

УДК 579.26

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ПО РАЙОНАМ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2015 О.А. Игнатьева^{1,4}, Я.М. Балабанова^{2,3}, В.В. Николаевский³, И.С. Концевая¹,
А.М. Ковалев¹, А.В. Садыхова¹, Ю.Д. Родионова¹, О.Н. Макурина⁴

¹ Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н.В. Постникова, г. Самара

² Институт Роберта Коха, г. Берлин

³ Имперский Колледж, г. Лондон

⁴ Самарский государственный университет, г. Самара

Поступила 12.12.2014

В данной статье проведен анализ распространенности антибиотикорезистентных штаммов *M. tuberculosis* в Самарской области, а также исследована динамика уровней лекарственной устойчивости в регионе.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, Самарская область.

Туберкулез (ТБ) продолжает оставаться одной из серьезнейших проблем для здравоохранения во всем мире, являясь причиной более миллиона смертей ежегодно [28]. Особую тревогу вызывает неуклонное распространение антибиотикорезистентных штаммов *M. tuberculosis*, среди которых наибольшую угрозу представляют штаммы множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ соответственно), характеризующиеся наличием одновременной резистентности к двум основным противотуберкулезным препаратам (ППП) – изониазиду и рифампицину (МЛУ ТБ), и дальнейшей устойчивостью к инъекционным препаратам и фторхинолонам (ШЛУ ТБ). МЛУ ТБ является на сегодняшний день одним из основных факторов, ведущих к снижению эффективности терапии и повышению смертности [21, 25]. Не может не обращать на себя внимания возникновение случаев ТБ с тотальной устойчивостью микобактерий ко всем или практически ко всем ППП, наблюдаемое в разных странах мира за последние 10 лет и представляющее значительную опасность вследствие отсутствия терапевтических опций [14, 23, 27].

Самарская область характеризуется относительно высоким по сравнению с другими регионами уровнем заболеваемости ТБ (в 2013 г. она составила 95,6 на 100 000 населения [1]); а также

широким распространением лекарственно устойчивых (ЛУ) штаммов микобактерий. По данным комплексных исследований, проведенных в области в 2001-2002 гг. доля пациентов с МЛУ ТБ составляла 20% среди впервые выявленных пациентов и 60% среди пациентов, получавших лечение в прошлом [24]; в последующем систематического изучения распространенности антибиотикорезистентных штаммов в Самарской области не проводилось. Знание существующих уровней устойчивости к препаратам основного и резервного ряда является обязательным для формирования правильной стратегии по борьбе с заболеванием.

Целью данного исследования было изучение распространенности антибиотикорезистентных штаммов *M. tuberculosis* на территории Самарской области, а также динамики уровней лекарственной устойчивости в регионе за период с 2001 по 2010 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования послужили клинические образцы и полученные в последующем штаммы *M. tuberculosis* от 877 пациентов с бактериологически подтвержденным диагнозом туберкулез легких, проходивших стационарное или амбулаторное лечение с 01.09.2008 по 01.09.2010 в противотуберкулезных учреждениях г. Самары и Самарской области. Исследуемая выборка больных составила 59% (877 из 1485) от всех бактериологически подтвержденных (микроскопическими и/или культуральными исследованиями) случаев ТБ по Самарской области за период с 01.09.2008 по 01.09.2010, что позволяет говорить о ее репрезентативности для данного региона. В рассматриваемой группе преобладали мужчины (78%); средний возраст больных составил $40,9 \pm 11,6$ лет. У 66% пациентов туберкулез был диагностирован впервые, остальные проходили повторные курсы химиотерапии.

Игнатьева Ольга Андреевна, аспирант, биолог, ignatyevaolga@rambler.ru; Балабанова Янина Михайловна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник y.balabanova@qmul.ac.uk; Николаевский Владислав Владленович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, v.nikolayevskiy@imperial.ac.uk; Концевая Ирина Сергеевна, кандидат биологических наук, биолог belka@ostin.org; Ковалев Александр Михайлович, кандидат биологических наук, биолог alexferreiro@yandex.ru; Садыхова Анна Викторовна, биолог, antima2008@rambler.ru; Родионова Юлия Дмитриевна, кандидат медицинских наук, заведующая бактериологической лабораторией u.d.mashkova@gmail.com; Ольга Николаевна Макурина, доктор биологических наук, профессор makurina.on@mail.ru

Обработку клинических образцов, выделение чистых культур микобактерий, их идентификацию и фенотипические тесты на лекарственную чувствительность проводили при помощи системы автоматизированных жидких питательных сред BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, Cockeysville, MD) и на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена в соответствии с рекомендациями производителя [26] и Приказом № 109 МЗ РФ [6] соответственно. В исследование включались только пациенты, изоляты которых были идентифицированы как виды комплекса *M. tuberculosis*; пациенты, инфицированные нетуберкулезными микобактериями исключались после проведения процедуры видоидентификации.

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи модулей Describe и Compare программы WINPEPI (Abramson, 2011). Для описания характеристик выборки штаммов применяли методы описательной статистики. При сравнении процентуальных показателей лекарственной устойчивости использовали критерий согласия Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, от которых были получены использованные в исследовании штаммы микобактерий, проходили стационарное и амбулаторное лечение в специализированных диспансерах городов Самара, Тольятти, Сызрань, Чапаевск, Новокуйбышевск, Отрадный, Похвистнево. Наибольшее количество больных проживало в крупных городах: Самаре (39,2%), Тольятти (17,8%), Сызрани (3,4%), а также в районах: Волжском (8,8%), Ставропольском (5,5%), Кинельском (2,7%), Кошкинском (2,3%) (табл. 1). На момент исследования 60 пациентов (6,8%) не имели постоянного места жительства.

По результатам проведенных фенотипическими методами исследований доля антибиотикорезистентных штаммов в анализируемой группе оказалось достаточно высока. Среди 576 изолятов, выделенных от впервые выявленных пациентов, 332 (57,6% (95% ДИ 53,5-61,7%)) были устойчивы к изониазиду; 265 (45,9% (95% ДИ 41,8-50,1%)) – к рифампицину; множественная лекарственная устойчивость была обнаружена у 251 (43,5% (95% ДИ 39,4-47,7%)) штаммов. Среди изолятов, выделенных от получавших лечение в прошлом пациентов, процентное соотношение ЛУ штаммов было еще выше: устойчивость к изониазиду была выявлена у 251 (83,7% (95% ДИ 79,0-87,7%)) штамма, устойчивость к рифампицину – у 234 (78,0% (95% ДИ 72,9-82,6%)), МЛУ – у 224 (74,7% (95% ДИ 69,3-79,5%)). Резистентность к остальным препаратам основного ряда также обнаруживалась достаточно часто. Почти две трети исследованных штаммов (65,1%) были устойчивы к стрептомицину, треть (32,3%) – к

этамбутолу. Реже всего фиксировалась резистентность к пиперазиду – 23,8% изолятов (95% ДИ 21,0-26,7%) были нечувствительны к данному антибиотику. Данные по распространенности ЛУ в исследуемой группе представлены в табл. 2.

Таблица 1. Распределение пациентов, включенных в исследование (N=877), по районам проживания

Город или район	Количество пациентов n (%)
Самара	344 (39,2%)
Сызрань	30 (3,4%)
Тольятти	156 (17,8%)
Алексеевский	3 (0,3%)
Безенчукский	9 (1,0%)
Богатовский	4 (0,5%)
Большеглушицкий	6 (0,7%)
Большечерниговский	9 (1,0%)
Борский	3 (0,3%)
Волжский	77 (8,8%)
Елховский	3 (0,3%)
Исаковский	3 (0,3%)
Камышлинский	3 (0,3%)
Кинельский	24 (2,7%)
Кинельчеркасский	6 (0,7%)
Клявлинский	1 (0,1%)
Кошкинский	20 (2,3%)
Красноармейский	9 (1,0%)
Красноярский	13 (1,5%)
Нефтегорский	1 (0,1%)
Пестравский	7 (0,8%)
Похвистневский	8 (0,9%)
Приволжский	2 (0,2%)
Сергиевский	10 (1,1%)
Ставропольский	48 (5,5%)
Сызранский	3 (0,3%)
Челновершинский	8 (0,9%)
Шенталинский	5 (0,6%)
Шигонский	2 (0,2%)
без определенного места жительства	60 (6,8%)

Результаты анализа также свидетельствуют о широком распространении резистентности микобактерий к ПТП резервного ряда в исследуемой выборке. Среди изолятов, полученных от впервые выявленных пациентов, доля устойчивых к инъекционным препаратам не превышала 10%, в то время как устойчивость к фторхинолонам была обнаружена в каждом пятом случае первичного МЛУ ТБ (табл. 2). В группе штаммов, полученных от ранее лечившихся больных, устойчивость микобактерий к офлоксацину достигала 39,7% (95% ДИ 33,3-46,5%), к моксифлоксацину – 41,3% (95% ДИ 34,6-48,2%), чуть ниже были уровни устойчивости к амикацину – 17,4% (95% ДИ 12,7-23,0%) и капреомицину – 18,4% (95% ДИ 13,5-24,1%). 17 штаммов (2,9% (95% ДИ 1,7-4,7)), выделенных от больных, никогда ранее не получавших лечение по поводу туберкулеза, обладали широкой лекарственной устойчивостью. Среди пациентов, лечившихся ранее, ШЛУ ТБ был за-

фиксирован в 48 случаях – 10,3% (95% ДИ 7,1-14,3%). Из всех МЛУ ТБ штаммов доля ШЛУ ТБ составила 10,1% (48 из 475).

Изучение распространенности лекарственно устойчивых штаммов в Самарской области уже проводилось на группе изолятов, полученных от пациентов, проходивших лечение в 2001-2002 гг. [2]. В рамках текущей работы нами было проведен анализ динамики показателей лекарственной устойчивости в регионе. Сравнивая текущие результаты с представленными ранее, мы можем говорить о заметном росте процентного соотношения лекарственно устойчивых штаммов *M. tuberculosis* в Самарской области за последние несколько лет. Показатели первичной ЛУ к изониазиду и рифампицину возросли почти вдвое (с 33,7% до 57,6% для изониазида, с 22,9% до 45,9 для рифампицина); уровень МЛУ ТБ также воз-

рос в 2 раза (с 20,0% до 43,5%). В то же время среди пациентов, получавших лечение в прошлом, не наблюдалось такого значительного изменения доли ЛУ штаммов, хотя рост в этой группе также очевиден. Уровни вторичной устойчивости выросли для изониазида с 68,7% до 83,7%, для рифампицина с 60,3% до 78,0%, для МЛУ – с 55,6% до 74,7%. Сходные тенденции наблюдаются и в динамике ЛУ к остальным препаратам первого ряда. Распространенность устойчивых к стрептомицину и пиразинамиду штаммов среди пациентов с первичным ТБ удвоилась (с 28,1% до 57,9% для стрептомицина, с 11,5% до 24,4% для этамбутола), к пиразинамиду выросла почти в 3 раза (с 6,1% до 17,5%); для случаев повторного лечения изменения в процентном соотношении ЛУ штаммов менее выражены.

Таблица 2. Лекарственная устойчивость штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от пациентов в Самарской области (N=877)

Лекарственная устойчивость	Штаммы, выделенные от впервые выявленных пациентов		Штаммы, выделенные от пациентов, получавшие лечение в прошлом		Все штаммы	
	п/N	% и 95% ДИ	п/N	% и 95% ДИ	п/N	% и 95% ДИ
стрептомицин	334/577	57,9 (53,7 - 62,0)	237/300	79,0 (73,9 - 83,5)	571/877	65,1 (61,9 - 68,3)
изониазид	332/576	57,6% (53,5 - 61,7)	251/300	83,7 (79,0 - 87,7)	583/876	66,6 (63,3 - 69,7)
рифампицин	265/577	45,9 (41,8 - 50,1)	234/300	78,0 (72,9 - 82,6)	499/877	56,9 (53,5 - 60,2)
этамбутол	141/577	24,4 (21,0 - 28,2)	142/300	47,3 (41,6 - 53,2)	283/877	32,3 (29,2 - 35,5)
пиразинамид	100/573	17,5 (14,4 - 20,8)	107/298	35,9 (30,5 - 41,6)	207/871	23,8 (21,0 - 26,7)
амикацин	23/251	9,2 (5,9 - 13,4)	39/224	17,4 (12,7 - 23,0)	62/475	13,1 (10,2 - 16,4)
капреомицин	23/249	9,2 (5,9 - 13,5)	41/223	18,4 (13,5 - 24,1)	64/472	13,6 (10,6 - 17,0)
офлоксацин	45/251	17,9 (13,4 - 23,2)	89/224	39,7 (33,3 - 46,5)	134/475	28,2 (24,2 - 32,5)
моксифлоксацин	44/228	19,3 (14,4 - 25,0)	88/213	41,3 (34,6 - 48,2)	132/441	29,9 (25,7 - 34,4)
протионамид	84/245	34,3 (28,4 - 40,6)	92/219	42,0 (35,4 - 48,8)	176/464	37,9 (33,5 - 42,5)
чувствительные ко всем препаратам	188/577	32,6 (28,8 - 36,6)	33/300	11,0 (7,7 - 15,1)	221/877	25,2 (22,4 - 28,2)
МЛУ	251/577	43,5 (39,4 - 47,7)	224/300	74,7 (69,3 - 79,5)	475/877	54,2 (50,8 - 57,5)
ШЛУ	17/577	2,9 (1,7 - 4,7)	31/300	10,3 (7,1 - 14,3)	48/877	5,5 (4,1 - 7,2)

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость, ДИ – доверительный интервал.

Одновременно наблюдается возрастание доли штаммов, резистентных к препаратам резервного ряда. Устойчивость к фторхинолонам, которая в 2001-2002 гг. встречалась не более чем в 4% случаев, а концу десятилетия выросла в 7 раз. Вероятнее всего причиной этому является возросшая в последние годы доступность и широкое применение антибиотиков этой группы врачами общей практики при лечении неспецифических инфекций [3], фтизиатрами при лечении туберкулеза. В

то же время мы не наблюдаем столь значительного роста резистентности к инъекционным препаратам, хотя его нельзя игнорировать. В начале 2000-х устойчивость к амикацину была диагностирована в 7,2% случаев и к настоящему моменту достигла 13,1%. Возможно, это связано с меньшей доступностью амикацина и капреомицина, вызванной относительно высокой их стоимостью, не столь широким их применением в клинической практике. Также объяснением может

быть то, что все эти препараты являются инъекционными, и, самовольное прекращение приема пациентом менее вероятно, чем в случае с пероральными антибиотиками.

Еще одной важной особенностью динамики показателей лекарственной устойчивости является факт того, что в 2001-2002 гг. в Самаре не было выявлено ни одного штамма *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью, сейчас же их нельзя даже назвать редко встречающимися. Более того, 19 изолятов (4%) обладали тотальной устойчивостью ко всем препаратам, 4 из них были получены от пациентов, никогда ранее не получавших специфической противотуберкулезной терапии. Подобное возникновение штаммов микобактерий, резистентных ко многим препаратам, совпадает с общемировыми трендами. Действительно, на сегодняшний день ШЛУ ТБ, впервые описанный в 2006 г. в Южной Африке [12], зарегистрирован в 100 странах мира [28].

Полученные в рамках текущего исследования результаты свидетельствуют о широком распространении в Самарской области лекарственно устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, включая штаммы со множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Преобладание ЛУ форм туберкулеза наиболее характерно для пациентов, ранее получавших лечение по поводу ТБ, что вполне согласуется с ранее опубликованными данными в разных регионах мира [8, 18, 19]. Причинами этого может быть, во-первых, формирование у микобактерий резистентности к антибиотикам в ходе предыдущих эпизодов лечения больного вследствие неадекватно подобранного режима химиотерапии, слабой приверженности больного к лечению и т.д. Во-вторых, приобретение ЛУ может быть обусловлено реинфекцией устойчивым штаммом *M. tuberculosis* в ходе длительного лечения в условиях недостаточности мер инфекционного контроля.

Однако более всего обращает на себя внимание распространенность лекарственной устойчивости среди изолятов, выделенных от пациентов, никогда ранее не получавших лечение по поводу туберкулеза. В исследуемой выборке почти половина впервые выявленных больных была изначально инфицирована микобактериями со множественной лекарственной устойчивостью. Наряду с этим за последние несколько лет мы наблюдаем значительный рост доли антибиотикорезистентных штаммов в регионе (особенно МЛУ), фиксируемый именно среди первичных пациентов на фоне менее выраженного увеличения уровней вторичной устойчивости. Оба этих факта, вероятнее всего, указывают на недавнюю и активную трансмиссию ЛУ штаммов *M. tuberculosis* в Самарской области. Действительно, у пациентов с МЛУ ТБ бактериовыделение, как правило, сохраняется в течение длительного времени, что созда-

ет условия для дальнейшего распространения лекарственно устойчивых микобактерий в популяции. Наши наблюдения подтверждают результаты проведенных в регионе генетических исследований, в рамках которых были приведены доказательства трансмиссии мультирезистентных штаммов [10, 11], а также данные, свидетельствующие о наличии активного эпидемиологического процесса [5].

Столь быстрое и масштабное распространение МЛУ ТБ в регионе, видимо, нельзя объяснить только недостаточностью мер инфекционного контроля и проблемами в работе противотуберкулезной службы; вероятно, определенные биологические свойства патогена также играют значительную роль в трансмиссии. Здесь, прежде всего, следует отметить, что на территории Самарской области превалируют штаммы генетической группы Beijing [4], которые характеризуются повышенной вирулентностью, патогенностью и, что наиболее важно, ассоциированностью с лекарственной устойчивостью [7, 16, 20]. Ассоциированность данного генотипа с ЛУ, скорее всего, является следствием его изменчивости и более частого возникновения мутаций, что предположительно вызвано наличием дефектов в генах, ответственных за репарацию повреждений в ДНК [15]. Таким образом, биологические особенности этого семейства создают предпосылки для формирования резистентности к ПТП, а также для дальнейшего распространения устойчивых штаммов в популяции, что обуславливают высокую степень его эволюционной «успешности».

Кроме того, в последнее время все больше исследователей приходят к выводу, что ЛУ штаммы *M. tuberculosis*, по всей видимости, обладают не меньшей (а возможно и большей) вирулентностью по сравнению с ЛЧ штаммами. Результаты первых теоретических исследований, посвященных прогнозированию распространения МЛУ и ШЛУ ТБ с помощью математического моделирования, и основанных на гипотезе о меньшей контактируемости ЛУ штаммов вследствие наличия мутаций в кодирующих ключевые ферменты генах, предполагали сохранение низких уровней лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в большинстве стран мира [9, 17]. Однако непрерывный рост уровней ЛУ, имеющий место во многих регионах планеты [28], вскоре продемонстрировал ошибочность подобных выводов. На сегодняшний день появляется все большее количество публикаций, описывающих различные компенсаторные мутации в геноме *M. tuberculosis*, которые способны частично или полностью перекрыть негативный эффект от мутаций, определяющих лекарственную устойчивость, тем самым обеспечивая сохранение вирулентности [13, 22]. В рамках одного из таких исследований, проведенного в Самарской области

[11], была показана статистически значимая ассоциация между наиболее распространенной мутацией в гене *rpoB* (детерминирует устойчивость к рифампицину) и компенсаторными мутациями в генах *rpoA* и *rpoC*, что, по всей видимости, способствует поддержанию высокого уровня контактиозности штаммов микобактерий, а, следовательно, обеспечивает их дальнейшее распространение.

Таким образом, для Самарской области характерно активное распространение ЛУ штаммов микобактерий в популяции, включая штаммы со множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Использование современных методов экспресс-диагностики ТБ и ЛУ, позволяющих своевременно назначить адекватный режим химиотерапии и разделить потоки пациентов, совместно с усовершенствованием мер инфекционного контроля может способствовать предотвращению трансмиссии антибиотикорезистентных штаммов и ограничить дальнейший рост уровней лекарственной устойчивости в регионе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аналитический отчет фтизиатрической службы Самарской области за 2013 год.
2. Балабанова Я.М. Анализ факторов риска возникновения лекарственной устойчивости у больных туберкулезом гражданского и пенитенциарного секторов в Самарской области России / Я.М. Балабанова, М. Радди, К. Грэм, Н.А. Маломанова, Э.Д. Елизарова, С.И. Кузнецов, Г.И. Гусарова, С.М. Захарова, А.С. Мелентьев, Э.Г. Крюкова, И.М. Федорин, В.И. Гольшевская, И.Р. Дорожкова, М.В. Шилова, В.В. Ерохин, Ф. Дробневский // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 5. С. 25-31.
3. Балабанова Я.М. Особенности фармакотерапии специфических и неспецифических инфекций респираторного тракта в лечебных учреждениях Самарской области / Я.М. Балабанова, С.И. Кузнецов, К. Грэм, И.М. Федорин, М. Радди, Р. Атун, Р. Кокер, Ф. Дробневский, А.В. Жестков, Н.Н. Крюков // Пульмонология. № 1. С. 87-92.
4. Балабанова Я.М. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области / Я.М. Балабанова, В.В. Николаевский, М. Радди, Ф. Дробневский, И.М. Федорин, В.В. Ерохин, С.И. Кузнецов, С.М. Захарова, А.С. Мелентьев, Л.Н. Черноусова, В.И. Гольшевская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. № 2. С. 31-37.
5. Концевая И.С. Распространенность генетических групп *Mycobacterium tuberculosis* по районам Самарской области / И.С. Концевая, В.В. Николаевский, А.В. Садыхова, А.М. Ковалёв, О.А. Игнатьева, Ю.Д. Родионова, Я.М. Балабанова, О.Н. Макурина // Проблемы прикладной экологии. 2014. Т. 16, № 1. С. 317-320.
6. Приказ Минздрава РФ №109 от 21.03.2003 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации".
7. Anh D.D. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype emerging in Vietnam / D.D. Anh, M.W. Borgdorff, L.N. Van, N.T. Lan, T. Van Gorkom, K. Kremer, D. van Soolingen // Emerg Infect Dis. 2000. Vol. 6, № 3. P. 302-5.
8. Banu S. Multidrug-resistant tuberculosis in admitted patients at a tertiary referral hospital of Bangladesh / S/ Banu, AM Mahmud, MT Rahman, A Hossain, MK Uddin, T Ahmed, R Khatun, W Akhanda, R Brosch // PLoS One. 2012. Vol. 7, № 7. P. e40545
9. Blower S.M. Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework / S.M. Blower, J.L. Gerberding // J Mol Med (Berl). 1998. Vol. 76, № 9. P. 624-36.
10. Casali N. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia // N. Casali, V. Nikolayevskyy, Y. Balabanova, O. Ignatyeva, I. Kontsevaya, S.R. Harris, S.D. Bentley, J. Parkhill, S. Nejentsev, S.E. Hoffner, R.D. Horstmann, T. Brown, F. Drobniowski // Genome Res. 2012. Vol. 22, № 4. P. 735-45.
11. Casali N. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population / N. Casali, V. Nikolayevskyy, Y. Balabanova, S.R. Harris, O. Ignatyeva, I. Kontsevaya, J. Corander, J. Bryant, J. Parkhill, S. Nejentsev, R.D. Horstmann, T. Brown, F. Drobniowski // Nat Genet. 2014. Vol. 46, № 3. P. 279-86.
12. Cohen J. Infectious disease. Extensively drug-resistant TB gets foothold in South Africa // Science. 2006. Vol. 313, № 5793. P. 1554.
13. De Vos M. Putative compensatory mutations in the *rpoC* gene of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* are associated with ongoing transmission / M. De Vos, B. Muller, S. Borrell, P.A. Black, P.D. Van Helden, R.M. Warren, S. Gagneux, T.C. Victor // Antimicrob Agents Chemother. 2013. Vol. 57, № 2. P. 827-32.
14. Dheda K. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis / K. Dheda, T. Gumbo, N.R. Gandhi, M. Murray, G. Theron, Z. Udwadia, G.B. Migliori, R. Warren // Lancet Respir Med. 2014. Vol. 2, № 4. P. 321-38.
15. Dos Vultos T. Evolution and diversity of clonal bacteria: the paradigm of *Mycobacterium tuberculosis* / T. Dos Vultos, O. Mestre, J. Rauzier, M. Golec, N. Rastogi, V. Rasolofo, T. Tonjum, C. Sola, I. Matic, B. Gicquel // PLoS One. 2008. Vol. 3, № 2. P. e1538.
16. Drobniowski F. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia / F. Drobniowski, Y. Balabanova, V. Nikolayevsky, M. Ruddy, S. Kuznetsov, S. Zakharova, A. Melentyev, I. Fedorin // JAMA. 2005. Vol. 293, № 22. P. 2726-31.
17. Dye C. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? / C. Dye, M.A. Espinal // Proc Biol Sci. 2001. Vol. 268, № 1462. P. 45-52.
18. He G.X. Prevalence of tuberculosis drug resistance in 10 provinces of China / G.X. He, Y.L. Zhao, G.L. Jiang, Y.H. Liu, H. Xia, S.F. Wang, L.X. Wang, M.W. Borgdorff, M.J. van der Werf, S. van den Hof // BMC Infect Dis. 2008. Vol. 8, № 166. P. 1-8.
19. Komurcuoglu B. Drug resistance in pulmonary tuberculosis in new and previously treated cases: experience from Turkey / B. Komurcuoglu, G. Senol, G. Balci, E. Yalniz, E. Ozden // J Infect Public Health. 2013. Vol. 6, № 4. P. 276-82.
20. Lan N.T. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam / N.T. Lan, H.T. Lien, Le B. Tung, M.W. Borgdorff, K. Kremer, D. Van Soolingen // Emerg Infect Dis. 2003. Vol. 9, № 12. P. 1633-5.
21. Leimane V. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study / V. Leimane, V. Riekstina,

- T.H. Holtz, E. Zarovska, V. Skripconoka, L.E. Thorpe, K.F. Laserson, C.D. Wells // *Lancet*. 2005. Vol. 365, № 9456. P. 318-26.
22. *Naidoo C.C.* Increased in vitro fitness of multi- and extensively drug-resistant F15/LAM4/KZN strains of *Mycobacterium tuberculosis* / C.C. Naidoo, M. Pillay // *Clin Microbiol Infect*. 2014. Vol. 20, № 6. P. O361-9.
23. *Parida S.K.* Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies / S.K. Parida, R. Axelsson-Robertson, M.V. Rao, N. Singh, I. Master, A. Lutckii, S. Keshavjee, J. Andersson, A. Zumla, M. Maeurer // *J Intern Med*. 2014.
24. *Ruddy M.* Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. M. Ruddy, Y. Balabanova, C. Graham, I. Fedorin, N. Malomanova, E. Elisarova, S. Kuznetznov, G. Gusarova, S. Zakharova, A. Melentyev, E. Krukova, V. Golishevskaya, V. Erokhin, I. Dorozhkova, F. Drobniowski // *Thorax*. 2005. Vol. 60, № 2. P. 130-5.
25. *Shin S.S.* Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia / S.S. Shin, A.D. Pasechnikov, I.Y. Gelmanova, G.G. Peremitin, A.K. Strelis, S. Mishustin, A. Barnashov, Y. Karpeichik, Y.G. Andreev, V.T. Golubchikova, T.P. Tonkel, G.V. Yanova, M. Nikiforov, A. Yedilbayev, J.S. Mukherjee, J.J. Furin, D.J. Barry, P.E. Farmer, M.L. Rich, S. Keshavjee // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006. Vol. 10, № 4. P. 402-8.
26. *Siddiqi S.* MGIT Procedure Manual. For BACTEC MGIT 960 TB System (Also applicable for Manual MGIT). Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) Culture and Drug Susceptibility Demonstration Projects / S. Siddiqi, S. Rusch-Gerdes // *FIND*. 2006. 89 p.
27. *Velayati A.A.* Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran / A.A. Velayati, M.R. Masjedi, P. Farnia, P. Tabarsi, J. Ghanavi, A.H. Ziazarifi, S.E. Hoffner // *Chest*. 2009. Vol. 136, № 2. P. 420-5.
28. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. HO/HTM/TB/2014.08.

PREVALENCE OF DRUG RESISTANT STRAINS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN SAMARA REGION

© 2015 O.A. Ignatyeva^{1,4}, Y.M. Balabanova^{2,3}, V.V. Nikolayevskyy³, I.S. Kontsevaya¹,
A.M. Kovalyov¹, A.V. Sadykhova¹, Y.D. Rodionova¹, O.N. Makurina⁴

¹ Samara Region Clinical Tuberculosis Dispensary named after N.V. Postnikov, Samara

² Robert Koch Institute, Berlin

³ Imperial College, London

⁴ Samara State University, Samara

Prevalence of drug resistant *M. tuberculosis* strains as well as dynamics of drug resistance levels in Samara region were assessed in the manuscript.

Key words: tuberculosis, drug resistance, Samara region.

Igntyeva Olga, PhD student, biologist, ignatyevaolga@rambler.ru; *Balabanova Yanina*, MD, Senior research associate y.balabanova@qmul.ac.uk; *Nikolayevskyy Vladyslav*, PhD, Senior research associate v.nikolayevskyy@imperial.ac.uk; *Kontsevaya Irina*, PhD, biologist belka@ostin.org; *Kovalyov Alexandr*, PhD, biologist alexferreiro@yandex.ru; *Sadykhova Anna*, biologist antima2008@rambler.ru; *Rodionova Yuliya*, MD, head of the bacteriological laboratory u.d.mashk0va@gmail.com; *Makurina Olga*, PhD, professor makurina.on@mail.ru