ID: 2015-09-1749-A-5398 Оригинальная статья

Колесникова Л.П.[1], Пасечник О.А.[2], Ляпина Е.С.[1], Ковалевич Н.Л.[1], Пиценко Н.Д.[2]

Мониторинг лекарственной устойчивости штаммов Mycobacterium tuberculosis, циркулирующих на территории Омской области

[1]БУЗОО Клинический противотуберкулезный диспансер
[2]ГБОУ ВПО Омский ГМУ Минздрава России

Резюме

Цель: изучить спектр и структуру лекарственной устойчивости штаммов M. tuberculosis, выделенных от впервые выявленных больных на территории Омской области. *Методы:* материалом для исследования послужили сведения форм федерального статистического наблюдения, данные бактериограмм впервые выявленных больных туберкулезом. Объекты исследования - 333 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, взятых на диспансерный учет противотуберкулезными учреждениями. Применялись эпидемиологический, бактериологический, статистический методы исследования. *Результаты:* в 2014г у 49% впервые выявленных больных культуральным методом было установлено бактериовыделение. В структуре лекарственной устойчивости монорезистентность была выявлена у 9,2% бактериовыделителей, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) у 28,2% бактериовыделителей. В структуре МЛУ наиболее часто встречалась устойчивость к комбинации трех противотуберкулезных препаратов основного ряда - стрептомицину, изониазиду и рифампицину. Широкая лекарственная устойчивость выявлена в 1,4%. *Заключение:* мониторинг лекарственной устойчивости необходим для оценки распространенности возбудителя туберкулеза с МЛУ, разработки дополнительных противоэпидемические мероприятий на региональном уровне, обоснования выбора оптимальных схем химиопрофилактического лечения лиц из групп риска, а так же усиления системы противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость

Введение

Среди возбудителей инфекционных заболеваний микобактерии туберкулеза признаны одними из наиболее значимых человеческих патогенов, являющихся причиной заболеваемости населения [1]. Мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза имеет важное значение для контроля над распространением заболевания и принятия обоснованных решений по управлению противоэпидемическими мероприятиями [2]. Динамика распространения лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза наряду с характером спектра лекарственной устойчивости характеризует эффективность противотуберкулезных мероприятий в целом [3].

Всемирной организацией здравоохранения было отмечено, что в мире 3,7% новых случаев туберкулеза (диапазон 2,1-5,2%) сопровождается бактериовыделением штаммов M. tuberculosis с множественной лекарственной устойчивостью. Широкое распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза является причиной недостаточной эффективности лечения больных, не более, чем у 48% пациентов с множественной лекарственной устойчивостью лечение было эффективным [4].

Цель: изучить спектр и структуру лекарственной устойчивости штаммов M. tuberculosis, выделенных от впервые выявленных больных на территории Омской области.

Материал и методы

Проведено поперечное эпидемиологическое исследование, в основу которого положено изучение спектра и структуры первичной лекарственной устойчивости M. tuberculosis, выделенных у впервые выявленных больных туберкулезом в 2014г. Материалом для исследования послужили сведения форм федерального статистического наблюдения №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», а также данные бактериограмм впервые выявленных больных туберкулезом. Объектом исследования явились 333 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, взятых на диспансерный учет противотуберкулезными учреждениями Омской области. Бактериовыделение M. tuberculosis установлено 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.

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).

Статистический анализ осуществлялся с использованием возможностей MS Excel. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

В 2014 г. в Омской области было выявлено 1700 больных активным туберкулезом, что составило 86,1 на 100 тысяч населения. Заболеваемость населения Омской области туберкулезом за анализируемый период снизилась на 34% (с 115,4 до 86,1 на 100 тыс. населения, $p<0,05$), темп снижения составил 2,1%. Изменения коснулись не только количественных, но и качественных параметров заболеваемости.

Снижение заболеваемости определило ряд позитивных изменений в эпидемиологии туберкулеза, произошедшие за период 2005-2014гг. Так, распространенность всех форм туберкулеза среди населения сократилась более чем на 70% и составила 194,9 на 100 тыс. населения, распространенность эпидемиологически значимых форм туберкулеза с бактериовыделением уменьшилась на

© Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2015

15,8% с 95,2 до 82,2 на 100 тыс. населения. Более чем в 2 раза сократилась распространенность фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) с 51,1 до 20,9 на 100 тыс.населения.

Уменьшение на территории области количества больных-бактериовыделителей среди взрослых, как потенциальных источников возбудителя инфекции, способствовало снижению уровня заболеваемости туберкулезом детей (с 24,6 до 17,5 на 100 тыс. детского населения) и подростков (с 61,1 до 43,8; p<0,05).

Динамика показателя смертности населения от туберкулеза также характеризовалась тенденцией к снижению, за изучаемый период смертность от туберкулеза и его последствий сократилась в 1,5 раза (с 27,5 до 13,7 на 10 тыс. населения; p<0,05). Позитивные изменения в динамике характеризует и соотношения показателей заболеваемости и смертности (с 4,2 до 5,5).

Медико-демографическая характеристика впервые выявленных больных представлена в таблице 1. Следует отметить, что доля больных, выделяющих микобактерии туберкулеза и имеющих важное эпидемиологическое значение в виду дальнейшего распространения инфекции, составила 50,5%. Среди бактеривыделителей мужчины составили 71,5%, в возрастной структуре преобладала доля лиц возрастных групп 25-34 года и 35-54 года. Туберкулез органов дыхания был выявлен у 1512 больных, из которых у 741 больных бактериовыделение установлено культуральным методом (49%). Обследовано с целью определения лекарственной устойчивости 692 больных туберкулезом, из которых у 333 (48%) была определена лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам основного или резервного ряда.

Исследование спектра первичной лекарственной устойчивости M. tuberculosis у больных, не получавших специфического лечения, или получавших его менее одного месяца от начала терапии, показало, что наиболее часто встречалась устойчивость к изониазиду, стрептомицину и рифампицину (табл.2).

В структуре лекарственной устойчивости монорезистентность (устойчивость к одному из противотуберкулезных препаратов) была выявлена у 64 больных (9,2% бактериовыделителей), из них к стрептомицину у 38 больных (59,3%), изониазиду у 19 (29,6%), к рифампицину у 6 больных (9,3%).

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ - одновременная к изониазиду и рифампицину и другим препаратам) была определена у 195 впервые выявленных больных (28,2% бактериовыделителей). В структуре МЛУ наиболее часто встречалась устойчивость к комбинации трех противотуберкулезных препаратов, которая была выявлена у 139 больных (71,2%).

У 10 впервые выявленных больных установлена широкая лекарственная устойчивость (1,4%) к комбинации изониазида, рифампицина и препаратов резервного ряда – офлоксацина, капреомицина, канамицина.

Динамика заболеваемости населения Омской области туберкулезом за период 2005-2014гг. характеризовалась умеренной тенденцией к снижению, однако заболеваемость бациллярными формами туберкулеза остается стабильной на протяжении ряда лет (рис.1). Неблагоприятным показателем является рост заболеваемости населения туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью с 5,9 до 9,8 на 100 тысяч населения.

Таблица 1. Медико-демографическая характеристика впервые выявленных больных туберкулезом

Характеристика	*Абс. (n=1700)*	*%*
Половой состав		
мужчины	1150	67,6
женщины	550	32,4
Место проживания		
город	1163	68,4
село	537	31,6
Количество больных туберкулезом органов дыхания	1655	97,3
Количество больных туберкулезом, выделяющих микобактерии туберкулеза (определяемые любым методом)	860	50,5
мужчины	615	71,5
женщины	245	28,5
Возраст бактериовыделителей, годы		
0 -14	6	0,7
15-17	5	0,6
18-24	68	7,9
25-34	244	28,3
35-54	381	44,3
55 и старше	156	18,1

Таблица 2. Спектр первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к основным и резервным препаратам у впервые выявленных больных

Препарат	*Количество больных с лекарственной устойчивостью (n=333)*	*% (95%ДИ)*
Изониазид (H)	287	86,1 (82,3÷89,8)
Стрептомицин (S)	276	82,8 (78,7÷86,8)
Рифампицин (R)	212	63,6 (58,4÷68,7)
Этамбутол (E)	46	13,8 (10,1÷17,5)
Канамицин (K)	10	3,0 (1,18÷4,8)
Офлоксацин (Of)	10	3,0 (1,18÷4,8)
Капреомицин (Cap)	3	0,9 (0,64÷1,92)

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2015

Рисунок 1. Динамика заболеваемости населения Омской области бациллярными формами туберкулеза и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (на 100 тыс. населения)

Обсуждение

Полученные в ходе настоящего исследования результаты подтверждают актуальность проблемы туберкулезной инфекции для Омской области. Данные о первичной лекарственной устойчивости M. tuberculosis позволяют охарактеризовать циркулирующую микобактериальную популяцию [5].

Значительная доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных, а также стабильная тенденция заболеваемости населения туберкулезом с бактериовыделением, способствуют активному распространению возбудителя туберкулеза [6]. В таких условиях крайне важное значение имеет эффективность лечения больных, которая позволяет сократить резервуар туберкулезной инфекции среди населения и улучшить эпидемиологическую ситуацию. Безусловно, лекарственная устойчивость M. tuberculosis имеет не только клиническое значение, связанное с увеличением продолжительности лечения дорогостоящими препаратами, вызывающими серьезные побочные реакции, но и крайне важное эпидемиологическое значение. Эпидемические очаги туберкулеза, сформированные бактериовыделителями устойчивых к противотуберкулезным препаратам микобактерий, представляют собой территории особого риска заболевания контактных лиц [7; 8].

В Омской области в 2014г. сохраненная чувствительность к специфическим противотуберкулезным препаратам основного ряда в контингенте впервые выявленных больных встречалась более чем 50% случаев. Тенденция к снижению смертности населения от туберкулеза с темпом снижения - 4,32%, свидетельствует не только об организации эффективности лечения больных туберкулезом, но также и об эффективности комплекса профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление больных и предупреждение дальнейшего распространения туберкулезной инфекции. Частота первичной лекарственной устойчивости, ее структура и спектр в Омской области имеют различия при сопоставлении с опубликованными данными исследований, проведенных в европейском регионе России и Сибирском федеральном округе [9; 10].

Заключение

1. В Омской области в 2014г. заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением составляла 43,6 на 100 тысяч населения.
2. У впервые выявленных больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью наиболее часто встречалась устойчивость штаммов M. tuberculosis к стрептомицину, изониазиду и рифампицину, а также наблюдался рост заболеваемости населения туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью с 5,9 до 9,8 на 100 тысяч населения.
3. Мониторинг лекарственной устойчивости позволяет оценить распространенность возбудителя туберкулеза с МЛУ, разработать дополнительные противоэпидемические мероприятия на региональном уровне, обосновать выбор оптимальных схем химиопрофилактического лечения лиц из групп риска, а так же усиление системы противоэпидемических мероприятий.

Литература

1. Merker M., Kohl T.A., Roetzer A., Truebe L., Richter E. et al. Whole Genome Sequencing Reveals Complex Evolution Patterns of Multidrug Resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing Strains in Patients. PLoS ONE 8(12): e82551. doi:10.1371/journal.pone.0082551.
2. Попов С.А., Пузанов В.А., Сабгайда Т.П. Проблемы мониторинга туберкулеза с лекарственной устойчивостью в Российской Федерации// Туберкулез и болезни легких.-2011.-Т.88, №10.-С.16-21.
3. WHO. Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis, WHO/CDS/TB/2003/-Geneva, 2003.- 320p.
4. WHO: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) 2013 URL: http:// www.who.int/tb/challenges/mdr/mdr_tb_2013_update/ru/ (дата обращения 10.07.2015).
5. Туберкулез в Российской Федерации, 2011г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и мире.- М., 2013.- 280 с.
6. Пасечник О.А. Особенности спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных / О.А. Пасечник, Е.Д. Астафурова, Р.В. Бокарева, Л.Н. Кортусова //Современные проблемы науки и образования.-2014.-№6.-С.1024.

7. 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.
8. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Аксютина Л.П. Оценка качества противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза Омской области// Дальневосточный медицинский журнал. - 2014.- №1.- С.52-55.
9. Пунга В.В., Русакова Л.И., Пузанов В.А., Якимова М.А., Путова Э.В., Капков Л.П. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью// Туберкулез и болезни легких. - 2011.-Т.88, №10.- С.6-15.
10. 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.

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2015