



Г.И. Алексеева, А.Ф. Кравченко, Я.А. Ахременко

ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ЯКУТИИ

Якутский НИИ туберкулеза МЗ Республики Саха (Якутия);
Медицинский институт Якутского государственного университета,
г. Якутск

Актуальность проблемы лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) возросла в связи с ухудшением во всем мире эпидемиологической ситуации по туберкулезу [4].

Как известно, лекарственная устойчивость определяется как наследственно-передающаяся способность микроорганизмов сохранять жизнеспособность или размножаться при такой концентрации лекарственного вещества, которая разрушает данный вид, т.е. оказывает на него бактерицидное или бактериостатическое воздействие [2].

В 1994 г. ВОЗ и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких проявили глобальную инициативу по эпиднадзору за лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам [4]. Общеизвестно, что лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза является одним из факторов, снижающих эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания. Чем больше таких больных, тем выше риск распространения инфекции среди здоровых лиц и появления новых случаев заболевания с первичной резистентностью не только к основным, но и к резервным противотуберкулезным препаратам. Во всем мире сохраняется устойчивая тенденция к увеличению числа больных с ЛУ МБТ.

К основным причинам развития ЛУ штаммов МБТ относят: неадекватно проводимую химиотерапию больных туберкулезом, неправильный выбор лекарственных препаратов, несоблюдение режима их применения, недисциплинированность пациентов, недостаточное снабжение лекарственными средствами, что приводит к нерегулярному приему препаратов [2, 3]. Такие больные в течение длительного времени остаются бактериовыделителями и могут инфицировать лекарственно-устойчивыми бактериями окружающих их лиц.

Целью настоящего исследования явился анализ уровня лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза по данным микробиологической лаборатории Якутского НИИ туберкулеза.

Материалы и методы

В работе использованы материалы бактериологического мониторинга централизованной микробиологической лаборатории НИИ туберкулеза. Определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), выделенных у больных с различными формами туберкулеза органов дыхания, прово-

Резюме

Проведен анализ частоты выявления лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза по данным централизованной микробиологической лаборатории ЯНИИТ.

Установлено, что доля лекарственно-устойчивых штаммов МБТ, выделенных от больных-бактериовыделителей туберкулезом органов дыхания, сохраняется на уровне 70% и не имеет тенденцию к понижению. Происходит утяжеление структуры лекарственной устойчивости МБТ за счет увеличения лекарственной полирезистентности, особенно к 3-4 и более противотуберкулезным препаратам. Среди больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом в 45-50% случаев регистрируется множественная лекарственная устойчивость МБТ. С целью уменьшения контингента больных с МЛУ туберкулезом и повышения эффективности лечения в Якутском НИИ туберкулеза открыто специализированное отделение. В хирургическом отделении разрабатываются временные сроки выполнения хирургических вмешательств у этой категории больных.

G.I. Alexeeva, A.F. Kravchenko, Ya.A. Akhremenko

INCIDENCE OF THE ISOLATION OF DRUG-RESISTANT M. TUBERCULOSIS IN YAKUTIA: DATA FROM MICROBIOLOGIC LABORATORY OF THE YAKUTSK TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE

Yakutsk Tuberculosis Research Institute, Ministry of Health, Sakha (Yakutia) Republic, Yakutsk Medical Institute, Yakutsk State University, Yakutsk

Summary

We analysed the incidence of the isolation of drug-resistant M.tuberculosis in Yakutia using the data from the centralized microbiologic laboratory of the Yakutsk Tuberculosis Research Institute.

The study has shown that the current percentage of drug-resistant strains of MBT isolated from bacterioscopically positive patients in Yakutia is 70% with no tendency to decrease. The pattern of drug-resistance has deteriorated due to growth of multidrug-resistant cases, especially those resistant to 3, 4 and more anti-tuberculosis drugs. Multidrug-resistant MTB are detected in 45-50% of the patients with drug-resistant tuberculosis. In the Yakutsk Tuberculosis Research Institute, a specialized department has been created, aimed at reducing the number of patients with multidrug-resistant tuberculosis and improving the efficiency of treatment. Optimal periods for surgical interventions in this patient population are being studied in the surgical department of the institute.

Таблица 1

Критерии устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (мг/мл)	
Препарат	Концентрация препарата, мкг/мл
Изониазид	1
Рифампицин	40
Стрептомицин	10
ПАСК	1
Этионамид	30
Канамицин	30
Этамбутол	2
Паск	1

Таблица 2

Определение лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (2000-2005 гг.)

Год	Кол-во штаммов МБТ с определением ЛЧ	Процент лекарственно-устойчивых штаммов МБТ
1970	435	51,1
2000	653	69,2
2001	758	78,3
2002	879	76,1
2003	918	73,2
2004	778	74,2
2005	584	74,1

дили общепринятым методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Иенсена.

При определении лекарственной устойчивости МБТ использовали концентрации лекарственных препаратов, представленные в табл. 1. Культуру считали устойчивой, если она давала рост 20 колоний и более на пробирке с минимальной концентрацией препаратов (табл. 1).

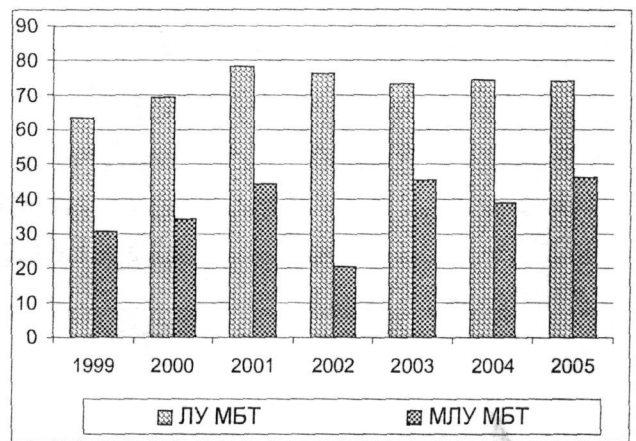
Вычисление процента устойчивых культур по каждому из препаратов проводили методом внутренней нормализации (общее число исследованных культур принимали за 100%).

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены данные лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам за период с 2000 по 2005 г. и для сравнения — за 1970 г.

Как следует из табл. 2, по сравнению с 1970 г. количество штаммов МБТ, у которых определяется чувствительность к противотуберкулезным препаратам, увеличилось, особенно в 2002-2004 гг., достигая в 2003 г. 918 штаммов. Одновременно возрастает и процент устойчивых штаммов МБТ. Если в 1970 г. лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) регистрировалась у 51,1% исследованных штаммов, то за период 2000-2005 гг. удельный вес лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза увеличился и на протяжении 5 лет сохраняется на уровне более 70%.

Представляло интерес изучение структуры лекарственной устойчивости МБТ к различному количеству ПТП за указанный период. Данные при-



Удельный вес штаммов микобактерий туберкулеза с МЛУ (1999-2005 гг.)

ведены в табл. 3. Как следует из приведенных данных, удельный вес МБТ, устойчивых к одному ПТП, по сравнению с 1970 г. уменьшился в 3,6 раза и в 2005 г. составил 14,8%, также произошло уменьшение в 1,7 раза удельного веса штаммов МБТ, устойчивых к двум препаратам, что в 2005 г. составило 16,4%.

В то же время произошло увеличение ЛУ МБТ к 3-4 и более противотуберкулезным препаратам. Так, частота лекарственно-устойчивых МБТ к трем препаратам увеличилась в 1,7 раза и в 2005 г. составила 22,2%. Что касается устойчивости микобактерий туберкулеза к четырем и более препаратам, то увеличение по сравнению с 1970 г. произошло в 7,9 раза, и в 2005 г. данный показатель составил 46,7%.

В табл. 4 приведены данные удельного веса лекарственно-резистентных МБТ по отдельным противотуберкулезным препаратам. Из данных табл. 4 следует, что в 1970 г. наиболее высокий удельный вес среди лекарственно-устойчивых штаммов МБТ зарегистрирован к стрептомицину — 70,6%; устойчивость к изониазиду составила 62,2%, к ПАСКу — 20,4% штаммов. Устойчивость к стрептомицину, увеличиваясь в отдельные годы анализируемого периода до 90%, в дальнейшем имеет тенденцию к понижению — до 77,1% в 2005 г. Устойчивость к изониазиду увеличилась от 62,6% в 1970 г. до 75,8% в 2005 г. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза к рифампицину, канамицину, этамбутолу в 1970 г. не определялась. По сравнению с 2000 г., лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину, канамицину имеет тенденцию к повышению, тогда как к этамбутолу устойчивость медленно, но снижается, устойчивость к ПАСКу повышается.

По классификации ВОЗ, среди лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза выделяют множественную лекарственную устойчивость (МЛУ). К МЛУ относят микобактерии туберкулеза, устойчивые одновременно к рифампицину и изониазиду при наличии или отсутствии устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. По данным ВОЗ, стоимость лечения туберкулеза, вызванного МЛУ микобактериями, примерно в 100 раз выше, чем лекарственно-чувствительного, а успех лечения таких пациентов достигается только в 60% случаев, т.е. такой туберкулез относится к трудноизлечимому туберку-

Таблица 3

Частота ЛУ МБТ к количеству ПТП (2000-2005 гг.), %

Год	Полирезистентность МБТ к			
	1 препарату	2 препаратам	3 препаратам	4 и более препаратам
1970	52,8	27,9	13,4	5,9
2000	13,5	19,0	15,0	52,6
2001	12,0	15,0	16,8	56,2
2002	8,2	14,0	14,0	64,3
2003	11,8	19,5	26,0	42,7
2004	10,1	16,7	14,1	57,5
2005	14,8	16,4	22,2	46,5

Таблица 4

Удельный вес ЛУ штаммов МБТ по отдельным противотуберкулезным препаратам (2000-2005 гг.), %

Год	S	H	R	K	E	PASK
1970	70,6	62,6	-	-	-	20,4
2000	66,2	99,9	75,9	22,6	-	3,5
2001	86,9	84,7	68,6	28,5	22,3	-
2002	90,0	82,2	72,9	41,4	33,6	-
2003	92,3	74,1	65,9	36,0	12,8	-
2004	87,2	88,4	68,4	35,2	12,8	6,7
2005	77,1	75,8	65,6	33,3	15,0	28,9

лезу. Это ведет к накоплению контингента с МЛУ туберкулезом и становится одной из проблем в современной фтизиатрии.

Мы проанализировали выявление микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью с 1999 по 2005 г. (рисунок). Выявляемость штаммов МБТ с лекарственной устойчивостью за период с 1999 по 2005 г. стабильно, сохраняется на уровне 70%, тогда как штаммов с МЛУ имеет волнообразный характер с тенденцией к повышению.

Нами также отслежена распространенность микобактерий туберкулеза с МЛУ среди произвольно взятой когорты больных с туберкулезом органов дыхания, обследованных в микробиологической лаборатории института (табл. 5).

Как видно из табл. 5, среди больных из числа обследованных бактериовыделителей, выделяющих резистентные микобактерии туберкулеза, в 45-50% случаев регистрируется множественная лекарственная устойчивость. Такие данные объясняются тем, что в клинике института проходят лечение больные с распространенными и осложненными формами туберкулеза органов дыхания, в том числе больные, выделяющие резистентные варианты микобактерий туберкулеза. Высокий удельный вес распространения среди больных лекарственно-резистентного туберкулеза, в том числе с МЛУ, предусматривает решение организационных и других вопросов, направленных на решение этой важной проблемы, в которой можно выделить приоритетные направления в стратегии деятельности фтизиатрической службы в Якутии:

Таблица 5

Число больных с лекарственной устойчивостью МБТ и с МЛУ (2003-2005 гг.)

Год	Число больных с ЛУ МБТ	Число больных с МЛУ МБТ	%
2003	219	111	50,7
2004	186	84	45,2
2005	305	153	50,2

1. Укрепление фтизиобактериологических лабораторий, которое предусматривает следующие основные моменты:

- обеспечение бактериологических лабораторий оборудованием и расходными материалами в соответствии с современными требованиями;
- проведение внутреннего и внешнего контроля качества проводимых исследований;
- обучение персонала лаборатории;
- надзор за лекарственной устойчивостью выделяемых штаммов МБТ.

2. Разработка организационно-методической базы по борьбе с МЛУ и проведение эффективного лечения больных с антибиотико-резистентным и мультирезистентным туберкулезом:

- открытие с 2005 г. в институте специализированного отделения для лечения больных с МЛУ и полирезистентным туберкулезом, где изучаются и внедряются новые методы этиопатогенетического лечения;
- более широкое использование хирургических методов лечения с разработкой оптимальных временных сроков выполнения хирургических вмешательств у данной категории больных.

За период с 2003 по 2005 г. в хирургическом отделении института прооперировано 56 больных с МЛУ, что составило 16,1% от числа больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ. Учитывая распространенность множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, организация и решение проблем, связанных с лечением больных с лекарственно-резистентным туберкулезом, несомненно, окажут положительную роль в уменьшении наиболее опасного резервуара туберкулезной инфекции в Республике.

Выводы

1. В настоящее время в Якутии доля лекарственно-устойчивых штаммов МБТ, выделенных из числа больных бактериовыделителей с определением лекарственной чувствительности, сохраняется на уровне 70% и не имеет тенденции к снижению.

2. Происходит утяжеление структуры лекарственной устойчивости МБТ за счет увеличения лекарственной полирезистентности к 3-4 и более противотуберкулезным препаратам.

3. Устойчивость МБТ к стрептомицину, этамбутолу снижается, но увеличивается доля штаммов, устойчивых к изониазиду, рафампицину, канамицину и ПАСК.

4. Среди больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом в 45-50% случаев регистрируется множественная лекарственная устойчивость МБТ.

5. В Якутском НИИ туберкулеза для лечения больных с МЛУ разрабатываются организационные воп-

росы, которые включают оптимизацию лабораторной службы, открытие специализированного отделения, разработку оптимальных временных сроков применения хирургических методов лечения.

Л и т е р а т у р а

1. Дорожкова И.Р., Попов С.А., Медведева И.М. // Пробл. туберкулеза. 2000. №5. С. 19-22.

2. Дорожкова И.Р., Медведева И.М. // Туберк. и экология. 1997. №2. С. 25-28.

3. Степашин Ю.Г., Степашина В.Н., Шемякин И.Г. // Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунол. 1999. №3. С. 84-89.

4. WHO. Global Tuberculosis Programme anti-Tuberculosis Drug resistance in the world. Geneva, 1997.



УДК 616.98 : 579.842.14] - 36.1

А.В. Раков, Ф.Н. Шубин, Н.А. Кузнецова, В.А. Хорошко

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ПЛАЗМИДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ РЕДКО ВЫЯВЛЯЕМЫХ СЕРОВАРОВ САЛЬМОНЕЛЛ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

*Научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии СО РАМН, Центр Санэпиднадзора
Тихоокеанского флота, г. Владивосток*

В настоящее время проблема сальмонеллеза продолжает оставаться актуальной. В России наибольшее этиологическое значение получили серовары *Salmonella enteritidis* и *S. typhimurium*. Вместе с тем в США и в ряде стран Юго-Восточной Азии кроме вышеупомянутых существенное этиологическое значение имеют серовары сальмонелл групп В, С₁ и С₂ — *S. heidelberg*, *S. choleraesuis*, *S. infantis*, *S. newport*, *S. muenchen* и др. [4]. Внутрисероварная дифференциация сальмонелл призвана совершенствовать эпидемиологический анализ. С этой целью широко используются методы типирования, основанные на определении биоваров, фаготипов и антибиотикограмм [6]. В последние годы для типирования сальмонелл используется плазмидный анализ, который является высокоинформативным методом [6, 7]. Вместе с тем, внутривидовое типирование осуществляется лишь для широко распространенных сероваров сальмонелл [6, 7]. Типирование редко выявляемых сероваров, связанных в основном со спорадической заболеваемостью, представляет определенные трудности.

Целью нашего исследования являлось изучение штаммов редко выявляемых сероваров, их фенотипических характеристик и спектра плазмид для выбора наиболее обоснованного метода их внутривидового типирования и оценки степени гетерогенности.

Материалы и методы

Исследован 341 штамм сальмонелл, выделенных в различных районах Приморского края от больных. Идентификацию сальмонелл проводили стандартными методами. Биохимические особенности всех штаммов оценивали по ферментации глюкозы, лактозы, маннита, рамнозы, дульцита, ксилозы, адонита, целлобиозы, сорбита, инозита, мелицитозы, эскулина, раффинозы, по гидролизу желатина и мочевины, росту на цитратной и ацетатной средах, наличию β-галактозидазной активности, расщеплению лизина и аргинина, продукции индола, сероводорода, отношению к глицерину по Штерну и подвижности. Чувствительность к 30 антибиотикам (пеницилинам, цефалоспорином, аминогликозидам, тетрациклинам, полимиксином и фторхинолонам) у 108 штаммов оценивали методом диффузии в агаре с помощью бумажных дисков. Поиск плазмид проводили по известному методу [5]. Молекулярную массу плазмид определяли по их подвижности в агарозном геле в сравнении с плазмидами pCT105 (7,5 MDa), pCT110 (6,5 MDa), R446b (47 MDa), S-a (26 MDa), pBR322 (2,8 MDa) и плазмидами pVM82 (82 MDa), p4,4 (4,34 MDa) штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* [2].