

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ

Пасечник О.А.¹, Астафурова Е.Д.², Бокарева Р.В.², Кортусова Л.Н.²

¹ГБОУ ВПО Омская медицинская академия Минздрава РФ, Омск, Россия, e-mail: opasechnik@mail.ru;

²КУЗОО «Туберкулезная больница», Омск, Россия

В статье представлена качественная характеристика первичной лекарственной устойчивости микобактерий, выделенных от впервые выявленных в Омской области больных туберкулезом органов дыхания. За период 2004-2013гг наблюдалась тенденция к росту заболеваемости населения туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью с 3,5 до 7,6 на 100 тыс. населения, а также распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью с 20,0 до 40,4 на 100 тыс. населения. В структуре смертности удельный вес умерших, страдавших туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возрос с 10,7% до 51,5%. В структуре изученных лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, изолированных от впервые выявленных больных, в 1,6 раза возросла доля множественной лекарственной устойчивости (до 59,4%), до 48,5% доля устойчивости к комбинации из 4 основных противотуберкулезных препаратов (к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу), появились штаммы с широкой лекарственной устойчивостью (до 4,7%). Неблагоприятный краткосрочный прогноз распространения лекарственно-устойчивых штаммов МБТ требует оптимизации выбора эффективных схем химиопрофилактического лечения лиц из групп риска, а также дополнительных противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение распространения туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, *M. tuberculosis*, заболеваемость, распространенность.

CHARACTERISTICS OF THE SPECTRUM OF DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS AMONG NEW CASES

Pasechnik O.A.¹, Astafurova E.D.², Bokareva R.V.², Kortusova L.N.²

¹State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training «Omsk State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. e-mail: opasechnik@mail.ru

²Omsk Regional tuberculosis hospital

The article presents a qualitative description of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from newly diagnosed patients Omsk region. From 2004 to 2013 there was a trend to an increase in the incidence of tuberculosis multidrug-resistant from 3.5 to 7.6 per 100,000 population. Also, the increasing prevalence of multidrug resistance from 20.0 to 40.4 per 100 thousand population. In the structure of mortality proportion of deaths, suffering from multidrug resistance increased from 10.7% to 51.5%. In the structure of the studied drug-resistant strains of *M. tuberculosis*, isolated from newly diagnosed patients, 1.6-fold increase in the proportion of multidrug resistance (to 59.4%). To 48.5% increase in the proportion of resistance to the combination of 4 main anti-TB drugs (isoniazid, rifampicin, streptomycin and ethambutol), strains of extensively drug-resistant (up 4.7%). Adverse short-term forecast the spread of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* requires optimization of the choice of effective schemes of chemoprophylaxis treatment of persons at risk, as well as additional anti-epidemic measures aimed at preventing the spread of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, multi-drug resistance, extensively drug-resistant, *M. tuberculosis*, incidence, prevalence.

Устойчивость возбудителя туберкулеза к препаратам, используемым для лечения, и особенно множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), во многих странах стала серьезной проблемой общественного здравоохранения, препятствующей эффективной борьбе с туберкулезом [3; 4].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения в 2012г около 3,7% впервые выявленных больных туберкулезом выделяли штаммы микобактерий с множественной

лекарственной устойчивостью. Среди ранее получавших лечение больных уровни МЛУ гораздо более высокие – около 20%. В 2011 г. среди всех случаев заболевания туберкулезом было от 220 000 до 400 000 случаев заболевания туберкулезом с МЛУ. Около 60% этих случаев приходилось на страны БРИКС (Бразилию, Российскую Федерацию, Индию, Китай и Южно-Африканскую Республику) [9].

На территории Сибири и Дальнего Востока наблюдался самый высокий уровень регистрируемого числа случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди впервые выявленных больных [6; 8].

Уровень первичной лекарственной устойчивости характеризует часть микобактериальной популяции, циркулирующей на территории, и этот показатель чрезвычайно важен для оценки степени напряженности эпидемической ситуации [2; 7].

Лекарственная устойчивость имеет не только клиническое значение, связанное с увеличением продолжительности лечения дорогостоящими препаратами, вызывающими серьезные побочные реакции, но и крайне важное эпидемиологическое значение. Доказано, что эпидемические очаги туберкулеза, сформированные бактериовыделителями устойчивых к противотуберкулезным препаратам микобактерий, представляют собой территории особого риска заболевания контактных лиц. Недостаточная эффективность химиопрофилактики в очагах туберкулеза с МЛУ способствует формированию очаговости с высоким уровнем заболеваемости контактных лиц [5].

В системе эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией изучение характеристик циркулирующих штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) позволяет адекватно воздействовать на составляющие эпидемического процесса [1].

Цель исследования: качественная характеристика циркулирующих на территории Омской области штаммов *M. tuberculosis*, а также краткосрочное прогнозирование заболеваемости населения туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы

В основу ретроспективного эпидемиологического исследования положены наблюдения за эпидемическим процессом туберкулезной инфекции в Омской области за период 2004 – 2013 гг. Материалом для исследования послужили сведения форм федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и №33 «Сведения о больных туберкулезом», а также данные бактериограмм впервые выявленных больных туберкулезом. Выравнивание динамических рядов показателей осуществлялось по методу наименьших квадратов. Уровень и структура заболеваемости и ее исходов оценивались по интенсивным (инцидентности, превалентности) и экстенсивным показателям (показателей доли).

Характеристика частоты, структуры и спектра лекарственной устойчивости МБТ получена в ходе поперечного эпидемиологического исследования, объектами которого послужили впервые выявленные больные туберкулезом органов дыхания, находившиеся под диспансерным наблюдением в КУЗОО «Туберкулезная больница». Основную группу составили 122 больных туберкулезом, выявленных в период с января 2012 по декабрь 2013г. Для оценки динамики изменения характеристик лекарственной устойчивости подобрана контрольная группа – 89 больных, выявленных с января по декабрь 2008г. У всех больных, включенных в исследование, было установлено бактериовыделение *M. tuberculosis* бактериологическим методом (посев мокроты и определение лекарственной устойчивости методом абсолютных концентраций на плотной яичной питательной среде Левенштейна-Йенсена). Использовались следующие критические концентрации противотуберкулезных препаратов, которые содержались в питательной среде – стрептомицин (S) – 10 мкг/мл, изониазид (H)- 1 мкг/мл, рифампицин (R) – 40 мкг/мл, этамбутол -2 мкг/мл, офлоксацин (Of) - 2 мкг/мл, канамицин – 30 мкг/мл.

Оценка статистической значимости различий результатов исследования в сравниваемых группах была проведена с помощью критерия Пирсона χ^2 (хи-квадрат). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Статистический анализ осуществлялся с использованием возможностей MS Excel, STATISTICA 7.0.

Результаты и обсуждение

На территории Омской области за исследуемый период наблюдалось некоторое улучшение ряда эпидемиологических показателей, характеризующих эпидемический процесс туберкулезной инфекции, что выражалось в наметившейся тенденции к снижению заболеваемости, распространенности и смертности населения от туберкулеза.

Вместе с тем сохранялся значительный уровень заболеваемости населения туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением - 44,0 на 100 тысяч населения (95% ДИ 41,0÷46,9). Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возросла с 20,7 (95% ДИ 18,7÷22,6) до 40,4 на 100 тысяч населения (95% ДИ 37,6÷43,2). Хотя за указанный период смертность населения от туберкулеза снизилась (с 25,8 до 11,4 на 100 тысяч населения, Т сн.=-3,47%), в структуре смертности ежегодно увеличивался удельный вес умерших, страдавших туберкулезом с МЛУ – с 10,7% (N= 468; n=50; ДИ 2,2÷19,2) в 2004г до 51,5% в 2013г.(N=227; n=117; ДИ 42,4÷60,5) (p=0,000).

Динамика заболеваемости туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью имела умеренную тенденцию к росту (Тпр. = 2,7%).

Заболеваемость МЛУ-ТБ возросла практически в 2 раза с 3,5 (95% ДИ 2,7÷4,3) до 7,6 на 100 тысяч населения (95% ДИ 6,3÷8,8), причем рост заболеваемости МЛУ-ТБ происходил на фоне умеренной тенденции (Тсн.=-1,43%) к снижению общей заболеваемости населения туберкулезом (рисунок).



Динамика заболеваемости туберкулезом населения Омской области и заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (на 100 тыс. населения), 2004-2013гг.

К концу наблюдаемого периода доля больных с первичной МЛУ среди обследованных больных составляла 22,0% (N=685; n=151; ДИ 15,4÷28,6), доля приобретенной в процессе лечения множественной лекарственной устойчивости в контингенте больных - бактериовыделителей – 49,6% (N=326; n=162; ДИ 41,9÷57,3).

Нами изучена качественная характеристика бактериовыделения в контингенте впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Как показали результаты исследования, в основной группе лекарственная устойчивость к одному и более противотуберкулезных препаратов была обнаружена у 52,5% (N=122; n=64; ДИ 40,3÷64,7) впервые выявленных больных туберкулезом. В структуре лекарственной устойчивости монорезистентными (устойчивыми к одному из ПТП) были 9,4% выделенных штаммов, множественная лекарственная устойчивость определена в 59,4% случаев, полирезистентными (устойчивыми к комбинации различных ПТП, кроме одновременной к изониазиду и рифампицину) были 31,2% штаммов (таблица).

Структура первичной лекарственной устойчивости штаммов *M. tuberculosis*, выделенных у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания

Показатели	Первичная лекарственная устойчивость M. tuberculosis				Критерий Пирсона
	Основная группа N=122		Контрольная группа N=89		
	абс.	%	абс.	%	
Изоляты, устойчивые к противотуберкулезным препаратам	64	52,5	43	48,3	$\chi^2=2,63$ p=0,105
Устойчивые к одному из противотуберкулезных препаратов, из них	6	9,4	7	16,3	$\chi^2=38,4$ p=0,000
Множественная лекарственная устойчивость (H+R) в сочетании с другими препаратами, из них	38	59,4	16	37,2	$\chi^2=9,8$ p=0,001
HRSE	31	48,5	13	30,2	$\chi^2=7,85$ p=0,005
HROfK	3	4,7	0	0	$\chi^2=33,0$ p=0,000
Полирезистентность (любая кроме H+R)	20	31,2	20	46,5	$\chi^2=8,27$ p=0,004

Исследование спектра первичной лекарственной устойчивости клинических изолятов M. tuberculosis, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, показало, что в различной комбинации с противотуберкулезными препаратами в 95,3% случаев выявлялась устойчивость к изониазиду (N=64; n=61; ДИ 90,2÷100,4), в 90,6% случаев к стрептомицину (N=64; n=58; ДИ 83,1÷98,1), 68,7% изолятов были устойчивы к рифампицину (N=64; n=44; ДИ 55,0÷82,4), то есть к основным противотуберкулезным препаратам, входящим практически во все режимы химиотерапии.

В динамике с 2008 г. произошли негативные изменения в структуре первичной лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Омской области. Удельный вес штаммов, устойчивых к 2 и более ПТП возрос с 83,7% (N=43; n=36; ДИ 71,7÷95,7) до 90,6% (N=64; n=58; ДИ 83,3÷97,9) (p=0,000), в том числе множественная лекарственная устойчивость возросла с 37,2% до 59,4% (p=0,001).

Доля штаммов, устойчивых к изониазиду в сочетании с другими ПТП в сравнении с 2008г возросла с 76,7% до 95,3% ($\chi^2=9,28$; p=0,023), к рифампицину в сочетании с другими ПТП с 44,2% до 68,7% ($\chi^2=23,3$; p=0,000). Значительно увеличился удельный вес изолятов M. tuberculosis, имеющих лекарственную устойчивость одновременно к четырем ПТП с 30,2% до 48,5% ($\chi^2=7,8$; p=0,005), появились штаммы с широкой лекарственной устойчивостью – сочетание МЛУ и лекарственной устойчивости к фторхинолонам и канамицину (4,7%).

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о неблагоприятных тенденциях в развитии эпидемического процесса туберкулеза в Омской области. Несмотря на относительно благоприятную структуру клинических форм впервые выявленных больных туберкулезом, частота бактериовыделения на протяжении ряда лет сохраняется на значительном уровне, что определяет эпидемиологическую опасность больных. Структура и спектра устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам претерпели изменения за счет уменьшения доли монорезистентности (с 16,3% до 9,4%) и полирезистентности (с 46,5% до 31,2%) с одновременным увеличением доли первичной МЛУ до 59,4%.

Рост смертности в контингенте больных туберкулезом с МЛУ указывает на низкую эффективность лечения таких пациентов. Накопление в контингенте больных туберкулезом лиц, выделяющих микобактерии с МЛУ, способствует активному распространению МЛУ-штаммов среди населения. В такой ситуации все большую актуальность приобретает система противоэпидемических мероприятий и меры инфекционного контроля. При сохранении отмеченных тенденций заболеваемость туберкулезом с МЛУ в Омской области к 2016 г может возрасти до 9,19 на 100 тысяч населения (95% ДИ 7,89÷10,49).

Выводы:

1. На территории Омской области за период 2004-2013гг. наблюдался рост в 2 раза заболеваемости населения туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, а также смертности больных туберкулезом с МЛУ.
2. В структуре изученных лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, изолированных от впервые выявленных больных, в 1,6 раза возросла доля множественной лекарственной устойчивости - до 59,4%, доля устойчивости к комбинации из 4 основных ПТП (к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу) до 48,5%.
3. Краткосрочный прогноз заболеваемости туберкулезом с МЛУ в Омской области остается неблагоприятным с тенденцией к росту до 9,19 на 100 тысяч населения.
4. Распространение возбудителя туберкулеза с МЛУ требует дополнительных противоэпидемических мероприятий, выбора оптимальных схем химиопрофилактического лечения лиц из групп риска, а так же усиления системы противоэпидемических мероприятий.

Список литературы

1. Аксютин Л.П. Подходы к управлению эпидемическим процессом в условиях патоморфоза туберкулезной инфекции / Л.П. Аксютин, О.А. Пасечник // Эпидемиология и

вакцинопрофилактика.-2014.- №2 (75).- С. 16-20.

2. Винокурова М.К. Эффективность лечения и диспансерного наблюдения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Фундаментальные исследования. - №7.-2013. - С. 286-290.
3. Корецкая Н.М. Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких / Н.М. Корецкая, А.А. Чушкина. А.Н. Наркевич // Сибирское медицинское обозрение.- 2013.- №1.- С. 66-69.
4. Матинян Н.С. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза как глобальная проблема общественного здоровья / Н.С. Матинян, Е.И. Скачкова // Бюллетень Программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации. – 2009. – Вып. 8. – С. 13–21.
5. Пасечник О.А. Оптимизация эпидемиологического надзора и системы противоэпидемических мероприятий в эпидемических очагах туберкулезной инфекции в условиях широкого распространения микобактерий туберкулеза, устойчивых к антибактериальным препаратам: дис. ...канд. мед. наук. - Омск, 2004.- 201с.
6. Пунга В.В. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью// Туберкулез и болезни легких. - 2011.-Т.88.,№10.- С.6-15.
7. Туберкулез в Российской Федерации, 2011г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и мире.- М., 2013.- 280 с.
8. Dymova M.A. Characterization of extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates circulating in Siberia // BMC Infectious Diseases.- 2014.- №14.- P.478.
9. World Health Organization: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) 2013 URL: http://www.who.int/tb/challenges/mdr/mdr_tb_2013_update/ru/(дата обращения 10.03.2014).

Рецензенты:

Аксютин Л.П., д.м.н., КУЗОО Специализированная детская туберкулезная клиническая больница, г. Омск.

Турчанинов Д.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены с курсом питания человека ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России, г.Омск.