

## РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТЕРРИТОРИИ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2011–2017 ГГ. С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИТ-ТЕХНОЛОГИЙ

Голованова М.Н.<sup>1</sup>, Челнокова О.Г.<sup>1</sup>, Беликова Е.В.<sup>1</sup>, Ефремов И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, e-mail: kafedraftiziatirii@mail.ru

В статье представлены результаты оценки территориальных особенностей распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза в 2011–2017 гг. в Ярославской области, полученные с помощью авторской компьютерной «Программы учета и мониторинга очагов туберкулеза на территории». База данных программы содержит сведения о 1713 больных туберкулезом взрослых с установленным бактериовыделением. В 42,6% случаев отмечено наличие массивного бактериовыделения. Преобладает наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) к четырем и более препаратам – у 26% больных. В 52,8% случаев обнаружена первичная ЛУ МБТ, в том числе у 16,3% – множественная лекарственная устойчивость МБТ, у 10,2% – пред-широкая лекарственная устойчивость МБТ, у 5,6% – широкая лекарственная устойчивость МБТ, у 20,7% больных – устойчивость к другим комбинациям препаратов. Проведена оценка ежегодной динамики первичной ЛУ МБТ к отдельным препаратам с определением высокого уровня ЛУ МБТ к стрептомицину (80%), изониазиду (79,5%), рифампицину (69,3%), фторхинолонам (18,5%). Электронно-картографический метод учета очагов туберкулеза в онлайн-режиме не выявил закономерности преобладания лекарственной чувствительности или устойчивости МБТ на территории к определенным комбинациям препаратов. Совпадение лекарственной устойчивости в 72% случаев выявлялось только при семейном, родственном контакте или контакте по территории в пределах 1–2 домов.

Ключевые слова: электронно-картографический метод, онлайн режим работы, мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

## RESULTS OF MONITORING DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ON THE TERRITORY OF Yaroslavl REGION BETWEEN 2011 AND 2017 WITH THE USE OF IT-TECHNOLOGIES

Golovanova M.N.<sup>1</sup>, Chelnokova O.G.<sup>1</sup>, Belicova E.V.<sup>1</sup>, Efremov I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Yaroslavl State Medical University» Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, e-mail: kafedraftiziatirii@mail.ru

The article presents the results of an assessment of the territorial features of the spread of drug-resistant tuberculosis (TB) in 2011-2017 in the Yaroslavl region, received with the help of the author's computer "Program of accounting and monitoring of TB foci in the territory". The database of the program contains information about 1713 adult patients with tuberculosis with established bacterial release. A massive bacterial release was noted in 42.6% of cases. The primary drug resistance Mycobacteria Tuberculosis (MBT) was detected in 52,8% of cases, including 16.3% of the multidrug resistance of the MBT, 10.2% - the pre-extensive drug resistance of the MBT, 5.6% of the broad drug resistance of the MBT, in 20, 7% of patients are resistant to other drug combinations. Drug resistance MBT to four or more drugs presence in 26% of patients. The annual dynamics of the primary drug resistance of the MBT for the selected drugs with the definition of the high level of drug resistance of the MBT to streptomycin (80%), isoniazid (79.5%), rifampicin (69.3%), fluoroquinolones (18.5%) were evaluated. The electronic-cartographic method of accounting for outbreaks of tuberculosis online did not reveal patterns of drug susceptibility or MBT resistance prevalence in the territory to certain drug combinations. Coincidence of drug resistance in 72% of cases was detected only with family, related contact or contact within the territory within 1-2 houses.

Keywords: electron mapping method, online mode, monitoring drug resistance of mycobacterium tuberculosis

Лекарственно-устойчивый туберкулез является одной из ведущих проблем современной фтизиатрии, определяя трудности профилактики, диагностики и лечения данного заболевания. Особое значение приобретает мониторинг распространения

множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ), пред-широкой и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (пред-ШЛУ и ШЛУ МБТ) [1]. Под МЛУ МБТ понимают устойчивость возбудителя к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. Пред-ШЛУ МБТ – устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону или аминогликозиду/полипептиду (канамицину и/или амикацину и/или капреомицину) независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. ШЛУ МБТ – это вид устойчивости, при которой одновременно определяется устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и аминогликозиду/полипептиду (канамицину и/или амикацину и/или капреомицину) независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам [2]. Большой интерес представляют методы прогнозирования эпидемической ситуации лекарственно-устойчивого туберкулеза [3]. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу с данными о распространении МЛУ-ТБ в странах мира публикуются с 2012 г. [4], а начиная с 2016 г. проводится оценка бремени туберкулеза с МЛУ МБТ и устойчивостью к рифампицину (РУ МБТ). В Российской Федерации показатель заболеваемости МЛУ/РУ-ТБ в 2017 г. составил 39 (25–57) на 100 000 населения в год. Обеспечение стандартизации лабораторных подходов к определению лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) также играет большую роль в корректной оценке территориальных особенностей ЛУ МБТ [5]. В современных эпидемиологических условиях выбор назначаемой схемы химиотерапии туберкулеза должен основываться на сведениях о распространенности ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам в конкретном регионе, в том числе на уровне районов и микрорайонов. Непрерывное наблюдение за резистентностью МБТ на территории с помощью IT-технологий позволяет быстро получить информацию о распространении ЛУ МБТ у больных, оценить спектр ЛУ МБТ, изучить территориальные особенности его распространения в динамике пространства и времени, что обеспечивает инновационный подход в реализации противотуберкулезных мероприятий.

**Цель исследования.** Изучить распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза на территории Ярославской области в период 2011–2017 гг. с использованием авторской компьютерной программы.

**Материалы и методы исследования.** Разработана компьютерная «Программа учета и мониторинга очагов туберкулеза на территории» [6]. Она представляет собой электронную базу данных, в которой актуальная для фтизиатров информация систематизирована в виде четырех главных и ряда вспомогательных, связанных между собой таблиц. Таблицы

содержат полные сведения о больных туберкулезом взрослых и детях, контактных детях и взрослых, детях с положительными иммунологическими тестами на туберкулез. Работа осуществляется в онлайн-режиме, что позволяет отслеживать любые динамические изменения сведений о больных (например, о появлении или прекращении бактериовыделения, спектре ЛУ микобактерий, реальном месте пребывания пациента). Проекция данных на электронную карту территории обеспечивает визуализацию эпидемической ситуации по туберкулезу, в том числе локально по отдельным районам и микрорайонам в динамике пространства и времени. В базу данных внесены сведения о 2270 взрослых, больных туберкулезом, зарегистрированных на территории Ярославской области в период 2011–2017 гг. В данное исследование включены 1713 больных туберкулезом с установленным бактериовыделением методами люминесцентной микроскопии, посева на жидкие (ВАСТЕС MGIT 960/320), плотные питательные среды и молекулярно-генетическими (GeneXpert MTB/RIF, ПЦР в режиме реального времени) методами. Сведения о массивности бактериовыделения, материале, методах исследования, спектре первичной и вторичной ЛУ МБТ получены из карт больных об обследовании на МБТ в бактериологической лаборатории. Проведены оценка и мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза на территории Ярославской области. Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel и NanoStat 1.10.

### Результаты исследования и их обсуждение

Массивное выделение микобактерий обнаружено у 399 (23,3%) больных, умеренное бактериовыделение – у 330 (19,3%) больных и скудное бактериовыделение – у 842 (49,1%) больных. С помощью молекулярно-генетических методов микобактерии туберкулеза были обнаружены еще у 8,3% больных без выявления бактериовыделения другими методами. Первичная ЛУ МБТ наблюдалась у 904 (52,8%) больных, в том числе у 279 (16,3%) больных выявлена МЛУ МБТ, у 175 (10,2%) больных – пред-ШЛУ МБТ, у 96 (5,6%) – ШЛУ МБТ, у 354 (20,7%) больных – устойчивость к другим комбинациям препаратов (рис. 1).

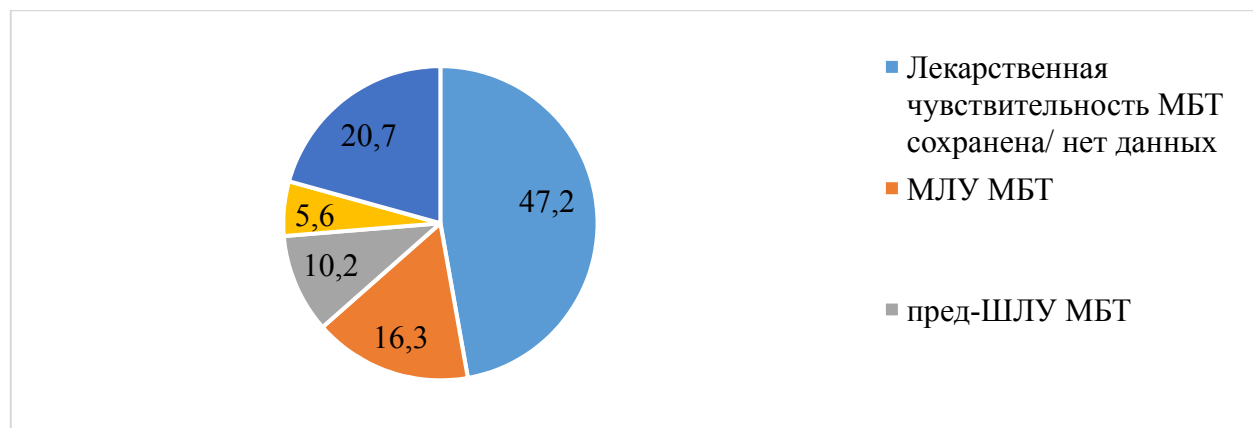


Рис. 1. Структура первичной ЛУ МБТ (%) среди бактериовыделителей 2011–2017 гг. (n=1713)

Среди впервые выявленных больных ЛУ МБТ к одному препарату определена у 180 (10,5%), двум препаратам – у 147 (8,6%), трем препаратам – у 133 (7,8%), к четырем и более препаратам – у 444 (26%) больных. Таким образом, выявляя ЛУ МБТ к изониазиду и рифампицину, мы в 26% случаев имеем устойчивость к 4 и более препаратам, что является фактором высокого риска нарастания устойчивости на фоне эмпирических режимов лечения. При такой ситуации на территории необходимо внедрять ускоренные методы определения ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам второго ряда (молекулярно-генетические, посевы на жидкую питательную среду). Данный подход позволит проводить индивидуальную коррекцию схемы терапии в максимально короткие сроки и повысить эффективность лечения.

Получена ежегодная динамика структуры первичной ЛУ МБТ в 2011–2017 гг. к отдельным препаратам (таблица).

Динамика структуры первичной ЛУ МБТ к отдельным препаратам среди бактериовыделителей с ЛУ МБТ в 2011–2017 гг.

Очаги БК (+) с наличием ЛУ МБТ, абс.	Первичная ЛУ МБТ, абс. (%)							
	2011 г. (n=107)	2012 г. (n=107)	2013 г. (n=103)	2014 г. (n=117)	2015 г. (n=192)	2016 г. (n=173)	2017 г. (n=105)	2011- 2017 гг. (n=904)
S	96 (89,7%)	99 (92,5%)	91 (88,3%)	97 (83%)	143* (74,5%)	109* (63%)	87* (82,8%)	722 (80%)
H	89 (83,2%)	86 (80,4%)	83 (80,6%)	91 (77,8%)	143 (74,5%)	141 (81,5%)	86 (82,8%)	719 (79,5%)
R	69 (64,5%)	71 (66,3%)	72 (70%)	74 (63,2%)	146* (76%)	129 (74,6%)	66* (62,8%)	627 (69,3%)
E	52 (48,6%)	65 (60,7%)	21* (20,4%)	21 (18%)	30 (15,6%)	35 (20,2%)	35* (33,3%)	259 (28,7%)
Km	37 (34,6%)	41 (38,3%)	31 (30%)	34 (29%)	34* (17,7%)	29 (22,5%)	20 (19%)	226 (25%)
Eto	17	35*	33	21*	41	28	11	169

	(16%)	(32,7%)	(32%)	(18%)	(21,3%)	(16,2%)	(10,5%)	(18,7%)
Fq	28 (26,2%)	23 (21,5%)	9* (8,7%)	23* (19,6%)	28 (14,6%)	38* (22%)	18 (17,1%)	167 (18,5%)
PAS	15 (14%)	16 (15%)	14 (13,6%)	15 (12,8%)	23 (12%)	19 (11%)	8 (7,6%)	110 (12,2%)
Cm	19 (17,7%)	17 (16%)	17 (16,5%)	16 (13,7%)	21 (11%)	19 (11%)	10 (9,5%)	119 (13,2%)
Cs	7 (6,5%)	4 (3,7%)	5 (4,8%)	2 (1,7%)	5 (2,6%)	4 (2,3%)	1 (1%)	28 (3%)

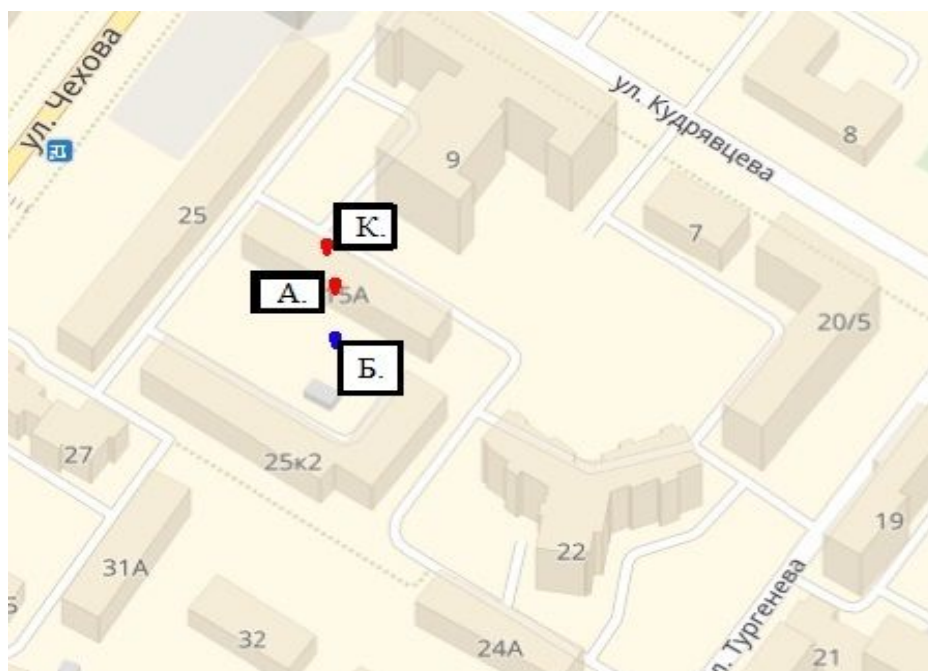
Примечание: \* – значение  $p < 0,05$  в обозначенном году по отношению к предшествующему году.  
Сокращения: S – стрептомицин, H – изониазид, R – рифампицин, E – этамбутол, Km – канамицин, Eto – этионамид, Fq – фторхинолон, PAS – аминосалициловая кислота, Cm – капреомицин, Cs – циклосерин

Наиболее часто встречалась лекарственная устойчивость к стрептомицину (80% случаев), изониазиду (79,5% случаев) и рифампицину (69,3% случаев). Отмечен высокий удельный вес лекарственной устойчивости к этамбутолу – 28,7% и канамицину – 25%. Неблагоприятным является факт первичной устойчивости к фторхинолонам у 18,5% и этионамиду у 18,7%, капреомицину у 13,2%, к парааминосалициловой кислоте у 12,2% больных. Для обеспечения корректной оценки динамики ЛУ МБТ особенно следует отметить необходимость стандартизации и регулярного контроля качества лабораторных методов диагностики.

Среди 809 больных с изначально сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза (ЛЧ МБТ) произошло формирование лекарственной устойчивости у 64 (7,9%) больных. Из 904 больных с первичной ЛУ МБТ нарастание устойчивости произошло у 237 (26,2%) больных. Суммарно в 2011–2017 гг. на территории Ярославской области установлен факт появления и нарастания лекарственной устойчивости у 34,1% больных, что требует дополнительных усилий фтизиатров по оптимизации режимов химиотерапии. Особую роль в данных условиях имеют меры социальной и психологической поддержки для повышения приверженности больных к лечению и предотвращения перерывов в лечении.

Метод картографии в онлайн-режиме помогает в ряде случаев установить причины развития первичной ЛУ МБТ у конкретного больного. При этом при проекции распространения лекарственной устойчивости по территории в сравнении по районам и микрорайонам не было выявлено закономерности преобладания лекарственной чувствительности или устойчивости МБТ к определенным комбинациям препаратов. Совпадение лекарственной устойчивости в 72% случаев выявлялось только при семейном,

родственном контакте или контакте по территории в пределах 1–2 домов. В качестве примера рассмотрим следующую территориальную ситуацию (рис. 2).



*Рис. 2. Фрагмент карты микрорайона г. Ярославля*

*Условные обозначения. ● больной бактериовыделитель, ● больной без бактериовыделения  
(пояснения в тексте)*

У больного А., 39 л., туберкулез впервые выявлен при обращении к терапевту в феврале 2013 г., флюорографическое обследование не проходил более двух лет, в качестве факторов риска отмечены алкоголизм и низкий социальный статус, при посеве мокроты на плотные питательные среды установлено скудное бактериовыделение с сохраненной ЛЧ МБТ, при этом отмечены неоднократные перерывы в лечении по вине больного. У больного Б., 35 л., туберкулез выявлен в июне 2013 г. при плановом профилактическом осмотре на работе, бактериовыделение не установлено. Больной К., 41 г., в течение 14 лет находился в местах лишения свободы, на учете у фтизиатра не состоял, был освобожден в январе 2014 г., от профилактического флюорографического обследования уклонялся, лишь в 2015 г. при устройстве на работу на флюорограмме были выявлены изменения, подозрительные на туберкулез. При исследовании мокроты методом посева на жидкие и плотные питательные среды установлено массивное бактериовыделение с наличием пред-ШЛУ МБТ. Одновременная визуализация очагов туберкулеза на территории по годам с учетом полученных данных обеспечивает возможность своевременного прогнозирования эпидситуации на территории и выбора конкретных решений по тактике ведения больных и контактирующих с ними лиц. В данном случае больной Б. имел территориальный контакт в пределах одного дома с больным А., выделяющим МБТ с сохраненной лекарственной

чувствительностью, но не был своевременно обследован у фтизиатра. При этом у больного А. имеется низкая приверженность к лечению как фактор риска формирования вторичной ЛУ МБТ. Вернувшийся из мест лишения свободы больной К. с установленной пред-ШЛУ МБТ формирует в свою очередь территориальную группу контактных лиц с риском ЛУ МБТ, что необходимо учитывать фтизиатру при их обследовании. В представленной территориальной ситуации также следует отметить, что на протяжении указанного временного промежутка не было выявлено ни одного ребенка с положительными иммунологическими тестами на туберкулез или заболевших туберкулезом детей, что требует более тщательного совместного контроля со стороны фтизиопедиатра и участкового педиатра.

**Заключение.** Применение компьютерного мониторинга позволило выявить распространение первичной ЛУ МБТ у 52,8% бактериовыделителей на территории Ярославской области в 2011–2017 гг., в том числе МЛУ МБТ в 16,3%, пред-ШЛУ в 10,2% и ШЛУ МБТ в 5,6% случаев. При этом не выявлено территориальных закономерностей появления первичной ЛУ МБТ. Важным фактором риска первичной ЛУ МБТ является тесный бытовой контакт с больными лекарственно-устойчивым туберкулезом. Использование разработанной компьютерной программы позволяет осуществлять выявление контактов и оперативно получать данные по спектру устойчивости МБТ у источника инфекции, а значит, назначать адекватное лечение даже при отсутствии бактериовыделения. Для предотвращения вторичной ЛУ МБТ в настоящее время применяется раннее выявление ЛУ МБТ с использованием молекулярно-генетических методов и современных режимов химиотерапии. С учетом спектра ЛУ МБТ на территории можно рекомендовать выявление ЛУ ускоренными методами к конкретным препаратам. Применение IT-технологий позволяет на новом уровне проводить исследование ЛУ МБТ на территории и обоснованно принимать решения для улучшения ситуации в конкретных эпидемиологических условиях.

### Список литературы

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т.95, №11. С. 5-18. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя от 28 мая 2015 г. Издание третье [Электронный ресурс]. URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec2018.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2018.pdf) (дата обращения: 28.09.2018).

3. Стерликов С.А., Русакова Л.И. Модель эпидемической ситуации по туберкулезу с широкой лекарственной устойчивостью в регионах России // Вестник ЦНИИТ. 2018. № 2. С. 66-73.
4. Global Tuberculosis Report 2013, WHO/HTM/TB 2013.11. P. 45-58. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/9789241564656\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/9789241564656_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (дата обращения: 15.10.2018).
5. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis 2015. WHO/HTM/TB/2015.13. P. 3-4. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174897/9789241549134\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174897/9789241549134_eng.pdf?sequence=1) (дата обращения: 15.10.2018).
6. Свидетельство о государственной регистрации программы 2016618813 от 08.08.2016 г. Роспатент. И.А. Ефремов, О.Г. Челнокова, А.Г. Николаев, М.Н. Голованова, Е.В. Беликова.