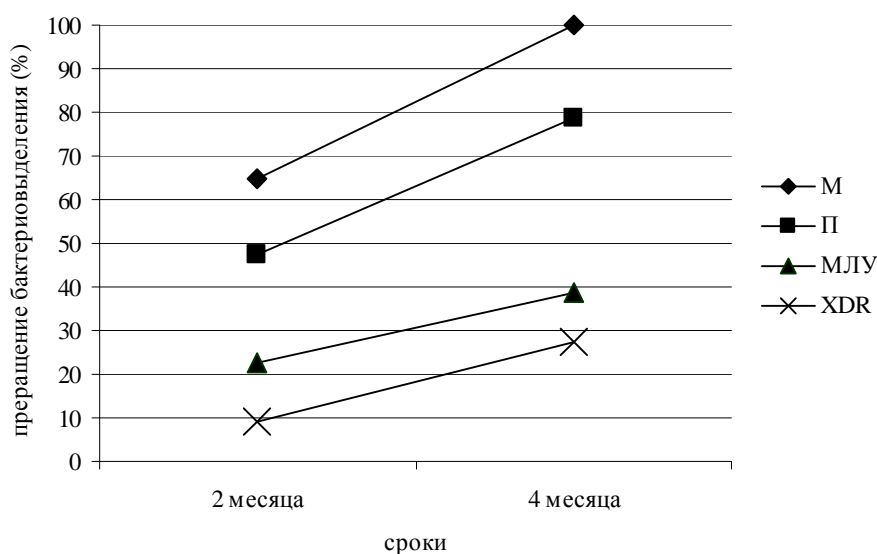
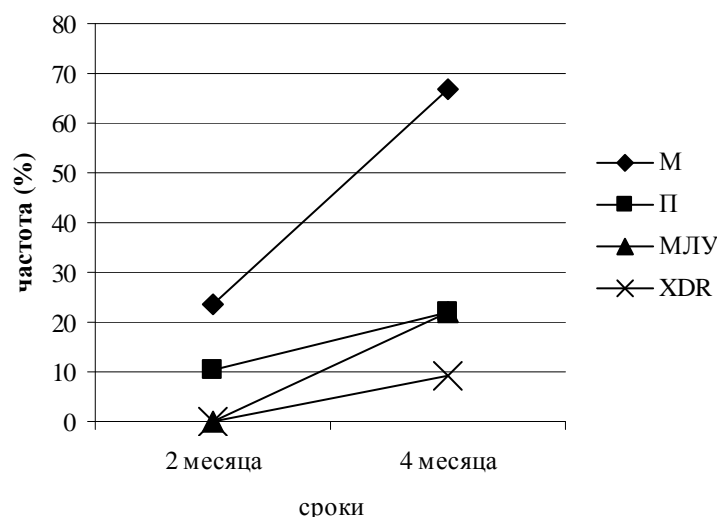


Рис. 3 Динамика прекращения бактериовыделения у больных ЛУ ТБ

Закрытие полостей распада легочной ткани наблюдалось чаще у больных ЛУ ТБ, вызванным моно- и полирезистентными штаммами МБТ (66,7% и 22,2% соответственно), чем у больных с МЛУ МБТ (22,2%) и ХDR ТБ – у 1 больного (9,1%) (рис 4).

Таким образом, эффективность лечения больных ЛУ ТБ, вызванным моно- и полирезистентными штаммами МБТ, выше, что обусловлено коррекцией противотуберкулезной терапии с учетом ЛУ МБТ. В случаях лечения ЛУ ТБ, вызванного МЛУ и «обширной» ЛУ МБТ, отрицательная клинико-рентгенологическая динамика определялась чаще.



**Рис. 4** Сроки и частота закрытия полостей распада легочной ткани у больных ЛУ ТБ

### **Выводы.**

1. За последние 7 лет процент первичной ЛУ МБТ вырос с 22,4% до 49%. Из всех типов ЛУ МБТ преобладает МЛУ (40,4%). Стала определяться «обширная» устойчивость МБТ (10,6%).

2. При распространенных клинических формах туберкулеза легких, протекающих с распадом легочной ткани (97%) и бактериовыделением, определяются все типы ЛУ МБТ ( $r=0,9$ ;  $p<0,05$ ).

3. Эффективность лечения чаще достигается при моно- и полирезистентных типах ЛУ МБТ.

4. За последние годы увеличилась частота устойчивости МБТ к H, R, стала определяться устойчивость МБТ к фторхинолонам.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Заболеваемость полирезистентным туберкулезом в Восточной Европе и Центральной Азии в 10 раз выше, чем в других частях мира. Пресс-релиз ВОЗ/17. Женева, 16 марта 2004 г. Европейское региональное бюро ВОЗ. URL: [http://www.euro.who.int/mediacentre/PR/2004/20040401\\_1?language=Russian](http://www.euro.who.int/mediacentre/PR/2004/20040401_1?language=Russian) (дата обращения: 24.03.2009).
2. Мишин, В. Ю., Комисарова О.Г., Чуканов В.И. [и др.]. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №2. – С.50-52.
3. Стрельцова Е.Н., Ильязова С.А., Умеров К.Р. [и др.]. Анализ лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом легких / Туберкулез (сборник научных работ, посвященный 30-летию кафедры туберкулеза АГМА). – Астрахань, 2001. – С. 58-60.
4. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 87-91.
5. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Диагностика, клиника и тактика лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 1999. – № 1. – С. 22-27.
6. Canetti G., Fox W., Khomenko A. [et al.]. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes // Bull. World Health Organ. – 1969. – Vol. 41, № 1. – P. 21-43.

**Стрельцова** Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза ГОУ ВПО АГМА Росздрава

**Степанова** Наталья Александровна, старший лаборант кафедры туберкулеза ГОУ ВПО АГМА  
Росздрава, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 49-03-58, e-mail: [stepaniida@ya.ru](mailto:stepaniida@ya.ru)