

АНАЛИЗ СПЕКТРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В РЕГИОНАХ СИБИРСКОГО И ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГОВ

ГОРДЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3288-5259, соискатель ученой степени канд. биол. наук, биолог бактериологической лаборатории ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81а. Тел. +7 (913) 0690582. E-mail: mbtlniit20@gmail.com

ГУСЕЛЬНИКОВА ЕЛЕНА ПЕТРОВНА, соискатель ученой степени канд. мед. наук, заведующий бактериологической лабораторией, врач-бактериолог ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81а. Тел. +79538572720. E-mail: epguselnikova@nsk-niit.ru

СТАВИЦКАЯ НАТАЛИЯ ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2616-6693, докт. мед. наук, директор ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-78-25. E-mail: director@nsk-niit.ru

Реферат. Введение. На сегодняшний день в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах ситуация по заболеваемости туберкулезом одна из самых неблагоприятных. **Цель.** Провести анализ спектра фенотипической лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, полученных от пациентов, проходивших лечение в Новосибирском научно-исследовательском институте туберкулеза в период с 2020 по 2023 год. **Материалы и методы.** Для проведения исследований использовались стандартные бактериологические и молекулярно-генетические методы лабораторных исследований. **Результаты и их обсуждение.** Диапазон устойчивости штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, полученных от пациентов, составляет от 52,8 % до 76,1% к препаратам основного ряда, к фторхинолонам 38% – 47%, аминогликозидам 29% – 35 %, капреомицину 40 %, этионамиду/протионамиду 57,3 %, аминсалициловой кислоте 29,6 %, бедаквилину 8,9 %, линезолиду 7,5 %. Длительно сохраняющаяся и размножающаяся микобактериальная популяция поддерживает воспалительный процесс, что ведет к его прогрессированию и, как следствие, затрудняет лечение. Частота встречаемости лекарственно-устойчивых штаммов к новым противотуберкулезным препаратам в образцах мокроты, полученной от бактериовыделителей составила для бедаквилина среди впервые выявленных пациентов – 1,6 %, случаев рецидива заболевания – 3,6 %, случаев хронического течения заболевания – 1,3 %; для линезолида: впервые выявленных пациентов – 3,2 %, случаев рецидива заболевания – 4,3 %, случаев хронического течения заболевания – 6,2%. **Выводы.** Тенденция к увеличению лекарственно-устойчивых штаммов к широкому спектру противотуберкулезных препаратов в исследуемых регионах наблюдается для всех противотуберкулезных препаратов, что подчеркивает не только настоятельную необходимость интенсивного эпидемиологического мониторинга за такой устойчивостью, но и, возможно, пересмотра алгоритмов назначения этих препаратов. **Ключевые слова:** *Mycobacterium tuberculosis*, множественная лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты.

Для ссылки: Гордеева Е.И., Гусельникова Е.П., Ставицкая Н.В. Анализ спектра лекарственной устойчивости штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в регионах сибирского и дальневосточного федеральных округов // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.17–23. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).17-23.

ANALYSIS OF THE DRUG RESISTANCE SPECTRUM OF THE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* STRAINS CIRCULATING IN THE REGIONS OF THE SIBERIAN AND FAR EASTERN FEDERAL DISTRICTS OF RUSSIA

GORDEEVA ELIZAVETA I., ORCID ID: 0000-0002-3288-5259, Applicant for the Cand. sc. biol. degree, Biologist, Bacteriological Laboratory, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7 (913) 0690582. E-mail: mbtlniit20@gmail.com

GUSELNIKOVA ELENA P., Applicant for the Cand. sc. med. degree, Head of the Bacteriological Laboratory, Bacteriologist, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +79538572720. E-mail: epguselnikova@nsk-niit.ru

STAVITSKAYA NATALIA V., ORCID ID: 0000-0003-2616-6693, Dr. sc. med., Director of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7 (383) 203-78-25. E-mail: director@nsk-niit.ru

Abstract. Introduction. Today, in the Siberian and Far Eastern Federal Districts of Russia, the situation with the incidence of tuberculosis is one of the most unfavorable. **Aim.** To analyze the phenotypic antituberculosis drug resistance spectrum of the *Mycobacterium tuberculosis* strains obtained from patients treated at Novosibirsk Tuberculosis Research Institute in 2020–2023. **Materials and Methods.** Standard bacteriological and molecular genetic methods of laboratory studies were used for this research. **Results and Discussion.** Resistance of the *Mycobacterium tuberculosis* strains obtained from patients ranges 52.8%–76.1% for the main antituberculosis drugs, while it ranges 38%–47% for fluoroquinolones, 29%–35% for aminoglycosides, 40% for capreomycin, 57.3% for ethionamide/prothionamide, 29.6% for aminosalicylic acid 29.6%, 8.9% for bedaquiline, and 7.5% for linezolid. The long-lasting and multiplying mycobacterial population

supports the inflammatory process, which leads to its progression and, as a result, complicates the treatment. The incidence of drug-resistant strains to new antituberculosis drugs in sputum samples obtained from people excreting bacteria was for bedaquiline: 1.6% among newly diagnosed patients, 3.6% for the cases of the disease recurrence, and 1.3% for the cases of the chronic disease course; for linezolid: 3.2% for newly diagnosed patients, 4.3% for the cases of the disease recurrence, and 6.2% for the cases of the chronic disease course. **Conclusions.** The trend towards an increase in strains resistant to a wide range of antituberculosis drugs in the regions under study is observed for all antituberculosis drugs, which emphasizes the urgent need for both the intensive epidemiological monitoring of such resistance and, possibly, a revision of the algorithms for prescribing such drugs.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistance, antituberculosis drugs.

For reference: Gordeeva EI, Guselnikova EP, Stavitskaya NV. Analysis of the drug resistance spectrum of the *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the regions of the Siberian and Far Eastern Federal Districts of Russia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(5): 17-23. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).17-23.

Введение. На сегодняшний день в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах ситуация по заболеваемости туберкулезом одна из самых неблагоприятных. Несмотря на снижение заболеваемости по Российской Федерации (РФ) в целом, Сибирский федеральный округ (СФО) занимает 8, а Дальневосточный федеральный округ (ДФО) 7 место среди всех восьми федеральных округов РФ [1,2].

На 2022 год показатели распространенности туберкулеза (ТБ) в регионах СФО и ДФО превышают общероссийские на 55,5 и 62 тысячи населения, на 2023 год – 48,5 и 59 тысяч населения соответственно [1,2,3,4].

Несмотря на общероссийскую тенденцию к снижению распространенности, заболеваемость туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) остается неизменной в регионах рассматриваемых округов за последние четыре года. На 2023 год доля заболевших МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных с бациллярными формами в различных регионах Сибири и Дальнего Востока составила 33,4% и 29,8% соответственно. На 2020 год количество заболевших МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных с бациллярными формами в СФО составило 33,4%. В ДФО по сравнению с 2020 годом, количество заболевших МЛУ-ТБ снизилось на 1,7 % (на 2020 год составляло 31,4%). Незначительная тенденция к снижению, также как и ее отсутствие, свидетельствует о распространенности лекарственно-устойчивого возбудителя в этих регионах [1,2,3,4].

Формирование лекарственной устойчивости возбудителя (ЛУ) туберкулеза существенно снижает эффективность лечения. Поэтому необходимым является мониторинг такой устойчивости, который включал бы в себя не только фенотипическую устойчивость штамма, но и ее ассоциацию с геномными перестройками. Сейчас в лабораторной практике противотуберкулезных учреждений выявление устойчивости *M. tuberculosis* (*Mbt*) возможно как бактериологическими (фенотипическими) методами, так и молекулярно-генетическими (МГ). К сожалению, не для всех противотуберкулезных препаратов (ПТП) разработаны критические концентрации (КК) и, как следствие, не выявлены гены, ассоциированные с лекарственной устойчивостью [3,4].

Цель: провести анализ спектра фенотипической лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам штаммов *Mbt*, полученных от па-

циентов, проходивших лечение в ФГБУ «ННИИТ» в период с 2020 по 2023 год.

Материалы и методы. Для проведения исследований использовались стандартные бактериологические и молекулярно-генетические методы лабораторных исследований [3,4].

Бактериологические методы.

Культивирование *Mbt* осуществляли методом посева на плотные и жидкие питательные среды с последующей видовой идентификацией в соответствии с стандартными протоколами проведения исследований. Для посевов на плотные питательные среды (ППС) использовали среду Левенштейна-Йенсена (ЛЙ) и среду Фин II. Для посева на жидкие питательные среды (ЖПС) использовали бульон М7Н9 с ростовой добавкой OADC/PANTA, производства компании BectonDickinson. Культивирование проводили в автоматизированной системе BactecMGIT960.

Для видовой идентификации *Mbt* готовили мазки с окраской по Цилю-Нельсену (ZN), использовали антиген-тест МРТ64 и посев на кровяной агар с последующим инкубированием до 72 ч.

Определение лекарственной чувствительности клинических изолятов проводили методом абсолютных концентраций и методом пропорций на среде ЛЙ, методом пропорций ЖПС в бульоне М7Н9 в автоматизированной системе BactecMGIT960, на агаровой среде М7Н11, производство компании BectonDickinson.

Результат чувствительности/устойчивости клинического изолята определяли в соответствии с установленными на исследуемые ПТП КК и КП, прописанными в руководстве ВОЗ «Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis» от 2018 года, МР «Тестирование лекарственной чувствительности клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis* методом пропорций» от 2022 года, ФКР «Туберкулез у взрослых», от 2022 года [3,4].

Статистическая обработка данных.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 для Windows. Для выявления значимости различий между группами использовали χ^2 -тест. В качестве критического был принят уровень значимости 0,05. Также рассчитывали экстенсивные показатели (процентное отношение числа пациентов с выявленной лекарственной

устойчивостью патогена к общему числу пациентов, материал от которых был тестирован), определяли границы 95% доверительных интервалов (95% ДИ) для доли (метод Фишера).

Когорта пациентов. Нами было проведено исследование штаммов МБТ с различным спектром лекарственной устойчивости среди пациентов, находившихся на лечении в клинике ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России в период с января 2020 по декабрь 2023 гг.

За указанный период в учреждении было проведено 814 исследований на определение лекарственной чувствительности.

Обследовано 590 человек, среди которых 395 мужчин, средний возраст составил 41,4±5,4 год, и 195 женщин в возрасте 37,6±5,2 лет с различными диагнозами как туберкулеза легких, так и туберкулеза внелегочных локализаций.

Пациенты прибывали на лечение с различных регионов как СФО, так и ДФО. Прибывших на лечение из регионов СФО: из Новосибирской области (383 пациента), из Омской области (22 пациента), из Томской области (1 пациент), из Иркутской области (3 пациента), из Кемеровской области (4 пациента), из Республики Тыва (74 пациента), Республики Хакасия (15 пациентов), из Республики Алтай (6 пациентов), из Республики Бурятия (1 пациент), из Республики Саха (Якутия) (2 пациента), из Алтайского края (45 пациентов), из Красноярского края (12 пациентов).

Из регионов ДФО: с Забайкальского края (10 пациентов), с Приморского края (1 пациент), из Еврейской автономной области (3 пациента), из Чукотского автономного округа – (8 пациентов).

Распределение пациентов, согласно диагнозу, было следующим: фиброзно-кавернозный туберкулез – 43,9% (185 пациентов), инфильтративный туберкулез – 25,4% (107 пациентов), диссеминированный туберкулез – 14,5% (61 пациент), туберкулома – 8,6% (36 пациентов), очаговый туберкулез – 1% (4 пациента) и казеозная пневмония – 1,7% (7 пациентов). Пациентов с туберкулезом внелегочных локализаций было 4,9% (21 пациент). Так же встречались случаи без уточненного диагноза 40,1% (169 пациентов). Среди всех пациентов только 175 (41,6 %) имели впервые установленный диагноз туберкулеза. У 104 (24,7%) пациентов был установлен рецидив заболевания и 142 пациентов (33,7%) имели хроническое течение.

В исследование поступал различный биоматериал, полученный от пациентов (n=814): мокрота (521 образец), промывные воды бронхов (ПВБ) (49 образцов), биоптаты (18 образцов), операционный материал (217 образцов), моча (9 образцов).

Результаты и их обсуждение. Анализ спектра ЛУ к каждому ПТП штаммов *Mbt* (n=814), полученных от всех пациентов, проходивших лечение в исследуемый период представлен в *таблице 1*.

В таблице 1 представлены ПТП основного и резервного рядов, к которым возможно определение КК бактериологическими методами и генов, ассоциированных с ЛУ, МГ методами. Спектр устойчивости к препаратам основного ряда препаратов лежит в диапазоне 57% до 79%. Количество штаммов *Mbt*, устойчивых к изониазиду, составило 79% или 583 штамма из 735, к рифампицину – 70% или 458 из 658 штаммов, к этамбутолу 66% или 253 штамма из 383, к пипразинамиду – 56,7% или 305 штаммов из

Таблица 1

Спектр устойчивости к противотуберкулезным препаратам *Mbt*, выделенных от пациентов ФГБУ «ННИИТ» в период с января 2020 по декабрь 2023 гг.

Table 1

Spectrum of resistance to antituberculosis drugs of *Mbt* isolated from the patients of NNIIT in the period from January, 2020 to December, 2023

| Наименование препарата | Общее кол-во исследований (n, абс.) | Чувствительный | | | | Устойчивый | | | |
|------------------------|-------------------------------------|----------------|------|-------------------|--------------------|------------|------|-------------------|--------------------|
| | | Абс. | % | ДИ нижняя граница | ДИ верхняя граница | Абс. | % | ДИ нижняя граница | ДИ верхняя граница |
| Изониазид | 735 | 152 | 21 | 18,1 | 23,9 | 583 | 79 | 76,1 | 81,9 |
| Рифампицин | 658 | 200 | 30 | 26,5 | 33,5 | 458 | 70 | 66,5 | 73,5 |
| Этамбутол | 383 | 130 | 34 | 29,3 | 38,7 | 253 | 66 | 61,3 | 70,7 |
| Левифлоксацин | 513 | 272 | 53 | 48,7 | 57,3 | 241 | 47 | 42,7 | 51,3 |
| Моксифлоксацин | 396 | 246 | 62 | 57,2 | 66,8 | 152 | 38 | 33,2 | 42,8 |
| Амикацин | 515 | 366 | 71 | 67,1 | 74,9 | 149 | 29 | 25,1 | 32,9 |
| Канамицин | 687 | 447 | 65 | 61,4 | 68,6 | 240 | 35 | 31,4 | 38,6 |
| Капреомицин | 540 | 324 | 60 | 55,9 | 64,1 | 216 | 40 | 35,9 | 44,1 |
| Пипразинамид | 537 | 232 | 43 | 38,8 | 47,2 | 305 | 57 | 52,8 | 61,2 |
| Этионамид/протионамид | 537 | 230 | 42,7 | 38,5 | 46,9 | 307 | 57,3 | 53,1 | 61,5 |
| ПАСК | 537 | 379 | 70,4 | 66,5 | 74,3 | 158 | 29,6 | 25,7 | 33,5 |
| Бедаквалин | 267 | 244 | 91,2 | 87,8 | 94,6 | 23 | 8,9 | 5,5 | 12,3 |
| Линезолид | 267 | 247 | 92,5 | 89,3 | 95,7 | 20 | 7,5 | 4,3 | 10,7 |

***Примечание: 95 % ДИ рассчитывается, как доля чувствительного/устойчивого изолята относительно общего количества

537. К препаратам группы фторхинолонов количество устойчивых штаммов несколько отличается от количества устойчивых к первому ряду. В отношении левофлоксацина составило 47% или 214 штаммов из 513, а в отношении моксифлоксацина эти данные были, соответственно 38% или 152 из 396.

Среди штаммов, у которых была определена устойчивость к аминогликозидам (амикацину и канамицину), количество устойчивых к амикацину составило 29% или 149 из 515, к канамицину - 35% или 240 из 687 штаммов. Количество устойчивых к капреомицину составило 40 % или 216 из 687 штаммов. Количество штаммов, устойчивых к протинамиду и этионамиду, составило 57,3% или 307 из 537 штаммов.

Количество устойчивых штаммов к ПАСКу ниже, по сравнению с другими препаратами, и составляет 29,6% устойчивых или 158 из 537 штаммов.

Количество устойчивых к линезолиду составило 7,5% или 20 из 267 штаммов, к бедаквилину 8,9 или 23 из 267 штаммов.

Пациенты с хроническим течением заболевания и открытой формой туберкулезного процесса, являющиеся бактериовыделителями, представляют собой особую опасность для окружающих, являясь распространителями опасного возбудителя, с широким спектром ЛУ к большинству ПТП. Поскольку штаммы, тестируемые на определение ЛУ были получены из различного биоматериала, важным является рассмотреть спектр ЛУ именно из образцов мокроты, так как именно наличие микобактерий в образцах мокроты свидетельствует о бактериовыделении, что и представляет собой эпидемиологическую опасность. Для понимания всей эпидемиологической опасности, анализ ЛУ к ПТП представлен более детально в *таблице*

2. Расчет проводился для каждого ПТП в отдельности.

В таблице 2 представлен спектр устойчивости к ПТП, полученный из образцов мокроты пациентов ФГБУ «ННИИТ» в период с 2020 по 2023 гг. с различным течением заболевания.

В образцах мокроты, полученной от впервые выявленных (ВВ) больных диапазон устойчивых к ПТП основного ряда, составляет от 9,0% до 48,1%. К фторхинолонам, левофлоксацину и моксифлоксацину, 22,2%; к аминогликозидами (амикацину и канамицину) и капреомицину от 14,8% до 19,6%, к этионамиду – 15,9%, ПАСКу – 10,6%, линезолиду – 3,2%, бедаквилину – 1,6%.

В образцах мокроты, полученной от больных с рецидивом заболевания диапазон устойчивых к ПТП основного ряда, составляет от 13,7% до 48,9%, что ненамного отличается от результатов исследований ВВ больных. При этом к препаратам группы фторхинолонов 15,8%, что на 6,4% ниже, чем у ВВ больных. Количество устойчивых к аминогликозидами (амикацину и канамицину) и капреомицину 16,5%. Что так же ниже, чем у ВВ больных на 3, 1% к аминогликозидам, и на 1,7% выше к капреомицину. Количество устойчивых к этионамиду и ПАСКу также ниже, чем у ВВ на 5,1% и 3,4% соответственно. Количество устойчивых к линезолиду и бедаквилину выше у больных с рецидивом заболевания, чем у ВВ на 1,1% и на 2% соответственно.

При анализе образцов мокроты, полученной от больных с хроническим течением заболевания, было выявлено количество штаммов устойчивых к препаратам основного ряда от 21,8% до 60,6%, к фторхинолонам – 39,4 %, к аминогликозидам – 32,1%, к капреомицину – 25,9%, к этионамиду – 30,1%, к ПАСКу – 23,3%, к линезолиду – 6,2%, к бедаквилину – 1,3%.

Таблица 2

Соотношение устойчивых и чувствительных изолятов, полученных из образцов мокроты пациентов ФГБУ «ННИИТ» с 2020 – 2023 гг.

Table 2

The ratio of resistant and sensitive isolates obtained from the sputum samples of the patients of NNIIT in 2020–2023

| Название ПТП | Впервые выявленный (n=189) | | | | Рецидивы (n=139) | | | | Хроническое течение (n=193) | | | |
|----------------------|----------------------------|------|----------------|------|------------------|------|----------------|------|-----------------------------|------|----------------|------|
| | Устойчивый | | Чувствительный | | Устойчивый | | Чувствительный | | Устойчивый | | Чувствительный | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Изониазид (H) | 91 | 48,1 | 98 | 51,9 | 68 | 48,9 | 71 | 51,1 | 117 | 60,6 | 76 | 39,4 |
| Рифампицин (Rif) | 89 | 47,1 | 100 | 52,9 | 66 | 47,5 | 73 | 52,5 | 111 | 57,5 | 82 | 42,5 |
| Этамбутол (E) | 82 | 43,4 | 107 | 56,6 | 62 | 44,6 | 77 | 55,4 | 109 | 56,5 | 84 | 43,5 |
| Левофлоксацин (Lfx) | 42 | 22,2 | 147 | 77,8 | 22 | 15,8 | 117 | 84,2 | 76 | 39,4 | 117 | 60,6 |
| Моксифлоксацин (Mfx) | 42 | 22,2 | 147 | 77,8 | 22 | 15,8 | 117 | 84,2 | 76 | 39,4 | 117 | 60,6 |
| Канамицин (Km) | 37 | 19,6 | 152 | 80,4 | 23 | 16,5 | 116 | 83,5 | 62 | 32,1 | 131 | 67,9 |
| Амикацин (Am) | 37 | 19,6 | 152 | 80,4 | 23 | 16,5 | 116 | 83,5 | 62 | 32,1 | 131 | 67,9 |
| Капреомицин (Cap) | 28 | 14,8 | 161 | 85,2 | 23 | 16,5 | 116 | 83,5 | 50 | 25,9 | 143 | 74,1 |
| Этионамид (Eto) | 30 | 15,9 | 159 | 84,1 | 15 | 10,8 | 124 | 89,2 | 58 | 30,1 | 135 | 69,9 |
| Пиразинамид (Pz) | 17 | 9,0 | 172 | 91,0 | 19 | 13,7 | 120 | 86,3 | 42 | 21,8 | 151 | 78,2 |
| ПАСК (Pask) | 20 | 10,6 | 169 | 89,4 | 10 | 7,2 | 129 | 92,8 | 45 | 23,3 | 148 | 76,7 |
| Линезолид (Lzd) | 6 | 3,2 | 183 | 96,8 | 6 | 4,3 | 133 | 95,7 | 12 | 6,2 | 181 | 93,8 |
| Бедаквилин (Bdq) | 3 | 1,6 | 186 | 98,4 | 5 | 3,6 | 134 | 96,4 | 15 | 1,3 | 178 | 92,2 |

Спектр лекарственноустойчивых штаммов Mbt, полученных от пациентов с бактериовыделением к новым и давно применяемым во фтизиатрической практике противотуберкулёзным препаратам

Table 3

Spectrum of drug-resistant Mbt strains obtained from patients with bacterial excretion to new and long-used antituberculosis drugs in phthisiology practice

| Спектр ЛУ | Впервые выявленные (n=189) | Рецидив (n=139) | Хроническое течение (n=193) |
|---|----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| ЛЧ | 49 | 5 | 4 |
| ЛУ | 140 | 134 | 189 |
| в том числе: | | | |
| • ЛУ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пипразинамиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, канамицину, амикацину, капреомицину, этионамиду, ПАСКу. | 131 | 126 | 164 |
| • ЛУ линезолиду, бедаквилину | 7 | 8 | 25 |

Примечание: *ЛЧ – штаммы, полученные от пациентов с ТБ, имели чувствительность ко всем исследуемым препаратам
*ЛУ – штаммы, полученные от пациентов с ТБ, имели устойчивость к указанным препаратам

В таблице 3 представлен спектр ЛУ штаммов Mbt, полученных от пациентов с бактериовыделением, как к ПТП, давно использовавшимся во фтизиатрической практике, так и новым препаратам, применение в клинике которых не более 5 лет.

При проведении статистического анализа частоты встречаемости ЛЧ штаммов Mbt, обнаруженных в образцах мокроты пациентов, статистически значимые различия были обнаружены между ВВ больными и случаями рецидива ($p < 0,05$), ВВ больными и случаями хронического течения заболевания ($p < 0,05$).

ЛУ к новым ПТП, линезолиду и бедаквилину, несмотря на их недавнее применение в клинике, встречается среди всех категорий пациентов. Статистически значимых различий между группами ВВ больных и случаев рецидива выявлено не было. Статистически значимых различий частоты встречаемости устойчивых штаммов между ВВ и случаями повторного лечения установлено не было. Но прослеживается тенденция к увеличению частоты встречаемости ЛУ штаммов к линезолиду и бедаквилину в образцах мокроты пациентов с хроническим течением.

Выводы. Диапазон устойчивости штаммов Mbt, полученных от пациентов ФГБУ «ННИИТ» составляет от 52,8% до 76,1% к препаратам основного ряда, к фторхинолонам 38-47%, аминогликозидам 29-35%, капреомицину – 40%, этионамиду/протионамиду – 57,3%, ПАСКу – 29,6%, бедаквилину – 8,9%, линезолиду – 7,5%. Учитывая, что в лабораторной диагностике возможно определение ЛУ к большинству ПТП, частота встречаемости устойчивых микобактерий довольно высокая.

Большинство штаммов, выделенных из образцов мокроты пациентов, уже имеют ЛУ к препаратам основного ряда. Диапазон такой устойчивости для всех препаратов основного ряда среди ВВ случаев составляет 9,0% до 48,1%, среди случаев рецидива заболевания 13,7% – 48,9%, среди хронического течения заболевания от 21,8% до 60,6%. Для препаратов группы фторхинолонов от 15,8-39,4%, ами-

ногликозидов 16,5-32,1%, капреомицина 14,8-32,1% соответственно. Диапазон устойчивости к этионамиду составляет от 15,9-30,1%, к ПАСКу 7,2-23,3%.

Частота встречаемости ЛУ штаммов Mbt от новыми ПТП в образцах мокроты, полученной от бактериовыделителей составила для бедаквилина: ВВ – 1,6%, случаев рецидива заболевания – 3,6%, случаев хронического течения заболевания – 1,3%; для линезолида: ВВ – 3,2%, случаев рецидива заболевания – 4,3%, случаев хронического течения заболевания – 6,2%.

Заключение. Вопрос лекарственной устойчивости любого микроорганизма является сложным во всех аспектах его рассмотрения. Устойчивость Mtb к ПТП является одной из наиболее серьезных эпидемиологических проблем, возникших в 21 веке. ЛУ является следствием приема любых противотуберкулезных препаратов. Ее формирование обусловлено рядом геномных перестроек в микобактериальной клетке, что приводит к некоторым изменениям ее фенотипа (выброс через эффлюксные насосы и др.). Несмотря на то, что у Mtb отсутствует механизм горизонтального переноса генов, лекарственно-устойчивые штаммы являются настоящей эпидемиологической угрозой. [5,6,7,8]

Наличие бактериовыделителей в регионах напрямую связано с распространением ЛУ штамма Mbt. Нельзя принять во внимание то, что большинство препаратов уже давно используются во фтизиатрической практике (рифампицин, изониазид, этамбул, пипразинамид и др.) и количество устойчивых к ним штаммов Mbt довольно высокое. Так же наблюдается увеличение частоты встречаемости ЛУ штаммов к новым ПТП, линезолиду и бедаквилину, что свидетельствует о рисках увеличения распространенности ЛУ штаммов Mbt, в исследуемых регионах [5,6,8].

Тенденция к увеличению ЛУ штаммов к широкому спектру ПТП в исследуемых регионах наблюдается как для старых, так и для новых ПТП, что подчеркивает не только настоятельную необходимость

интенсивного эпиднадмонитора за такой устойчивостью, но и, возможно, пересмотра алгоритмов назначения этих препаратов [9,10].

Результаты, полученные при анализе спектра ЛУ клинических изолятов, полученных на базе ФГБУ «ННИИТ» позволяют подтвердить медленные темпы снижения заболеваемости МЛУ-ТБ в СФО и ДФО. Длительно сохраняющаяся и размножающаяся микобактериальная популяция поддерживает воспалительный процесс, что ведет к его прогрессированию и как следствие, затрудняет лечение [10,11,12,13].

Распространенность устойчивых возбудителей является важным показателем эпидемиологической напряженности по туберкулезу как в отдельных регионах, так и в масштабах страны [14,15,16].

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 121041500043-5 (Разработка новых высокотехнологичных методов диагностики, прогноза, этиологического и патогенетического лечения активной и латентной туберкулезной инфекции методами молекулярной биологии, направленной доставки противотуберкулезных препаратов, поиска и воздействия на новые молекулярно-клеточные мишени микро- и макроорганизма, регуляции локального и системного иммуно-воспалительного ответа), утвержденной Минздравом России, ФГБУ ННИИТ Минздрава России. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Павленок И.В., Турсунова Н.В., Лацких И.В., [и др.]. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2023. – 120 с. [Pavlenok IV, Tursunova NV, Latskikh IV. Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoj deyatel'nosti v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nom okruge (statisticheskie materialy) [Key indicators of anti-tuberculosis activity in the Siberian and Far Eastern Federal District (statistical materials)]. Novosibirsk: IPC NGMU [Novosibirsk: IPC NGMU]. 2023; 120 p. (in Russ.)].
2. Российское Общество Фтизиатров. Клинические рекомендации: Туберкулез у взрослых – 2022-2023-2024. – Москва, 2024. – 35 с. [Rossiyskoye obshchestvo ftiziatrov [Russian Society of Phthisiologists]. Klinicheskie rekomendacii: Tuberkulez u vzroslykh – 2022-2023-2024 [Federal Guidelines - Tuberculosis in Adults - 2022-2023-2024]. Moskva [Moscow]. 2024; 35 p. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: http://disuria.ru/_id/11/1173_kr22A15A19MZ.pdf
3. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, №.3. – С.6-12. [Vasil'eva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Epidemicheskaya situaciya po tuberkul-

ezu v gody pandemii COVID-19 2020-2021 gg [Epidemic situation of tuberculosis during the COVID-19 pandemic 2020-2021]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2022; 100 (3): 6-12. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12

4. Фелькер И.Г., Волик М.В., Джурабаева Г.К., Гордеева Е.И. Оценка своевременности выявления туберкулеза среди иностранных граждан Новосибирской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т.100, № 8. – С.18-24. [Fel'ker IG, Volik M V, Dzhurabaeva GK, Gordeeva EI. Ocenka svoevremennosti vyvavleniya tuberkuleza sredi inostrannykh grazhdan Novosibirskoj oblasti. [Assessment of the timeliness of tuberculosis detection among foreign citizens of the Novosibirsk region Tuberkulyoz i bolezni lyogkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2022; 100 (8): 18-24. (In Russ.)].
5. Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации // Русский медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С.24–26. [Afanas'ev EI, Russkih OE. Sovremennye tendencii v epidemiologii tuberkuleza i VICH-infekcii v mire i v Rossijskoj Federacii [Current trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection in the world and in the Russian Federation]. RMZh [Russian Medical Journal]. 2021; 3: 24-26. (In Russ.)].
6. Ашуров О.Ш. Медико-социальные аспекты эпидемиологического анализа и профилактики заболевания населения туберкулезом // Вестник Бухарского государственного медицинского института. – 2023. – Т. 2, № 2. – С.137–140 [Ashurov OS. Mediko-social'nye aspekty epidemiologicheskogo analiza i profilaktiki zabolevaniya naseleniya tuberkulezom. Vestnik Buharskogo gosudarstvennogo medicinskogo instituta [Medical and social aspects of epidemiological analysis and prevention of tuberculosis disease in the population]. Vestnik Buharskogo gosudarstvennogo medicinskogo instituta [Bulletin of Bukhara State Medical Institute]. 2023; 2(2): 137–140. (In Russ.)].
7. Паролина Л.Е., Докторова Н.П., Отпущеникова О.Н. Социально-экономические детерминанты и математическое моделирование в эпидемиологии туберкулеза (обзор литературы) // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. [Parolina LE, Doktorova NP, Otpushchennikova ON. Social'no-ekonomicheskie determinanty i matematicheskoe modelirovanie v epidemiologii tuberkuleza (obzor literatury) [Socioeconomic determinants and mathematical modelling in TB epidemiology (literature review)]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2020; 6. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30333&ysclid=m193budo73560551912> DOI: 0.17513/spno.30333
8. Wu Sh-H, Chan H-H, Hsiao H-C. Primary bedaquiline resistance among cases of drug-resistant tuberculosis in Taiwan. Microbiology. 2021; 12: 655-653. DOI: 10.3389/fmicb.2021.655653
9. Жданова С.Н., Бадлеева М.В., Хромова П.А., [и др.]. Молекулярная эпидемиология туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Монголии и Восточной Сибири: два независимых процесса распространения доминирующих штаммов // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 2. – С.337–348. [Zhdanova SN, Badleeva MV, Hromova PA, et al. Molekulyarnaya epidemiologiya tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu v Mongolii i Vostochnoj Sibiri: dva

- nezavisimyh processa rasprostraneniya dominiruyushchih shtammov [Molecular epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia: two independent processes of the spread of dominant strains]. *Infekciya i mmunitet* [Infection and immunity]. 2021; 2: 337–348. (In Russ.).
10. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015 – 2020 гг. Аналитический обзор. // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т. 67, № 3. – С.3-34. [Syunyakova DA. Osobennosti epidemiologii tuberkuleza v mire i v Rossii v period 2015–2020 gg: analiticheskij obzor [Features of the epidemiology of tuberculosis in the world and in Russia in the period 2015 – 2020: analytical review]. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Social aspects of population health]. 2021; 67 (3): 3-34. (In Russ.).]
11. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 96 (8). – С.15-24. [Nechaeva OB. Epidemicheskaya situaciya po tuberkulezu v Rossii [Epidemic situation of tuberculosis in Russia.] *Tuberkulez i bolezni legkih*. [Tuberculosis and lung disease]. 2018; 96 (8): 15-24. (In Russ.).] DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
12. Землянко О.В., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам // Экологическая генетика. – 2018. – № 3. – С.4–17. [Zemlyanko OV, Rogoza TM, Zhuravleva GA. Mekhanizmy mnozhestvennoj ustojchivosti bakterij k antibiotikam [Mechanisms of bacterial multiple antibiotic resistance]. *Ekologicheskaya genetika* [Environmental genetics]. 2018; 3: 4–17. (In Russ.).]
13. Du J, G J, Yu Y, et al. Low rate of acquired linezolid resistance in multidrug-resistant tuberculosis treated with bedaquiline-linezolid combination. *Microbiology*. 2021; 22: 754-249. DOI: 10.3389/fmicb.2021.754249
14. Jain A, Pravin KS. Emergence of Specific gyr A Mutations Associated High-Level Fluoroquinolone-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* among Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases in North India. *J Microb Drug Resist*. 2021; 27 (5): 647–651. DOI: 10.1089/mdr.2020.0240
15. Pontali E, Visca D, Centis R, et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *J Curr Opin Pulm Med*. 2018; 24 (3): 244-252. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000477
16. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO. 2018; 104 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>