

УДК 616.24-002.5; 577.23

Хакимова Рузихон Абдурахимовна

*Кафедра фтизиатрии и пульмонологии,
микробиологии, иммунологии и вирусологии*

Андижанский государственный медицинский институт

**ШИРОКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ И
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ЗАБОЛЕВШИХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

Аннотация: Туберкулез по-прежнему остается одним из самых распространенных инфекционных заболеваний, которое продолжает уносить жизни миллионов людей. Согласно данным экспертов ВОЗ, одна треть населения инфицирована *M.tuberculosis*, так в 2015 году было зарегистрировано 10,4 миллионов новых случаев заболевания, а 1,4 миллиона – умерло от туберкулеза.

Настоящую угрозу представляет неуклонный рост туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. В 2015 году было зарегистрировано 480 тысяч новых случаев туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ), из которых 9,5% составили пациенты с широким спектром устойчивости возбудителя.

При этом эффективность лечения данного контингента пациентов вызывает особые трудности во всем мире и не превышает 52,0% при туберкулезе с МЛУ МБТ и 28,0% при широкой лекарственной устойчивости микобактерий (ШЛУ МБТ).

Ключевые слова: туберкулёз, устойчивость, лекарство, впервые заболевших.

Khakimova Ruzikhon Abdurakhimovna

**Department of Phthisiology and Pulmonology,
microbiology, immunology and virology**

Andijan State Medical institut

WIDESPREAD DRUG RESISTANCE AND PREVALENCE AMONG FIRST-TIME TB PATIENTS

Abstract: Tuberculosis is still one of the most common infectious diseases, which continues to claim the lives of millions of people. According to WHO experts, one third of the population is infected with M. tuberculosis, so in 2015, 10.4 million new cases of the disease were registered, and 1.4 million died from tuberculosis.

The real threat is the steady growth of tuberculosis with drug-resistant pathogen. In 2015, 480 thousand new cases of Mycobacterium multidrug-resistant tuberculosis (MDR MBT) were registered, of which 9.5% were patients with a wide spectrum of pathogen resistance.

At the same time, the effectiveness of treatment of this contingent of patients causes special difficulties all over the world and does not exceed 52.0% for tuberculosis with MDR MBT and 28.0% for broad drug resistance of mycobacteria (XDR MBT).

Key words: tuberculosis, resistance, medicine, first-time cases.

Актуальность. Туберкулез – социально значимое заболевание, с которым на протяжении многих лет ведут борьбу по всему земному шару. Туберкулез присутствует везде в мире. В 2018 году туберкулезом заболели 10 миллионов человек, и 1,2 миллиона человек (в том числе 0,3 миллиона человек с ВИЧ) умерли от этой болезни[2,4].

В 2017 году наибольшее число новых случаев заболевания туберкулезом имело место в регионах Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана, на которые пришлось 62% новых случаев. Далее следует Африканский регион, где было зарегистрировано 25% новых случаев. В 2017 г. 87% новых случаев заболевания туберкулезом имело место в 30 странах с тяжелым бременем туберкулеза[1,5].

На долю восьми стран – Индии, Китая, Индонезии, Филиппин, Пакистана, Нигерии, Бангладеш и Южной Африки – пришлось две трети новых случаев заболевания туберкулезом. В 2017 году 1 миллион детей (0–14 лет) заболели туберкулезом и 230 000 детей (включая детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом) умерли от этой болезни [3]. В 2017 г. туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) остается кризисом и угрозой для безопасности в области общественного здравоохранения.

По оценкам ВОЗ, произошло 558 000 новых случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину — самому эффективному препарату первой линии, — из которых в 82% случаев был туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

В отчете по эпиднадзору и мониторингу туберкулеза в Европе за 2019 год, представленном совместно Европейским региональным бюро ВОЗ и Европейским центром профилактики и контроля заболеваний Всемирной организации здравоохранения, приводятся данные, что за последние пять лет в Европе ежегодно снижается уровень смертности от туберкулеза на 10 %, что является самым быстрым в мире.

Однако туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью представляет угрозу для населения европейских государств, которые несут около 23 % всего глобального бремени туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [1,6].

Цель исследования. Изучить распространенность широко распространенной устойчивости к препарату у больных впервые заболевших туберкулезом.

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной перед нами задачи мы обеспечили широкое распространение лекарственной устойчивости у 80 больных впервые заболевших туберкулезом.

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

Вместе с тем сохранялся значительный уровень заболеваемости населения туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением - 44,0 на 100 тысяч населения (95% ДИ 41,0÷46,9).

Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возросла с 20,7 (95% ДИ 18,7÷22,6) до 40,4 на 100 тысяч населения (95% ДИ 37,6÷43,2). Хотя за указанный период смертность населения от туберкулеза снизилась (с 25,8 до 11,4 на 100 тысяч населения, $T_{\text{сн.}} = -3,47\%$), в структуре смертности ежегодно увеличивался удельный вес умерших, страдавших туберкулезом с МЛУ – с 10,7% (N= 468; n=50; ДИ 2,2÷19,2) в 2004г до 51,5% в 2013г.(N=227; n=117; ДИ 42,4÷60,5) ($p=0,000$).

Динамика заболеваемости туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью имела умеренную тенденцию к росту ($T_{\text{пр.}} = 2,7\%$).

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

Динамика заболеваемости туберкулезом населения Андижанской области и заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (на 100 тыс. населения),.



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

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

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

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

Исследование спектра первичной лекарственной устойчивости клинических изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, показало, что в различной комбинации с противотуберкулезными препаратами в 95,3% случаев

выявлялась устойчивость к изониазиду (N=64; n=61; ДИ 90,2÷100,4), в 90,6% случаев к стрептомицину (N=64; n=58; ДИ 83,1÷98,1), 68,7% изолятов были устойчивы к рифампицину (N=64; n=44; ДИ 55,0÷82,4), то есть к основным противотуберкулезным препаратам, входящим практически во все режимы химиотерапии.

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

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

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

и полирезистентности (с 46,5% до 31,2%) с одновременным увеличением доли первичной МЛУ до 59,4%.

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

Выводы: В структуре изученных лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, изолированных от впервые выявленных больных, в 1,6 раза возросла доля множественной лекарственной устойчивости - до 59,4%, доля устойчивости к комбинации из 4 основных ПТП до 48,5%.

Распространение возбудителя туберкулеза с МЛУ требует дополнительных противоэпидемических мероприятий, выбора оптимальных схем химиопрофилактического лечения лиц из групп риска, а так же усиления системы противоэпидемических мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдуллаев, Р. Ю. Бактерицидная активность легочных и циркулирующих фагоцитов при туберкулезе легких / Р.Ю. Абдуллаев, Г.О. Каминская, О.Г. Комисарова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 8-24.

2. Антоненко, П.Б. Биохимические показатели и клеточный состав периферической крови у больных туберкулезом в зависимости от генотипа СУР2С9/ П.Б. Антоненко // Кубанск. науч. мед. вестник. – 2014. – № 2 (144). – С. 12-16.

3. Гордон, А.И. Проблемные вопросы хирургического лечения лекарственноустойчивого туберкулеза / А.И. Гордон, И.Б. Викторова // Вестник соврем. клин. мед. – 2014. – Т. 7 № 1. – С. 39-42.

4. Макаров, И.Ю. Морфологические особенности поражения респираторной системы при лекарственно-устойчивом туберкулезе с учетом длительности процесса и типа резистентности / И.Ю. Макаров, Е.Н. Жукова // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2015. – № 55. – С. 68-72.

5. Серегина, В.А. Определение туберкулин-связывающих моноцитов для диагностики туберкулеза легких / В.А. Серегина, А.М. Будрицкий // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 3. – С. 65-69.

6. Lewis, J.M. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis / JM Lewis, DJ Sloan // Ther Clin Risk Manag. - 2015.- Vol.11. - P. 779-91.