

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ У МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Ким Т.М.<sup>1</sup>, Артыкбаева А.К.<sup>2</sup>

Международный Университет Кыргызстана<sup>1</sup>

Международная Высшая Школа Медицины

Кыргызско-Российский Славянский Университет<sup>2</sup>

Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** Непрерывающийся рост распространенности туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) представляет собой серьезную угрозу эффективной борьбе с ТБ. Лекарственная устойчивость у *Mycobacterium tuberculosis* возникает вследствие низкочастотных спонтанных хромосомных мутаций. За последнее время наши познания о молекулярной основе действия лекарственных средств и развитии устойчивости у *M. tuberculosis* стали намного шире. Понимание механизмов ее формирования позволит разработать ускоренные методы молекулярной диагностики и глубже проникнуть в специфику создания новых препаратов для лечения ТБ.

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

КУРГАК УЧУКТУН МИКОБАКТЕРИЯСЫ – ДАРЫГА ТУРУКТУУЛУГУ

Ким Т.М.<sup>1</sup>, Артыкбаева А.К.<sup>2</sup>

Кыргызстандын Эл-аралык Университети<sup>1</sup>

Медицинанын Эл-аралык Жогорку Мектеби

Кыргыз-Россиялык Славян Университети<sup>2</sup>

Бишкек, Кыргыз Республикасы

**Корутунду.** Кургак учуктун жайылышынын тынымсыз өсүүсү анын көпчүлүк дарыга туруктуулугунда, натыйжада кургак учук менен күрөшүүдө таасирдүү коркунуч алып келет. *Mycobacterium tuberculosis* – дарыга туруктуулугу хромосомдордун мутациясынын себептеринен келип чыгат. Анын түзүлүү механизмдерин баамдап түшүнүү, молекулярдык диагностикаларынын тездетилген методдорун иштеп чыгууга мүмкүндүк берет, жана ошондой эле кургак учукту дарылоодо жаңы препараттарды жаратууда өзгөчө терең мааниси бар.

**Негизги сөздөр:** кургак учук, дарылык туруктуулук, рифампицин, изониазид, молекулярдык диагностика, кургак учуктун микобактериясы.

DRUG RESISTANCE IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Kim T.M.<sup>1</sup>, Artykbaeva A.K.<sup>2</sup>

International University of Kyrgyzstan<sup>1</sup>

International School of Medicine

Kyrgyz-Russian Slavic University<sup>2</sup>

Bishkek, Kyrgyz Republic

**Resume.** 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 десяток 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 резистентность 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 ошутимую 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 фторхинолону и к какому-либо из трех инъекционных препаратов второй линии (амикацину, капреомицину и канамицину), набирает темп и принимает все более угрожающие размеры.

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

«Эпиднадзор за развитием лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам» отмечено, что в глобальном масштабе в 2012 г. МЛУ-ТБ наблюдался в 3,6% вновь диагностированных случаев ТБ и в 20% случаев с предшествующим лечением 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 Паулем Эрлихом в 1907 году [4].

Различают следующие типы лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза (МБТ): 1) монорезистентность – устойчивость МБТ к одному противотуберкулезному препарату (ПП); 2) полирезистентность – устойчивость к двум и более ПП, 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 заразился лекарственно-резистентным 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 ПП. Вторичная ЛУ является объективным критерием неэффективно проводимой химиотерапии [5,6].

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

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 мокроте, патологических очагах и кавернах легких больных туберкулезом. При исследовании резектатов легких (материал брали из очага поражения: стенки каверны, содержимого туберкулемы и пр.) скрытая 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. Снижению 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: наряду с устойчивыми МБТ присутствуют колонии, чувствительные к ПП. 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 заблокированной 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-

тия лекарственной устойчивости у различных видов бактерий, ведут себя по-другому в составе МБТ. Поскольку обуславливающие лекарственную устойчивость мутации не связаны между собой, степень вероятности формирования устойчивости бактерий к трем одновременно принимаемым препаратам находится в диапазоне вероятности от  $10^{-18}$  до  $10^{-20}$ . Следовательно, теоретически шансы развития лекарственной устойчивости фактически исключены на фоне лечения тремя эффективными препаратами в составе комбинированной терапии ТБ [3].

### **Литература:**

1. Коровкин В.С. Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // *Медицинские новости*. -2003. -№9. -С.8-14.
2. Бобровская (Белюсова), К.В. Изучение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, полученных из резецированных участков легких // *Туберкулез и болезни лёгких*. -2011. -№4. -С. 56-57.
3. Zhang Y., Yew W.W. Механизмы развития лекарственной устойчивости у *Mycobacterium tuberculosis* // *Туберкулез и легочные заболевания*. -2011. -т. 2, № 1. -С.7-16.
4. Рудой Н.М. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (значение в клинике и эпидемиологии туберкулеза) -М., 1969. -С. 255.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. -М., 2004. -207с.
6. Скотникова О.И., Носова Е.Ю., Исаева Е.Л., Мороз А.М. Выявление ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом полимеразной цепной реакции в различных биологических пробах (Методические рекомендации). -М., 2001. -15с.
7. Генерозов Э. В. Молекулярная характеристика полирезистентных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из России // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. -2000. -№ 1. -С.11-17.
8. Г.К. Гусейнов. Фтизиатрия. - Махачкала, 2004. -232с.
9. Авербах М.М., Литвинов В.И., Гергерт В.Я. и др. Применение новых иммунологических методов при туберкулезе (методические рекомендации). -М., -1992. -С. 42.
10. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких. Учебное пособие для врачей. -М., 2005. -142 с.



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](http://www.elibrary.ru)**,  
где отмечается цитирование по каждой статье