

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В КАРЕЛИИ

МАРКЕЛОВ Ю. М.

ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»,
Петрозаводск

Маркелов Ю. М. Эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Карелии // Мед. академ. журн. 2009. Т. 9. № 2. С. 46–51. ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, 185910, пр. Ленина, 33.

Изучена распространенность первичной и вторичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в Карелии за последние 8 лет. Анализ 306 историй болезни больных с легочным ТБ, в том числе 170 с МЛУ и 63 с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ), выявил, что ТБ с МЛУ достоверно чаще, чем формы с ЛЧ, характеризуется выраженными деструктивными изменениями в легких и обильным бактериовыделением. Наличие стойкого, обильного бактериовыделения, низкая эффективность лечения и ассоциированность с наиболее социально-дезадаптированной частью больных, наряду с поздним выявлением и недооценением значительного числа бациллярных форм ТБ в Карелии, способствуют эпидемическому распространению ТБ с МЛУ среди населения и повышают его эпидемическую опасность.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, эпидемиология.

Markelov Y. M. Epidemiological peculiarities of tuberculosis with multidrug resistance in Karelia // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 2. P. 46–51. Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, 185910.

The prevalence of primary and second MDR has been studied in the last for 8 years in Karelia. The statistics of 306 case histories of patients with pulmonary form of TB including 170 with MDR and 63 with preserving drug sensibility shows that TB with MDR characterises clear destructive changes in lungs and intensive bacterioexcretion truthfully more often than forms with pulmonary sensibility the presence of stable intensive bacterioexcretion, low effectiveness of treatment and associativity with social disadvantaged patients/addition with late and not full diagnostication of numerous basilar forms of TB assists epidemiological prevalence of TB among the population and increases epidemiological risk of TB with MDR in Karelia.

Key words: tuberculosis, multidrug resistance (MDR), epidemiology.

Туберкулез (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), согласно определению ВОЗ и Международного союза против туберкулеза и заболеваний легких (МСПТЗЛ), представляет собой лекарственную устойчивость (ЛУ) как минимум к двум наиболее эффективным препаратам – к рифампицину (R) и изониазиду (H) (при возможной устойчивости и к другим противотуберкулезным препаратам). Проблема распространения ТБ с МЛУ получила международное признание только в начале 1990-х гг., когда были зарегистрированы мини-эпидемии (вспышки) ТБ с МЛУ у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) больных в США и странах Европы (в больничных учреждениях, домах престарелых, убежищах для бездомных) [10, 11, 12, 13]. В настоящее время проблема распространения ТБ с МЛУ приобрела глобальное значение и является ведущим фактором, определяющим рост смертности, снижение эффективности лечения и ухудшение эпидемиологической ситуации как в России и странах СНГ, так и в ряде стран Европы, Азии и Африки. По данным ВОЗ, распространение ТБ с МЛУ сопровождается огромными экономическими потерями (стоимость курса лечения 1 случая ТБ с МЛУ составляет около 10 тыс. дол. США), низкой эффективностью лечения (около 50%) и высокой летальностью.

В 1997 г. ВОЗ выступила с предупреждением: «Если начнется эпидемия ТБ с МЛУ, нам, возможно, никогда не удастся остановить ее». В отчете ВОЗ и МСБТЗЛ от 1997 г. впервые был введен термин «горячие точки» передачи ТБ с МЛУ, которые обозначили страны или регионы, где совокупная инфицированность ТБ с МЛУ превышает 5%, т. е. более 5% общего числа больных ТБ имеют формы заболевания с МЛУ. В результате исследований, проведенных сотрудниками ЦНИИТ РАМН [8], установлено, что показатели ЛУ МБТ неравномерны на территории России и колеблются в достаточно широком диапазоне: удельный вес первичной ЛУ составляет в среднем от 15 до 35% и более, в том числе МЛУ – от 2 до 15%.

Нами проведено изучение распространенности ТБ с МЛУ, особенностей течения и формирования ТБ с МЛУ в Карелии за последние 9 лет (1999–2007). Как видно из рис. 1 и 2, несмотря на некоторую стабилизацию показателя заболеваемости, в течение последних 3 лет отмечается резкий рост как первичной МЛУ, с 2,8 до 24,4% (в 8,7 раза), так и вторичной МЛУ (среди ранее лечившихся больных), с 11 до 61,5% (в 5,9 раза). В 2007 г. показатели заболеваемости первичной МЛУ в Карелии в 3 раза превысили аналогичные показатели по Российской Федерации

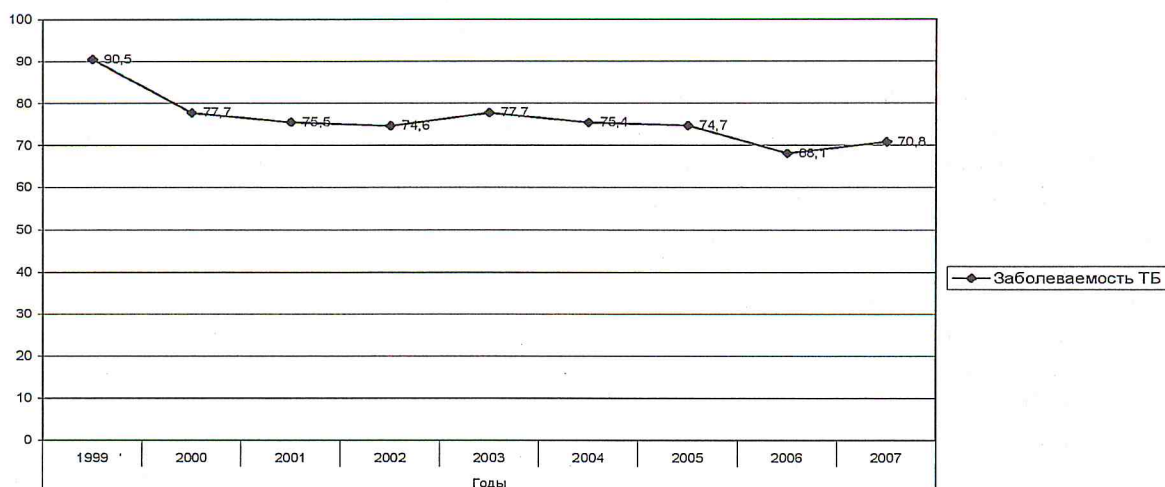


Рис. 1. Заболееваемость туберкулезом в Карелии

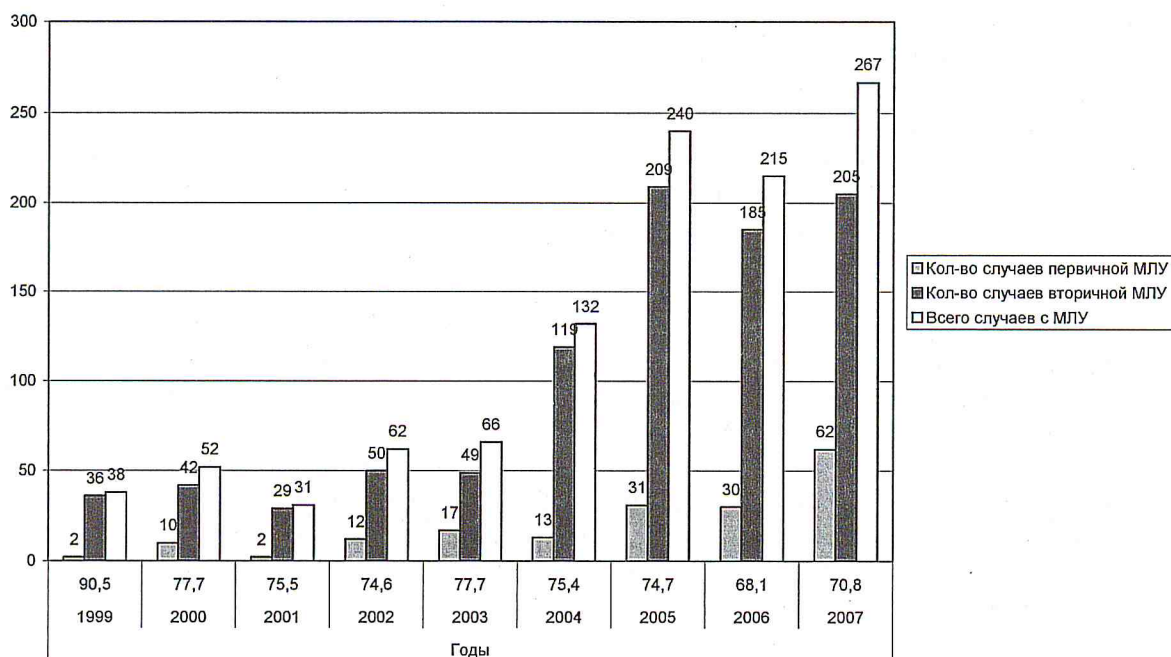


Рис. 2. Число случаев ТБ с МЛУ в Карелии

в целом. Распространению первичной МЛУ среди населения способствовали позднее выявление значительного числа бациллярных форм ТБ, в том числе и с МЛУ, в системе общей лечебной сети. Так, один из важнейших показателей, свидетельствующий о поздней, несвоевременной диагностике бациллярных форм ТБ, – число умерших от ТБ в течение 1 года с момента выявления ТБ, в Карелии почти в 2 раза превышает аналогичный показатель по Северо-Западному федеральному округу (СЗФО) и в 2005–2006 гг. составил 6,7 и 5,3 на 100 тыс. населения (по СЗФО 3,4 и 3,7 соответственно). В 2005 г. в Карелии удельный вес умерших в течение 1 года с момента выявления ТБ составил 47,5% (по СЗФО 22,7%).

В ходе исследования проведен анализ историй болезни 306 больных, лечившихся в стационаре Республиканского противотуберкулезного диспансера в 2003–2006 гг., из них 170 больных с МЛУ. Большинство больных с ТБ (70,5%) было выявлено клинико-рентгенологически, при наличии развернутой клиники и обращении пациентов в различные ЛПУ, и только 28% – при профосмотрах. Как правило, развернутая клиника заболевания легочного ТБ сопровождает фазу распада и бактериовыделения. В сроки от 4 мес и более от начала заболевания у 28,4% госпитализированных был выявлен легочной ТБ, в том числе у 35,4% из числа больных с МЛУ; 38,1% больных с МЛУ были выявлены лишь на стационарном этапе, когда они были госпитализированы по по-

воду предполагаемых различных заболеваний легких (в основном с пневмонией). Абсолютное большинство из них представляло серьезную эпидемиологическую опасность для медперсонала и больных, находящихся с ними в палатах, поскольку у 55,2% больных с МЛУ имелось обильное бактериовыделение (КУБ +2 и КУБ +3). О неудовлетворительном выявлении легочного ТБ в Карелии свидетельствует и тот факт, что в 2006 г. у 19 человек ТБ был диагностирован лишь посмертно. Если учесть, что летальность впервые выявленных бациллярных больных с ТБ легких составляет 14%, то, как минимум, 135 бациллярных больных в течение 2006 г. остались невыявленными. Как видно из рис. 2, значительное увеличение случаев первичной МЛУ с 1999 по 2007 г. свидетельствует о резком увеличении резервуара ТБ-инфекции, сопровождающемся выделением штаммов с МЛУ, и является следствием как позднего выявления и недоявления новых случаев с МЛУ, так и резкого увеличения случаев ТБ с МЛУ среди контингентов хронических бактериовыделителей. Так, удельный вес больных с МЛУ среди бактериовыделителей, зарегистрированных на территории Карелии, в 2006 г. составил 39,3%, в 2007 г. – 52,8%. Наибольший удельный вес больных с МЛУ среди бацилловыделителей на территории Карелии отмечен в пригородных районах – Прионежском (75,6%) и Пряжинском (71%), где оседает наибольшее количество социально-дезадаптированных лиц.

Нами проанализирован социальный состав больных среди групп с сохраненной ЛЧ и МЛУ (табл. 1). Как известно [4, 7], к факторам риска развития лекарственно-устойчивого ТБ (ЛУ ТБ) относят пребывание в местах лишения свободы и следственных изоляторах (тесный контакт с социально-неблагополучными слоями населения и высокий риск наличия среди них недолеченных и хронических форм ТБ), а также контакт с лицами без определенного места жительства (БОМЖ) и лицами, страдающими алкоголизмом и наркоманией. Как видно из данных табл. 1, наиболее низкий удельный вес лиц, имевших постоянную работу, отмечался среди больных в группе с МЛУ (18,8%) – в 2 раза ниже, чем в группе с сохраненной ЛЧ (35,6%). Кроме того, в группе с МЛУ поч-

ти в 3 раза чаще (20,6%), чем в группе с ЛЧ (8,2%), больные находились в местах лишения свободы. У более чем половины больных с МЛУ встречался хронический алкоголизм (55,3%). Таким образом, ТБ с МЛУ был ассоциирован с наиболее социально-дезадаптированной группой больных. Учитывая, что средний возраст больных в группе с МЛУ составлял 40,3±0,89 года (в группе с ЛЧ 41,1±1,6), абсолютное большинство из них не имело постоянной работы и более половины страдало хроническим алкоголизмом, они представляли повышенную эпидемиологическую опасность в силу социальных особенностей поведения.

Изучение особенностей клинико-рентгенологических проявлений легочного ТБ среди впервые выявленных больных (n = 105) с МЛУ позволило установить достоверно более частое наличие деструктивных изменений в легочной ткани, которое сопровождалось массивным бактериовыделением (табл. 2, рис. 3). Так, если по обширности поражения легочной паренхимы среди впервые выявленных больных с легочным ТБ группа с сохраненной ЛЧ (n = 63) и группа с МЛУ (n = 105) достоверно не отличались, то среди больных с МЛУ множественные полости деструкции встречались в 1,5 раза чаще (МЛУ – 63,8%, ЛЧ – 42,5%), а крупные полости распада – в 3 раза чаще (МЛУ – 21%, ЛЧ – 6,9%). Преобладание деструктивных изменений в легочной ткани среди больных с МЛУ может быть связано как с более поздним обращением данных лиц за медицинской помощью, вследствие их социальной дезадаптации, так и превалированием среди штаммов МБТ с МЛУ генотипа Weijing, обладающего повышенной жизнеспособностью и вирулентностью [2, 5, 9]. Преобладание деструктивных изменений легочной ткани при ТБ в 1,9 раза чаще сопровождалось массивным бактериовыделением в группе с МЛУ, чем в группе с сохраненной ЛЧ (табл. 2, рис. 3). Все впервые выявленные больные, до получения результатов бактериологического исследования посева мокроты на наличие лекарственной устойчивости и ее спектре, в течение первых 3 мес, как правило, получали терапию по режиму I (HRZE) [6].

Таблица 1

Особенности социального состава больных с сохраненной лекарственной чувствительностью

Социальная характеристика больных	Группа с МЛУ (n = 170)		Группа с ЛЧ (n = 63)		Достоверность различий по Фишеру
	Абс.	%	Абс.	%	
Имеющие постоянную работу	32	18,8	26	35,6	P < 0,05
БОМЖ	14	8,2	4	5,5	P > 0,05
Пребывание в местах лишения свободы	35	20,6	6	8,2	P > 0,05
Наличие хронического алкоголизма	94	55,3	30	41	P > 0,05

Обширность поражения легочной ткани, частота деструктивных изменений и обильность бактериовыделения среди впервые выявленных больных с сохраненной ЛЧ и с МЛУ

Признаки	Группа с МЛУ (n = 105)		Группа с ЛЧ (n = 63)		Достоверность различий по Фишеру
	Абс.	%	Абс.	%	
Поражение более 1 доли легких и субтотальное поражение	45	42,9	29	39,8	P > 0,05
Двухстороннее поражение	61	58,1	49	67,1	P > 0,05
Множественные полости распада	67	63,8	31	42,5	P < 0,05
Полости распада более 3 см и гигантские полости распада	22	21	5	6,9	P < 0,05
Обильное бактериовыделение по мазку мокроты (КУБ +2 и КУБ +3)	58	55,2	21	28,2	P < 0,05

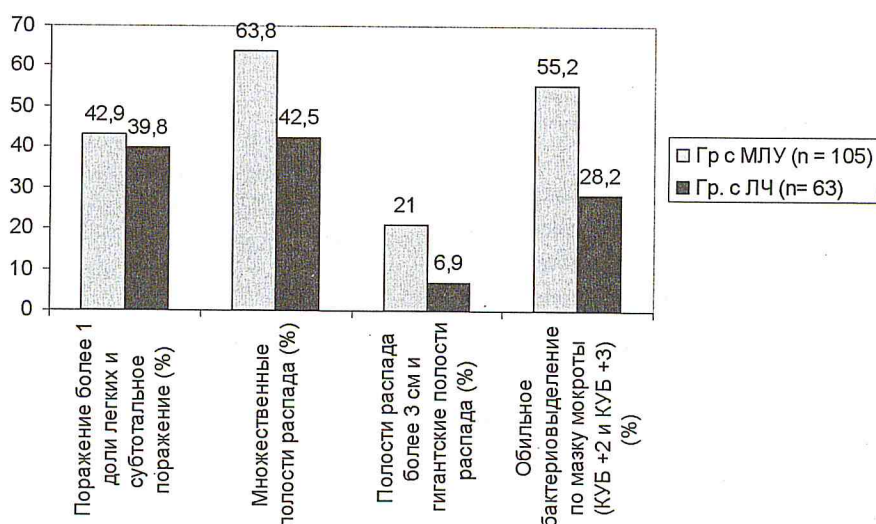


Рис. 3. Соотношение частоты деструктивных изменений и обильности бактериовыделения (КУБ +2 и КУБ +3) в группах среди впервые выявленных больных с МЛУ и сохраненной ЛЧ

Как видно из данных табл. 3, показатели эффективности лечения на стационарном этапе существенно отличались, в зависимости от вида ЛУ. В группе больных с МЛУ показатели абацеллирования по мазку мокроты были в 2,5 раза ниже, чем в группе с сохраненной ЛЧ, и составили 37,6%. Летальность в группе больных с впервые выявленным ТБ с МЛУ была в 3,7 раз выше, чем среди больных с сохраненной ЛЧ, и составила 16,2%. Отрывы от лечения в группе с МЛУ составили 35,2% и встречались в 1,8 раза чаще, чем в группе с сохраненной ЛЧ. Анализ изменения спектра ЛУ в группе больных с МЛУ позволил выявить амплификацию ЛУ на фоне ХТ стандартным режимом I у 39,1% больных с МЛУ. У 70,4% впервые выявленных больных с МЛУ отмечалась тотальная устойчивость к препаратам I ряда (HRSE). В группе больных с сохраненной ЛЧ отсутствие абацеллирования методом посева (23%) было связано, в основном, с отрывами от лечения (19,2%) и смертью (4,4%). Причем если абсолютное

большинство ушедших самовольно из стационара в группе с ЛЧ было абацеллировано методом мазка мокроты и не представляло серьезной эпидемиологической опасности для окружающих, то у 62,4% больных с МЛУ сохранялось бактериовыделение по мазку мокроты, и, они, покинув стационар, представляли серьезную эпидемиологическую опасность.

Таким образом, ТБ с МЛУ достоверно чаще, чем формы ТБ с сохраненной ЛЧ, сопровождался выраженными деструктивными изменениями и обильным бактериовыделением (КУБ +2 и КУБ +3) – 28,2%. Среди впервые выявленных больных в 70,4% ТБ с МЛУ сопровождался тотальной устойчивостью к препаратам I ряда, низкой эффективностью лечения (абацеллирование мазком мокроты на стационарном этапе – 37,6%) и высокой летальностью (16,2%). ТБ с МЛУ ассоциировался с наиболее социально-дезадаптированной группой больных, которые, в силу особенностей поведения, частой алкоголизации, представляют наибольшую эпидемиологическую

Результаты интенсивной химиотерапии на стационарном этапе лечения среди впервые выявленных больных с сохраненной ЛЧ и с МЛУ

Результаты стационарного этапа ХТ	Группа с МЛУ (n = 105)		Группа с ЛЧ (n = 63)		Достоверность различий по Фишеру
	Абс.	%	Абс.	%	
Абациллирование мазком мокроты	32	37,6	42	93,3	P < 0,05
Абациллирование посевом мокроты	32	30,5	56	76,7	P < 0,05
Амплификация ЛУ	41	39,1	–	–	P < 0,05
Прогрессирование процесса	19	18,1	–	–	P < 0,05
Прервали лечение (уход из стационара)	37	35,2	14	19,2	P < 0,05
Летальный исход	17	16,2	3	4,4	P < 0,05

опасность, поскольку не склонны выполнять санитарно-противоэпидемические мероприятия, часто прерывают и прекращают лечение и в то же время имеют множественные случайные контакты среди населения. Так, по данным [1, 3], число случайных контактов, особенно в условиях города, чрезвычайно велико, а число лиц из контакта с больным оказывается в 15 раз выше официально зарегистрированных и составляет до 50 человек в день. Эпидемическому распространению ТБ с МЛУ в регионе Карелии способствуют поздняя диагностика бациллярных форм и недо выявления значительного числа бациллярных больных.

ВЫВОДЫ

- Сохраняющееся неблагополучие эпидемиологической ситуации на территории Карелии усугубляется распространением как первичной, так и вторичной МЛУ (увеличение в 5,5 раза). В 2006 г. показатель первичной МЛУ в Карелии более чем в 2 раза превысил аналогичный показатель по РФ
- Распространение ТБ с МЛУ носит преимущественно эпидемический характер, что подтверждается резким ростом (в 5,5 раза) первичной МЛУ
- Распространению ТБ с МЛУ на территории Карелии способствует позднее выявление и недо выявление значительного числа бациллярных больных
- Формы ТБ с МЛУ характеризуются выраженными деструктивными изменениями и достоверно более частым и обильным бактериовыделением (КУБ +2 и КУБ +3 у 55,2%), чем формы ТБ с сохраненной ЛЧ (28,2%)
- Наличие стойкого, обильного бактериовыделения, низкая эффективность лечения и ассоциированность с наиболее социально-дезадаптированной группой больных усугубляют эпидемиологическую опасность ТБ с МЛУ и требуют ис-

пользования новых организационных форм для предотвращения распространения ТБ с МЛУ.

Литература

1. Васильев А.В., Гришко А.Н. Особенности очагов туберкулеза в современных условиях крупного города // 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1–4 июля 1996. Новосибирск, 1996. С. 21–88.
2. Маркелов Ю.М., Дородная И.А., Марьяндышев О.А., Нарвская О.В. Характеристика штаммов микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в регионе Карелии // Мед. академ. журн. Т. 7. № 3. 2007. С. 79–82.
3. Марьяндышев А.О., Дитятев В.И., Мороз М.Ю. Социальная экология туберкулеза на севере России // 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск. 1–4 июля 1996. Новосибирск, 1996. 2200
4. Марьяндышев А.О., Низовцева Н.И., Гломозда П.Г. и др. Множественная лекарственная устойчивость и ее влияние на эффективность лечения больных туберкулезом в пенитенциарных учреждениях Архангельской области // Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2005. № 5. С. 19–21.
5. Нарвская О.В. Геномный полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis* и его значение в эпидемическом процессе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2003. 35 с.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
7. Самойлова А.Г., Марьяндышев А.О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии // Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2005. № 7. С. 3–9.
8. Севастьянова Э.В., Шульгина М.В., Пузанов В.А. и др. Анализ лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в экспериментальных регионах

- России, внедряющих программу ВОЗ по борьбе с туберкулезом // Проблемы туберкулеза. 2002. № 12. С. 11–14.
9. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О., Каугант Д.А. и др. Влияние лекарственной устойчивости на фитнес микобактерий туберкулеза генотипа W – Beijing // Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2005. № 11. С. 46–50.
10. CDC. Epidemiologic notes and reports nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV – infected persons – Florida and New-Jork // MMWR. Morb. Mortal Wkly Rep. 1999. Vol. 40. P. 585–591.
11. CDC. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis. Texas, California, and Pensulvania // MMWR. Morb. Mortal Wkly Rep. 1990. Vol. 39. P. 369–372.
12. Ellner I.I., Hinman A.R., Dooley S.W. et al. Tuberculosis Simposium: emerging problems and promise // Y. Infect. D: 1. 1993. Vol. 168. P. 537–551.
13. Frieden T.R., Sherman L.F., Maw K.L. et al. A multi-inssituted outbreak of highly drug – resitant tuberculosis. Epidemiology and clinical outcames // JAMA. 1996. Vol. 276. P. 1229–1235.

Представлена членом-корреспондентом РАМН И. П. Дудановым