



ISSN 1694-6405

**И.К. АХУНБАЕВ атындагы КЫРГЫЗ МАМ/ЛЕКЕТТИК
МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫНЫН**

ЖАРЧЫСЫ



ВЕСТНИК

**КЫРГЫЗСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ им. И.К. АХУНБАЕВА**

№ 1 2016

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ У МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Kim T.M.¹, Artykbaeva A.K.²

Международный Университет Кыргызстана¹
Международная Высшая Школа Медицины
Кыргызско-Российский Славянский Университет²
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Постепенно растет распространенность туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и высокой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) представляет собой серьезную угрозу эффективной борьбе с ТБ. Лекарственная устойчивость у *Mycobacterium tuberculosis* возникает вследствие спонтанных хромосомных мутаций. За последние годы были достигнуты и молекулярной основе действия лекарственных средств и развития устойчивости у *M. tuberculosis* стали известны данные. Полученные исследования по фармакокинетике позволяют разработать усовершенствованные методы молекулярной диагностики и выявить новые лекарственные препараты для лечения ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, рифампицин, изониазид, молекулярная диагностика, микобактерия туберкулеза.

КУРГАК УЧУКТУН МИКОБАКТЕРИЯСЫ – ДАРЫГА ТУРУКТУУЛУГУ

Kim T.M.¹, Artykbaeva A.K.²

Кыргызстандын "Эларалык Университети"¹
Медициналык "Эларалык Жогорку Мектеби"
Кыргыз-Россиялык Славян Университети²
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Кургакчак. Кургак учуктун жайымынашкан татаалдан өсүүрү жана өсүүрү дарыга туруктуулугуна, натыйжада кургак учук жана кургакчак таасардуу өсүүрүчү адам өлөт. *Mycobacterium tuberculosis* – дарыга туруктуулугу промискомураду мутацияларга мүнөздүүрүнө жана чыгат. Адам туруктуу микобактериялар таасардуу туруктуу, молекулярдык диагностикалардын методдоруна методдоруна методдоруна берет, жана ошондой эле кургак учукту дарылоодо жыш препараттарды жаратууда өзгөчө роль ойнойт бар.

Негизги сөздөр: кургак учук, дарыга туруктуулук, рифампицин, изониазид, молекулярдык диагностика, кургак учуктуу микобактериясы.

DRUG RESISTANCE IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Kim T.M.¹, Artykbaeva A.K.²

International University of Kyrgyzstan¹
International School of Medicine
Kyrgyz-Russian Slavic University²
Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. The increasing emergence of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis (TB) is a major threat to effective control of TB. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* arises from spontaneous chromosomal mutations at low frequency. A great deal of progress has been made in our understanding of the molecular basis of drug action and resistance in *M. tuberculosis*. Understanding the mechanisms of drug resistance in *M. tuberculosis* would enable the development of rapid molecular diagnostic tools and furnish possible insights into new drug development for the treatment of TB.

Key words: tuberculosis, drug resistance, rifampicin, isoniazid, molecular diagnostics, *Mycobacterium tuberculosis*.

Открытие американским микробиологом З. Ваксманом в 1944 году стрептомицина, исторически первого антибиотика группы аминогликозидов положило начало высокоэффективной противотуберкулезной химиотерапии. В настоящее время при лечении туберкулеза (ТБ) помимо стрептомицина используется еще с добрый десятком антибиотиков и химиопрепаратов [1].

Наряду с успехами в борьбе с туберкулезом история лечения ТБ является свидетелем и постепенного формирования резистентности к противотуберкулезным препаратам в течение многих десятилетий. Вскоре после открытия стрептомицина, когда для лечения туберкулеза стали назначать его в виде монотерапии, устойчивость к стрептомицину дала о себе знать [2].

В течение 20-летнего периода сформировалась устойчивость и к изониазиду, являющемуся важным компонентом всех стандартных схем лечения больных туберкулезом. Несмотря на эффективность схем с включением рифампицина при лечении изониазид-устойчивого туберкулеза, в 80-е годы прошлого столетия

стали появляться случаи резистентности к рифампицину. Современные доминирующие сценарии развития лекарственно-устойчивого туберкулеза вызывают особую тревогу и представляют ощутимую угрозу борьбе с этой болезнью в глобальном масштабе [3].

В наши дни туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), по определению экспертов ВОЗ – это ТБ с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, а также с устойчивостью или без устойчивости к другим препаратам первой линии, превратился в повсеместно распространенное явление, а туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), определяемый как ТБ с устойчивостью, по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину, а также к какому-либо фторхинолому и к какому-либо из трех инъекционных препаратов второй линии (амикашину, капреомицину и канамицину), набирает темп и принимает все более угрожающие размеры.

В докладе о ходе работы по Глобальному проекту Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

...Снижение на развитых государствах устойчивости к противотуберкулезным препаратам отмечено, что в большинстве случаев в 2012 г. МЛУ-ТБ наблюдался в 3,6% новых диагностированных случаев ТБ и в 20% случаев с рецидивированием болезни ТБ. Самые высокие уровни МЛУ-ТБ наблюдались в Восточной Европе и Центральной Азии, где в некоторых странах доля МЛУ-ТБ составила более 20% у впервые выявленных больных и более 50% среди ранее леченных больных [3].

Термин «лекарственная устойчивость (ЛУ)» впервые был использован Парлем Эрнстом в 1907 году [4].

Различают следующие типы лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза (МБТ): 1) монорезистентность - устойчивость МБТ к одному противотуберкулезному препарату (ППП); 2) полирезистентность - устойчивость к двум и более ППП, за исключением случаев одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину; 3) множественная лекарственная устойчивость - резистентность как минимум к сочетанию изониазида и рифампицина. Кроме этого выделяют первичную лекарственную устойчивость МБТ как устойчивость, выявленную у больного, который ранее от туберкулеза не лечился, либо получал препараты менее 1 месяца. В данном случае подразумевается, что больной заражен лекарственно-резистентными штаммом МБТ. Первичная ЛУ характеризует состояние микобактериальной популяции, циркулирующей на данной территории, и ее показатели важны для оценки степени напряженности эпидемиологической ситуации и выработки стандартных режимов химиотерапии при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. Специальные исследования установили, что при впервые выявленном туберкулезе легких в среднем только 1 из 1 млн микобактерий, присутствующих в организме больного, устойчива к изониазиду. К рифампицину устойчива 1 из 100 млн микобактерий. Соответственно вероятность появления особи, устойчивой одновременно к двум этим препаратам, равна 1 на 100 триллионов. Таким образом, теоретически первичная устойчивость микобактерий к нескольким препаратам должна встречаться довольно редко. Чаще случаи полирезистентности микобактерий связаны со вторичной лекарственной устойчивостью.

Вторичная (приобретенная) ЛУ МБТ определяется, как устойчивость, выявленная у больного, получавшего до этого противотуберкулезное лечение в течение по меньшей мере одного месяца. ЛУ учитывается как приобретенная у тех больных, которые выделяли в начале лечения чувствительные МБТ, ставшие резистентными через несколько месяцев на фоне приема ППП. Вторичная ЛУ является объективным критерием неэффективности проводимой химиотерапии [5,6].

Выделяют еще один вид ЛУ - перекрестная устойчивость, когда возникновение резистентности к одному ППП приводит к развитию устойчивости к другим препаратам, что обусловлено сходством химической структуры некоторых ППП.

Важное значение в диагностике и лечении туберкулезного процесса имеют такие понятия, как истинная и скрытая ЛУ, бактериологическая и клиническая. Скрытая ЛУ МБТ обусловлена разновидностью

микробной популяции в организме, гетерогенности очагов в размерах легких больных туберкулезом. При исследовании резистентности легкого (матрикса) брали из очага поражения стенки каверны, содержащего туберкулезный и стр. / скрытой ЛУ МБТ выявлялась у 8,5% оперированных больных [7]. При бактериологическом исследовании мокроты у данных больных выявлялись лекарственно-чувствительные МБТ. Частота послеоперационных осложнений при скрытой ЛУ была в 3,5 раза выше по сравнению с контрольными данными. Снижение частоты скрытой ЛУ может способствовать раннее проведение хирургического лечения при тенденции к формированию туберкулемы и фиброзной каверны. Указанные расхождения отражаются на эффективности антибактериальной терапии, так как больным с ЛУ МБТ антибактериальные препараты назначаются только по результатам исследования мокроты. Продолжается изучение скрытой ЛУ МБТ в эксперименте и в клинических исследованиях.

При истинной ЛУ одна МБТ устойчива к нескольким препаратам. Истинная резистентность выявляется у 40% постоянных бактериовыделителей преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста, длительно болеющих фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [8]. Такая культура в 100% случаев является гетерогенной:ряду с устойчивыми МБТ присутствуют колонии, чувствительные к ППП. Чаще наблюдается ложная резистентность, когда одни МБТ устойчивы к одним препаратам, а другие - к другим.

Необходимо также различать бактериологическую и клиническую устойчивость, которые не всегда совпадают. При нарушении дренажа бронха и образовании блокированной каверны, когда не удается получить материал для бактериологического исследования, о наличии ЛУ можно судить лишь косвенно, по отсутствию эффекта при адекватной химиотерапии.

Практикующим врачам важно помнить о наличии перекрестной ЛУ МБТ, особенно сейчас, когда для лечения туберкулеза применяется много новых резервных препаратов [9].

Существуют две основные теории возникновения лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза. Согласно одной из них - теории спонтанных мутаций, лекарственная устойчивость является результатом мутации в гене, ответственном за синтез белка-мишени действия препарата, или гиперпродукции метаболитов, инактивирующих препарат существования и появление в бактериальных культурах спонтанно устойчивых микобактерий, которые при медикаментозном лечении продолжают размножаться, в то время как рост чувствительных штаммов подавляется. Другая - это теория адаптации, рассматривает развитие лекарственной устойчивости как результат постепенного приспособления микобактерий туберкулеза к применяемым противотуберкулезным препаратам [10].

Генетическая устойчивость к тому или иному противотуберкулезному препарату проявляется вследствие спонтанных хромосомных мутаций, происходящих при частоте от 10^{-6} до 10^{-8} репликаций микобактерий. Такие подвижные генетические элементы, как плазмиды и транспозоны, известные своей ролью медиаторов разви-

...устойчивости у различных видов биологических организмов в составе МБТ. Поскольку устойчивость микробов к воздействию антибиотиков зависит от соотношения между собой, степень вероятности формирования устойчивости бактерий к трем одновременно применяемым препаратам находится в диапазоне вероятности от 10^{-18} до 10^{-16} . Следовательно, теоретически шансы развития лекарственной устойчивости фактически исключены на фоне действия трех эффективными препаратами в составе комбинированной терапии ТБ [3].

Литература:

1. Жарнов В.С. Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // *Медицинские новости*. -2011. -№6. -С.3-14.
2. Вайсманн (Вейсманн) К.В. Изучение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, включенных из стран с низким уровнем дохода // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. -2011. -№ 2. -С. 7-16.

4. Гудой И.М. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (патоген в клинике и эпидемиология туберкулеза) -М., 1989. -С. 233.
5. Милин В.Ю., Чуканов В.И., Гуляев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. -М., 2004. -207с.
6. Сметникова О.И., Носова Е.Ю., Ишани Е.Л., Марко А.М. Выявление ДНК микобактерий туберкулеза комплекса методов полимеразной цепной реакции в различных биологических пробах (Методические рекомендации) -М., 2001. -15с.
7. Генералов Э. В. Молекулярная характеристика полирезистентных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из России // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. -2009. -№ 1. -С.11-17.
8. Г.К. Гусейнов. Фтизиатрия. -Машинка, 2004. -232с.
9. Авербах М.М., Литвинюк В.И., Герасим В.Я. и др. Применение новых иммунологических методов при туберкулезе (методические рекомендации) -М., -1997. -С. 42.
10. Милин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких. Учебное пособие для врачей. -М., 2005. -142 с.

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА
eLIBRARY.RU

Журнал «Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева» индексируется
 Российским индексом научного цитирования (РИНЦ). Все
 статьи основных номеров доступны в полнотекстовом формате
 на сайте
www.elibrary.ru,
 где отмечается цитирование по каждой статье