

Первичная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* по данным Центра передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2016–2021 гг.

Л.И. Русакова, Л.Н. Черноусова, Д.А. Кучерявая

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

Primary drug resistance of *M. tuberculosis* according to the Center of Excellence of the WHO Network of Supranational Reference Laboratories of the CTRI in 2016–2021

L. Rusakova, L. Chernousova, D. Kucheryavaya

Central TB Research Institute, Moscow

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Введение. Культуральное исследование и тестирование *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) на лекарственную чувствительность в Российской Федерации проводятся с неравномерным качеством, что искажает представление о первичной лекарственной устойчивости (ЛУ). **Цель:** изучить первичную ЛУ МБТ к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов за 2016–2021 гг. по данным Центра передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ЦНИИТ). **Материалы и методы исследования.** Изучены сведения о лекарственной чувствительности и частоте устойчивости к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов (в соответствии с обновленными дефинициями) МБТ, выделенных до начала лечения, у 966 новых случаев туберкулеза из 69 регионов Российской Федерации, обследованных в Центре передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ ЦНИИТ с 2016 по 2021 г. **Результаты.** Частота любой первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) к рифампицину составила 46,2%; 95% ДИ [43,0–49,3],

множественной ЛУ (МЛУ) — 45,8%; 95% ДИ [42,6–48,9], пред-широкой ЛУ (пре-ШЛУ) — 24,2%; 95% ДИ [21,5–27,0], широкой ЛУ (ШЛУ) — 5,4%; 95% ДИ [3,3–8,0]. В динамике отмечалось снижение первичной МЛУ МБТ с 48,7% в 2016 и 54,9% в 2017 г. до 36,8% в 2021 г. Частота пре-ШЛУ в течение периода наблюдения не менялась. Отмечался статистически значимый рост частоты первичной ШЛУ с 2,1%; 95% ДИ [0,4–11,1] в 2016 г. и 0,0% в 2017 г. до 11,0%; 95% ДИ [6,1–19,1] в 2021 г. ($p=0,03$). **Заключение.** Уровень первичной ЛУ МБТ к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов по данным нашего исследования существенно превышает показатели в целом по Российской Федерации. Это позволяет предполагать, что ситуация в стране по туберкулезу с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ более тревожная, чем по данным регулярных отчетов, а также что микробиологическая диагностика на местах имеет недостаточное качество.

Ключевые слова: туберкулез, ЛУ МБТ, РУ-МБТ, МЛУ-МБТ, пре-ШЛУ-МБТ, ШЛУ МБТ, МЛУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ

Summary

Introduction. Culture research and testing of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) for drug susceptibility in the Russian Federation is carried out with uneven quality, which distorts the idea of primary drug resistance (DR). **Aim.** To study the primary DR of MBT to the main combinations of anti-TB drugs for 2016–2021 according to the Center of Excellence of the WHO Supranational Reference Laboratories Network at the Central Tuberculosis Research Institute. **Methods.** Data on drug susceptibility and frequency of resistance to the main combinations of anti-TB drugs (in accordance with updated definitions) of MBT isolated before treatment were studied in 966 new TB cases from 69 regions of the Russian Federation examined at the Center of Excellence of the WHO Supranational Reference Laboratories Network at the Central Tuberculosis Research Institute from 2016 to 2021. **Results.** The rate of any primary drug resistance to rifampicin was 46.2%; 95% CI [43.0–49.3], MDR — 45.8%;

95% CI [42.6–48.9], pre-XDR — 24.2%; 95% CI [21.5–27.0], XDR — 5.4%; 95% CI [3.3–8.0]. Over time, there was a decrease in primary MDR MBT from 48.7% in 2016 and 54.9% in 2017 to 36.8% in 2021. The frequency of pre-XDR did not change during the observation period. There was a statistically significant increase in the incidence of primary XDR from 2.1%; 95% CI [0.4–11.1] in 2016 and 0.0% in 2017 to 11.0%; 95% CI [6.1–19.1] in 2021 ($p=0.03$). **Conclusion.** The rate of primary MBT drug resistance to the main anti-TB combinations, according to our study, significantly exceeds the overall figures for Russian Federation. This suggests that the situation with MDR, pre-XDR, and XDR tuberculosis in the Russian Federation is much more alarming than we see from the regular reports, while the quality of local microbiological diagnostics on is insufficient.

Keywords: tuberculosis, DR MBT, MDR, pre-XDR, XDR, RR-TB, MDR-TB, pre-XDR-TB, XDR-TB

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире около полумиллиона человек заболевают лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ). При этом только 1 из 3 пациентов имеет доступ к диагностике, а лечение ЛУ-ТБ получают только 56% пациентов, что способствует дальнейшему распространению лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [1]. Российская Федерация в 2020 г. вышла из списка стран с высоким бременем ТБ, но постоянно входит в перечень стран с наибольшим бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ-ТБ), занимая в нем третье место; при этом перспектив выхода России из перечня стран с высоким бременем МЛУ-ТБ нет [2].

Глобальная стратегия ВОЗ на 2015–2035 гг. «End TB» предусматривает раннюю диагностику туберкулеза и всеобщий охват тестированием лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ. Для этого необходимо иметь доступ к быстрым и точным методам ТЛЧ для всех больных туберкулезом, поэтому для этиологической диагностики туберкулеза должны применяться методы с доказанной клинической эффективностью, высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющие предоставить информацию о свойствах возбудителя у каждого пациента до назначения ему первоначального режима химиотерапии [3, 4].

Фенотипический ТЛЧ является эталонным стандартом для определения лекарственной устойчивости. Его недостатком остается то, что при сравнении с молекулярно-генетическими ТЛЧ он выполняется медленнее, требует специально подготовленных со-

трудников и наличия должной инфраструктуры. Несмотря на то что фенотипический ТЛЧ постепенно заменяется молекулярно-генетическими тестами для основных препаратов первой линии и препаратов резерва, в настоящее время он остается практически единственным для выявления устойчивости к новым и перепрофилированным лекарственным средствам, а также к лекарствам, молекулярные детерминанты которых плохо описаны [4].

Результаты фенотипического ТЛЧ зависят от качества лабораторных исследований. Начиная с 2001 г., в Российской Федерации ежегодно проводятся межлабораторные сличительные испытания Федеральной системы внешней оценки качества исследований (МСИ ФСВОК) по разделам культурального выявления МБТ и определения их лекарственной чувствительности [5]. При этом еще в 2007 г. качество этих исследований было невысоким: из 77 лабораторий только 13 правильно определили состав всех 10 образцов, чувствительность выявления МБТ для образцов с низким содержанием МБТ составила 61,7% для лабораторий региональных противотуберкулезных диспансеров (ПТД) и 58,9% для лабораторий районных ПТД. Лишь 8 лабораторий регионального и 3 лаборатории районного уровня показали отличные результаты — правильно определили спектры чувствительности всех контрольных штаммов ко всем четырем препаратам первого ряда. Еще 9 региональных лабораторий и 15 районных лабораторий продемонстрировали хорошие результаты: эффективность исследования чувствительности к изониазиду и рифампицину равной и более 95% (не более 1 ошибки для изониазида или рифампицина) [5].

Несмотря на то что к 2021 г. ситуация существенно улучшилась, она всё еще не идеальна. По данным Ю.В. Михайловой и соавт., удовлетворительные результаты культуральной диагностики были получены в 90,8% лабораторий. Из 100 лабораторий, принявших участие в данном разделе, адекватную чувствительность к изониазиду показало 95 лабораторий — 95,0%, а к рифампицину — 96 лабораторий — 96,0% [6].

Фторхинолоны в лечебной практике фтизиатров и пульмонологов применяются в России 80–90-х годов, поэтому у них хорошо изучены эффективность использования и перекрестная лекарственная устойчивость. Новые генерации фторхинолонов, рекомендованные ВОЗ для лечения туберкулеза (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), имеют более короткую историю применения и различные мнения исследователей по характеру перекрестной лекарственной устойчивости. Исследователи единодушны в одном — это эффективные препараты для лечения ЛУ-ТБ, а ЛУ МБТ к фторхинолонам снижает эффективность проводимого лечения и является фактором риска летального исхода [2, 7]. В настоящее время ТЛЧ к фторхинолонам в мире проводят не менее чем у 50% новых случаев туберкулеза, в РФ — в 98,0% случаев, при этом имеющиеся данные в мире и в РФ свидетельствуют о том, что у 30% пациентов с туберкулезом обнаруживают ЛУ МБТ к фторхинолонам [1]. По данным Ю.В. Михайловой и соавт. [6], в России тестирование МБТ на лекарственную чувствительность к фторхинолонам проводили в 106 лабораториях гражданского сектора здравоохранения. Охват пациентов с выявленной устойчивостью к рифампицину ТЛЧ к фторхинолонам составил 93,2%, что недостаточно.

С 2013 г. ВОЗ провела оценку и рекомендовала для использования в лечении МЛУ-ТБ два новых противотуберкулезных препарата: бедаквилин и деламамид [4]. Обнаружено, что эти два соединения эффективны для лечения туберкулеза после почти полувекового отсутствия каких-либо новых противотуберкулезных препаратов. В 2020 г. эксперты ВОЗ объявили, что бедаквилин и линезолид являются приоритетными препаратами для лечения МЛУ-ТБ, туберкулеза с предширокой (пре-ШЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью МБТ (ШЛУ-ТБ) (при сохраненной чувствительности к бедаквилину или линезолиду) [4].

Бедаквилин — представитель класса диарилхинолинов, является новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза. Препарат оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза, не имеет перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными препаратами в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на аденозин-5'-трифосфат (АТФ) синтез микобактерий) [8]. ТЛЧ к бедаквилину в 2021 г. проводили в 33 лабораториях

гражданского сектора здравоохранения. Охват пациентов с устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам ТЛЧ к бедаквилину составил: в 2020 г. — 8,5%; в 2021 г. — 12,4% [6].

Линезолид относится к классу оксазолидинонов, являющихся ингибиторами синтеза белка: они останавливают рост и размножение бактерий, нарушая трансляцию белков на рибосомах. Линезолид связывается с 23S частью 50S субъединицы (центр действия пептидилтрансферазы) [9], рядом с областью связывания хлорамфеникола, линкомицина и других антибиотиков. В связи с этим уникальным механизмом действия, перекрестная резистентность между линезолидом и другими ингибиторами синтеза белка возникает очень редко или вовсе отсутствует. В США устойчивость к линезолиду отслеживается с 2004 г. По данным исследователей устойчивость к линезолиду остается чрезвычайно низкой и практически не нарастает [10]. В России ТЛЧ к линезолиду в 2021 г. проводили в 58 лабораториях гражданского сектора здравоохранения. Охват пациентов с устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам ТЛЧ к линезолиду в 2020 г. составил 35,0%, в 2021 г. — 41,3% [6].

27–29 октября 2020 г. на Консультационном совещании ВОЗ была принята новая дефиниция ШЛУ-ТБ [4]. В Российской Федерации устойчивость к бедаквилину и линезолиду еще плохо изучена. Имеется единичное исследование, в котором методом математического моделирования по данным 8 регионов России, первичная ШЛУ МБТ (выявлена в двух случаях) составила 1,6%; 95% ДИ [0,2–5,7]. Вместе с тем ТЛЧ к фторхинолонам, бедаквилину и линезолиду в клиниках научно-исследовательских институтов туберкулеза и фтизиопульмонологии проводят в течение длительного времени, методики этих исследований отработаны и согласованы с международными, качество исследования является эталонным. Так, в микробиологической лаборатории ЦНИИТ ТЛЧ к линезолиду проводят всем пациентам с 2012 г., а ТЛЧ к бедаквилину — с 2016 г. В федеральные клиники поступают преимущественно больные с распространенными, деструктивными туберкулезными процессами с наличием коморбидной патологии и с преобладанием ЛУ-ТБ, среди которых в различные годы встречаются от 30 до 50% пациенты с новыми случаями туберкулеза. Всем больным до назначения химиотерапии проводится культуральная диагностика с ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда, в том числе к бедаквилину и линезолиду. На наш взгляд, это позволяет с более высокой точностью определить частоту различных комбинаций лекарственной устойчивости МБТ, в том числе ШЛУ МБТ.

На базе ЦНИИТ в отделе микробиологии решением ВОЗ и Глобальной программой по туберкулезу

ВОЗ в 2015 г. утвержден Центр передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ (далее — Центр), который участвует в международном контроле качества, выполняет ТЛЧ к полному спектру противотуберкулезных препаратов. Центр активно участвует в работе Европейской лабораторной инициативы по туберкулезу, в образовательном процессе и консультировании по проблемам микробиологической диагностики туберкулеза.

Имея высококачественное ТЛЧ МБТ и репрезентативную выборку новых случаев ТБ в Российской Федерации, в условиях федеральной клиники ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ЦНИИТ), мы смогли составить представление о спектре первичной лекарственной устойчивости МБТ, в том числе к бедаквилину и линезолиду.

Цель исследования

Изучить первичную ЛУ МБТ к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов за 2016–2021 гг. по данным Центра передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 966 новых случаев туберкулеза из 69 регионов Российской Федерации за период 2016–2021 гг., обследованных в ЦНИИТ методом культуральной диагностики с ТЛЧ к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов (рис. 1). Размер выборки отражает генеральную совокупность лучше, чем с точностью 95% и погрешностью 5%, так

как для этого достаточно было бы исследовать всего лишь 383 новых случаев туберкулеза.

В соответствии с поставленной целью научного исследования дефиниции вариантов ЛУ МБТ трактовали по новым определениям, принятым ВОЗ [4].

Устойчивость к рифампицину (РУ) — устойчивость МБТ как минимум к рифампицину (осталась без изменения).

МЛУ — это устойчивость МБТ как минимум к сочетанию изониазида и рифампицина (осталась без изменения).

Пре-ШЛУ — устойчивость МБТ к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону.

ШЛУ — устойчивость МБТ к рифампицину в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и к линезолиду и/или бедаквилину.

В первый день поступления в консультативное отделение ЦНИИТ диагностический материал от пациента отправляется в Центр, где из одной порции осуществляют постановку следующих методов микробиологической диагностики ТБ: микроскопия на кислотоустойчивые микобактерии, люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические и культуральные методы.

В предлагаемом исследовании мы анализировали результаты культуральной диагностики на жидких питательных средах из материала, взятого до начала курса химиотерапии с использованием модифицированного метода пропорций на жидких питательных средах в системе BACTEC MGIT 960, рекомендованного ВОЗ [11].

Основываясь на результатах ТЛЧ, рассчитывали первичную ЛУ МБТ как отношение числа пациентов с впервые выявленной ЛУ к общему числу впервые выявленных пациентов с результатами ТЛЧ к полному



Рис. 1. Картограмма распределения 966 новых случаев туберкулеза, включенных в исследование, по 69 регионам Российской Федерации

набору препаратов, выраженное в процентах. Например, для установления ШЛУ МБТ обязательным было тестирование к рифампицину, изониазиду, левофлоксацину/моксифлоксацину, бедаквилину, линезолиду.

Данные о частоте туберкулеза с МЛУ МБТ в целом по Российской Федерации за период с 2016 по 2021 гг. получены путем суммирования сведений из источников [12–14]; согласно этим источникам МЛУ МБТ за период с 2016 по 2022 г. суммарно была выявлена у 45 991 из 148 891 тестированных впервые выявленных больных туберкулезом легких — 30,9%; 95% ДИ [30,7–31,1].

В ходе статистической обработки материала рассчитывали экстенсивные показатели, 95% доверительные интервалы (95% ДИ), статистическую значимость различий с определением вероятности статистической ошибки первого рода (p).

Результаты и их обсуждение

Частота разных комбинаций первичной лекарственной устойчивости за весь период наблюдения представлена на графике (рис. 2).

Частота первичной лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину незначительно отличалась от частоты первичной МЛУ МБТ; случаи устойчивости к рифампицину при сохраненной чувствительности к изониазиду были единичными. Частота других комбинаций лекарственной устойчивости была гораздо меньше.

При сравнении частоты туберкулеза с МЛУ МБТ по нашим данным с данными в целом по Российской Федерации за аналогичный период, первичная МЛУ МБТ по нашим данным была существенно выше, чем в целом по России: 46,2 и 30,9%, соответственно; $p < 0,0001$. С одной стороны, это частично может быть обусловлено смещенной выборкой: в ФГБНУ «ЦНИИТ» в ряде случаев поступали пациенты с тяжелым течением рас-

пространенного, деструктивного туберкулеза легких; возможно, у них имелись какие-либо дополнительные факторы риска изначальной лекарственной устойчивости МБТ, например — контакт с больным МЛУ-ТБ. Медиана возраста обследованных больных составила 37,5 лет. В этой возрастной группе доля больных с первичной МЛУ МБТ, а также с устойчивостью к изониазиду и рифампицину в целом по Российской Федерации наиболее высока [15, 16]. Тем не менее в указанных исследованиях большинство больных также относились к группам: 20–40 лет [15] и 30–39 лет [16]. Кроме того, некоторая часть регионов Российской Федерации не была представлена в выборке нашего исследования (Республики Алтай, Бурятия, Марий Эл, Хакасия, Алтайский, Забайкальский края, Иркутская, Кировская, Курганская, Ленинградская, Мурманская, Новгородская, Омская, Орловская, Псковская, Еврейская автономная области). Среди этих регионов также были субъекты как с низким, так и с высоким уровнем первичной МЛУ МБТ. Более половины больных (60,9%), поступивших в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ», были из регионов (42 из 69) с первичной региональной МЛУ, превышающий среднероссийский уровень, что оказывало заметное влияние на величину доли МЛУ, полученной в нашей лаборатории. Следует отметить, что остальные больные прибывали из 27 регионов с низкими и невысокими значениями региональной МЛУ, у которых в ЦНИИТ в большинстве случаев обнаруживали пре-ШЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ. Таким образом, выявленные нами вмешивающиеся факторы оказывают лишь частичное влияние на столь значимые различия частоты первичной МЛУ МБТ, и наше исследование позволяет предполагать более высокий ее уровень, чем тот, который имеется по данным регулярного статистического наблюдения. Это может быть обусловлено недостаточным качеством микробиологической диагностики на местах, что ста-

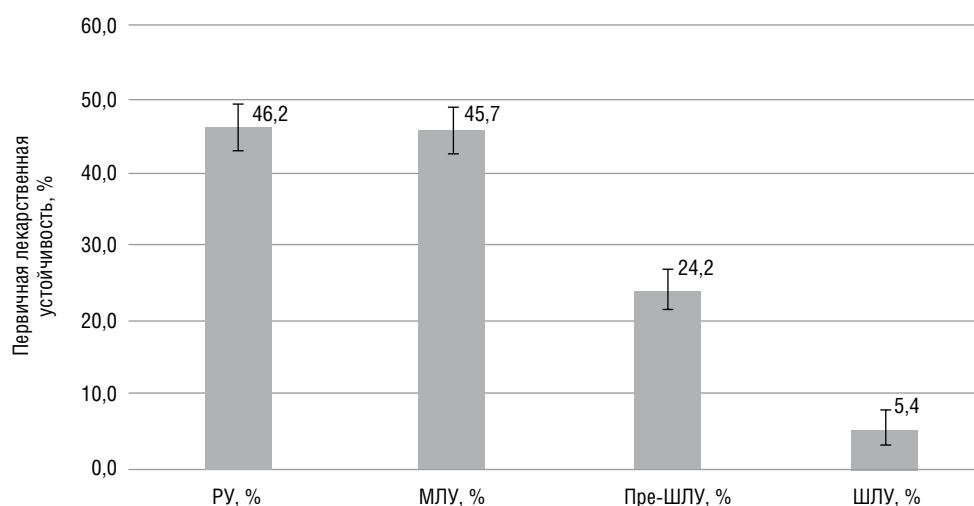


Рис. 2. Частота первичной устойчивости МБТ к рифампицину и наиболее важным комбинациям противотуберкулезных препаратов в 2016–2021 гг. (%). Вертикальными отрезками показаны границы 95% ДИ

нет темой дальнейшей работы. Справедливости ради следует также отметить, что к 2021 г., когда показатели участия региональных лабораторий России в МСИ ФСВОК максимально приблизились к удовлетворительным, показатели первичной МЛУ МБТ, полученные в Центре и в целом по Российской Федерации (рис. 4) сблизались (см. далее).

Уровень первичной пре-ШЛУ МБТ по данным нашей лаборатории существенно превышает таковой по данным С.А. Стерликова и соавт. [17], которые основаны на данных регионов Российской Федерации: 24,2%; 95% ДИ [21,5–27,0] и 9,7% соответствен-

но; $p < 0,0001$. Это обусловлено как более высокой частотой первичной устойчивости к рифампицину (по данным нашего исследования — 46,2%; 95% ДИ [43,0–49,3]; по данным исследования [17] — 36,2%; 95% ДИ [35,6–36,9]; $p < 0,0001$) и более высокой частотой выявления устойчивости к фторхинолонам среди больных с устойчивостью к рифампицину, тестированных на лекарственную устойчивость к фторхинолонам (233 из 455 — 51,2%; 95% ДИ [46,6–55,8] по данным нашего исследования и 26,8%; 95% ДИ [25,8–27,9] по данным исследования [17]; т.е. различия практически двукратные). Вероятнее всего это связано с тем, что

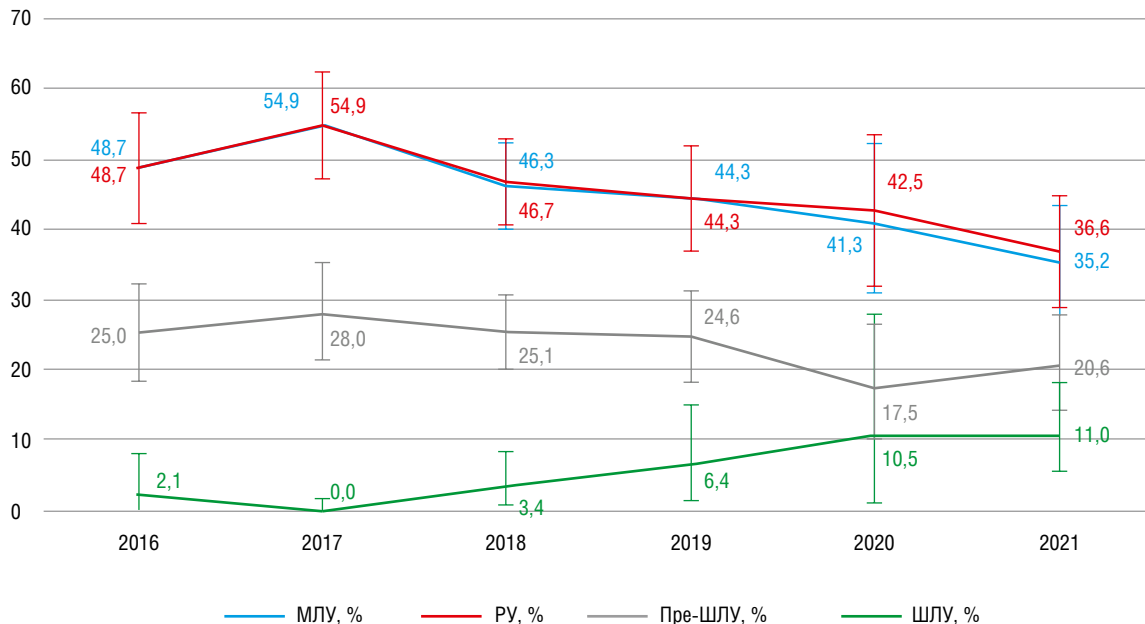


Рис. 3. Первичная лекарственная устойчивость МБТ к ключевым комбинациям противотуберкулезных препаратов в 2016–2021 гг., %. Вертикальными отрезками показаны границы 95% ДИ

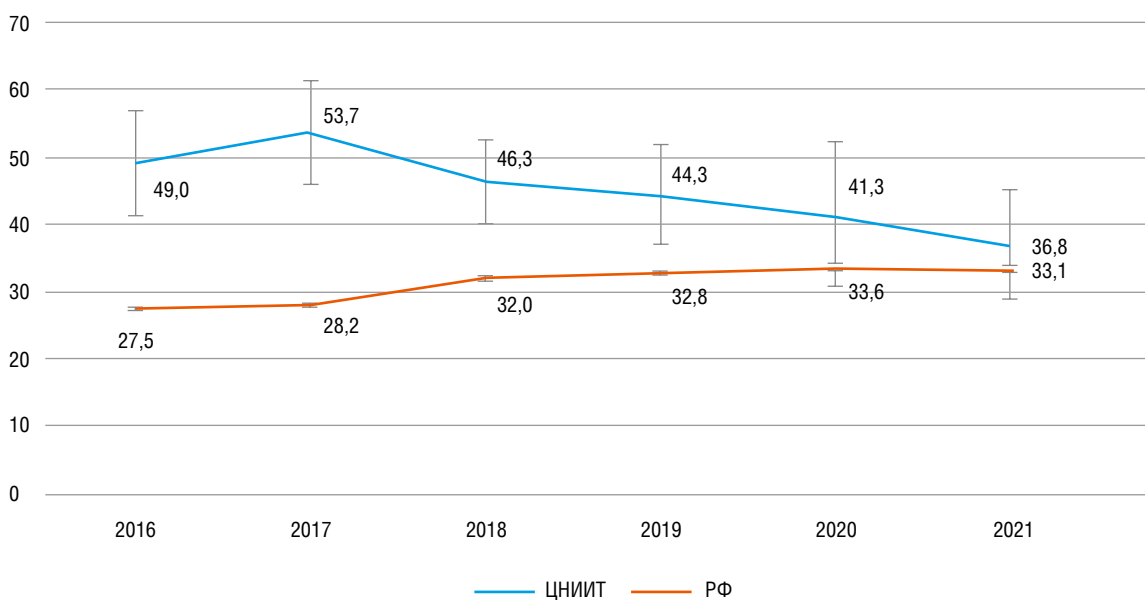


Рис. 4. Динамика частоты первичной МЛУ МБТ по данным ЦНИИТ и по официальным статистическим данным. Вертикальными отрезками показаны границы 95% ДИ

в ЦНИИТ выполняются исследования и к левофлоксацину, и к моксифлоксацину с эталонным качеством, что позволяет лучше выявлять пре-ШЛУ МБТ.

Частота первичной ШЛУ МБТ по данным нашего исследования также была выше, чем по данным регионов Российской Федерации в исследовании С.А. Стерликова и соавт. [17]: 5,4%; 95% ДИ [3,3-8,0] в нашем исследовании и 1,6%; 95% ДИ [0,2-5,7]; $p=0,04$ — в исследовании [17].

Динамика первичной ЛУ МБТ по годам наблюдения представлена на рис. 3.

Вопреки нашим ожиданиям, частота первичной МЛУ МБТ в 2021 г. по сравнению с 2016 и 2017 гг. не только не выросла (что было бы вполне ожидаемо, учитывая динамику показателя в целом по Российской Федерации — рис. 3), но даже статистически значимо снизилась (по сравнению с 2016 г. — в 1,4 раза; $p=0,03$). Доля первичной МЛУ МБТ в ЦНИИТ в 2016 г. на 44,0% превышала долю первичной МЛУ в среднем по Российской Федерации (49,0% 95% ДИ [42,8–49,2] и 27,5% 95% ДИ [26,0–28,0], $p < 0,0001$). За 6-летний период наблюдения доля МЛУ в ЦНИИТ снизилась до 36,8% (на 22,2%), а по Российской Федерации увеличилась с 27,5% в 2016 г. до 33,1% в 2021 г. на 17%, не достигнув величины МЛУ (36,8%), полученной в ЦНИИТ в 2021 г. (см. рис. 3).

Отмечается конвергенция показателей первичной МЛУ МБТ по данным ЦНИИТ и по официальным статистическим данным; в настоящее время различие показателей не позволяет отклонить нулевую гипотезу об отсутствии различий между частотой первичной МЛУ, определенной в Центре и в генеральной совокупности (36,8 и 33,1% соответственно; $p=0,07$).

Полученная информация позволяет предположить, что рост первичной МЛУ МБТ в целом по Российской

Федерации не в последнюю очередь был обусловлен улучшением качества микробиологических исследований, что согласуется с данными Ю.В. Михайловой и соавт. [6]; но проверка данной гипотезы лежит за пределами цели нашего исследования и наших возможностей.

Пре-ШЛУ МБТ не обнаруживала динамики к росту или снижению показателя, который изменялся случайным образом; различия между максимальным и минимальным его значениями были статистически малозначимы (2018 г. — 28,0%; 2020 г. — 17,5%; $p=0,2$).

Однако наряду с этим отмечался статистически значимый рост частоты первичной ШЛУ МБТ с 2,1%; 95% ДИ [0,4–11,1] в 2016 г. и 0,0% в 2017 г. до 11,0%; 95% ДИ [6,1–19,1] в 2021 г. ($p=0,03$). Не в последнюю очередь это может быть связано с расширением применения инновационных препаратов — бедаквилина и линезолида, в том числе у пациентов с недостаточной приверженностью к лечению.

Заключение

Уровень первичной ЛУ МБТ к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов по данным нашего исследования существенно превышает показатели в целом по Российской Федерации. Это позволяет предполагать, что ситуация по туберкулезу с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью в Российской Федерации гораздо более тревожная, чем по данным регулярных отчетов, а также подтверждает сомнения в качестве микробиологической диагностики на местах. Отмечается тенденция к росту ШЛУ МБТ, что потенциально может снижать результативность лечения новых случаев туберкулеза с применением инновационных противотуберкулезных препаратов.

Список литературы

1. Global TB Report 2022, WHO, 2022. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>. (Cited: 22.08.2023).
2. Саенко С.С. Совершенствование организации лечения больных туберкулезом в современных условиях: дис. ... канд. мед. наук. М., 2021: 230. [Saenko S.S. Improving the organization of treatment of patients with tuberculosis in modern conditions. Moscow, 2021: 230 (In Russ.).]
3. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018: 130. [Implementing the end TB strategy: essentials. Geneva: WHO, 2018: 130].
4. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240018662> (cited: 22.08.2023).
5. Шульгина М.В., Заикин Е.В., Белиловский Е.М., Малахов В.Н., Якубовяк В. Внешняя оценка качества выявления МБТ и определения их лекарственной чувствительности в Российской Федерации. Туберкулез в Российской Федерации 2007 г.: Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М., 2008: 112–118. [Shulgina M.V., Zaikin E.V., Belilovsky E.M., Malakhov V.N., Yakubovyak V. External assessment of the quality of detection of MBT and determination of their drug susceptibility in the Russian Federation. Tuberculosis in the Russian Federation 2007: An analytical review of the main TB statistics used in the Russian Federation. Moscow; 2008: 112–118 (In Russ.).]
6. Михайлова Ю.В., Мезенцева Н.И., Стерликов С.А., Михайлов А.Ю., Панкова Я.Ю. Мониторинг и оценка микробиологической диагностики туберкулеза: ресурсы и деятельность микробиологических лабораторий. Социальные аспекты здоровья населения. 2023; 69 (2). [Mikhailova Yu.V., Mezentseva N.I., Sterlikov S.A., Mikhailov A.Yu., Pankova Ya.Yu. Monitoring and evaluation of microbiological diagnosis of tuberculosis: resources and activities of microbiological laboratories. Social aspects of public health. 2023; 69 (2) (In Russ.).] doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-2-11.

7. Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I., Ibraim E., Caminero J.A., De Vries G., D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., Menegale O., Kliiman K., Aksamit T., Cirillo D.M., Danilovits M., Dara M., Dheda K., Dinh-Xuan A.T., Kluge H., Lange C., Leimane V., Loddenkemper R., Nicod L.P., Raviglione M.C., Spanevello A., Thomsen V., Villar M., Wanlin M., Wedzicha J.A., Zumla A., Blasi F., Huitric E., Sandgren A., Manissero D. European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 807–819. doi: 10.1183/09031936.00203811.
8. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva: World Health Organization; 2013. URL: <https://www.who.int/tb/publications/mdrtb-treatment-guideline/en/> (Cited: 22.08.2023).
9. Colca J.R., McDonald W.G., Waldon D.J., Thomasco L.M., Gadwood R.C., Lund E.T., Cavey G.S., Mathews W.R., Adams L.D., Cecil E.T., Pearson J.D., Bock J.H., Mott J.E., Shinabarger D.L., Xiong L., Mankin A.S. Cross-linking in the living cell locates the site of action of oxazolidinone antibiotics. *Journal of Biological Chemistry.* 2003; 278 (24): 21972–21979. doi: 10.1074/jbc.M302109200.
10. Jones R.N., Ross J.E., Castanheira M., Mendes R.E. United States resistance surveillance results for linezolid (LEADER Program for 2007). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2008; 62 (4): 416–426. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.10.010.
11. Siddiqi S.H., Rüscher-Gerdes S. MGIT procedure manual. For BACTEC MGIT 960 TB system (Also applicable for Manual MGIT). Mycobacteria growth indicator tube (MGIT) culture and drug susceptibility demonstration projects. Foundation for innovative new diagnostics, July 2006: 89.
12. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Сон И.М., Попов С.А., Бурыхин В.С., Пономарёв С.Б., Тестов В.В., Русакова Л.И., Корниенко С.В., Струкова О.В., Кучерявая Д.А., Обухова О.В., Дергачёв А.В. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016–2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. Ред. С.А. Стерликов. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018: 81 [Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Son I.M., Popov S.A., Burykhin V.S., Ponomarev S.B., Testov V.V., Rusakova L.I., Kornienko S.V., Strukova O.V., Kucheryavaya D.A., Obukhova O.V., Dergachev A.V. Industry and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2016–2017 Analytical review of key indicators and statistical materials. Ed. S.A. Sterlikov. Moscow: RIO TsNIOIZ, 2018: 81 (In Russ.)].
13. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Галкин В.Б., Сон И.М., Тестов В.В., Попов С.А., Бурыхин В.С., Пономарёв С.Б., Русакова Л.И., Мезенцева Н.И., Кучерявая Д.А., Обухова О.В., Дергачёв А.В., Саенко С.С. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. Ред. С.А. Стерликов. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020: 92 [Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Galkin V.B., Son I.M., Testov V.V., Popov S.A., Burykhin V.S., Ponomarev S.B., Rusakova L.I., Mezentseva N.I., Kucheryavaya D.A., Obukhova O.V., Dergachev A.V., Saenko S.S. Industry and economic indicators of TB work in 2018–2019 Analytical review of key indicators and statistical materials. Ed. S.A. Sterlikov. Moscow: RIO TsNIOIZ, 2020: 92 (In Russ.)].
14. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Обухова О.В., Пономарёв С.Б., Кудлай Д.А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. статистические материалы. М.: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. 2022: 64 [Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhailova Yu.V., Obukhova O.V., Ponomarev S.B., Kudlay D.A. Industry and economic indicators of TB work in 2019–2020 statistical materials. Moscow: FGBU "NMITs FPI" of the Ministry of Health of Russia. 2022: 64 (In Russ.)].
15. Русакова Л.И., Стерликов С.А. Возрастные особенности больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Вестник ЦНИИТ 2020; (Спец. Вып. № 2): 83–85. doi: 10.7868/S2587667820060345. [Rusakova L.I., Stelikov S.A. Age features of tuberculosis patients with multidrug resistance. Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis 2020; (Special Issue No. 2): 83–85. doi: 10.7868/S25876678200603454 (In Russ.)].
16. Бурыхин В.С., Тестов В.В., Стерликов С.А. Возрастные и гендерные особенности первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2022; 100 (3): 271–286. [Burykhin V.S., Testov V.V., Sterlikov S.A. Age and gender characteristics of primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis. Current problems of public health and medical statistics 2022; 100 (3): 271–286 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-271-286.
17. Стерликов С.А., Васильева И.А., Михайлова Ю.В., Кудрина В.Г., Тестов В.В. Новое определение и эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 2020 году. Туберкулез и болезни легких 2023; 101 (2): 14–19. [Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Mikhailova Yu.V., Kudrina V.G., Testov V.V. New definition and epidemiology of tuberculosis with extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in 2020. Tuberculosis and lung diseases 2023; 101 (2): 14–19 (In Russ.)]. doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19.

Поступила в редакцию: 01.09.2023 г.

Сведения об авторах:

Русакова Лариса Ивановна — доктор медицинских наук, заведующая научно-организационным отделом, главный научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: larisa.rusakova@mail.ru; ORCID 0000-0003-4622-9487;

Черноусова Лариса Николаевна — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела микробиологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: lchernousova@mail.ru; ORCID 0000-0001-6288-7549; SPIN 2267-8867;

Кучерявая Дарья Александровна — научный сотрудник научно-организационного отдела Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: koekoedaria@gmail.com; ORCID 0000-0002-5771-3701.