

5167043; e-mail: zam.omr@meir.by, anna.kopytok@mail.ru.

**Луцинская Светлана Ивановна**; ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», ведущий системный аналитик (начальник отдела); тел.: (+37517) 5167048; e-mail: onti@meir.by.

**Воронец Ольга Александровна**, магистр реабилитологии; ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», отдел научно-технической информации и организационно-методической работы, научный сотрудник; тел.: (+37517) 5139070; e-mail: onti@meir.by.

**Зуева Алина Викторовна**, магистр реабилитологии; ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», отдел научно-технической информации и организационно-методической работы, научный сотрудник; тел.: (+37517) 5139070; e-mail: onti@meir.by.

**Якушина Наталья Александровна**, магистр реабилитологии; ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», ведущий специалист по информационному взаимодействию; тел.: (+37517) 5139070; e-mail: onti@meir.by.

УДК 616.24-002.5:[615.281:579]"2017/2021" (476.5)

## АНАЛИЗ ФЕНОТИПОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ M.TUBERCULOSIS, ВЫДЕЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2017–2021 гг.

<sup>1</sup>И.В.Кучко, <sup>1</sup>Н.В.Василенко, <sup>1</sup>А.М.Будрицкий, <sup>2</sup>С.А.Моисеев, <sup>2</sup>Е.С.Кубышко

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, пр-т Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебский областной клинический центр пульмонологии и фтизиатрии, пр-т Фрунзе, 75, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь

*В статье проанализирована динамика распространения фенотипов лекарственной резистентности МБТ, выделенных у 748 пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза г.Витебска и Витебской области в 2017–2021гг. Отмечено постепенное снижение удельного веса варианта пре-ШЛУ с устойчивостью к инъекционным аминогликозидам (с 31,9% в 2017г. до 5,5% в 2021г.) и нарастание удельного веса пре-ШЛУ с устойчивостью к фторхинолонам (4,2% в 2017г., 17,6% в 2021г.). В структуре фенотипов лекарственно-устойчивых МБТ наблюдаются нарастание частоты монорезистентности к R (с 8,3% в 2017г. до 24,2% в 2021г.) и регистрация с 2020г. (1,7%) полирезистентных с устойчивостью к R штаммов с удельным весом до 3,3% в 2021г. В целом, профиль лекарственной устойчивости МБТ за последние 5 лет изменился в сторону достоверного ( $p < 0,05$ ) роста числа пациентов с туберкулезом с пре-ШЛУ и ШЛУ, что снижает эффективность лечения и ухудшает исход заболевания.*

*Ключевые слова:* туберкулез; микобактерия туберкулеза; лекарственная устойчивость; МЛУ; фенотип.

Несмотря на достигнутые успехи в организации противотуберкулезной помощи населению Республики Беларусь в предыдущие годы, проблема лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза остается актуальной. Так, в подпрограмме 4 «Противодействие распространению туберкулеза» Государственной программы Республики Беларусь «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы отмечено,

что в стране на 35,3% увеличился удельный вес пациентов с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом в общем количестве пациентов (с 54,7% в 2015г. до 74,0% в 2019г.) [1].

В связи с этим, эпидемиологический мониторинг лекарственной резистентности M.tuberculosis способствует совершенствованию организации диагностики и лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и является одним из важней-

ших и приоритетных направлений современной фтизиатрии.

**Цель** работы – анализ динамики фенотипов лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ), выделенных у пациентов с туберкулезом г. Витебска и Витебской области в 2017–2021 гг.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных регистра «Туберкулез», а также историй болезни и амбулаторных карт пациентов с туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, наблюдавшихся в противотуберкулезных организациях здравоохранения г. Витебска и Витебской области в период 2017–2021 гг.

**Результаты и обсуждение.** В период с 01.01.2017 по 31.12.2021 выявлено 748 пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза с подтвержденным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), полирезистентным туберкулезом с устойчивостью к рифампицину (R), туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), пре-ШЛУ (туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с устойчивостью к канамицину, амикацину, капреомицину – МЛУ+Km/Am/Cm); пре-ШЛУ (туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с устойчивостью к офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину – МЛУ+Ofx/Lfx/Mfx) и монорезистентностью к R.

За период с 01.01.2017 по 31.12.2017 зарегистрировано 216 пациентов с различными фенотипами лекарственной резистентности МБТ. Зарегистрировано 24,1% пациентов с подтвержденным МЛУ-ТБ, с ШЛУ-ТБ – 31,5% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ + Km/Am/Cm) – 31,9% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ + Ofx/Lfx/Mfx) – 4,2% пациентов, с монорезистентностью к R – 8,3% пациентов. Пациентов с полирезистентным туберкулезом с устойчивостью к R в 2017 году зарегистрировано не было. Процент пациентов с подтвержденным МЛУ-ТБ, начавших лечение, составил: 92,3%, пациентов с ШЛУ-ТБ – 88,2%, с пре-ШЛУ (МЛУ + Km/Am/Cm) – 88,4% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ + Ofx/Lfx/Mfx) – 100% пациентов, с монорезистентностью к R – 72,2% пациентов.

Среди пациентов с подтвержденным туберкулезом, зарегистрированным в период с 01.01.2017 по 31.12.2017, впервые выявленных пациентов было 97 человек (45,0%), пациентов с рецидивом туберкулеза – 43 (19,9%), пациентов после перерыва в лечении – 9 (4,2%), пациентов после неэффективного лечения по категории I – 13 (6,0%),

после неэффективного лечения по категории II (после неуспешного курса химиотерапии) – 34 (15,7%). Были зарегистрированы пациенты с впервые выявленным внелегочным туберкулезом, число которых составило 4 случая (1,8%) и с другими формами туберкулеза – 16 пациентов (7,4%).

За период с 01.01.2018 по 31.12.2018 зарегистрировано 178 пациентов с различными профилями лекарственной устойчивости МБТ. За отчетный период с подтвержденным МЛУ-ТБ было зарегистрировано 31,4% пациентов, с ШЛУ-ТБ – 19,7% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Km/Am/Cm) – 29,2% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Ofx/Lfx/Mfx) – 3,4% пациентов, с монорезистентностью к R – 16,3% пациентов. Пациентов с полирезистентным ТБ с устойчивостью к R в 2018г., так же, как и в предыдущем году, не было зарегистрировано. Процент начавших лечение пациентов с подтвержденным МЛУ-ТБ составил 96,4%, с ШЛУ-ТБ – 94,3% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Km/Am/Cm) – 100% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Ofx/Lfx/Mfx) – 100% пациентов, с монорезистентностью к R – 96,6% пациентов.

Как следует из представленных данных за этот период, охват лечением пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом заметно вырос.

В структуре подтвержденных случаев туберкулеза, зарегистрированных в 2018г., впервые выявленные пациенты составили 105 человек (59,0%), пациенты с рецидивом туберкулеза – 29 (16,3%), после перерыва в лечении – 8 (4,5%), после неэффективного лечения по категории I – 13 (7,3%), после неэффективного лечения по категории II (после неуспешного курса химиотерапии) – 5 (2,8%), пациенты с впервые выявленным внелегочным туберкулезом – 4 (2,2%), другими формами туберкулеза – 14 (7,9%).

За период с 01.01.2019 по 31.12.2019 зарегистрировано 145 пациентов с различными профилями лекарственной устойчивости МБТ. За анализируемый период с подтвержденным МЛУ-ТБ было зарегистрировано 41,5% пациентов, с ШЛУ-ТБ – 31,0% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Km/Am/Cm) – 17,2% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Ofx/Lfx/Mfx) – 5,5% пациентов, с монорезистентностью к R – 4,8% пациентов. Пациентов с полирезистентным туберкулезом с устойчивостью к R в 2019, так же, как и в предыдущие годы, не было зарегистрировано. Процент пациентов с подтвержденным МЛУ-ТБ, начавших лечение составил 95%, с ШЛУ-ТБ – 84,4%, с пре-ШЛУ (МЛУ+Km/Am/Cm) – 92%, с пре-ШЛУ (МЛУ+Ofx/Lfx/Mfx) – 100%, с монорезистентностью к R – 42,9%.

В структуре подтвержденных случаев туберкулеза, зарегистрированных в период с 01.01.2019 по 31.12.2019, впервые выявленные пациенты составили 99 (68,3%), пациенты с рецидивом туберкулеза 16 (11,0%), после перерыва в лечении – 1 (0,7%), после неэффективного лечения по категории I – 8 (5,5%), после неэффективного лечения по категории II (после неуспешного курса химиотерапии) – 2 (1,4%), впервые выявленный внелегочный туберкулез – 1 (0,7%), другие формы туберкулеза – 18 (12,4%).

За период с 01.01.2020 по 31.12.2020 зарегистрировано 118 пациентов с различными профилями лекарственной устойчивости МБТ. За отчетный период с подтвержденным МЛУ-ТБ было зарегистрировано 45,8% пациентов, с полирезистентным туберкулезом с устойчивостью к R – 1,7% пациентов, с ШЛУ-ТБ – 26,3% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Km/Am/Cm) – 12,7% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Ofx/Lfx/Mfx) – 9,3% пациентов, с монорезистентностью к R – 4,2% пациентов. Процент начавших лечение с подтвержденным МЛУ-ТБ составил 100%, с полирезистентным ТБ с устойчивостью к R – 100% пациентов, с ШЛУ-ТБ – 96,8% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Km/Am/Cm) – 93,3% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Ofx/Lfx/Mfx) – 100% пациентов, с монорезистентностью к R – 100% пациентов.

В структуре подтвержденных случаев туберкулеза, зарегистрированных в период с 01.01.2020 по 31.12.2020, впервые выявленные пациенты составили 62 (52,5%), пациенты с рецидивом туберкулеза 43 (36,4%), после перерыва в лечении – 1 (0,9%), после неэффективного лечения по категории I – 2 (1,7%), после неэффективного лечения по категории II (после неуспешного курса химиотерапии) – 0 (0%), впервые выявленный внелегочный туберкулез – 2 (1,7%), другие формы туберкулеза – 8 (6,8%).

За период с 01.01.2021 по 31.12.2021 был зарегистрирован 91 пациент с различными профилями лекарственной устойчивости МБТ. За отчетный период с подтвержденным МЛУ-ТБ было зарегистрировано 31,8% пациентов, с полирезистентным туберкулезом с устойчивостью к R – 3,3% пациентов, с ШЛУ-ТБ – 17,6% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Km/Am/Cm) – 5,5% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Ofx/Lfx/Mfx) – 17,6% пациентов, с монорезистентностью к R – 24,2% пациентов.

Процент начавших лечение с подтвержденным МЛУ-ТБ составил 96,6%, с полирезистентным туберкулезом с устойчивостью к R – 100%, с

ШЛУ-ТБ – 87,5% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Km/Am/Cm) – 100% пациентов, с пре-ШЛУ (МЛУ+Ofx/Lfx/Mfx) – 93,8% пациентов, с монорезистентностью к R – 100% пациентов.

В структуре подтвержденных случаев туберкулеза, зарегистрированных в период с 01.01.2021 по 31.12.2021, впервые выявленные пациенты составили 57 (62,6%), пациенты с рецидивом туберкулеза 21 (23,1%), после перерыва в лечении – 3 (3,3%), после неэффективного лечения по категории I – 1 (1,1%), после неэффективного лечения по категории II (после неуспешного курса химиотерапии) – 3 (3,3%), впервые выявленный внелегочный туберкулез – 1 (1,1%), другие формы туберкулеза – 5 (5,5%).

**Заключение.** За анализируемый период структура фенотипов лекарственной устойчивости МБТ у пациентов Витебской области изменилась. Отмечено постепенное снижение удельного веса варианта пре-ШЛУ с устойчивостью к инъекционным аминогликозидам с 31,9% в 2017г. до 5,5% в 2021г. с одновременным нарастанием удельного веса пре-ШЛУ с устойчивостью к фторхинолонам с 4,2% в 2017г. до 17,6% в 2021г.

Также в структуре фенотипов лекарственно-устойчивых МБТ наблюдается нарастание частоты монорезистентности к R с 8,3% в 2017г. до 24,2% в 2021г. и регистрация с 2020г. (1,7%) полирезистентных с устойчивостью к R штаммов с удельным весом до 3,3% в 2021г.

В целом, профиль лекарственной устойчивости МБТ за последние 5 лет изменился в сторону достоверного ( $p < 0,05$ ) увеличения общего числа пациентов с туберкулезом с пре-ШЛУ и ШЛУ, что негативно сказывается на эффективности лечения и исходам заболевания у данной категории пациентов. Можно отметить нестабильную ситуацию с рецидивами туберкулеза: постепенное снижение частоты рецидивов в структуре лекарственно-устойчивого туберкулеза с 19,9% в 2017г. до 11,0% в 2019г. и скачкообразным ростом в 2020г. до 36,4% и снижением до 23,1% в 2021г., что требует дальнейшего изучения причин.

#### ANALYSIS OF M.TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE PHENOTYPES ISOLATED FROM PATIENTS WITH TUBERCULOSIS IN VITEBSK REGION FOR 2017–2021

<sup>1</sup>I.V.Kuchko, <sup>1</sup>N.V.Vasilenko,  
<sup>1</sup>A.M.Budritsky, <sup>2</sup>S.A.Moiseev, <sup>2</sup>E.S.Kubyshko

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 27, Frunze Ave., 210009, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk Regional Clinical Center of Pulmonology and Phthisiology, 75, Frunze Ave., 210009, Vitebsk, Republic of Belarus

The article analyzes dynamics of phenotypes of drug resistance of MBT isolated from 748 patients with drug resistance of causative agent of tuberculosis in Vitebsk and Vitebsk Region during 2017–2021. There is a gradual decrease in the specific gravity of the pre-drug variant with resistance to pre-XDR from 31.9% in 2017 to 5.5% in 2021, with a simultaneous increase in the specific gravity pre-XDR with resistance to fluoroquinolones from 4,2% in 2017 to 17,6% in 2021. Also, in the structure of drug-resistant MBT phenotypes, there is an increase in the frequency of monoresistance to R from 8,3% in 2017 to 24.2% in 2021 and registration from 2020 (1,7%) of polyresistant strains with resistance to R with a specific gravity of up to 3,3% in 2021. In general, the profile of drug resistance of MBT over the past 5 years has changed towards a significant ( $p < 0,05$ ) increase in the total number of patients with tuberculosis with pre-XDR and XDR, which significantly worsens the effectiveness of treatment and the outcome of the disease in this category of patients.

Keywords: tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; drug resistance; phenotype.

#### Сведения об авторах:

**Кучко Ирина Валерьевна**; канд. мед. наук, доцент; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; доцент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПК и ПК; тел.: (+37529) 8167575.

**Василенко Наталья Владимировна**, канд. мед. наук, доцент, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; доцент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПК и ПК, тел.: (+37533) 3864637; e-mail: tbvgmu\_nv@tut.by.

**Будрицкий Алексей Михайлович**; канд. мед. наук, доцент; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; зав. кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПК и ПК; тел.: (+37529) 2145657.

**Моисеев Сергей Анатольевич**; УЗ «Витебский областной клинический центр пульмонологии и фтизиатрии», главный врач; тел.: (+375212) 436017.

**Кубышко Елена Сергеевна**; УЗ «Витебский областной клинический центр пульмонологии и фтизиатрии»; зав. отделом мониторинга и оценки противотуберкулезных мероприятий; тел.: (+375212) 436001.