

УДК 616-002.5+579.873.21:615.33

С.М. Лепшина¹, Е.В. Янн², Н.В. Клепак²

ВНЕДРЕНИЕ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА К НОВЫМ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

¹ ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,² Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР, г. Донецк

Резюме. Проблема недостаточной эффективности лечения мультирезистентного туберкулеза в мире сохраняется. В последние годы появились новые ПТП. Для их полноценного использования необходимо внедрение лабораторных тестов. В статье представлены результаты внедрения в регионе ТЛЧ к Bdq, Lzd, Cfz. Отмечено, что среди образцов патологического материала, исследованных в бактериологической лаборатории РКТБ, удельный вес образцов с резистентностью МБТ к Bdq, Lzd, Cfz составил до начала химиотерапии больных МРТБ — 1,9, 4,6, 2,3, среди образцов мокроты больных, получавших химиотерапию и не достигших ее конверсии — 9,3, 5,6, и 18,2, соответственно. Внедрение в регионе методики определения ТЛЧ к новым ПТП позволит назначать больным МРТБ адекватные схемы химиотерапии, а также проводить своевременно их коррекцию в процессе лечения.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, новые противотуберкулезные препараты, тест лекарственной чувствительности

Актуальность. Несмотря на улучшение некоторых эпидемиологических показателей, напряженная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире сохраняется. Она обусловлена распространенностью мультирезистентного туберкулеза (МРТБ). Согласно рекомендациям ВОЗ критерий излечения больных данной категории должен составлять не менее 75%, однако он не достигает 60% [1]. Стало очевидным, что имеющимися в арсенале противотуберкулезной службы препаратами (ПТП), эту проблему не решить. В срочном порядке в действие были введены новые ПТП (линезолид, бедаквилин, деламамид, клофазимин) и новые схемы химиотерапии, которые на этапе клинических испытаний и полевых исследований зарекомендовали себя положительно [2]. Однако установлено, что и к этим ПТП есть первичная и развивается приобретенная резистентность, поэтому определение лекарственной чувствительности МБТ к новым ПТП у больных МРТБ становится обязательным исследованием [3].

Цель. Оценка результатов внедрения методики определения лекарственной чувствительности МБТ к бедаквилину, линезолиду, клофазимину у больных МРТБ.

Материал и методы исследований Исследован патологический материал 631 пациента, которым диагноз мультирезистентного туберкулеза был установлен комиссионно впервые: мокрота — 588 (93,2%) проб, БАЛ — 18 (2,8%), промывные воды желудка — 8(1,3%), плевральный экссудат — 15(2,4%), операционный материал легких — 2(0,3%). Период исследования составил 18 месяцев (1квартал 2020г. — 3 квартал 2021 г.) Исследование проведено в противотуберкулезных учреждениях, как гражданского сектора, так и пенитенциарной системы ДНР в два этапа. На 1-ом этапе определяли чувствительность МБТ до начала химиотерапии, на 2-ом — в период ее проведения в случае отсутствия конверсии мокроты. Определение устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам проводили с использованием жидкой среды Миддлбука на микробиологическом анализаторе Bactek MGIT 960 (США) [4, 5]. При постановке ТЛЧ использовали химически-чистые субстанции ПТП производства США SIGMA и Канады TRC, критические концентрации ПТП: бедаквилина (Bdq) — 1,0 мкг/мл, линезолида (Lzd) — 1,0 мкг/мл, клофазимины (Cfz) — 1,0 мкг/мл [3]. Лечение больных осуществляли согласно нормативным документам [2]. Материалы обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Нами установлено, что среди образцов патологического материала, доставленного в бактериологическую лабораторию РКТБ, удельный вес образцов с резистентностью МБТ к ПТП до начала химиотерапии больных составил: к Bdq — 1,9, к Lzd — 4,6 (у 51 ТЛЧ не прово-

Таблица 1. Результаты бактериологического исследования патологического материала больных МРТБ до начала химиотерапии

Выполнено ТЛЧ	Bdq		Lzd		Cfz	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего	535		484		178	
Чувствительных	525	98,1	462	95,4	174	97,7
Устойчивых	10	1,9	22	4,6	4	2,3

дили), к Cfz — 2,3 (у 337 ТЛЧ не проводили) табл.1.

Всем больным, согласно данным ТЛЧ, была назначена химиотерапия. Мониторинг лечения осуществляли согласно действующему «Протоколу» [2]. Данные бактериологического мониторинга представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты бактериологического исследования патологического материала больных МРТБ на фоне химиотерапии

Выполнено ТЛЧ	Bdq		Lzd		Cfz	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего	75		72		33	
Чувствительных	68	90,7	68	94,4	17	81,8
Устойчивых	7	9,3	4	5,6	46	18,2

Среди образцов мокроты больных, получавших химиотерапию с включением новых ПТП и не достигших ее конверсии, удельный вес образцов с резистентностью МБТ к ПТП составил: к Bdq — 9,3%, Lzd — 5,6%, Cfz — 18,2%.

Из 75 тестируемых повторно пациентов у 9 (12%) отмечено нарастание устойчивости МБТ: у 6 — к бедаквилину, у 5 — к линезолиду, у 7 — к клофазимину. У 18 пациентов кроме мокроты исследовали другой патологический материал: у 8 — БАЛ, у 10 — экссудат плевральной полости. Совпадение ТЛЧ из разных материалов у одних и тех же пациентов составило 100%.

У 12% (9/75) повторно обследуемых пациентов отмечалось также нарастание лекарственной устойчивости МБТ к другим ПТП: к одному — у четырех, к двум — у двух, к трем — у трех.

Выводы. Первичная устойчивость возбудителя туберкулеза к новым ПТП в патологическом материале больных МРТБ составила: 1,9% — Bdq, 4,6% — Lzd и 2,3% — Cfz, среди больных, находившихся на химиотерапии и не достигших конверсии мокроты,

лекарственная устойчивость превосходила первоначальные значения по Bdq в 4,8 раз, Lzd — 1,2 раза и Cfz — 7,9 раза.

Из 75 тестируемых повторно пациентов у 9 (12%) отмечено нарастание устойчивости возбудителя: к бедаквилину — у шести, к линезолиду — у пяти, к клофазимину — у семи. Нарастание резистентности также отмечено к другим ПТП: у четырех — к одному, у двух — к двум, у трех — к трем.

Внедрение в практику бактериологической лаборатории РКТБ методики определения ТЛЧ к новым ПТП будет способствовать назначению больным адекватных схем химиотерапии и проведению своевременной их коррекции в процессе лечения.

S.M. Lepshina, E.V. Yann, N.V. Klepak

INTRODUCTION OF A METHOD FOR DETERMINING DRUG SUSCEPTIBILITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TO NEW ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS

Summary. *Insufficient effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment is still a problem in the world. In recent years, new anti-TB drugs have appeared. It is necessary to introduce laboratory tests for their full use. This article presents the results of introducing drug susceptibility tests to Bdq, Lzd, Cfz in the region. All samples of pathological material from MRTB patients were examined in the bacteriological laboratory of Republic Clinical TB Hospital. It was noted that proportion of samples with MBT resistance to Bdq, Lzd, Cfz was 1.9, 4.6 and 2.3 before the start of chemotherapy. Among sputum samples of those who received chemotherapy and did not achieve sputum conversion, this proportion was 9.3, 5.6 and 18.2, respectively. The introduction of a method for determining drug susceptibility to new anti-TB drugs in the region will make it possible to prescribe adequate chemotherapy regimens to MRTB patients, as well as to correct them in a timely manner during treatment course.*

Keywords: *multidrug-resistant tuberculosis, new anti-tuberculosis drugs, drug susceptibility test*

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2021 // ВОЗ. – Женева: Всемирная организация здравоохранения. – 2021. – С. 20.
2. Донецкая народная Республика, Министерство здравоохранения. Приказ №1191 «Об утверждении унифицированного клинического протокола медицинской помощи (УКППМ) «Туберкулез» от 13.10.2016 г. с Изменениями от 25.03.2020 № 571, 15.07.2020 № 1698/01-08 и 13.10.2020 № 2630/01-08». – Донецк, 2020. – С. 2018.
3. Technical report on critical concentrations for drugs susceptibility testing of medicines used in the treatment of drugs resistant tuberculosis WHO. – Geneva, 2018. – P. 128.
4. Руководство по работе с системой ВАСТЕС MGIT 960 / под ред. Н. Salman ; пер. с англ. – Москва : Медицина, 2006. – С. 74.
5. Стандарти визначення медикаментозної стійкості мікобактерій до препаратів 1-го та 2-го ряду на рідкому живильному середовищі при застосуванні системи MGIT : методическі рекомендації / Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України. – Київ, 2012. – С. 24.