

На правах рукописи

Воробьева Ольга Александровна

**ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИКОБАКТЕРИЙ
ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЦИАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В
УСЛОВИЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ**

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Иркутск – 2017

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Зоркальцева Елена Юльевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Мордык Анна Владимировна

(Омский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии)

доктор медицинских наук, профессор

Копылова Инна Федоровна

(Кемеровский государственный медицинский университет, профессор кафедры фтизиатрии)

доктор медицинских наук

Краснов Денис Владимирович

(Новосибирский государственный медицинский университет, доцент кафедры туберкулёза)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2017 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/406>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В настоящее время туберкулез продолжает наносить человечеству огромный урон и забирать больше жизней, чем любое другое инфекционное заболевание (WHO/HTM/TB, 2013). Для адекватной оценки ситуации по туберкулезу, сложившейся на большинстве территорий Российской Федерации, особое значение приобретает изучение биологических свойств микобактерий туберкулеза (МБТ), которые оказывают непосредственное влияние на клинические проявления и распространение инфекции (Маркелов Ю. М. с соавт., 2010; Казенный Б. Я. с соавт., 2014).

Распространение на различных территориях России туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя существенно снижает эффективность лечения и способствует формированию качественно иного, опасного, резервуара туберкулезной инфекции, для ограничения которого традиционно проводимые мероприятия являются недостаточно эффективными (Боровицкий В. С., 2012; Капков Л. П., 2014; Филиппова О. П. с соавт., 2015; Краснов В. А. с соавт., 2016).

Во всем мире повышенный интерес отмечается к стремительно распространяющемуся генотипу «Пекин». Указанный вариант МБТ отличается от других генотипов рядом специфических «агрессивных» свойств, что нашло свое отражение в неблагоприятных клинико-эпидемиологических проявлениях заболевания (Огарков О. Б. с соавт., 2011; Синьков В. В. с соавт., 2012). Изучение особенностей распространения указанного генотипа на различных территориях позволяет прогнозировать дальнейшую экспансию этого генетического семейства (Савилов Е. Д. с соавт., 2013).

Несмотря на значительный прогресс в борьбе с туберкулезом в мире, современные особенности возбудителя усложняют процесс излечения этого заболевания. Наиболее перспективным представляется лечение впервые выявленных больных, а одним из путей решения поставленной задачи является выявление у этой группы больных факторов риска неблагоприятного исхода заболевания и создание прогностических моделей, практическое применение

которых значительно повышает чувствительность прогнозируемых результатов (Волчегорский И.А. с соавт., 2016).

Степень разработанности темы диссертации. Одной из причин неблагоприятно протекающего туберкулеза на современном этапе является высокая распространенность генотипа «Пекин». В Европе генотип «Пекин» составляет 50 % всех мультirezистентных штаммов, в России «пекинское семейство» штаммов МБТ значительно преобладает среди всех регистрируемых изолятов (Devaux I. et al., 2009; Винокурова М. К. с соавт., 2015). Установлена высокая распространенность генотипа «Пекин» в Иркутской области, являющейся одной из наиболее проблемных территорий по туберкулезу в РФ (Зоркальцева Е. Ю. с соавт., 2014). Неблагоприятное течение туберкулеза легких и лекарственную устойчивость, в том числе МЛУ МБТ, связывают со степенью жизнеспособности возбудителя (Корецкая Н. М. с соавт., 2010; Маркелова Ю. М. с соавт., 2010). Особое внимание уделяется лечению впервые выявленных больных, поскольку у этой группы пациентов возможно получить наибольший эффект от лечения, который достигается гораздо чаще ввиду ограниченности процесса, меньшей частотой лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя и относительно высокой приверженности к лечению (Белостоцкий А. В. с соавт., 2015).

Все это побудило к проведению данной работы, поскольку комплексная оценка эпидемической ситуации по туберкулезу, включающая изучение биологических свойств возбудителя на различных территориях, позволит выделить приоритетные направления работы фтизиатрической службы, а использование обобщающих алгоритмов – прогнозировать наиболее вероятные варианты исхода заболевания у впервые выявленных больных, что позволит корректировать программу лечебных мероприятий, делая ее более эффективной.

Цель исследования. Выявить факторы (социально-демографические, клинико-рентгенологические, приверженность лечению, микробиологические и генетические свойства возбудителя) у больных туберкулезом, влияющие на течение заболевания в условиях неблагополучной эпидемической ситуации, для

предотвращения неблагоприятных исходов и формирования множественной лекарственной устойчивости.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать эпидемическую ситуацию по туберкулезу на территории Иркутской области.

2. Изучить биологические свойства микобактерий туберкулеза (жизнеспособность, устойчивость к противотуберкулезным препаратам основного и резервного рядов и к их сочетанию, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость) на территории Иркутской области.

3. Проанализировать удельный вес множественной лекарственной устойчивости и его динамику на территориях Иркутской области с разными географическими характеристиками и доступностью фтизиатрической медицинской помощи среди впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом, а также провести картографирование «зон высокого риска» дальнейшего распространения множественной лекарственной устойчивости.

4. Разработать методику отбора больных с потенциально низкой приверженностью к лечению у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания на ранних сроках лечения для предотвращения неблагоприятных исходов и формирования множественной лекарственной устойчивости.

5. Изучить структуру генотипов микобактерий туберкулеза на территории Иркутской области, оценить клинические проявления заболевания, лекарственную устойчивость возбудителя и эффективность химиотерапии у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом органов дыхания, вызванным разными генотипами микобактерий туберкулеза.

6. Провести сравнительный анализ клинической структуры, течения, лекарственной устойчивости, эффективности лечения и исходов туберкулеза органов дыхания у больных с разными субтипами микобактерий

туберкулеза генотипа «Пекин».

Научная новизна

1. Установлена взаимосвязь МЛУ возбудителя туберкулеза с основными эпидемиологическими показателями на территории Иркутской области. Впервые получены и систематизированы данные о структуре устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам, множественной и широкой лекарственной устойчивости и динамике этих показателей с 2004 по 2015 год на территории Иркутской области. Установлено значительное увеличение уровня резистентности к основным противотуберкулезным препаратам (Стрептомицину, Изониазиду и Рифампицину) и резервным препаратам (Этионамиду, Циклосерину, Капреомицину). Отсутствует рост лекарственной устойчивости к высоким концентрациям изониазида.

2. Показаны различия скорости роста МБТ на плотной питательной среде: высокая скорость роста культур чаще выявляется среди штаммов с МЛУ, меньшая – среди лекарственно-чувствительных штаммов. Определены клинические формы туберкулеза, характеризующиеся высокой скоростью роста возбудителя – впервые выявленный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) и фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ).

3. Впервые установлено влияние интенсивности миграции, отдаленности от районного центра, плотности населения и исходного уровня заболеваемости на распространение МЛУ среди впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом. На примере Иркутской области определены территории «высокого риска» распространения множественной лекарственной устойчивости.

4. Определены факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких. В первый раз создана прогностическая модель для определения риска неблагоприятных исходов лечения впервые выявленных больных туберкулезом.

5. В первый раз выявлено, что у подавляющего большинства впервые выявленных больных с диссеминированными и милиарными формами

туберкулеза, вызванным генотипом «Пекин», имеется сопутствующая ВИЧ-инфекция. Течение специфического процесса, вызванного «пекинским» генотипом, характеризуется более частым развитием инфильтративных форм туберкулеза, выраженными симптомами интоксикации, замедленной динамикой клинических проявлений.

6. Впервые установлено влияние субтипа «MIT 17» генотипа «Пекин МБТ» на клиническое течение, формирование лекарственной устойчивости, эффективность лечения и исходы туберкулеза органов дыхания. Доказано, что субтип «MIT 17» генотипа «Пекин» является маркером неблагоприятного течения туберкулеза: отрицательной динамикой течения туберкулезного процесса под действием лечения, более частыми летальными исходами по сравнению с другими субтипами генотипа «Пекин».

Теоретическая и практическая значимость. Определение удельного веса лекарственной устойчивости к основным и резервным противотуберкулезным препаратам и ее нарастания быстрыми темпами в Иркутской области позволяет рекомендовать обязательное 100-процентное обследование больных с помощью тестов на лекарственную чувствительность, широкое внедрение молекулярно-генетических методов на всей территории для обеспечения правильного назначения режимов химиотерапии, достижения высокой эффективности лечения больных туберкулезом и предотвращения амплификации ЛУ.

Необходимо определять лекарственную устойчивость к двойным концентрациям изониазида в лабораторных отделениях противотуберкулезных учреждений. Наличие лекарственной устойчивости к малым концентрациям изониазида у подавляющего большинства впервые выявленных и ранее леченных пациентов позволяет сохранять данный препарат в схемах лечения больных туберкулезом с МЛУ.

На примере Иркутской области определены «зоны высокого риска» по распространению множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных и ранее леченных больных в зависимости от географических и

эпидемиологических характеристик территории, что позволяет проводить дифференцированные противотуберкулезные мероприятия для обеспечения своевременного выявления МЛУ, назначения адекватных режимов химиотерапии, обеспечения приверженности к лечению.

На основании выявленных факторов риска затяжного течения и неблагоприятных исходов туберкулезного процесса разработана программа-калькулятор для врачей-фтизиатров, которая дает возможность прогнозирования хронизации туберкулеза для рациональной организации курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом. Точность неблагоприятного прогноза составляет 80,1 %, клинического излечения – 83,9 %.

Рекомендовано определять генотипы и субтипы генотипа «Пекин МБТ» у больных туберкулезом, поскольку установлено их влияние на течение и исходы туберкулезного процесса. Обнаружение «пекинского» генотипа предопределяет развитие диссеминированных форм туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Наличие «пекинского» генотипа способствует замедленной динамике туберкулезного процесса на фоне лечения, что следует учитывать при определении длительности фазы интенсивной терапии. Выявление субтипа «MIT 17» генотипа «Пекин» негативно отражается на течении туберкулеза и должно учитываться при выборе режима химиотерапии и назначении IV режима, поскольку является дополнительным фактором риска МЛУ.

Методология и методы диссертационного исследования. Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных исследований в России и за рубежом по микробиологии, эпидемиологии, клиническим проявлениям и лечению туберкулеза. Методами настоящего исследования были следующие: микробиологические методы исследования (люминесцентная микроскопия, посев на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена и Финна-2) с определением лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза стандартным непрямым методом абсолютных концентраций и с помощью автоматизированной системы

ВАСТЕС MGIT 960; лучевые методы диагностики (рентгенография, томография, мультиспиральная компьютерная томография); MIRU-VNTR генотипирование штаммов *M. tuberculosis* методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) по протоколу 12-локусного генотипирования.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемическая ситуация по туберкулезу на территории Иркутской области характеризуется высокими показателями заболеваемости, распространенности, смертности от туберкулеза, неблагоприятной клинической структурой и недостаточной эффективностью лечения. При этом динамика множественной лекарственной устойчивости возбудителя находится в тесной корреляционной зависимости с основными эпидемиологическими показателями.

2. Среди микобактерий туберкулеза с лекарственной устойчивостью и множественной лекарственной устойчивостью чаще, чем среди лекарственно-чувствительных, встречаются штаммы с высокой скоростью роста на плотных питательных средах. Микобактерии туберкулеза, выделенные от впервые выявленных больных с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов и от впервые выявленных и ранее леченных больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом, чаще характеризовались высокой скоростью роста на питательных средах. В период с 2004 по 2015 год значительно увеличился удельный вес лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам основного (Изониазиду, Рифампицину и Стрептомицину) и резервного рядов (Этионамиду, Циклосерину и Капреомицину) у впервые выявленных и ранее леченных больных. Большая часть случаев устойчивости к изониазиду у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом связана с резистентностью к малым концентрациям этого препарата (1 мкг/мл).

3. Высокий уровень множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных туберкулезом регистрируется в крупных городах, среди контингентов – в районах с низкой плотностью населения и

недостаточным охватом тестами на лекарственную чувствительность. Высокий темп прироста множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных пациентов характерен для территорий с интенсивной миграцией и исходно высокими показателями заболеваемости. Отсутствие полноценной микробиологической диагностики на эпидемиологически неблагоприятных территориях значительно повышает риск дальнейшего распространения множественной лекарственной устойчивости.

4. Дискриминантная модель прогнозирования исходов туберкулеза позволяет с точностью 80,1 % прогнозировать хронизацию туберкулезного процесса и с вероятностью 83,9 % – клиническое излечение туберкулеза легких и обеспечить скрининг пациентов с туберкулезом органов дыхания (ТОД) для проведения мероприятий по повышению приверженности к лечению.

5. В Иркутской области у больных туберкулезом преобладающим генотипом микобактерий туберкулеза является «Пекин», при этом течение туберкулеза легких характеризуется более частым развитием инфильтративного туберкулеза легких, выраженными симптомами интоксикации, замедленным обратным развитием клинических проявлений и длительно сохраняющимся бактериовыделением на фоне лечения, по сравнению с «не пекинской» группой. В крупных городах Иркутской области чаще выявляется субтип «MIT 17» генотипа «Пекин», который вызывает туберкулез с манифестными клиническими проявлениями; лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, канамицину; множественной лекарственной устойчивостью; способствует отрицательной динамике и летальным исходам, несмотря на проводимую противотуберкулезную терапию, а у больных ВИЧ-инфекцией способствует развитию диссеминированных форм туберкулеза.

Степень достоверности. Достоверность результатов диссертации основывается на определении лекарственной устойчивости 10 263 культур МБТ, выделенных от больных туберкулезом, определении жизнеспособности 5 945 культур МБТ, на ретроспективно-когортном исследовании 370 пациентов с туберкулезом легких и их медицинской документации, на

проспективно-когортном исследовании 222 больных туберкулезом с определением генотипов и субтипов МБТ, о чем анкеты, база данных пациентов, результаты дополнительных исследований, представленные на проверку первичной документации. Достоверность различий сравниваемых групп проводили с помощью критериев Стьюдента (t), Фишера (F) и Пирсона (χ^2); ассоциация признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену (r). Изучение многолетней тенденции проводилось с использованием метода наименьших квадратов. Для построения прогностической модели использовали метод многомерного дискриминантного анализа. Расчеты проводились на персональном компьютере с помощью программы статистической обработки «BIOSTAT» и Statistica 6.

Апробация работы. Материалы исследования заслушаны и обсуждены на заседаниях Областного научного общества фтизиатров (Иркутск, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012), Национального конгресса ассоциации фтизиатров с международным участием (Санкт-Петербург, 2012), на конференции с Международным участием «Мониторинг туберкулеза и сопутствующие заболевания» (Иркутск, 2011), на Всероссийском совещании главных врачей и руководителей оргметодотделов противотуберкулезных учреждений Российской Федерации (Москва, 2010), на Всероссийской конференции «Образовательная школа фтизиатров» (Москва, 2009), на 5-й конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2008), на Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию Кяхтинского ПТД (Кяхта, Бурятия, 2008), на Всероссийской юбилейной конференции, посвященной 95-летию НИИ фтизиопульмонологии им. И. М. Сеченова и 85-летию М. И. Перельмана (Москва, 2008), на Всероссийском пульмонологическом конгрессе (Екатеринбург, 2008), на заседании Ученого совета Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» (Новосибирск, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании межкафедрального

совещания кафедры туберкулеза и клинической аллергологии и пульмонологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Иркутск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России «Клинико-эпидемиологические и молекулярно-биологические проявления социально значимых и инфекционных заболеваний в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки», номер государственной регистрации 012011354566.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются в преподавании на кафедрах Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования и Иркутского государственного медицинского университета. В работу Иркутской областной клинической туберкулезной больницы (ИОКТБ) были сделаны следующие внедрения: определение прогноза течения туберкулеза с помощью дискриминантной модели у впервые выявленных больных туберкулезом легких на этапе их первичного обследования и взятия на диспансерный учет (ДУ) в противотуберкулезный диспансер (ПТД); продолжение исследований ЛУ к изониазиду в концентрации 1 и 10 мкг/мл и последующее использование парентеральных путей его введения при устойчивости к низким концентрациям (1 мкг/мл) этого препарата в режимах лечения пациентов с полирезистентным и МЛУ-туберкулезом. На уровне Министерства здравоохранения Иркутской области принято участие в разработке приказа Министерства здравоохранения Иркутской области от 21.02.2014 г. № 22-мпр «Об организации централизованного контроля и диспансерного наблюдения за больными туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью, в Иркутской области». Опубликованы методические рекомендации: «Прогнозирование неблагоприятных исходов

туберкулеза», «Выявление туберкулеза у взрослого населения», «Школа для больных туберкулезом», «Группы диспансерного учета»; учебно-методические пособия: «Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза», «Работа в очагах туберкулезной инфекции», «Инфильтративный туберкулез легких».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 37 работ, в том числе 1 монография и 12 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 288 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 337 источниками, из которых 89 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 71 таблицы и 35 рисунков.

Личный вклад автора. Все этапы исследования – определение цели и задач, разработка дизайна, сбор, анализ и представление данных – выполнены лично автором. Молекулярно-генетические исследования у 300 больных туберкулезом были проведены доктором медицинских наук О. Б. Огарковым, заведующим лабораторией эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск). Дискриминантный анализ проводился на кафедре информатики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (заведующий кафедрой И. М. Михалевич).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Настоящее клинико-эпидемиологическое исследование проводилось на базе Иркутской областной клинической туберкулезной больницы (ИОКТБ),

отдела эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека в период 2008–2015 гг. (г. Иркутск).

Схема-дизайн поперечного ретроспективно-дескриптивного исследования показана на рисунке 1.



Рисунок 1 – Схема-дизайн поперечного ретроспективно-дескриптивного исследования

Настоящее клинико-эпидемиологическое исследование проводилось на базе Иркутской областной клинической туберкулезной больницы (ИОКТБ), отдела эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека в период 2008–2015 гг. (г. Иркутск).

Для решения первых трех из шести поставленных задач было проведено поперечное, ретроспективно-дескриптивное исследование, включающее изучение динамики основных эпидемиологических показателей по туберкулезу и биологические свойства МБТ (жизнеспособность, устойчивость к противотуберкулезным препаратам основного и резервного рядов и к их сочетанию, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость) на территории Иркутской области. Изучены удельный вес МЛУ и его динамика на территориях Иркутской области с разными географическими характеристиками и доступностью фтизиатрической медицинской помощи среди впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом, проведено картографирование «зон высокого риска» дальнейшего распространения МЛУ.

Объектом исследования явились данные конъюнктурных обзоров о «Состоянии противотуберкулезной помощи населению Иркутской области» и формы № 33 (с 2000 по 2014 год), сведения регистрационных журналов лабораторного отделения ИОКТБ (с 2004 по 2015 год) (см. рисунок 1).

Объектом для изучения жизнеспособности МБТ послужили данные, полученные из лаборатории ИОКТБ о 5945 культурах МБТ, выросших на плотных питательных средах, лекарственной устойчивости – сведения о 10263 культурах МБТ, в том числе 3299 культур от впервые выявленных и 6964 – от ранее леченных больных (с 2004 по 2015 год).

Иркутская область представляет собой территорию, состоящую из 42 муниципальных образований, общей площадью 767,9 тыс. км². Для удобства изучения лекарственной устойчивости и разработки организационных и практических мероприятий муниципальные образования Иркутской области были сгруппированы в 7 основных объединенных территорий по следующим

признакам: плотность населения, доступность медицинской помощи, интенсивность миграции, удаленность от районных центров и путей сообщения, возможностей противотуберкулезных учреждений и их лабораторной базы.

На каждой из семи объединенных территорий было изучено распространение МЛУ, что позволило выделить территории «низкого», «среднего» и «высокого» риска МЛУ.

Для решения четвертой задачи по разработке методики отбора больных с потенциально низкой приверженностью лечению среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания на ранних сроках лечения с целью предотвращения формирования у них неблагоприятных исходов и МЛУ было проведено ретроспективно-когортное исследование.

Объектом исследования послужили амбулаторные карты больных туберкулезом легких, которые состояли под наблюдением в противотуберкулезном диспансере (ПТД) г. Иркутска в 2014 г. во II и III группах диспансерного учета (рисунки 2 и 3).

При проведении данного исследования были оценены следующие параметры: социально-демографические характеристики пациентов, клинико-рентгенологические данные на момент взятия на диспансерный учет (ДУ) и после окончания курса химиотерапии (для больных из III группы диспансерного учета), микробиологические, организация курса лечения, эффективность лечения.

Ограничение резервуара туберкулезной инфекции путем снижения риска неблагоприятного исхода заболевания у впервые выявленных больных



Рисунок 2 – Объекты исследования и сбор данных при проведении ретроспективно-когортного исследования

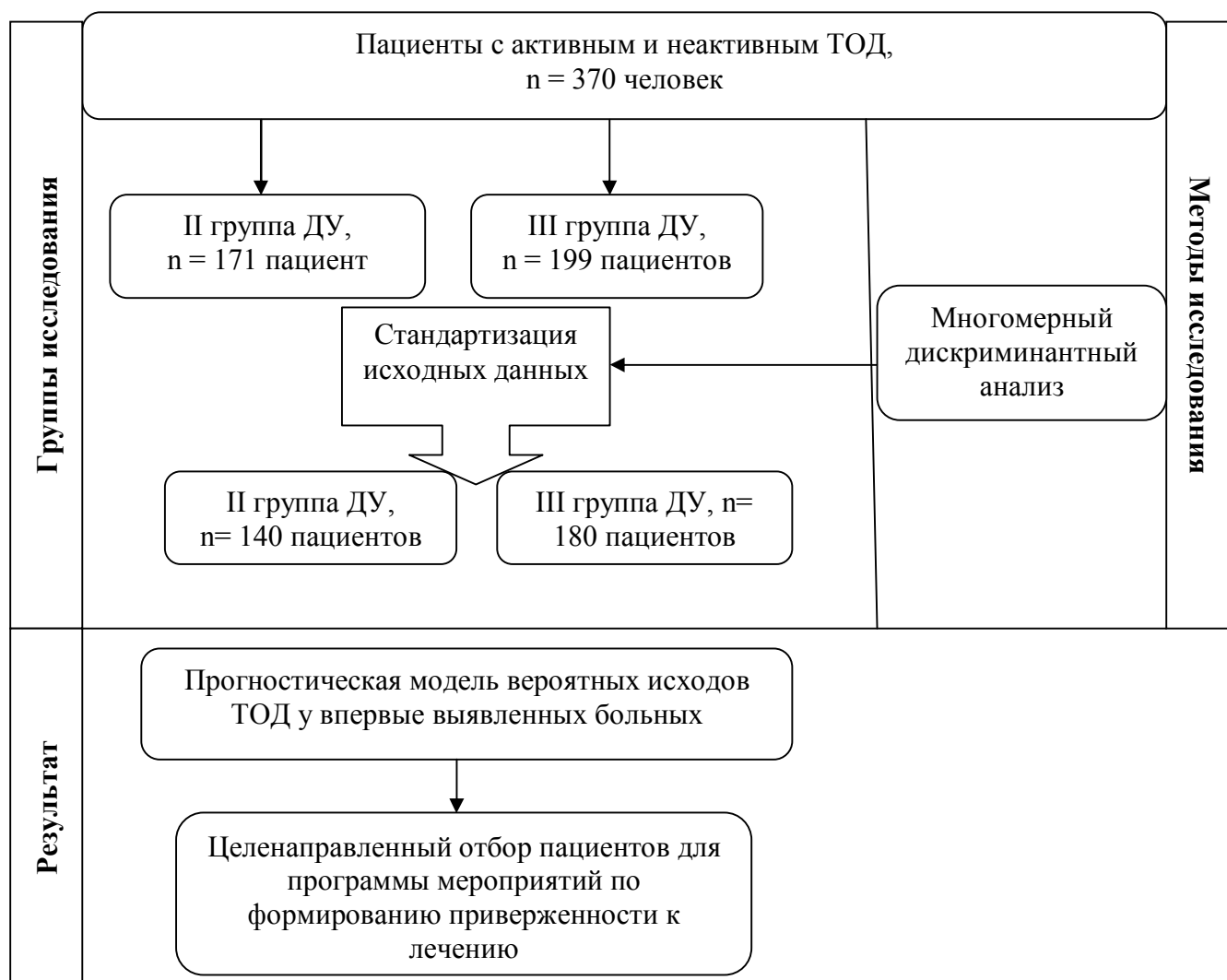


Рисунок 3 – Группы и методы исследования при проведении ретроспективно-когортного исследования

Для решения пятой и шестой задач были изучены клинические проявления заболевания, возбудителя, лекарственная устойчивость и эффективность лечения впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом органов дыхания, вызванным разными генотипами МБТ. Проведен сравнительный анализ клинической структуры, течения, лекарственной устойчивости, эффективности лечения и исходов туберкулеза органов дыхания у больных с разными субтипами МБТ генотипа «Пекин». Решение вышеописанных задач было получено в ходе проспективного когортного исследования, проведенного на базе ИОКТБ в 2012–2015 гг.

Объектом исследования явились впервые выявленные и ранее леченные больные туберкулезом, проходившие курс противотуберкулезной терапии в ИОКТБ в 2012–2015 гг. (рисунок 4).

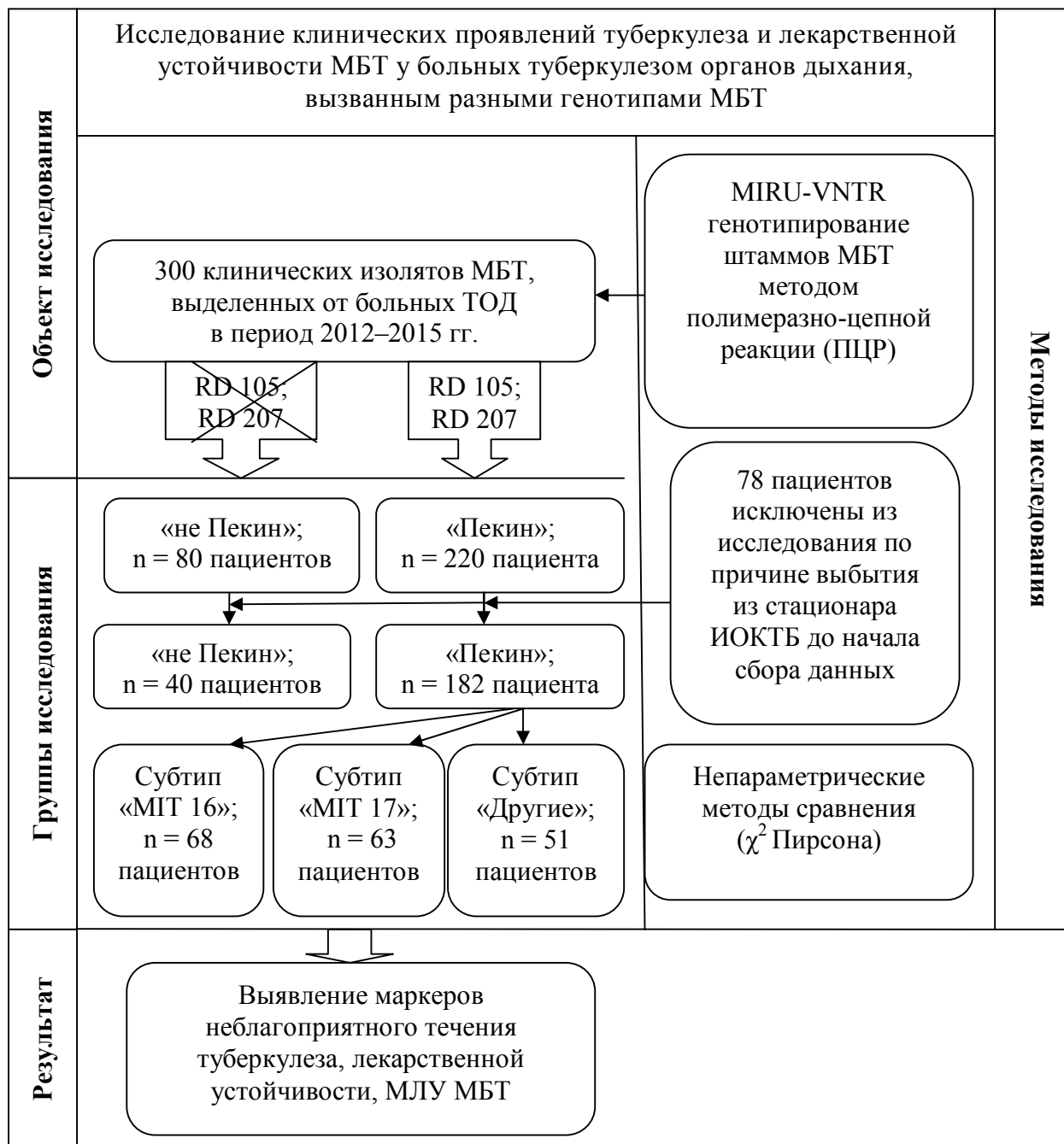


Рисунок 4 – Проспективное когортное исследование (схема)

В результате проведенного генотипирования 300 клинических изолятов культур МБТ, выделенных от впервые выявленных и ранее леченных больных

туберкулезом легких, был проведен отбор образцов, разделенных на 2 группы. Изоляты культур МБТ, содержащие аллели RD 105 и RD 207 (220 пациентов), были отнесены к группе «Пекин», не содержащие (80 пациентов) – составили группу «не Пекин».

Методы статистического анализа. Полученные данные проанализированы с помощью пакета программ (BIOSTAT) и Statistica 6.0. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Стьюдента (t) и Пирсона (χ^2) для нормально распределенных признаков. При наличии распределения, отличного от нормального, использовался тест Манна – Уитни (непараметрический метод) для двух независимых выборок. Оценка ассоциаций признаков оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену (r). Отбор информативных признаков и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций и канонических линейных дискриминантных функций для построения прогностической модели проводился с помощью многомерного дискриминантного анализа.

Для оценки многолетней тенденции динамические ряды выравнивались методом наименьших квадратов. Интенсивность изменений в динамике эпидемического процесса оценивалась с помощью темпов роста и прироста. Проверка правильности распределения рассматриваемых выборок проводилась с помощью распределения Гаусса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иркутская область является одной из наиболее неблагополучных территорий Сибирского федерального округа, где на протяжении длительного периода сложилась напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу.

В 2005 г. показатель заболеваемости постоянно проживающего населения Иркутской области превысил эпидемический порог. С этого периода и до настоящего времени показатель заболеваемости туберкулезом превышает среднероссийский ежегодно в 2 раза (рисунок 5).

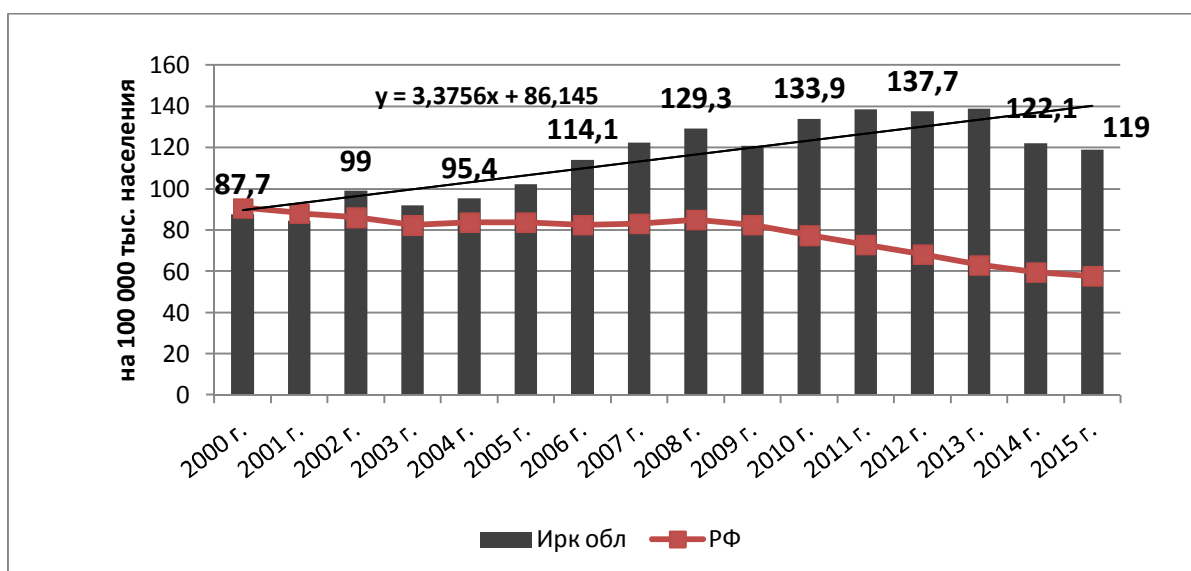


Рисунок 5 – Динамика заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации и Иркутской области (ф. 8)

В ряде муниципальных образований (Чунский, Зиминский районы и др.) на протяжении длительного периода этот показатель был значительно выше среднеобластного.

Среди впервые выявленных больных с 2000 по 2015 год на территории Иркутской области произошло статистически значимое снижение доли очаговых ($p < 0,01$; t -критерий = 3,1) и фиброзно-кавернозных форм туберкулеза ($p < 0,01$; t -критерий = 12,1). В области имеется значительное число проблемных территорий по числу впервые выявленных запущенных случаев (Балаганский, Заларинский, Тулунский районы). Демонстрируемый рост удельного веса диссеминированных ($p < 0,01$; t -критерий = 6,25) и милиарных ($p < 0,01$; t -критерий = 5,3) форм туберкулеза (в 1,6 и 4,2 раза соответственно) является отражением негативного влияния высокой распространенности ВИЧ-инфекции и дефектов в организации раннего выявления у этой категории больных.

Увеличение доли МЛУ на территории Иркутской области (2005–2015 гг.) среди впервые выявленных больных произошло в 4,5 раза, среди ранее получавших курсы противотуберкулезной терапии – в 4,7 раза. Отмечена корреляционная связь МЛУ с такими основными эпидемиологическими

показателями, как заболеваемость ($r = 0,73$; $p < 0,05$), бациллярная заболеваемость ($r = 0,55$; $p < 0,05$), распространенность ($r = 0,8$; $p < 0,05$) и смертность ($r = 0,8$; $p < 0,05$). Несмотря на отмеченную тенденцию роста, в целом на территории Иркутской области удельный вес МЛУ, его уровень в течение всего наблюдаемого периода оставались значительно ниже такового в Сибирском федеральном округе (СФО) и Российской Федерации (РФ).

С 2000 по 2014 год показатель смертности в Иркутской области значительно превышал уровень аналогичного индикатора по СФО и РФ. В 2015 г. смертность от туберкулеза на территории области составляла 23,6 на 100 000 населения, однако в ряде муниципальных образований ситуация складывалась еще более критично (г. Зима – 48,5 на 100 000 населения; Тулунский район – 60,9 на 100 000 населения; Нижне-Удинский район – 71,0 на 100 000 населения; Куйтунский район – 83,6 на 100 000 населения).

Иркутская область занимает одно из первых мест в России по числу лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, что создает предпосылку для развития туберкулеза у больных на фоне ВИЧ-инфекции. Установлена тесная корреляционная связь между показателями заболеваемости и смертности ($r = 0,84$), распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции ($r = 0,77$).

Эффективность лечения больных туберкулезом на территории Иркутской области остается недостаточной. С 2009 по 2015 год прирост показателей прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада был чуть выше, чем на территории СФО и РФ в целом. Однако в течение всего вышеуказанного периода показатели эффективности лечения в Иркутской области оставались ниже окружных и среднероссийских.

Жизнеспособность МБТ была определена у 5945 культур МБТ, выделенных в лабораторном отделении ИОКТБ в период с 2004 по 2015 год. На территории Иркутской области преобладающей является популяция МБТ с низкой степенью жизнеспособности (50,8 %). При анализе частоты высокой, средней и низкой жизнеспособности у лекарственно-устойчивых и чувствительных МБТ (таблица 1) оказалось, что лекарственно-устойчивые

штаммы возбудителя ($p < 0,05$; t -критерий = 2,1), в том числе с МЛУ ($p < 0,01$; t -критерий = 2,9), достоверно чаще ассоциируются с высокой степенью жизнеспособности, чем лекарственно-чувствительные культуры.

Все 5945 культур МБТ были разделены на штаммы, выделенные от впервые выявленных (2193) и ранее получавших курсы противотуберкулезной терапии (ПТТ) больных (3752).

Среди культур, выделенных от впервые выявленных больных, доля обладающих высокой степенью жизнеспособности оказалась несколько выше среди ЛУ, в том числе МЛУ культур МБТ, что, однако, не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$). Среди культур МБТ, выделенных от ранее леченных больных, лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя ($p < 0,05$; t -критерий = 2,3), в том числе МЛУ ($p < 0,05$; t -критерий = 2,3), достоверно чаще имели высокую степень жизнеспособности, чем лекарственно-чувствительные культуры.

Рассмотрено возможное влияние жизнеспособности возбудителя на возникновение различных клинических форм туберкулеза в организме впервые выявленных и ранее леченных больных (таблица 1).

Таблица 1 – Жизнеспособность МБТ, выделенных от впервые выявленных больных при разных клинических формах туберкулеза

Клиническая форма	Жизнеспособность МБТ					
	высокая		средняя		низкая	
	n	%	n	%	n	%
Очаговая, n = 81	19	22,2*	12	14,8	50	63,0
Инфильтративная, n = 1446	530	36,6*	172	11,9	744	51,5
Фиброзно-кавернозная, n = 253	116	45,8*	28	11,1	109	43,1
Казеозная пневмония, n = 15	5	33,3	2	13,3	8	53,4
Диссеминированная, n = 381	136	35,7**	38	10,0	207	54,3
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, n = 17	9	53,0**	4	23,5	4	23,5
Примечания: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; t – критерий Стьюдента						

Как представлено в таблице 1, достоверно чаще МБТ с высокой жизнеспособностью высевались у пациентов с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ). Все пациенты этой группы имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию (4Б и 4В стадии), но при этом не получали антиретровирусную терапию. Высокая степень жизнеспособности возбудителя достоверно чаще встречается при инфильтративном ($p < 0,01$; t -критерий = 3,0), фиброзно-кавернозном ($p < 0,01$; t -критерий = 4,2), диссеминированном ($p < 0,05$; t -критерий = 2,6) и туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов ($p < 0,05$; t -критерий = 2,4), чем при очаговом туберкулезе легких.

В отличие от впервые выявленных больных при ТВГЛУ доля высоко-жизнеспособных МБТ оказалась самой низкой (9,5 %). Достоверно чаще высокая жизнеспособность возбудителя встречалась при фиброзно-кавернозном ($p < 0,01$; t -критерий = 4,4), инфильтративном ($p < 0,01$; t -критерий = 3,0), диссеминированном туберкулезе легких ($p < 0,01$; t -критерий = 2,9) по сравнению с очаговой формой.

Изучена лекарственная устойчивость МБТ в период с 2004 по 2015 год. Среди впервые выявленных больных был выявлен умеренный рост на территории Иркутской области доли штаммов МБТ, устойчивых к стрептомицину ($T_{пр.} = 2,2$) ($r = 0,81$; $p = 0,0001$) и рифампицину ($T_{пр.} = 5,9$) ($r = 0,88$; $p = 0,0001$). Высокий темп роста ЛУ был отмечен к изониазиду ($T_{пр.} = 22,4$) ($r = 0,97$; $p = 0,0001$). В структуре ЛУ значимо выросла ($r = 0,92$; $p = 0,000028$) доля полирезистентных форм МБТ ($T_{пр.} = 2,72$). Качественные изменения связаны с выраженным ростом ($T_{пр.} = 24,3$) доли МЛУ ($r = 0,98$; $p = 0,0001$) и ее вариаций ($r = 0,87$; $p = 0,0002$). В 2013 и 2014 гг. выявлена широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ), доля которой составила 6,7 и 6,2 % соответственно.

За четыре года наблюдения (с 2012 по 2015 год) отмечен рост резистентности к противотуберкулезным препаратам резервного ряда: циклосерину ($r = 0,95$; $p = 0,0001$) и капреомицину ($r = 0,82$; $p = 0,0001$).

Аналогичные тенденции были выявлены и у ранее леченных больных, среди которых в течение двенадцатилетнего периода (с 2004 по 2014 год) отмечен рост ЛУ к стрептомицину ($T_{пр.} = 3,2$) ($r = 0,74$; $p = 0,006$), рифампицину ($T_{пр.} = 5,1$) ($r = 0,89$; $p = 0,00008$) и изониазиду ($T_{пр.} = 20,3$) ($r = 0,98$; $p = 0,0001$). Значимо выросла за вышеуказанный период доля полирезистентных форм возбудителя ($r = 0,92$; $p = 0,000028$), МЛУ ($T_{пр.} = 21,6$) ($r = 0,98$; $p = 0,0001$) и ее вариаций ($T_{пр.} = 15,1$) ($r = 0,87$; $p = 0,0002$). В 2014 и 2015 гг. зарегистрированы случаи ШЛУ, их доля составила 6,8 и 8,8 % соответственно.

С 2012 по 2015 гг. у ранее леченных больных также отмечен рост резистентности к противотуберкулезным препаратам резервного ряда – циклосерину ($r = 0,98$; $p = 0,00001$) и капреомицину ($r = 0,68$; $p = 0,005$).

Изучена динамика ЛУ к изониазиду среди впервые выявленных и ранее леченных больных, в двух критических концентрациях (низкой – 1 мкг/мл и средней – 10 мкг/мл). Выраженный общий рост резистентности к этому противотуберкулезному препарату не сопровождался увеличением доли МБТ, устойчивых к средним концентрациям (10 мкг/мл) изониазида ($r = 0,2$; $p = 0,6$). Средняя доля штаммов МБТ, устойчивых к критическим концентрациям изониазида 10 мкг/мл и выделенных за весь период наблюдения у впервые выявленных больных, составила 10,9 %, у ранее получавших курсы противотуберкулезной терапии пациентов – 19,2 %.

Проблема распространения туберкулеза с МЛУ возбудителя приобрела глобальное значение и является ведущим фактором, определяющим неэффективность проводимых противотуберкулезных мероприятий.

Изученные тенденции выраженного роста МЛУ на территории Иркутской области в целом послужили основанием для продолжения нашего исследования и легли в основу изучения этого феномена в 7 объединенных муниципальных образованиях области. Объединение районов осуществлялось по следующим признакам: плотность населения, доступность медицинской помощи, интенсивность миграции, удаленность от районных центров и путей сообщения, возможностей противотуберкулезных учреждений и их

лабораторной базы. На сгруппированных семи объединенных территориях области была изучена динамика МЛУ, проведен анализ ее вероятных причин и выделены «зоны высокого риска» дальнейшего распространения МЛУ.

Выделены четыре неблагополучные территории, требующие более пристального внимания со стороны фтизиатров: «Район с высокой заболеваемостью по железной дороге», «Сельский», «Северный» и «Иркутский» районы.

«Район с высокой заболеваемостью по железной дороге». На территории района за двенадцатилетний период был отмечен самый высокий среднегодовой темп прироста МЛУ среди впервые выявленных больных. Сложившаяся ситуация свидетельствует о значительном влиянии уже сформированного за годы наблюдения на данной территории резервуар туберкулезной инфекции МЛУ туберкулеза, что дополнительно также подтверждается высоким уровнем положительных корреляционных связей между показателями МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных ($r = 0,91$; $p = 0,00001$). Огромной проблемой для объединенной территории является отсутствие во всех районах полноценной микробиологической диагностики, что, вероятно, с одной стороны, приводит к недовыявлению МЛУ среди контингентов, с другой, к накоплению неэффективно леченных больных на данной территории.

«Сельский район». Низкая плотность населения и значительная удаленность территории от районного центра, отсутствие возможности проведения бактериологических исследований, а также самые низкие показатели МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных, скорее всего, являются результатом недовыявления МЛУ. На территории имеются только туберкулезные кабинеты, следовательно, назначение адекватной химиотерапии возможно только при госпитализации в ИОКТБ или Усть-Ордынский областной противотуберкулезный диспансер.

Сложившаяся на территории ситуация потребовала мер по совершенствованию микробиологической диагностики, в том числе по

организации систематической доставки патологического материала в референс-лабораторию г. Иркутска.

«Северный район». На территории района за двенадцатилетний период отмечены самые высокие показатели МЛУ среди контингентов. Накопление в контингентах больных с МЛУ может быть связано, с одной стороны, с недостатками первичной микробиологической диагностики МЛУ и назначением лечения без учета чувствительности возбудителя, что объяснимо с позиции отсутствия на территории противотуберкулезных учреждений, имеющих возможность проводить микробиологические исследования. С другой стороны, сочетание высокого уровня МЛУ на территории при его низком среднегодовом приросте в течение 12 лет могло быть связано с отрывами в лечении больных, получавших курсы противотуберкулезной терапии, и, как следствие, длительной задержкой контингентов в активных группах. Необходимо принять меры по совершенствованию микробиологической диагностики, организовать лечение впервые выявленных больных с учетом чувствительности МБТ, а также усилить контроль на всех этапах основного курса химиотерапии.

«Иркутский район». За двенадцатилетний период на территории района были зафиксированы самые высокие темпы прироста МЛУ среди контингентов, а выявление положительных корреляционных связей между уровнем МЛУ у впервые выявленных ранее леченных больных являлось свидетельством влияния сформированного резервуара на возникновение новых случаев заболевания МЛУ туберкулезом в популяции ($r = 0,89$; $p = 0,00008$). Поскольку на территории района имеется хорошо организованная противотуберкулезная служба, одной из наиболее вероятных причин сложившейся ситуации является внутренний миграционный приток преимущественно «асоциальных групп» из города Иркутска на территорию «Иркутского района». Другой вероятной причиной интенсивного прироста МЛУ на территории «Иркутского района» является отсутствие приверженности к лечению таких больных. Соответственно, для предотвращения дальнейшего прироста МЛУ на

территории района необходимо разрабатывать мероприятия, повышающие приверженность пациентов к лечению и организовывать наблюдаемое лечение таких больных на фельдшерско-акушерских пунктах.

В качестве мер по совершенствованию микробиологической диагностики на проблемных территориях в 2014 г. нами был предложен метод «кольцевого» завоза, что позволило территориям «высокого риска» дальнейшего распространения МЛУ осуществлять регулярную доставку патологического материала от больных туберкулезом в референс-лабораторию ИОПТД. В результате реализации данной программы уже по итогам 2014 г. доля МЛУ среди впервые выявленных больных увеличилась в 1,9 раза по сравнению с предыдущим годом, среди контингентов – в 1,3 раза.

Для разработки мероприятий, повышающих эффективность терапии больных с низким уровнем приверженности к лечению, построена прогностическая модель. Анализ групп пациентов с излеченным (III группа ДУ) и хроническим или прогрессирующим туберкулезом легких (II группа ДУ) показал, что при прочих равных условиях неблагоприятный результат лечения и переход ТОД в хроническую форму чаще был ассоциирован с группой таких факторов, как: распространенность туберкулеза более двух сегментов ($T = 8,8$; $p < 0,01$); деструкция легочной ткани ($T = 3,9$; $p < 0,01$) с развернутой клинической картиной заболевания в виде синдрома интоксикации ($T = 3,9$; $p < 0,01$) и локальных симптомов ($T = 6,9$; $p < 0,01$); ФКТ как первичная форма заболевания ($T = 8,4$; $p < 0,01$); табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость ($T = 9,3$; $p < 0,01$); сопутствующие заболевания ($T = 3,0$; $p < 0,01$), в том числе сочетание ВИЧ-инфекции и гепатита ($T = 2,9$; $p < 0,01$); лекарственная устойчивость ($T = 3,8$; $p < 0,01$) к отдельным противотуберкулезным препаратам – стрептомицину ($T = 4,6$; $p < 0,01$), изониазиду ($T = 4,7$; $p < 0,01$), рифампицину ($T = 4,6$; $p < 0,01$), этамбутолу ($T = 2,5$; $p < 0,05$) и МЛУ ($T = 4,6$; $p < 0,01$); прерванный курс химиотерапии ($T = 5,1$; $p < 0,01$).

Одновременно снижению риска неблагоприятного течения туберкулеза способствовал фактор оперативного лечения пациентов ($T = 3,6$; $p < 0,01$).

Для достижения планируемого результата выделенные нами гипотетические факторы риска неблагоприятного исхода заболевания были ранжированы.

Наиболее информативным признаком, определяющим неблагоприятный прогноз ТОД, явился фактор зависимости больного от вредных привычек, таких как табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость. Вклад этого фактора оказался самым весомым и составил 25 %. Второе место по значимости занимал фактор деструкции легочной ткани (12 %), третье – наличие ЛУ к рифампицину (11,5 %) как маркеру МЛУ. Значимыми предикторами прогностически неблагоприятного исхода заболевания также были распространенность процесса в легочной ткани более двух сегментов и клинический диагноз на момент взятия пациента на учет, сопутствующие хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ). Точность диагностики данной модели по решающим правилам в среднем оказалась достаточно высока и составила 82,2 %, в том числе для больных из II группы ДУ – 80,1 %, из III группы ДУ – 83,9 %.

Произведя необходимый расчет по указанным формулам, мы разработали удобный для практического применения и достаточно точный «калькулятор» прогнозирования исхода заболевания, главными критериями которого явились простота применения и экономия рабочего времени доктора. Разработанная программа не требует математического расчета, она сводит затраты рабочего времени на принятие решения к минимуму, при этом расчет вероятности события происходит автоматически.

Поскольку в создании модели «калькулятора» значительный удельный вес занимали факторы, оказывающие выраженное влияние на приверженность пациентов к лечению, данную модель можно считать экспресс-методикой для группы пациентов с впервые выявленным ТОД, которая позволяет проводить отбор больных для программы мероприятий по повышению приверженности

лечению как группы «риска» неблагоприятного исхода и формирования МЛУ.

Изучение генетических особенностей МБТ у 222 впервые выявленных и ранее леченных больных ТОД, жителей Иркутской области, показало, что доминирующим генотипом МБТ, циркулирующим на территории Иркутской области, является «пекинский», доля которого в изучаемой нами выборке пациентов составила 82,0 %. Лишь у незначительной доли больных были выявлены другие генотипы, в том числе URAL (5,8 %), LAM (5,0 %), X и T (7,2 %), которые были объединены в группу «не Пекин».

Сравниваемые группы больных туберкулезом, вызванным МБТ «пекинского» и «не пекинского» генотипов, не различались по возрастной и социальной характеристике. Не было различий и по распространенности процесса в легочной ткани, а также структуре сопутствующих заболеваний. Однако в группе больных с «пекинским» генотипом в 1,8 раза чаще встречалась инфильтративная форма ($p = 0,036$; χ^2), в то время как в «не пекинской» – было больше фиброзно-кавернозных форм туберкулеза ($p = 0,046$; χ^2). Подобная ситуация была характерна и для группы впервые выявленных больных, среди которых у пациентов с генотипом «Пекин» частота встречаемости инфильтративных форм была в 2,4 раза выше ($p = 0,016$; χ^2), чем у лиц с «не пекинским» генотипом, среди которых чаще встречался фиброзно-кавернозный туберкулез легких ($p = 0,054$; χ^2).

Диссеминированный и милиарный туберкулез среди впервые выявленных больных в группе «Пекин» в подавляющем большинстве случаев был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией (93,6 %). В «не пекинской» группе доля таких больных оказалась значительно ниже (55,5 %) ($p = 0,022$; χ^2).

Не выявлено различий по частоте ЛУ и МЛУ среди впервые выявленных больных, заболевание которых было вызвано МБТ «пекинского» генотипа и «не пекинского».

Среди больных «пекинской» группы достоверно чаще к концу второго месяца проводимой химиотерапии сохранялись явления интоксикации в виде

общей слабости ($p = 0,024$; χ^2), к концу третьего месяца проводимого лечения сохранялись кашель ($p = 0,019$; χ^2) и одышка ($p = 0,027$; χ^2). Отсутствие жалоб через три месяца стационарного лечения были более характерны для пациентов «не пекинской» группы ($p = 0,0066$; χ^2).

Через три месяца от начала проводимого курса химиотерапии среди пациентов «не пекинской» группы в 1,3 раза чаще наблюдалось прекращение бактериовыделения, чем среди больных, заболевание которых вызвано МБТ генотипа «Пекин» ($p = 0,046$; χ^2).

В группе пациентов с генотипом «Пекин» было типировано два основных субтипа: «MIT 16» (37,4 %) и «MIT 17» (34,6 %). Третью подгруппу составили единичные представители других субтипов «Пекин» – «Другие» субтипы (28,0 %).

Установлено, что достоверно чаще на «Северных территориях» Иркутской области по сравнению с территориями «Крупных городов» Иркутской области ($p = 0,032$; χ^2) и «Сельским районом» ($p = 0,0018$; χ^2) встречался субтип «MIT 16» генотипа «Пекин». Следует отметить, что на территории г. Иркутска в 100 % случаев был представлен субтип «MIT 17». По сравнению с «Северными территориями» «Другие» субтипы достоверно чаще регистрировались в Эхирит-Булагатском округе ($p = 0,039$; χ^2).

Наиболее часто туберкулез легких выявлялся по обращаемости за медицинской помощью у лиц, заболевание которых вызвано микобактериями штамма «Пекин» «MIT 16» ($p = 0,054$; χ^2) и «MIT 17» ($p = 0,044$; χ^2) при сравнении с группой «других» субтипов.

Туберкулезному процессу у пациентов из группы «MIT 17» чаще сопутствовала или предшествовала ВИЧ-инфекция ($p = 0,04$; χ^2).

В таблице 2 представлен спектр лекарственной устойчивости среди разных субтипов МБТ генотипа «Пекин».

Таблица 2 – Спектр лекарственной устойчивости среди разных субтипов МБТ генотипа «Пекин»

Спектр противотуберкулезных препаратов	Субтипы МБТ генотипа «Пекин»					
	«МІТ 16», n = 68		«МІТ 17», n = 63		«Другие», n = 51	
	n	%	n	%	n	%
S (стрептомицин)	27	39,7	35	55,6	24	47,1
H* (изониазид)	20	29,4*	35	55,6*	24	47,1
R** (рифампицин)	17	25,0*	35	55,6*	20	39,2
E (этамбутол)	15	22,1	20	31,7	17	33,3
K*** (канамицин)	4	5,9*	14	22,2*	4	7,8
Ea (этионамид)	5	7,4	9	14,3	3	5,9
МЛУ**** (множественная лекарственная устойчивость)	13	19,1*	28	44,4*	18	35,3
Чувствительность сохранена	18	26,5	11	17,4	12	23,5
Примечания: * – $\chi^2 = 8,1$; p = 0,0043; ** – $\chi^2 = 11,5$; p = 0,0007; *** – $\chi^2 = 6,5$; P = 0,013; **** МЛУ – $\chi^2 = 8,6$; p = 0,0033.						

Как показано в таблице 2, среди группы пациентов, заболевание которых было вызвано МБТ генотипа «Пекин» субтипа «МІТ 17», достоверно чаще встречалась ЛУ к изониазиду (p = 0,0043; χ^2), рифампицину (p = 0,0007; χ^2) и канамицину (p = 0,013; χ^2), в том числе и МЛУ (p = 0,0033; χ^2).

Несмотря на проводимое лечение, у больных туберкулезом, вызванным субтипом «МІТ 17» генотипа «Пекин», чаще приходилось наблюдать отрицательную динамику туберкулезного процесса (p = 0,013; χ^2) и летальные исходы по сравнению с группой «МІТ 17» (p = 0,025; χ^2) и «другими» субтипами (p = 0,038; χ^2).

ВЫВОДЫ

1. Эпидемическая ситуация на территории Иркутской области характеризуется высокими показателями заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза, в два раза превышающими среднероссийские, высоким удельным весом диссеминированных (14,9 %) и фиброзно-

кавернозных (1,1 %) и низким – очаговых (7,8 %) форм туберкулеза в клинической структуре впервые выявленных больных. Динамика множественной лекарственной устойчивости находится в тесной прямой корреляционной связи с заболеваемостью ($r = 0,73$), бациллярной заболеваемостью ($r = 0,55$), болезненностью ($r = 0,8$) и смертностью ($r = 0,8$) от туберкулеза. Эффективность лечения по показателям прекращения бактериовыделения (70,8 %) и закрытия полостей распада (58,7 %) недостаточная.

2. Среди микобактерий туберкулеза с лекарственной устойчивостью и множественной лекарственной устойчивостью чаще встречаются штаммы с высокой скоростью роста на плотных питательных средах (37,5 % и 38,5 % соответственно) по сравнению с лекарственно-чувствительными (34,5 %) штаммами. Высокая скорость роста микобактерий туберкулеза характерна для впервые выявленных больных с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (53,0 %), а также впервые выявленных (45,8 %) и ранее леченных пациентов (42,2 %) с фиброзно-кавернозным туберкулезом.

3. С 2004 по 2015 гг. в Иркутской области наблюдался наиболее интенсивный прирост лекарственной устойчивости к изониазиду (темпы прироста у впервые выявленных больных составил 22,4 %, у ранее леченных – 20,3 %), умеренный – к рифампицину (5,9 % и 5,1 % соответственно) и к стрептомицину (2,2 % и 3,2 % соответственно). Доля множественной лекарственной устойчивости увеличилась с 5,6 % до 46,6 % у впервые выявленных и с 9,2 % до 54,2 % у ранее леченных больных. У впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом в 90,8 % и 82,8 % соответственно наблюдалась устойчивость к малым концентрациям изониазида (1 мкг/мл).

4. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам резервного ряда характеризуется высоким уровнем резистентности к этионамиду у впервые выявленных (53,2 %) и ранее леченных больных (55,1 %). За период 2012–2015 гг. доля устойчивых к циклосерину форм

микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных увеличилась в 6,5 раза, к капреомицину – в 3,2 раза, у ранее леченных больных – в 2,7 и 1,7 раза соответственно. В 2015 г. удельный вес широкой лекарственной устойчивости среди впервые выявленных пациентов составил 6,2 %, среди ранее леченных – 8,8 %.

5. Высокий уровень множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных туберкулезом регистрируется в крупных городах (27,7 %), среди контингентов – в северных районах с низкой плотностью населения (43,1 %). Высокий темп прироста множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных пациентов зафиксирован в районах с интенсивной миграцией и исходно высокими показателями заболеваемости. На территории сельских районов имеет место существенное недо выявления множественной лекарственной устойчивости. Высокий риск дальнейшего распространения множественной лекарственной устойчивости в эпидемически неблагоприятных территориях преимущественно связан с отсутствием полноценной микробиологической диагностики.

6. Дискриминантная модель, базирующаяся на выявлении факторов риска неблагоприятных исходов туберкулеза, служит скринингом выявления больных туберкулезом органов дыхания, нуждающихся в профилактических мероприятиях. Точность прогноза неблагоприятного исхода туберкулезного процесса по данной модели составляет 80,1 %, клинического излечения туберкулеза легких – 83,9 %.

7. У больных туберкулезом преобладающим генотипом микобактерий туберкулеза в Иркутской области является «пекинский». 93,6 % впервые выявленных пациентов с диссеминированным и милиарным туберкулезом «пекинского» генотипа имеют сопутствующую ВИЧ-инфекцию, тогда как среди «не пекинского» – только 55,5 %. Течение специфического процесса, вызванного «пекинским» генотипом, характеризуется более частым развитием инфильтративного туберкулеза легких, выраженными симптомами интоксикации, замедленной динамикой на фоне лечения.

8. Субтип «MIT 17» генотипа «Пекин» преобладает в крупных городах Иркутской области, чаще встречается у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциируется с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, канамицину, множественной лекарственной устойчивостью. Течение туберкулеза, вызванного субтипом «MIT 17», характеризуется выраженной клинической симптоматикой, более частыми отрицательной динамикой и летальными исходами по сравнению с другими субтипами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для предотвращения амплификации лекарственной устойчивости на территории Иркутской области всем больным туберкулезом определять лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза из патологического материала культуральными и молекулярно-генетическими методами. Осуществлять доставку патологического материала из территорий, не имеющих возможности проводить тесты на лекарственную чувствительность, в лаборатории 1-го уровня.

2. В лабораториях 1-го уровня противотуберкулезных учреждений проводить исследование лекарственной устойчивости к изониазиду в концентрации 1 и 10 мкг/мл. При устойчивости к концентрации 1 мкг/мл в режимах лечения пациентов с множественной лекарственной устойчивостью использовать парентеральные пути введения изониазида.

3. На территории Иркутской области организовать и осуществлять следующие мероприятия.

3.1 «Район с высокой заболеваемостью по железной дороге». Исключение эмпирических режимов лечения и проведение мероприятий по повышению приверженности пациентов к лечению.

3.2 «Сельский район». Организация 100-процентного обследования впервые выявленных и неэффективно леченных пациентов с помощью микробиологических и молекулярно-генетических методов путем систематической доставки патологического материала в лаборатории 1-го уровня противотуберкулезных учреждений.

3.3 «Северный район». Исключение эмпирических режимов лечения, проведение мероприятий по повышению приверженности пациентов к лечению, обеспечение наблюдаемого лечения больных на всех этапах основного курса химиотерапии, обязательный 100-процентный охват пациентов тестами на лекарственную чувствительность.

3.4 «Иркутский район». Обеспечение наблюдаемого лечения больных на всех этапах основного курса химиотерапии и проведение мероприятий по повышению приверженности больных лечению.

4. У больных туберкулезом определять генотипы и субтипы генотипа «Пекин МБТ». В первоочередном порядке определять генотипы и субтипы у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. При обнаружении у впервые выявленных больных микобактерий туберкулеза субтипа «MIT 17» генотипа «Пекин» проводить терапию по 4-му режиму до получения результатов культурального исследования.

5. Определять прогноз течения туберкулеза с помощью дискриминантной модели у впервые выявленных больных туберкулезом легких на этапе их первичного обследования и взятия на диспансерный учет в противотуберкулезном учреждении для оптимизации дальнейшей тактики наблюдения и организации лечения таких больных. Интенсивная фаза лечения впервые выявленных больных туберкулезом, имеющих сочетание факторов риска «неэффективной терапии», должна проходить в условиях стационара и быть комплексной, с применением адекватной комбинации противотуберкулезных препаратов и патогенетических методов лечения, при отсутствии эффекта должна дополняться хирургическими методами лечения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Биологические свойства возбудителя туберкулеза на территории Иркутской области: **монография** / Е. Ю. Зоркальцева [и др.; в том числе **О. А. Воробьева**]. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2014. – 140 с.

2. Маслаускене, Т. П. Пути уменьшения резервуара туберкулезной инфекции в Иркутской области / Т. П. Маслаускене, **О. А. Воробьева** //

Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 3. – С. 59–60.

3. **Воробьева, О. А.** Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современные взгляды на проблему / **О. А. Воробьева** // **Сибирский медицинский журнал. Иркутск. – 2008. – № 2. – С. 5–10.**

4. Полиморфизм генов DC-SIGN-336A/G, MCP1-2518A/G и INFY+874A/T у больных легочным туберкулезом Иркутской области / В. В. Синьков [и др.; в том числе **О. А. Воробьева**] // **Сибирский медицинский журнал. Иркутск. – 2009. – Т. 90, № 7. – С. 30–33.**

5. Маслаускене, Т. П. Экология и туберкулез в Байкальском регионе / Т. П. Маслаускене, **О. А. Воробьева**, Е. В. Ленский // **Известия ЮФУ. Технические науки. – 2009. – №7 (96). – С. 34–40.**

6. Характеристика лекарственно устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с помощью молекулярно-генетических методов / С. Н. Жданова [и др.; в том числе **О. А. Воробьева**] // **Сибирский медицинский журнал. Иркутск. – 2011. – Том 105, № 6. – С. 228–230.**

7. **Воробьева, О. А.** Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза на территории г. Иркутска и Иркутской области / **О. А. Воробьева**, В. С. Семечкина, Б. Ц. Чимитдоржиев // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра. – 2011. – № 2. – С. 26–29.**

8. **Воробьева, О. А.** ИЗОПАСК – новые возможности в лечении туберкулеза / **О. А. Воробьева**, В. С. Семечкина // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра. – 2011 – № 2. – С. 30–34.**

9. Семечкина, В. С. Процессы липопероксидации у больных туберкулезом на территориях экологического риска / В. С. Семечкина, **О. А. Воробьева**, А. В. Кочкин // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра. – 2011. – № 2. – С. 215–219.**

10. **Воробьева, О. А.** Проблема лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / **О. А. Воробьева** // **Туберкулез и болезни легких. 2011. – Т. 88, № 12. – С. 055–059.**

11. **Воробьева, О. А.** Особенности биологических свойств МБТ,

распространенных на территории Иркутской области / **О. А. Воробьева**, О. С. Семечкина // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра.** – 2012. – № 5 (87). – С. 32–34.

12. **Семечкина, В. С.** Экологический прессинг как фактор формирования неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу / В. С. Семечкина, Е. Ю. Зоркальцева, **О. А. Воробьева** // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра.** – 2012. – № 5 (87). – С. 119–121.

13. **Воробьева О.А.** Особенности биологических свойств МБТ, распространенных на территории Иркутской области/ О.А. Воробьева, Е.Ю.Зоркальцева // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра** – 2016. – №6. – С. 157–160.

14. **Воробьева, О. А.** Особенности эпидемиологической ситуации на территории Иркутской области / **О. А. Воробьева**, Т. П. Маслаускене, Е. Ю. Зоркальцева // **Здоровье человека : сборник научных трудов, посвященный 60-летию юбилею д-ра мед. наук, проф. Е. С. Филиппова / МЗ и СР РФ ГОУ ВПО «ИГМУ» под ред. И. В. Малова.** – Иркутск : Оттиск, 2008. – 453 с.

15. Зоркальцева, Е. Ю. Имитационная модель эпидемиологического туберкулезного процесса среди населения / Е. Ю. Зоркальцева [и др.; в том числе **О. А. Воробьева**] // **Научные труды к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М. М. Авербаха; ред. В. И. Литвинов.** – Москва : МНПЦ борьбы с туберкулезом, 2010. – 390 с.

16. Семечкина, В. С. Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции на урбанизированных территориях / В. С. Семечкина, **О. А. Воробьева** // **Проблемы туберкулеза в Якутии: эпидемиология, организация и лечение : сборник научных трудов, выпуск УП (XXX).** – Якутск, 2010. – С. 48–51

17. **Воробьева, О. А.** Анализ летального исхода у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / **О. А. Воробьева**, Т. Н. Чалова,

Т. М. Разинькова // Проблемы туберкулеза в Якутии: эпидемиология, организация и лечение :сборник научных трудов, выпуск УП (XXX). – Якутск, 2010. – С. 62–64.

18. Семечкина, В. С. Показатели перекисного окисления липидов у больных туберкулезом легких / В. С. Семечкина, **О. А. Воробьева** // Актуальные вопросы фтизиатрии в Иркутской области : сб. статей, посвященный 20-летию кафедры туберкулеза Иркутского государственного института усовершенствования врачей. – Иркутск : РИО ИГИУВа, 2010. – С. 41–44.

19. **Воробьева, О. А.** Множественная лекарственная устойчивость у больных туберкулезом на отдельных территориях Иркутской области / **О. А. Воробьева**, Е. Ю. Зоркальцева // Современные проблемы фтизиатрии : сборник научных трудов. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2016. – С. 36–41.

20. **Vorobjeva, O. A.** Prospects for searching peculiarities in medical pathology for tuberculosis patients depending on environment factors / **O. A. Vorobjeva**, T. P. Maslauskene // VII Russian-Chinese workshop on space weather (program abstracts). – Irkutsk, 2006. – С. 33–34.

21. **Воробьева, О. А.** Взаимосвязь клинических проявлений и уровня эндогенной интоксикации больных туберкулезом легких / **О. А. Воробьева** // Туберкулез легких в России. Год 2007 : материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 170.

22. **Зоркальцева, Е. Ю.** Эпидемиологический мониторинг туберкулезной инфекции в Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева, Е. Д. Савилов, **О. А. Воробьева** // Проблемы социально-значимых заболеваний в туристическо-рекреационной зоне озера Байкал : сб. материалов Российской конференции с международным участием. – Улан-Удэ, 2008. – С. 81–86.

23. **Зоркальцева, Е. Ю.** Особенности эпидемиологической ситуации на территории Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева, **О. А. Воробьева** // Материалы науч.-практ. конференции с международным, участием посвященной 50-летию Кяхтинского ПТД. – Улан-Удэ, 2008. – С. 64–68.

24. **Воробьева, О. А.** Проблемы ЛУ МБТ у больных туберкулезом в промышленных городах и в сельской местности / **О. А. Воробьева** // Материалы науч.-практ. конференции с международным, участием посвященной 50-летию Кяхтинского ПТД. – Улан-Уде, 2008. – С. 31–33.
25. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу на территории Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева [и др.; в том числе **О. А. Воробьева**] // Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций : материалы Всероссийской научной конференции. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 177–178.
26. Genetic association points to the role of Beijing family of mycobacterium in the study of polymorphism of the human gene DC-SIGN-336A/G in patients with pulmonary tuberculosis, but not genes MCP-2518A/G and INFY+874A/T / O. B. Ogarcov [et al.; **О. А. Vorobjeva**] // Well-known infections – the hottest features of diagnostics and treatment. – S-Petersburg, Russia, 2009. – С. 53.
27. Зоркальцева, Е. Ю. Клинические проявления туберкулеза и их связь с биологическими свойствами возбудителя / Е. Ю. Зоркальцева [и др.; в том числе **О. А. Воробьева**] // Медицина, фармация и экология : труды II Сибирского конгресса по экологии с международным участием. – Иркутск, 2010. – С. 22–24.
28. **Воробьева, О. А.** Особенности лекарственно-устойчивого туберкулеза на территории Иркутской области / **О. А. Воробьева**, В. С. Семечкина // Медицина, фармация и экология : труды II Сибирского конгресса по экологии с международным участием. – Иркутск, 2010. – С. 14–17.
29. **Воробьева, О. А.** Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом Иркутской области / **О. А. Воробьева**, В. С. Семечкина // Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи и перспективы ее совершенствования: материалы Российской научно-практической конференции. – Улан-Удэ, 2011. – С. 121–129.
30. Семечкина, В. С. Течение туберкулеза органов дыхания в

урбанизированных территориях / В. С. Семечкина, **О. А. Воробьева** // Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи и перспективы ее совершенствования : материалы Российской научно-практической конференции. – Улан-Удэ, 2011. – С. 217–223.

31. **Воробьева, О. А.** Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом легких / **О. А. Воробьева**, Е. Ю. Зоркальцева // Профилактика заболевания как основа снижения смертности от туберкулеза в мегаполисе : материалы 3-й Ежегодной конференции московских фтизиатров // Туберкулез и социально значимые заболевания . – М., 2016. – № 1. – С. 70–71.

32. **Воробьева, О. А.** Особенности современной эпидемиологической ситуации на территории г. Иркутска / **О. А. Воробьева** // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых. – Иркутск, 2006. – С. 215–216.

33. **Воробьева, О. А.** Возможности эпидемиологического контроля заболеваемости туберкулезом легких при наличии лекарственной устойчивости возбудителя / **О. А. Воробьева** // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых. – Иркутск, 2006. – С. 217–218.

34. **Воробьева, О. А.** Особенности влияния резервуара туберкулезной инфекции на эпидемиологическую ситуацию в Сибирском регионе и возможности его ограничения / **О. А. Воробьева** // Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники и диагностики туберкулеза : материалы региональной конференции. – Иркутск, 2007. – С. 10–13.

35. **Воробьева, О. А.** Эффективность стандартных режимов химиотерапии у больных с вновь выявленным туберкулезом легких / **О. А. Воробьева**, О. В. Богородская, О. Г. Зырянова // Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники и диагностики туберкулеза : материалы региональной конференции. – Иркутск, 2007. – С. 4–10.

36. **Воробьева, О. А.** Принцип прогнозирования лекарственной

устойчивости микобактерий туберкулеза у вновь выявленных больных туберкулезом легких / **О. А. Воробьева**, И. М. Михалевич // Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники и диагностики туберкулеза : материалы региональной конференции. – Иркутск, 2007. – С. 13–19.

37. **Воробьева, О. А.** Динамика показателя смертности от туберкулеза в районах Иркутской области с разным уровнем заболеваемости / **О. А. Воробьева** // Актуальные проблемы клинической медицины : матер. 8-й региональной научно-практической конференции. – Иркутск, 2008 – С. 154–156.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ДУ	– диспансерный учет
ИОКТБ	– Иркутская областная клиническая туберкулезная больница
ЛУ	– лекарственная устойчивость
МБТ	– микобактерии туберкулеза
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
ПТП	– противотуберкулезные препараты
ПТТ	– противотуберкулезная терапия
ТВГЛУ	– туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ХНЗЛ	– хронические неспецифические заболевания легких
ФКТ	– фиброзно-кавернозный туберкулез
ШЛУ	– широкая лекарственная устойчивость