

УДК 615.28: 615.015.8: 579.873.1:57.076

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS* К ЛИНЕЗОЛИДУ И БЕДАКВИЛИНУ У ПАЦИЕНТОВ ЗА ПЕРИОД 2011–2022 гг.

В.В. Алгазина, Т. Г. Смирнова, В.В. Романов, А.Э. Эргешов

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

Цель исследования. Проанализировать динамику формирования устойчивости к линезолиду и бедаквилину штаммов *M. tuberculosis* за период 2011–2022 гг.

Материалы и методы. Изучены результаты фенотипической устойчивости к линезолиду и бедаквилину штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» ($n = 3637$). Определение лекарственной чувствительности к линезолиду и бедаквилину проводили модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 в системе автоматической регистрации роста культур BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, США).

Результаты. Всего выявлен 101 пациент с устойчивостью к линезолиду и/или бедаквилину. Число пациентов с устойчивостью к линезолиду возросло с 0,2% в 2011 году до 5,5% в 2022 году ($p < 0,05$). Доля пациентов с устойчивостью к бедаквилину также возросла с течением времени: в 2018 году было выявлено 1,4%, в 2022 г. – 12,2% ($p < 0,05$).

Заключение. За период 2011–2022 гг. отмечено нарастание устойчивости штаммов МБТ к линезолиду и бедаквилину. Необходимо изучение мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к линезолиду и бедаквилину. Приоритетной является разработка ускоренных молекулярно-генетических методов определения чувствительности к этим препаратам.

Ключевые слова: широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, линезолид, бедаквилин

Для цитирования: Алгазина В.В., Смирнова Т.Г., Романов В.В., Эргешов А.Э. Частота встречаемости устойчивости *M. tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину у пациентов за период 2011–2022 гг. // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 20–25. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25>

THE INCIDENCE OF *M. TUBERCULOSIS* RESISTANCE TO LINEZOLID AND BEDAQUILINE IN PATIENTS FOR THE PERIOD 2011–2022

V.V. Algazina, T. G. Smirnova, V.V. Romanov, A.E. Ergeshov

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

The objective. To analyze the incidence of linezolid- and bedaquiline-resistant strains of *M. tuberculosis* from smear-positive TB patients in 2011–2022.

Subjects and Methods. A total of 3637 clinical strains were obtained from patients undergoing treatment in the CTRI in 2011–2022. Drug susceptibility for linezolid and bedaquiline were determined using Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) with a critical concentration of 1 mg/L.

Results. 101 patients with linezolid- and bedaquiline-resistant strains were detected. The incidence of linezolid-resistance increases from 0,2% in 2011 to 5,5% in 2022 ($p < 0,05$). The incidence of bedaquiline-resistance also increases from 1,4% in 2018 to 12,2% in 2022 ($p < 0,05$).

Conclusion. Resistance to linezolid and bedaquiline is increasing for the period 2011–2022. Molecular methods for linezolid and bedaquiline resistance detection are urgently needed.

Key words: extensively drug-resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, linezolid, bedaquiline

For citation: Algazina V.V., Smirnova T.G., Romanov V.V., Ergeshov A.E. (2024) The incidence of *M. tuberculosis* resistance to linezolid and bedaquiline in patients for the period 2011–2022. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25>

Введение

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом: в 2021 году заболеваемость составила 31,1 на 100 000 населения (по сравнению с 82,6 на 100 000 в 2009 году). При этом отмечается рост доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя – до 33,1% среди впервые выявленных

больных в 2021 году; 22,3% от них составляют больные с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя [1].

Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя является ведущим фактором, определяющим недостаточную эффективность противотуберкулезных мероприятий. По данным 2021 года, эффективность лечения МЛУ/ШЛУ-туберкулеза в мире составляет 59%, в Российской Федерации (РФ) – 55%. [15].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подчеркивает необходимость разработки новых противотуберкулезных препаратов для борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом [12]. По данным ВОЗ, линезолид и бедаквилин относятся к группе А – высокоэффективным препаратам, которые рекомендуется включать во все режимы лечения устойчивого туберкулеза при отсутствии противопоказаний [14]. Была показана высокая эффективность лечения при применении линезолида и бедаквилина: у 74,8% пациентов, получавших лечение с включением этих препаратов, отмечены прекращение бактериовыделения к 24-й неделе лечения и успешный исход лечения (к концу 24 месяцев наблюдения) [5]. В другой работе было показано, что в группе ранее леченных больных применение бедаквилина обеспечило прекращение бактериовыделения у 82,5% больных, тогда как без применения препарата этот показатель составил 65,3% [2].

Несмотря на недавнее начало применения данных препаратов для лечения туберкулеза, уже отмечается циркуляция устойчивых к ним штаммов микобактерии туберкулеза (МБТ). В 2020 году доля больных с устойчивостью к линезолиду и бедаквилину в 8 регионах РФ составила 3,0%.

Линезолид – антибиотик класса оксазолидинонов, разрешенный для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза [6]. Механизм действия линезолида обусловлен ингибированием синтеза белка в микробной клетке. В 1999 году найдена мишень действия линезолида: препарат связывается с рибосомой, а именно с 50S субъединицей, в результате чего нарушаются процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи [9, 10]. В 2008 году окончательно доказано с помощью кристаллографического анализа, что линезолид связывается с 23S рРНК, с пептидилтрансферазным центром [13].

Известно, что мутации в генах: *rrl* (кодирует синтез 23S рРНК), *rpIc* (кодирует L3 рибосомальный белок), *rpId* (кодирует L4 рибосомальный белок) могут приводить к устойчивости к линезолиду [8].

Бедаквилин является первым принципиально новым средством для лечения туберкулеза за 40 лет, относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. В 2013 году ВОЗ включила бедаквилин в режимы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. С 2014 года бедаквилин применяется для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Российской Федерации.

Механизм действия бедаквилина заключается в специфическом ингибировании протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий, аденозин 5'-трифосфат-синтазы – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *M. tuberculosis* [7].

Для бедаквилина также известны гены, мутации в которых могут приводить к лекарственной устойчивости: *atpE* (кодиру-

ет трансмембранный протеин АТФ-синтазы), *Rv0678* (отвечает за MmpS5-MmpI5 эффлюксный насос), *repQ* (продукт гена неизвестен) [8].

В настоящее время не существует ускоренных молекулярно-генетических методов определения устойчивости к данным препаратам. Основным бактериологическим методом оценки чувствительности МБТ к этим двум препаратам является модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* в системе BACTEC MGIT 960.

Эффективность борьбы с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя в большой степени зависит от адекватного лечения, основанного на результатах лекарственной чувствительности возбудителя, огромное значение имеет и предотвращение распространения устойчивых форм микобактерий в человеческой популяции. Поэтому важно изучать динамику изменения спектра лекарственной чувствительности популяции *M. tuberculosis* к новым противотуберкулезным препаратам (линезолиду и бедаквилину). Определение фенотипической чувствительности штаммов МБТ к этим препаратам позволит оценить тенденции формирования устойчивости и своевременно корректировать противотуберкулезную терапию.

Цель исследования

Проанализировать динамику формирования устойчивости к линезолиду и бедаквилину штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом органов дыхания, которые находились на лечении в период 2011–2022 годов.

Материалы и методы

Клинические изоляты

Изучены изоляты МБТ с протестированной лекарственной чувствительностью, полученные от 3637 пациентов, которые находились на лечении в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ»), за период 2011–2022 годов.

Культуральные исследования

Культивирование изолятов МБТ из диагностического материала проводили на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена и жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* в системе автоматической регистрации роста культур BACTEC MGIT 960 с предварительной обработкой материала с использованием NALC-NaOH (Mycoprep, Becton Dickinson, США), согласно протоколу изготовителя [11]. После получения бактериальной культуры была проведена видовая идентификация с использованием посева на кровяной агар (Becton Dickinson, США) и выявления ДНК МБТ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени («Амплитуб-РВ», ООО «Синтол», Россия).

Таблица 1. Число пациентов, выделяющих *M. tuberculosis* с устойчивостью к линезолиду и бедаквилину за период 2011–2022 гг.

Table 1. The number of patients isolating *M. tuberculosis* with resistance to linezolid and bedaquiline for the period 2011–2022

Год	Общее число пациентов с бактериовыделением Total number of patients with bacterial discharge	Пациенты с МБТ, устойчивыми к линезолиду Patients with MBT resistant to linezolid		Пациенты с МБТ, устойчивыми к бедаквилину Patients with MBT resistant to bedaquiline	
		абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
2011	497	1	0,2	--	--
2012	249	2	0,8	--	--
2013	345	3	0,9	--	--
2014	420	3	0,7	--	--
2015	417	6	1,4	--	--
2016	327	8	2,4	0	0
2017	334	7	2,0	0	0
2018	283	8	2,8	4	1,4
2019	257	6	2,3	11	4,3
2020	149	5	3,4	10	6,7
2021	195	7	3,6	11	5,6
2022	164	9	5,5	20	12,2

Определение лекарственной чувствительности МБТ проводили модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде *Middlebrook* 7H9 в системе автоматической регистрации роста культур BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, США) [11]. Лекарственную чувствительность определяли к следующим противотуберкулезным препаратам: изониазиду, рифампицину, этамбутолу, этионамиду, амикацину, капреомицину, левофлоксацину, двум концентрациям моксифлоксацина, линезолиду и бедаквилину. Использовали критические концентрации противотуберкулезных препаратов, утвержденные в клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» 2022 года (критическая концентрация для линезолида 1,0 мкг/мл, для бедаквилина – 1,0 мкг/мл) [3].

Статистический анализ

Обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Office Excel. Для определения различий между группами использовали критерий χ^2 , достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди 3637 пациентов, у которых за данный период были выполнены тесты на лекарственную чувствительность в системе BACTEC MGIT 960, был выявлен 101 пациент с установленной устойчивостью к линезолиду и/или бедаквилину, что составило 2,8% от всех бактериовыделителей за 2011–2022 годы. Пациенты, выделяющие МБТ с устойчивостью к линезолиду без устойчивости к бедаквилину, составили 1,3% (45 человек из 3637 обследованных); 1,0% (36/3637) пациентов выделяли МБТ с устойчивостью к бедаквилину, без устойчивости к линезолиду. Доля пациентов, выделяющих МБТ с устойчивостью одновременно к линезолиду и бедаквилину, составила 0,5% (20/3637). Все пациенты с выявленной устойчивостью к линезолиду и/или бедаквилину также имели устой-

чивость как минимум к рифампицину, изониазиду и препаратам группы фторхинолонов (таким образом, имели туберкулез с пре-ШЛУ или ШЛУ возбудителя).

Линезолид применяется для лечения туберкулеза в ФГБНУ «ЦНИИТ» начиная с 2007 года; в 2008 году в отделе микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ» начали определять лекарственную чувствительность к этому препарату. В 2011-м был выявлен первый пациент с устойчивостью к линезолиду. Лечение пациентов с применением бедаквилина в ФГБНУ «ЦНИИТ» начато с 2008 года в рамках клинических испытаний этого препарата. Лекарственную чувствительность к бедаквилину в отделе микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ» начали определять с 2016 года. Первый пациент с устойчивостью к бедаквилину был выявлен в 2018 году.

В таблице 1 представлены данные о динамике формирования устойчивости к линезолиду и бедаквилину у пациентов, находящихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2011–2022 годах.

Динамика выявления штаммов МБТ с устойчивостью к линезолиду имеет возрастающий тренд (рис. 1). В 2011 году был выявлен первый пациент с устойчивостью к линезолиду (1 пациент из 497 обследованных с бактериовыделением – 0,2%; в 2022 году пациентов с устойчивостью к линезолиду было 9 из 164 обследованных (5,5%), повышение частоты встречаемости устойчивости к линезолиду статистически значимо ($p < 0,05$).

Число больных, выделяющих МБТ с устойчивостью к бедаквилину, также увеличивалось в период наблюдения (рис. 2). В 2016–2017 годах не было выявлено ни одного больного с устойчивостью к данному препарату. В 2018 году выявлено 4 пациента с устойчивостью к бедаквилину из 283 обследованных (1,4%), в 2022 году – 20/164 пациентов с устойчивостью к бедаквилину (12,2%), отличия были статистически значимы ($p < 0,05$). Некоторое снижение числа пациентов с устойчивостью к бедаквилину в 2021 году может быть объяснено общим

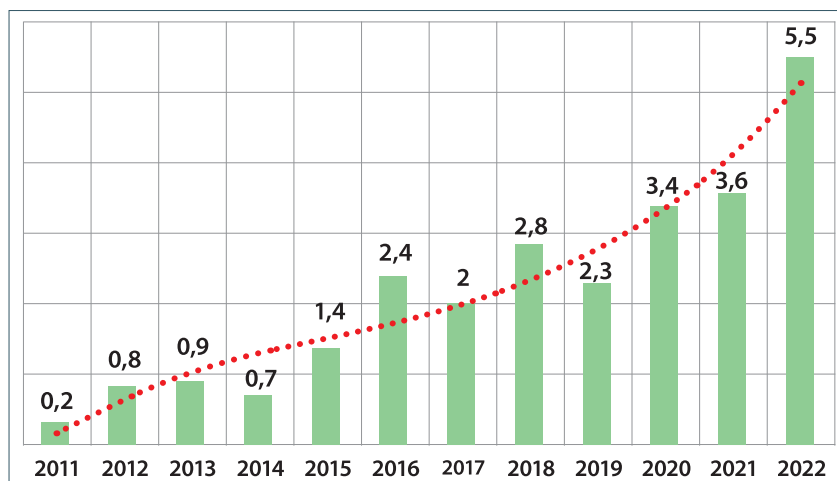


Рисунок 1. Динамика формирования устойчивости к линезолиду (в % от числа больных, 2011–2022 гг.)

Figure 1. Dynamics of linezolid resistance formation (in % of the number of patients, 2011–2022)

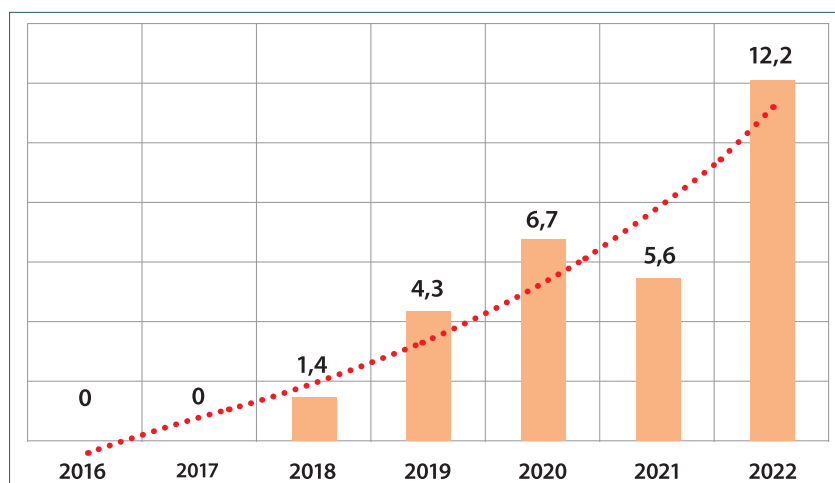


Рисунок 2. Динамика формирования устойчивости к бедаквилину (в % от числа больных, 2016–2022 гг.)

Figure 2. Dynamics of the formation of resistance to bedaquiline (in% of the number of patients, 2016–2022)

снижением числа госпитализаций в связи с предпринятыми мерами по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции.

Заключение

Анализируя динамику формирования устойчивости к новым противотуберкулезным препаратам (линезолиду и бедаквилину), можно сделать вывод об увеличении количества циркулирующих изолятов МБТ с широкой лекарственной устойчивостью, что в свою очередь влияет на эффективность всех противотуберкулезных мероприятий. Доля пациентов с устойчивостью к линезолиду возросла с 0,2% в 2011 году до

5,5% в 2022 году. Доля пациентов с устойчивостью к бедаквилину также возрастала с течением времени: в 2018 году было выявлено 1,4% таких культур, в 2022-м – 12,2%.

Необходимо изучение мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к линезолиду и бедаквилину. Знание специфических детерминант устойчивости даст возможность разработать ускоренные молекулярно-генетические методы для тестирования лекарственной чувствительности. Быстрое определение устойчивости к данным препаратам позволит предотвратить распространение устойчивых штаммов и повысить эффективность лечения.

Литература

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100. – № 3. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>
2. Захаров А.В., Тихонов А.М., Полякова А.С. и др. Клинические аспекты и эффективность комплексного лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных разных регистрационных групп // Вестн. Центрального НИИ туберкулеза. – 2022. – № 1. – С. 54-68.
3. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». – 2022.

4. 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. – Т. 101. – № 2. – С. 14-19. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19>
5. Филиппов А.В. Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2022.
6. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2016. – Vol. 22, № 15(1). – P. 41. doi: 10.1186/s12941-016-0156-y. PMID: 27334498; PMCID: PMC4917997.)
7. Gouloze S.C., Cohen A.F., Rissmann R. Bedaquiline // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2015. – Vol. 80, № 2. – P. 182-184. doi: 10.1111/bcp.12613. Epub 2015 Jul 2. PMID: 25702772; PMCID: PMC4541965.
8. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // J. Antimicrob. Chemother. – 2020. – Vol. 75, № 8. – P. 2031-2043. doi: 10.1093/jac/dkaa136. PMID: 32361756; PMCID: PMC7825472.
9. Kloss P., Xiong L., Shinabarger D.L., Mankin A.S. Resistance mutations in 23 S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center // J. Mol. Biol. – 1999. – Vol. 294, № 1. – P. 93-101. doi: 10.1006/jmbi.1999.3247. PMID: 10556031.
10. Richter E., Rüsche-Gerdes S., Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – Vol. 51, № 4. – P. 1534-1536. doi: 10.1128/AAC.01113-06. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17242139; PMCID: PMC1855508.
11. Siddiqi S.H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960 TB System. – 2006. – С. 14-18.
12. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Pulcini C., Kahlmeter G., Kluytmans J., Carmeli Y., Ouellette M., Outtersson K., Patel J., Cavalieri M., Cox E.M., Houchens C.R., Grayson M.L., Hansen P., Singh N., Theuretzbacher U., Magrini N. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // Lancet Infect. Dis. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276051.
13. Wilson D.N., Schlutzen F., Harms J.M., Starosta A.L., Connell S.R., Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105, № 36. – P. 13339-13344. doi: 10.1073/pnas.0804276105. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18757750; PMCID: PMC2533191.
14. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020. – WHO, 2020.
15. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2021. – WHO, 2021

Об авторах

Алгазина Валентина Васильевна – врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения, аспирант отдела фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-90-52

e-mail: algval@yandex.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна – заведующая отделом микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», кандидат медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-90-91

e-mail: s_tatka@mail.ru

Романов Владимир Викторович – заведующий отделом фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», профессор, доктор медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 748-30-26

e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

Эргешов Атаджан Эргешович – директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-90-19

e-mail: cniit@ctri.ru