

О.А. Воробьева, В.С. Семечкина

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА, РАСПРОСТРАНЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ**ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
(Иркутск)**

Большое внимание в последние годы уделяется изучению устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Особую проблему представляет туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. Проведен мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом органов дыхания за 2008–2010 гг. Методом абсолютных концентраций изучена лекарственная чувствительность 2251 штамма микобактерий туберкулеза, выделенного от впервые выявленных и ранее получавших лечение больных туберкулезом. Наблюдается неблагоприятная тенденция возрастания суммарной частоты резистентности микобактерий туберкулеза и утяжеление ее структуры за счет нарастания частоты выявления полирезистентных и штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты, эффективность лечения

PECULIARITIES OF BIOLOGICAL FEATURES OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ON THE TERRITORY OF IRKUTSK REGION

O.A. Vorobiova, V.S. Semechkina

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

It is paid a lot of attention to the problem of mycobacteria tuberculosis sensitivity to antituberculosis drugs. The main problem is in multidrug-resistance. Micobacteria tuberculosis sensitivity to antituberculosis drugs was monitored, tuberculosis patients were observed during 2008–2010 years. Drug sensitivity of 2251 strain of mycobacteria tuberculosis that were isolated from just evaluated and previously treated patients was studied using the method of absolute concentration. There is an upward trend in total frequency of Mycobacterium tuberculosis resistance. The reason is the increasing of the multidrug-resistant strains detection rate.

Key words: Tuberculosis mycobacteria, multi-drug resistance, antituberculosis drugs, effective treatment

Проблема устойчивости микроорганизмов к лекарственным веществам, возникающая одновременно с появлением химиотерапевтических средств, начала привлекать внимание исследователей задолго до того, как она приобрела практическое значение [5].

Начиная с конца XX века во многих регионах России стал наблюдаться неуклонный рост лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [1, 2, 4]. С 1999 г. в официальную государственную статистику были впервые включены сведения о множественной ЛУ (МЛУ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [7]. Данная информация является особенно ценной, поскольку регистрирует уровень ЛУ к двум наиболее активным в отношении МБТ к ПТП — изониазиду и рифампицину одновременно. ЛУ МБТ является одним из факторов, ограничивающих эффективность антибактериальной терапии. Наблюдения последних лет показывают снижение эффективности лечения вновь выявленных больных и больных с рецидивами. Особенно низкими эти показатели оказываются у больных с МЛУ возбудителя туберкулеза [6, 7]. В связи с широким распространением ЛУ штаммов встает вопрос соотношения биологических свойств возбудителя (ЛУ, жизнеспособности, вирулентности). В различных литературных источниках имеются

противоречивые сведения о соотношении степени вирулентности и ЛУ МБТ. Работы одних авторов показывают, что вирулентность полирезистентных штаммов МБТ, выделенных от длительно леченных больных даже с распространенным и прогрессирующим процессом значительно ниже, чем у больных, выделяющих чувствительные штаммы возбудителя [6]. Другие авторы отмечают, что развитие устойчивости к ПТП не сопровождается снижением вирулентности МБТ [3, 6]. В соответствии с современными тенденциями развития эпидемического процесса можно предположить, что в ближайшее время основным источником инфекции будут больные туберкулезом легких, выделяющих ЛУ, в том числе МЛУ штаммы МБТ, а у большей части вновь выявленных больных заболевание будет вызвано ЛУ возбудителем. В связи с этим, встает закономерный вопрос о необходимости проведения мониторинга ЛУ, с целью установления контроля над звеньями эпидемического процесса.

Цель работы: анализ частоты, структуры, тенденций развития ЛУ МБТ, определение взаимосвязей между биологическими свойствами возбудителя (ЛУ и жизнеспособностью) у вновь выявленных и ранее леченных больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) жителей Иркутской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биологические свойства (ЛУ, скорость роста) МБТ изучены у 746 вновь выявленных (группа 1) и 1505 ранее леченных больных (группа 2) туберкулезом органов дыхания, жителей Иркутской области, проходивших курс лечения в ОПТД г. Иркутска в 2008–2010 гг.

ЛУ МБТ, выделенных из респираторного материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, плевральная жидкость, биопсийный материал и операционный материал) определялась стандартным непрямой методом абсолютных концентраций. За критерий ЛУ МБТ принимали критическую концентрацию к стрептомицину — 10 мкг/мл, канамицину и этионамиду — 30 мкг/мл, изониазиду — 1 мкг/мл, рифампицину — 40 мкг/мл, этамбутолу — 2 мкг/мл. В структуре ЛУ учитывали монорезистентность (устойчивость по крайней мере к 1 ПТП); полирезистентность (устойчивость к 2 и более препаратам за исключением одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину); МЛУ (устойчивость одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим препаратам).

Жизнеспособность штаммов МБТ при выделении их из патологического материала больных ТОД оценивали как низкую, если массивность роста на плотных питательных средах была менее 20 колоний в срок более 30 дней; как высокую, если массивность роста МБТ была более 100 колоний в срок 30 и менее дней. Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета Statistica 6.0 и BIOSTAT. Данные были оценены параметрическими и непараметрическими критериями: t критерий Стьюдента, хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В таблицах 1 и 2 представлены данные о частоте и структуре ЛУ МБТ вновь выявленных и ранее леченных больных ТОД за 2008–2010 гг.

Как видно из данных таблиц с 2008 г. наблюдается тенденция утяжеления структуры ЛУ. В обеих группах произошло значительное снижение доли монорезистентных штаммов МБТ: в группе вновь выявленных больных в 1,5 раза, ранее получавших лечение — почти в 2 раза. Одновременно в структуре устойчивости обеих групп отмечено увеличение доли полирезистентных и МЛУ штаммов: в группе больных с вновь зарегистрированным заболеванием в 1,2 раза, у контингентов — в 1,4 раза. Помимо изменений, произошедших внутри самой структуры ЛУ за прошедшие 3 года, среди вновь выявленных больных и ранее получавших лечение, отмечена тенденция роста частоты суммарной резистентности МБТ, в 1,0 и 1,2 раза соответственно. Структура суммарной резистентности у вновь выявленных больных в 2008 и 2009 гг. была почти в равной степени представлена моно-, поли- и мультирезистентными штаммами МБТ. Их соотношение в 2008 г. 1 : 1,2 : 1,3, в 2009 — 1 : 1,3 : 1,2. В 2010 г. в структуре суммарной резистентности произошли существенные изменения соотношения составляющих долей: снизился вклад монорезистентных с одновременным увели-

чением доли полирезистентных и МЛУ штаммов (1 : 2,1 : 2,1). Соотношение моно-, поли- и мультирезистентных штаммов МБТ в группе контингентов было представлено несколько иным образом: 2008 г. — 1 : 1,3 : 2,1; 2009 г. — 1 : 1,7 : 2,1; 2010 г. — 1 : 3,3 : 5,0, что свидетельствует о большом вкладе в структуру суммарной резистентности данной группы больных во все годы — МЛУ и в 2010 г. — полирезистентных штаммов МБТ.

Таблица 1
Частота и структура ЛУ МБТ у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в 2008–2010 гг.

Устойчивость	2008 г.		2009 г.		2010 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	(n = 172)		(n = 334)		(n = 240)	
Монорезистентность	31	18	64	19	29	12
Полирезистентность	36	21	80	24	60	25
МЛУ	39	22	78	23	62	26
Суммарная резистентность	106	61	222	66	151	63
Чувствительность	66	39	112	34	89	37

Таблица 2
Частота и структура ЛУ МБТ у ранее леченных больных туберкулезом органов дыхания в 2008–2010 гг.

Устойчивость	2008 г.		2009 г.		2010 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	(n = 419)		(n = 665)		(n = 421)	
Монорезистентность	63	15	91	14	36	8
Полирезистентность	80	20	159	24	118	28
МЛУ	132	31	280	42	179	43
Суммарная резистентность	275	66	530	80	333	79
Чувствительность	144	34	135	20	88	21

Сравнительный анализ двух групп показал (табл. 3), что среди вновь выявленных больных доля монорезистентных штаммов оказалась значимо выше, чем в группе контингентов ($t = 6,93$; $p = 0,02$), в то время как в группе ранее получавших лечение значимо преобладали штаммы МБТ с МЛУ ($t = 4,90$; $p = 0,04$).

Таблица 3
Сводные данные по частоте и структуре ЛУ МБТ у больных туберкулезом в 2008–2010 гг.

Устойчивость	Впервые выявленные, %	Контингенты, %	p
	$M \pm m$	$M \pm m$	
Монорезистентность	16,33 ± 2,20	12,33 ± 2,18	0,02
Полирезистентность	23,33 ± 1,20	24,00 ± 2,31	—
МЛУ	23,66 ± 1,20	38,66 ± 3,84	0,04
Суммарная резистентность	63,33 ± 1,45	75,00 ± 4,51	—
Чувствительность	36,66 ± 1,45	25,00 ± 4,51	—

Проведен анализ резистентности к отдельным противотуберкулезным препаратам в группе вновь выявленных больных и среди контингентов за 2008–2010 годы. В течение трехлетнего периода в обеих группах наиболее часто встречалась ЛУ к такому препарату как стрептомицин, несколько реже к таким препаратам как изониазид и рифампицин. Проведенный анализ показал, что в структуре МЛУ практически не встречается резистентность только к изониазиду и рифампицину. В большинстве случаев (до 90 %) МЛУ к изониазиду и рифампицину сочеталась с устойчивостью к стрептомицину. Устойчивость одновременно ко всем препаратам за 2008–2010 гг. была выявлена только у 16 вновь выявленных (2 %) и 51 ранее леченного больного (3 %), причем в 2010 г. было выявлено максимальное количество таких больных (10 вновь выявленных и 26 контингентов). Обращает на себя внимание увеличение частоты встречаемости ЛУ к такому препарату как этамбутол, который до недавнего времени считался наиболее надежным препаратом, уровень устойчивости к которому был относительно невысок. Самый низкий уровень ЛУ отмечен к этионамиду: резистентность к этому препарату встречается реже, чем к стрептомицину и изониазиду среди вновь выявленных больных – в 7,3 и 5,8 раз, среди контингентов – в 6,2 и 5,4 раза соответственно. При сравнительном анализе двух, в группе ранее леченных больных устойчивость к рифампицину ($t = 6,71$; $p = 0,02$) и этамбутолу ($t = 7,50$; $p = 0,02$) встречалась значимо чаще, чем в группе вновь выявленных больных.

По скорости роста ЛУ и штаммы МБТ, сохранившие чувствительность к ПТП не имели отличий (табл. 4). В обеих группах значимо преобладала низкая скорость роста ($\chi^2 = 5,576$; $df = 1$; $p = 0,02$).

Таблица 4
Скорость роста ЛУ и сохранивших чувствительность штаммов МБТ за 2008–2010 гг.

Жизнеспособность МБТ	Лекарственно-устойчивые штаммы МБТ ($n = 1617$)		Лекарственно-чувствительные штаммы МБТ ($n = 634$)	
	абс.	%	абс.	%
Высокая скорость роста	650	40	220	35
Низкая скорость роста	967	60	414	65

Сведения об авторах

Воробьева Ольга Александровна – доцент, к.м.н. ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» (664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, 20–21; e-mail: doctorvorobeva@yandex.ru)

Семечкина Вера Сергеевна – ассистент ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» (664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100)

Таким образом, особенностью ТОД за период 2008–2010 гг., среди вновь выявленных и ранее получавших лечение жителей Иркутской области, является снижение монорезистентных и увеличение МЛУ штаммов МБТ в структуре суммарной ЛУ. Развитие ЛУ возбудителя туберкулеза к ПТП не оказывает существенного влияния на жизнеспособность МБТ. Преобладание низкой скорости роста МБТ среди устойчивых (60 %) и чувствительных (65 %) штаммов по всей видимости является особенностью современного патоморфоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Г.И., Кравченко А.Ф., Савилов Е.Д. Основные тенденции распространения туберкулезной инфекции на территории Республики Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 3 (27). – С. 104–106.
2. Вишневский Б.И., Стеклова Л.Н. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 5–8.
3. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О.А. Маничева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 18–22.
4. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких / И.П. Зиновьев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 4. – С. 37–39.
5. Томан К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы. – Женева, 2004. – 387 с.
6. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя: учебное пособие / В.Ю. Мишин [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.
7. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 г. – М., 2009. – 143 с.