УДК 616-002.-5: 614.2

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА КАК ВАЖНЕЙШАЯ ПРОБЛЕМА ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Гиреев Т.Г.

Бюро медико-социальной экспертизы, Махачкала

В статье анализируются современные представления о проблеме множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза и оценка ее значимости для фтизиатрической службы.

Ключевые слова: микобактерии, лекарственная устойчивость, штаммы, эффективность лечения, бациллярные больные.

Multiple drug resistance of tuberculosis's mycobacteria as the most important problem of effectiveness increase of antituberculous measures

Gireev T.G.

Bureau of medical and social expertise, Makhachkala

In the article the modern notions about the problem of multiple drug resistance of causative agent of tuberculosis and the estimate of its importance for tuberculous service.

Keywords: mycobacteria, drug resistance, strains, effectiveness of treatment, bacillary patients.

В настоящее время общепризнанно, что именно уровень теоретических знаний о механизмах эпидемического процесса, методическая и научно-техническая вооруженность фтизиатрической службы во многом определяют содержание и эффективность противотуберкулезных мероприятий, что в полной мере относится к современной ситуации по туберкулезу в РФ в целом и в отдельных регионах [3; 4]. Серьезную проблему для современного здравоохранения представляет возрастающее число мультирезистентных штаммов Mycobacterium tuberculosis: лечение пациентов, инфицированных мультирезистентными штаммами, требует применения более токсичных и дорогостоящих химиопрепаратов, длительной госпитализации и, тем не менее, часто остается неэффективным, обуславливая высокий удельный вес инвалидизации и смертности [2; 5]. Основным направлениями решения этой проблемы в настоящее время считаются расшифровка молекулярных механизмов лекарственной резистентности и внедрение в практику методов своевременной детекции мультирезистентных штаммов на ранних стадиях заболевания. Решение этих вопросов позволит контролировать дальнейшее распространение конкретного выявленного штамма и подбирать оптимальные схемы химиотерапии.

Последние десятилетия характеризовались существенным снижением эффективности лечения больных туберкулезом, примерно на 25%. Важнейшим фактором следует признать увеличение удельного веса больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) среди бактериовыделителей как первого года наблюдения (с 6,7% в 1999 г. до 9,4% в 2010 г.), так и среди всех состоящих на учете на конец года (с 10,5% до 20,3%). По оценке ВОЗ, около 50 млн человек на Земле инфицированы мултирезистентными штаммами МБТ; это число можно сопоставить с общей распространенностью туберкулеза – 1,7 2 млрд человек [8; 13]. Наибольшая мультирезистентность в последние годы выявляется в странах Балтии, СНГ, Азии, в Аргентине [14].

Значительно больше среди впервые зарегистрированных больных стало пациентов с МЛУ, выраженным является рост распространенности туберкулезом с МЛУ. Это происходит при снижении среди контингентов противотуберкулезной службы бациллярных больных, у которых нет МЛУ (нет устойчивости МБТ или есть устойчивость к 1 2 противотуберкулезным препаратам (ПТП), но не к сочетанию «изониазид + рифампицин») и больных, не выделяющих МБТ. Одновременно за последние годы практически на одной уровне сохраняется распространенность самой тяжелой формы туберкулеза легких фиброзно-кавернозной, таким образом, увеличение частоты МЛУ обусловлено другими формами туберкулеза на втором году (и в более поздние сроки) болезни.

Сложность ведения больных с МЛУ в плане организации лечения и его стоимости усиливается многократно. Так, по результатам мониторинга за МЛУ необходимо рассчитывать закуп резервных ПТП, решать вопрос о создании специализированных отделений для лечения больных с МЛУ. При этом увеличение доли больных с МЛУ можно объяснять и улучшением работы бактериологических лабораторий.

По мнению ряда авторов, учитывая существенные различия по регионам страны удельного веса бактериовыделителей и МЛУ среди них, как среди впервые выявленных больных, так и среди контингентов, состоящих на учете более одного года, в настоящее время сложно говорить об истинных масштабах МЛУ в России [1; 3; 4]. Более того, по стране нет данных по первичной МЛУ, а есть сведения только о МЛУ среди зарегистрированных больных в течение одного года.

Если нарастание устойчивости МБТ будет продолжаться прежними темпами, то в ближайшее десятилетие больных туберкулезом будет невозможно лечить многими противотуберкулезными препаратами, а фтизиатры будут подвергнуты смертельному риску заражения полирезистентными штаммами.

Рост популяции лиц с ослабленным иммунитетом (в том числе ВИЧ-инфицированных), увеличивая опасность туберкулезной инфекции, не может полностью объяснить складывающуюся ситуацию. Исследователи отмечают, что среди клинических изолятов микобактерий туберкулеза (МБТ) все чаще стали встречаться штаммы с резистентностью одновременно почти ко всем современным противотуберкулезным препаратам, используемым в клинике [1; 6]. Тем самым опасность развития туберкулезной инфекции усиливается за счет явлений, происходящих как в клетках организма-хозяина, так и в клетках возбудителя.

Характеристики возбудителя туберкулеза, затрудняющие борьбу с ним с позиций химиотерапии, были обобщены Davies J. (1998). К ним относятся:

- медленная скорость роста возбудителей;
- их внутриклеточная локализация;
- высокая плотность (концентрация) клеток патогена (M. tuberculosis) в пораженном органе – до 10 млрд на легкое;
- способность клеток к переходу в фазу отсутствия роста с реактивацией через несколько лет;
- природная резистентность к ряду антимикробных агентов [8].

Вышеперечисленные характеристики способствуют развитию хронической инфекции, требуя поддержания высокого уровня лекарственных препаратов в организме больного в течение длительного времени, что, в свою очередь способствует проявлениям токсичности лекарств.

Активное исследование генома клинических изолятов Mycobacterium tuberculosis показало, что изменения генома часто носят комплексный характер и не ограничиваются изменением генов, непосредственно кодирующих мишени для антимикобактериальных лекарственных препаратов. Развитие программного обеспечения и оснащение баз данных дало возможность анализа и прогнозирования функций генов без лабораторных испытаний, что позволило применить это подход и к анализу генов МБТ [8-12].

В результате расшифровки генома микобактерий туберкулеза в 1998 г. обнаружены некоторые характерные особенности его организации. В частности, установлена потенциальная биологическая роль факторов геномной динамики: инсерционных элементов и полиморфных мультигенных семейств. Обсуждается связь между геномными изменениями и антигенными вариациями, что непосредственно связано с проблемой иммунитета к туберкулезу [6]. Были выявлены особенности возбудителя туберкулеза, в частности установлено достаточное число генов, способных производить белковые продукты, ответственные за проникновение микроба внутрь клеток хозяина и его внутри-

клеточное существование. Одна из примечательных черт генома МБТ наличие генов, многократно дублирующих ключевые ферментные системы [6; 11].

Анализ клинических изолятов МБТ показал большое количество мутаций генов, часть из которых переводит обменные процессы микроорганизма на дублирующий путь. Эти молекулярно-биологические особенности и лежат в основе феномена лекарственной устойчивости. Как известно, гены резистентности бактерий к антимикробным агентам принято дифференцировать по происхождению на хромосомные и плазмидные. Учитывая внутриклеточную локализацию M. tuberculosis и особенности ее оболочки, горизонтальный транспорт генов резистентности представляется затрудненным и в случае резистентных штаммов доминируют мутационные изменения хромосомных генов [2].

Однако вероятность приобретения МБТ чужеродных генов не может быть исключена и была неоднократно экспериментально продемонстрирована. Источниками чужеродных генов оказались, в частности, представители энтеробактерий и актиномицетов. У микобактерий обнаружены плазмиды и системы интеграции чужеродных генов в хромосому. Пока неясно, играют ли эти особенности строения МБТ существенную роль в эпидемиологии туберкулеза.

Установлено, что у M. tuberculosis, в отличие от большинства других бактериальных патогенов, в геноме имеется только по одной копии генов рибосомальной 16S РНК и 23S РНК, то есть одна мутация в соответствующем гене уже ведет к доминированию резистентности (резистентного фенотипа): все рибосомы будут устойчивы к таким ингибиторам белкового синтеза, как, например, стрептомицин. В целом мутационные изменения в геноме микобактерий приводят к резистентности чаще, чем у большинства других патогенов [2; 10; 11].

Таким образом, однокопийность генов, кодирующих аппарат белкового синтеза, способствуя более медленному росту микобактерий, в то же время приводит к возможности более быстрого возникновения резистентности у МБТ. Кроме того, известно, что у грамположительных бактерий путем трансдукции переносятся и плазмиды, прежде всего определяющие МЛУ [11].

Лекарственная устойчивость развивается в результате одной или нескольких спонтанных мутаций в независимых генах МБТ, которые, как правило, происходят под воздействием неадекватной терапии и монотерапии [9; 12]. При лечении туберкулезного очага одним препаратом уничтожаются МБТ, чувствительные к данному препарату, в то же время некоторые резистентные МБТ продолжают делиться

и накапливаться. Через несколько недель подобного лечения резистентные МБТ приводят к развитию клинической картины лекарственно-устойчивого туберкулеза. При смене препарата происходит селекция бацилл, устойчивых как к первому, так и ко второму препарату [7; 15]. Накопление мутаций, приводящих к лекарственной устойчивости к отдельным противотуберкулезным препаратам, является основной причиной развития мультирезистентного туберкулеза (устойчивость к изониазиду и рифампицину в любых комбинациях) [7; 11].

Отсутствие чувствительности к химиопрепаратам сочетается с изменением метаболизма бактерий, в результате которого биохимическая реакция, являющаяся мишенью конкретного химического агента, перестает быть важной для жизнедеятельности бактерий. Изменения метаболизма возникают в результате индуцированной химиопрепаратами селекции тех генетических вариантов микобактерий, в которых ключевой обменный процесс с участием конкретного белкового продукта не активирован в силу наличия устойчивой мутации в определенном гене.

В настоящее время расшифрован молекулярный механизм развития лекарственной устойчивости к изониазиду основному противотуберкулезному препарату. Выявлено, что действие изониазида опосредовано гемсодержащим энзимом – каталазой-пероксидазой, ген katG отвечает за функционирование данного фермента. Известно, что токсичность изониазида по отношению к МБТ обусловлена реакцией перекисного окисления липидов, катализатором которой является каталаза-пероксидаза. Фермент осуществляет элиминацию пероксида водорода, который накапливается в клетке во время окислительных процессов, связанных с дыханием. Данный механизм развития лекарственной устойчивости был доказан снижением содержания фермента каталазы-пероксидазы и изменениями в структуре гена katG у штаммов МБТ, устойчивых к изониазиду [6].

Таким образом, развитие лекарственной устойчивости к изониазиду обусловлено мутациями, угнетающими синтез миколитических кислот, и мутациями, нарушающими работу фермента каталазы-пероксидазы в клетке МБТ.

Лекарственная устойчивость к одному рифампицину встречается реже, и наиболее часто устойчивость ассоциируется с лекарственной устойчивостью к изониазиду, что делает рифампицин маркером MDR.

Наименее изучены молекулярные механизмы развития лекарственной устойчивости к пиразинамиду. Штаммы МБТ, чувствительные к этому препарату, продуцируют энзим пиразимидазу, который трансформирует пиразинамид в пирази-

ноидную кислоту более активный компонент. Считается, что действие пиразиноидной кислоты заключается в снижении уровня pH менее лимита толерантности мишени препарата. У резистентных штаммов МБТ отмечено значительное снижение уровня пиразимидазы [15].

О молекулярных основах лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам второй линии известно мало, за исключением этионамида и фторхинолонов.

Надежды клиницистов-практиков на преодоление МЛУ в настоящее время связаны с применением новых режимов химиотерапии, включающих препараты второго ряда (препараты резерва). Однако лечение этими препаратами далеко не всегда оказывается эффективным. Очевидно, что комбинированная противотуберкулезная терапия с использованием основных препаратов, а также применение препаратов второго ряда способны лишь отчасти улучшить ситуацию. В конечном счете такого рода подход должен привести к началу нового цикла индуцированной селекции высокоустойчивых штаммов микобактерий.

Список литературы

1. Альтшулер М.Л., Генерозов Э.В., Черноусова Л.Н., Говорун В.М. Применение аллель-специфической амплификации и SSCP для выявления устойчивости к рифампицину клинических изолятов Mycobacterium tuberculosis // БЭБМ. – 1999. – № 11. – С. 555-558.
2. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Развитие антимикробной химиотерапии и новые парадигмы // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 5. - С. 3–5.
3. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. К проблеме оптимизации и доказательности современных режимов химиотерапии туберкулеза легких // Пробл. туберкулеза и болезней легких. - 2004. - № 8. - С. 7-11.
4. Перельман М.И. Новый этап борьбы с туберкулезом в России // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2002. - № 6. - С. 4-9.
5. Bahadir A., Ortakoyli G. et al. Outcomes of patients with multidrug resistant (MDR) tuberculosis // Europ. Resp. J. - 2005. - Vol. 26. - P. 4128.
6. Cole S.T. Mycobacterium tuberculosis: drug-resistance mechanisms // Trends Microbiol. - 1994. – Vol. 2, № 10. – P. 411–416.
7. Cowan L.S., Mosher L., Diem L. et al. Variable-number tan-dem repeat typing of Mycobacterium tuberculosis isolates with low copy numbers of IS6110 by using mycobacterial inters-persed repetitive units // J. Clin. Microbiol. - 2002. - Vol. 40, № 5. - P. 1592-1602.

8. Davies J. Antibiotic resistance in mycobacteria // Genetics and Tuberculosis. - John Wiley and Sons, 1998. - P. 195–205.
9. Furin J. The clinical management of drug-resistant tuberculosis // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2007. – Vol. 13 (3). – P. 212-217.
10. Jacobs R.F. Multiple-drug-resistant tuberculosis // Clin. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 19. – P. 1–10.
11. Marltila H. J. Molecular Genetics of Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis / 1-st ed. - Tunin Yliopisto: Turku, 1999. – 200 p.
12. Mitchison D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis // Intern. J. Tubercul. Lung Dis. - 1998. - Vol. 2, № 1. - P. 10–15.
13. Nodieva A., Jansone I., Broka L. et al. Recent nosocomial transmission and genotypes of multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14 (4). – P. 427-433
14. Pablos-Mende T.A., Raviglione M.C., Lastio A. et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997 // New Engl. J. Med. – 1998. – V. 338, № 23. – P. 1641–1649.
15. Riska P.F., Jacobs W.R., Alland D. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997 // Intern. J. Tubercul. Lung Dis. - 2000. - Vol. 4, № 2. - P. 4-10.

Гиреев Темирлан Гаджимагомедович. – к.м.н., руководитель фтизиотрического филиала № 2 бюро медико-социальной экспертизы. г.Махачкала e-mail:tgireev@mail.ru