

УДК 614.446.6

DOI 10.24411/2312-2935-2019-10101

МОНИТОРИНГ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, 2018 ГОД

С. А. Попов¹, С.А. Стерликов^{2,4}, Н.И. Мезенцева³, Л.И. Русакова⁴, С.Б. Пономарёв⁵

¹ГБУЗ МО «Мытищинская противотуберкулезная больница», г. Мытищи

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

³Ассоциация специалистов Некоммерческое партнёрство «Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований», г. Москва

⁴ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

⁵ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», г. Москва

Введение. Проведён мониторинг динамики показателей охвата и качества применения микробиологических методов исследования при туберкулёзе. Предложены рекомендации по совершенствованию качества микробиологической диагностики туберкулёза

Материалы и методы. Проанализированы сведения из форм отраслевого и единовременного статистического наблюдения, а также специализированных запросов Минздрава России за максимально доступный период наблюдения (от 2 до 12 лет).

Результаты и обсуждение. Охват пациентов, страдающих туберкулёзом лёгких, микробиологическими методами обследования более 95%. Результативность применения микроскопии остаётся недостаточной, что негативно влияет на обеспечение адекватных мер инфекционного контроля. Отмечается рост доли положительного результата бактериоскопии у больных туберкулёзом лёгких при отсутствии деструкции лёгочной ткани до 10,6%, что может быть связано с ростом ко-инфекции туберкулёза и ВИЧ. Имеются дефекты выявления больных с положительным мазком мокроты в медицинских организациях, оказывающих первичную помощь, что препятствует выявлению и сопровождению наиболее эпидемически опасных пациентов. Культуральное подтверждение диагноза выросло до 52,5% в гражданском здравоохранении, оставаясь недостаточным (26,8%) в пенитенциарных учреждениях. Охват контролем качества лабораторий недостаточный, хотя имеется тенденция к его улучшению. Отмечается рост множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам до 31,8% у новых случаев туберкулёза и до 53,2% у больных рецидивом туберкулёза. В течение последнего года отмечается быстрый рост доли больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя – с 2,7% до 3,7% для впервые выявленных больных и с 6,0% до 7,8% у больных рецидивом туберкулёза. При анализе темпа роста лекарственной устойчивости к отдельным препаратам отмечается более быстрый рост лекарственной устойчивости к изониазиду по сравнению с рифампицином и к фторхинолонам по сравнению с аминогликозидами и капреомицином.

Заключение. Целесообразно возобновление работы по внедрению диагностических алгоритмов обследования лиц с подозрением на туберкулёз, курации медицинских организаций, оказывающих первичную медицинскую помощь, и пенитенциарных учреждений специалистами по лабораторной диагностике и организации здравоохранения, широкое внедрение люминесцентной и светодиодной микроскопии, расширение использования молекулярно-генетических методов, разработка региональных программ по

контролю качества лабораторных исследований, в ряде региональных учреждений пенитенциарной системы рассмотреть вопрос аутсорсинга лабораторной работы в гражданских лабораториях.

Ключевые слова: туберкулёз, качество микробиологических исследований, лекарственная устойчивость, туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью, туберкулёз с широкой лекарственной устойчивостью.

MONITORING RESULTS OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION, 2018

Popov S. A.¹, Sterlikov S. A.^{2, 4}, Mezentseva N.I.³, Rusakova L.I.⁴, Ponomarev S.B.⁵

¹*Mytishchi Tuberculosis Hospital, Mytishchi*

²*Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow*

³*Association of Specialists Non-Profit Partnership “Center for External Quality Control of Clinical Laboratory Research”, Moscow*

⁴*Central TB Research Institute, Moscow*

⁵*Research Institute of the Federal Penitentiary Service, Moscow*

Aim: Monitoring the dynamics of indicators of coverage and quality results of microbiological methods application for tuberculosis diagnosis in order to offer recommendations on improving the quality of microbiological diagnostics of tuberculosis.

Materials and methods. The information from the official forms of statistical observation, as well as specialized requests of the Ministry of Health of Russia for the maximum available monitoring period (from 2 to 12 years), is analyzed.

Results and discussion. The coverage of pulmonary TB patients by microbiological methods is more than 95%. The effectiveness of the use of microscopy remains insufficient that negatively affects the providing of infection control. There is an increase the positive result of smear microscopy in patients with pulmonary tuberculosis in the absence of destruction of lung tissue up to 10.6%, which may be associated with an increase in tuberculosis HIV co-infection. There are defects in the detection of smear-positive pulmonary TB patients in medical facilities providing primary care, which prevents the identification and follow-up of the most epidemiologically dangerous TB patients. Culturing-confirmed diagnosis has increased to 52.5% in the public health care, while remaining insufficient in prisons (26.8%). The quality control coverage of laboratories is insufficient, although there is a tendency to improve it. There has been an increase of the MDR-TB to 31.8% in new TB cases and to 53.2% in patients with relapses. Over the past year, there has been a rapid increase in the proportion of XDR-TB patients - from 2.7% to 3.7% for new TB cases and from 6.0% to 7.8% in patients with relapse of tuberculosis. When analyzing the growth rate of drug resistance to individual drugs, there is a more rapid increase in drug resistance to isoniazid compared to rifampicin and to fluoroquinolones compared to aminoglycosides and capreomycin.

Conclusion. It is advisable to resume work on the implementation of diagnostic algorithms for examining people with suspected tuberculosis, supervising the medical organizations providing primary medical care and prisons by specialists in laboratory diagnostics and healthcare organization, widespread use of luminescent and LED microscopy, expanding the use of molecular genetic methods, developing regional programs for quality control of laboratory tests, to consider

outsourcing laboratory research in public healthcare laboratories for some regional facilities of penitentiary system.

Key words: tuberculosis, the quality of microbiological diagnostics, drug resistance, tuberculosis with multidrug resistance, tuberculosis with extensive drug resistance.

Введение. Важнейшими показателями в системе эпидемиологического надзора за любым инфекционным заболеванием являются данные по оценке факторов риска его распространения, связанных с выявлением эпидемически опасных больных. Текущий надзор за туберкулезом сложился в начале 2000-х годов и с тех пор фактически не претерпел сколь-нибудь значительных изменений. Стратегия мероприятий по борьбе с этим заболеванием основывалась на концепции моно-инфекции и ее поведении в достаточно однородной среде. Эта модель легла в основу принципов лечения и эпидемиологического наблюдения за данной нозологией и позволила достаточно успешно проводить противотуберкулезные мероприятия. С этой целью были выпущены Федеральные нормативные документы (Приказ Минздрава России № 50 от 13.02.2004 «О введении в действие учётной и отчётной документации мониторинга туберкулёза» - далее Приказ МЗ РФ № 50 от 13.02.2004.), способствующие более строгому формированию системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза, контроля за лечением больных туберкулезом и оценки его эффективности. Кроме того, они служили для обеспечения сопоставимости российской системы регистрации больных туберкулезом и оценки эффективности лечения с международными показателями, формируемыми по стратегии «DOTS» и «DOTS+» Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [14]. Надо сказать, что Российская система имеет ряд преимуществ перед системами надзора в рамках «DOTS» и «DOTS+» и поэтому позволяет с большей точностью характеризовать и наблюдать эпидемический процесс. В последние годы во всём мире отмечается рост заболеваемости туберкулёзом с множественной широкой лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулёзным препаратам (МЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ). По данным глобальных отчётов ВОЗ [12, 13] за последние два года, доля лабораторно подтверждённых случаев ШЛУ-ТБ среди больных МЛУ-ТБ во всём мире выросла с 6,2% (когорта 2016 года) до 8,5% (когорта 2017 года). При этом зарегистрированное число случаев ШЛУ-ТБ выросло с 8014 до 10800, причём в глобальном отчёте 2019 года (когорта 2017 года), 88% зарегистрированных случаев ШЛУ-ТБ было зарегистрировано в европейском регионе ВОЗ и юго-восточной Азии, а Российская Федерация вошла в пятёрку стран с наибольшим числом зарегистрированных случаев ШЛУ-ТБ, занимая в ней первое место.

Цель исследования: провести мониторинг показателей микробиологической диагностики туберкулёза в Российской Федерации с разработкой рекомендаций по совершенствованию качества микробиологической диагностики туберкулёза.

Материалы и методы. Для мониторинга показателей, характеризующих микробиологическую диагностику туберкулёза у больных туберкулёзом лёгких, анализировали сведения формы отраслевого статистического наблюдения № 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом». Расчёт показателей проводили в соответствии со стандартной методикой [4].

Сведения об участии лабораторий в системе внешней оценки качества (межлабораторные сличительные испытания федеральной системы внешней оценки качества – МСИ «ФСВОК») анализировались и агрегировались в таблицы специалистом «Ассоциации специалистов Некоммерческое партнёрство «Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований»» в соответствии с запросами Минздрава России №№ 17-10-8885 от 25.12.2017, 17-10-736 от 07.05.2018. Анализировали сведения о числе лабораторий-участников Программ МСИ «ФСВОК» и числе лабораторий, показавших удовлетворительное качество работы. Для лабораторий, выполняющих микроскопические исследования по Цилю-Нельсену такими считались лаборатории, в которых отсутствовали ложноположительные и ложноотрицательные значения. Для лабораторий, выполняющих исследования с использованием культуральной диагностики удовлетворительными считали результаты при их совпадении с референтными значениями на 85% и более. Для лабораторий, выполняющих тестирование на лекарственную чувствительность МБТ к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) первого ряда удовлетворительными считались результаты, совпадающие с референтными по изониазиду и рифампицину на 95%. Для лабораторий, выполняющих тестирование на лекарственную чувствительность к ПТП второго ряда удовлетворительными считались результаты при их совпадении правильными по фторхинолонам и аминогликозидам на 85%. Охват МСИ «ФСВОК» рассчитывался как умноженное на 100 отношение числа лабораторий, участвовавших в программах МСИ «ФСВОК», к числу региональных лабораторий, выполнявших соответствующие разделы исследований на окончание отчётного года (источник данных о числе региональных лабораторий – форма ВР-4БЛ «Сведения о лабораториях, выполняющих микробиологические исследования на туберкулёз», т. 1000). Долю лабораторий, показавших достаточное качество исследований, рассчитывали как умноженное на 100 число лабораторий, показавших удовлетворительные результаты (в соответствии с описанными

выше критериями) к числу лабораторий, принявших участие в МСИ «ФСВОК» по соответствующему разделу.

Статистические сведения о результатах тестирования на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулёза (МБТ) к ПТП резервного ряда – комплексу инъекционных препаратов (канамицин, амикацин, капреомицин) и фторхинолонов с получением генеральной совокупности сведений по Российской Федерации отдельно по гражданскому здравоохранению и учреждениям федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации (ФСИН России) собираются в течение трёх последних лет. Основанием для сбора информации являлись информационные письма Минздрава и Управления организации медико-санитарного обеспечения (УОМСО) ФСИН России (письма Минздрава России №№ 17-10/3726 от 09.06.2017, 17-10/3911 от 19.06.2017, 17-10/3300 от 08.05.2018, 17-10/696 от 26.04.2019, 17-10/721 от 30.04.2019, УОМСО ФСИН России №№ исх-3530-131 от 30.05.2018). Регистрация сведений о наличии лекарственной устойчивости, подтверждённой фенотипическими методами, осуществлялась на основании данных формы 03-ТБ/у «Журнал регистрации больных туберкулёзом» (утв. Приказом Минздрава России № 50 от 13.02.2004 г.), а алгоритм переноса указанных сведений в ответы на запрос был прописан в тексте запроса. По результатам получаемых сведений проводился межформенный контроль ответа на запрос с данными отраслевого статистического наблюдения (формы 2-ТБ «Сведения о больных, зарегистрированных для лечения» и 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом»). Это позволило получить максимальное качество полученной в ходе запросов информации. Тем не менее, поскольку Содержание Запроса информации в 2016 году отличалась от содержания запросов, сделанных в 2017 и 2018 гг., это наложило ряд ограничений на расчёт показателей для анализа динамических рядов. Анализ проводился по сумме сведений для гражданского здравоохранения и для учреждений ФСИН России для всех больных туберкулёзом, включая туберкулёз лёгких, туберкулёз плевры, внутригрудных лимфатических узлов, верхних дыхательных путей и внелёгочных локализаций.

Лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину рассчитывали только для 2017 и 2018 гг. как отношение числа случаев туберкулёза, устойчивых к изониазиду или рифампицину к числу случаев, тестированных на лекарственную чувствительность к ПТП первого ряда. Долю случаев, устойчивых к рифампицину, но чувствительных к изониазиду рассчитывали путём вычитания из числа случаев с выявленной устойчивостью к рифампицину числа случаев с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ.

Все приводимые данные по результатам определения лекарственной чувствительности МБТ основаны на непрямом фенотипическом способе определения.

Показатели, отражающие охват и результаты определения лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулёзным препаратам резервного ряда (аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам), рассчитывались как для случаев, зарегистрированных для лечения, в целом, так и отдельно для впервые выявленных больных, случаев рецидива и других случаев повторного лечения (после неэффективного курса химиотерапии, после прерывания курса химиотерапии и «прочих» случаев повторного лечения).

Охват случаев туберкулёза с устойчивостью к рифампицину тестами на лекарственную чувствительность к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам рассчитывался как умноженное на 100 отношение числа случаев туберкулёза, обследованных на лекарственную чувствительность к указанным препаратам к общему числу больных с выявленной устойчивостью к рифампицину.

Отношение числа случаев, протестированных на лекарственную чувствительность к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам к числу случаев с МЛУ МБТ рассчитывалось так, как указано в названии данного показателя, без дополнительных множителей. Поскольку данный показатель является показателем соотношения, он может принимать значения больше 1.

Первичная широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ для когорты 2016 года рассчитывалась путём умножения доли ШЛУ ТБ в случаях МЛУ МБТ, протестированных на лекарственную чувствительность к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам, на долю случаев МЛУ МБТ среди всех зарегистрированных случаев лечения [7]. Для когорт 2017 и 2018 гг. умножали долю случаев с ШЛУ МБТ среди случаев с МЛУ МБТ на долю случаев МЛУ МБТ среди всех зарегистрированных случаев лечения (при этом пренебрегали ошибкой, связанной с возможным отсутствием тестирования случаев МЛУ-ТБ на наличие лекарственной устойчивости к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам, поскольку она не приводит к существенному искажению показателя).

В ходе исследования рассчитывали 95% доверительные интервалы (95%ДИ) методом углового преобразования Фишера, статистическую значимость различий (p).

Результаты и обсуждение. На окончание 2018 года в учреждениях общественного здравоохранения Российской Федерации функционировало 5520 лабораторий (5508 лабораторий на конец 2017 г.), выполняющих диагностику бактериовыделителей

кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), включая микобактерий туберкулёза (МБТ), методом прямой микроскопии. Подавляющее большинство лабораторий медицинских организаций (МО), оказывающих первичную медицинскую помощь (ПМП), используют световую микроскопию, отдельные регионы – люминесцентную (Белгородская область), есть субъекты Российской Федерации, которые отказались от использования люминесцентной микроскопии во всех медицинских организациях.

В целом, сеть лабораторий в стране является приемлемой моделью в случае работы лабораторий как Центров микроскопии (один центр микроскопии на 26 тыс. населения), однако этот показатель крайне неравномерен по стране и составляет от 2 тыс. (Р. Тыва) до 200 тыс. населения (Новосибирская обл.) на подобный центр.

В МО общественного здравоохранения охват впервые выявленных больных (ВВ) туберкулёзом лёгких (ТЛ) микроскопическими и культуральными исследованиями на протяжении последних пяти лет достаточно хороший: в 2012 г. микроскопия была проведена 98,9% пациентам, в 2013 г. – 99,1%, в 2015 г. – 99,3%, в 2016 – 2017 гг. – 99,2%, в 2018 г. – 99,3%, однако результативность выявления наиболее эпидемически опасных форм ТЛ (с бактериовыделением из мокроты) остается недостаточно высокой. Она выросла на 1 процентный пункт по сравнению с 2017 г., при этом почти на 1 тыс. пациентов уменьшилась в абсолютном значении. В 2018 г. она достигла 34,8% (рис. 1).

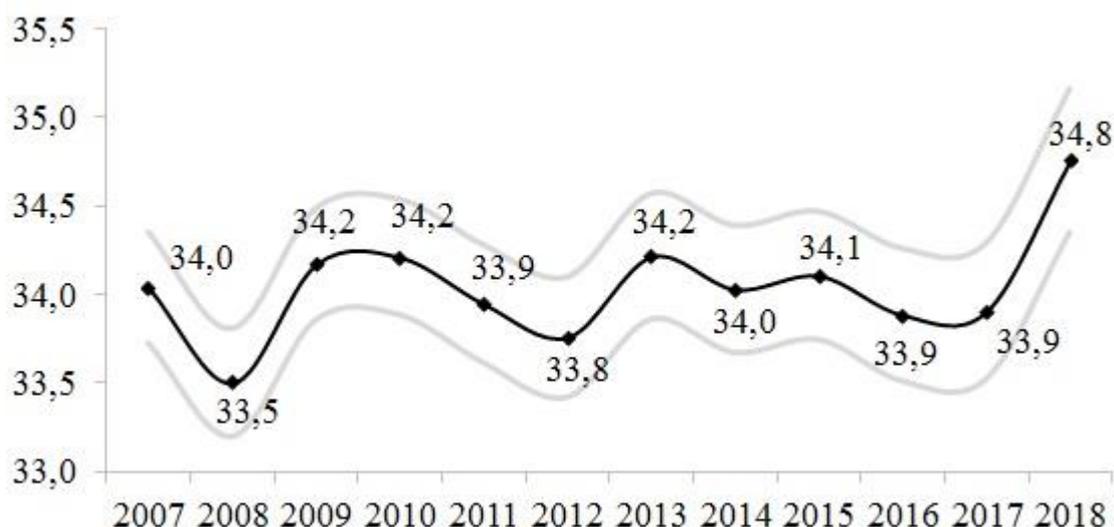


Рисунок 1. Доля впервые выявленных пациентов с туберкулёзом лёгких и положительным результатом микроскопии мокроты в гражданском здравоохранении в 2007–2018 гг., %. Серыми линиями показаны границы 95% ДИ.

Косвенный показатель качества обследования методом микроскопии, определяемый как доля ВВ ТЛ с положительным результатом микроскопии мокроты и деструкцией лёгочной ткани среди всех пациентов с деструкцией лёгочной ткани (М+КВ+/КВ+), в течение трёх последних лет существенно не менялся (рис. 2).

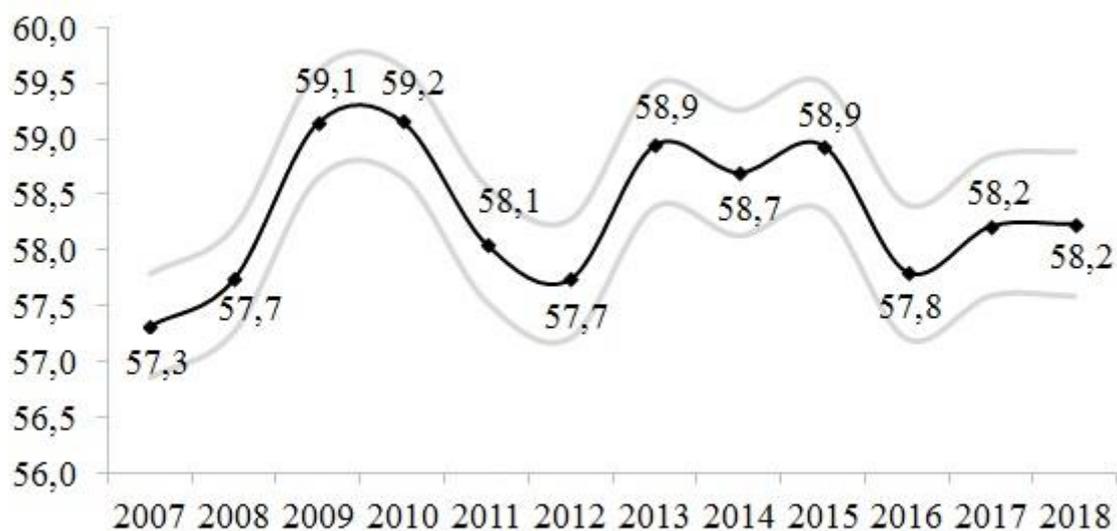


Рисунок 2. Соотношение М+КВ+/КВ+ среди впервые выявленных пациентов с ТЛ в МО общественного здравоохранения в 2007–2018 гг., %. Серыми линиями показаны границы 95% ДИ.

Отсутствие значимой динамики показателей, отражающих качество обследования пациентов методами микроскопии, позволяет предположить, что микроскопия практически не развивается в территориях, уступая свое место молекулярно-генетическим методам. Все же стоит отметить, что есть традиционные территории-лидеры по этим показателям, где величина этого показателя достигает 80% и более (Белгородская обл., Р. Чувашия), и аутсайдеры, в которых этот показатель находится на уровне 30-45% (некоторые регионы Уральского и Дальневосточного федеральных округов, учреждения ФСИН России). Недооценка важности использования метода микроскопии (учитывая его технологический прогресс за последние годы [11]) в этих регионах носит системный характер и несет свое негативное влияние на своевременное обеспечение мер инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях [6]. Есть и другая сторона этого вопроса.

Особенностью современной эпидемиологии туберкулеза становится неуклонная тенденция к увеличению доли новых случаев ТЛ, имеющих положительный результат микроскопии при отсутствии деструктивных изменений в лёгких. В 2018 гг. этот показатель

достиг максимального значения за все время наблюдения – 10,6% (рис. 3). Причем увеличение данного показателя произошло на фоне снижения показателя заболеваемости ТЛ.

Это явление требует детального анализа, однако в свете последних исследований можно утверждать, что на этот процесс влияет рост регистрации случаев сочетанной инфекции ВИЧ-туберкулез, у которых с большей частотой (на 30%) наблюдают туберкулез легких без деструкции легочной ткани, а бактериовыделение, хотя и скудное, но чаще приблизительно на 10% [8].

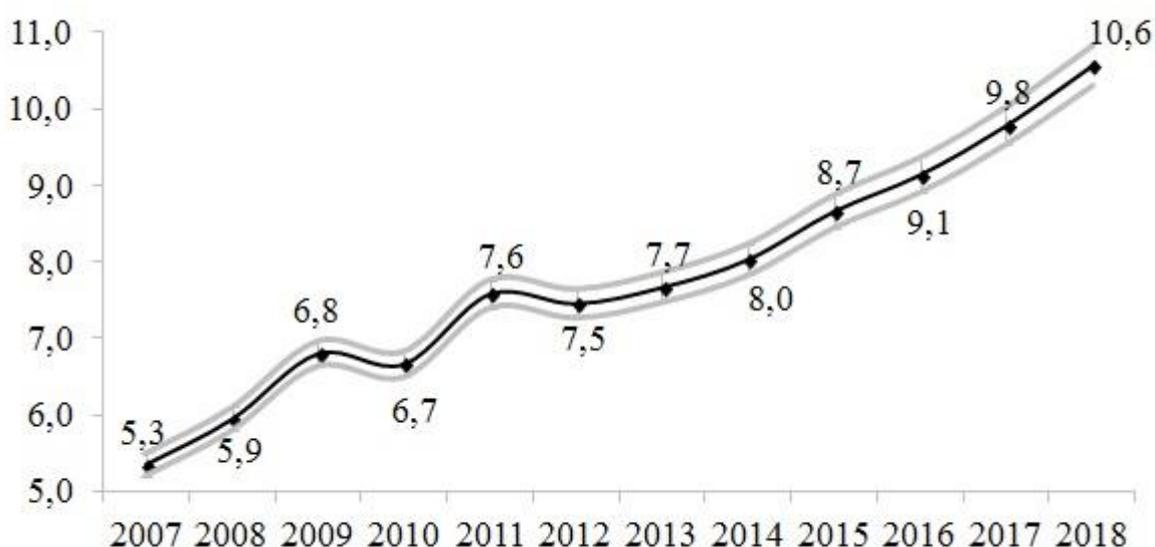


Рисунок 3. Доля ВВ ТЛ, имеющих положительный результат микроскопии мазка мокроты при отсутствии деструктивных изменений в лёгких среди впервые выявленных пациентов с ТЛ в 2007–2018 гг., % (гражданское здравоохранение). Серыми линиями показаны границы 95% ДИ.

Показатель бактериовыделения при ТЛ без наличия деструктивных процессов в легких был максимальным в Сибирском Федеральном округе – 11,9%. Такая особенность должна вызывать настороженность у врачей, в том числе общей практики, ориентированных на традиционное (рентгенологическое) обследование пациентов в качестве основной меры выявления больных ТБ. Учитывая неуклонный рост распространения коморбидного процесса [9, 15], сопровождающегося нетипичным проявлением признаков туберкулезного процесса, следует рекомендовать использование современной люминесцентной микроскопии, как более информативного метода выявления бактериовыделителей во всех медицинских организациях, задействованных в выявлении больных ТБ.

В учреждениях ФСИН России на окончание 2018 г. была 441 лаборатория, выполняющая выявление бактериовыделения МБТ методом световой/прямой микроскопии, 73 использовали также люминесцентную микроскопию. По сравнению с 2017 г. число лабораторий, использующих световую микроскопию снизилось на 20, а число лабораторий, использующих люминесцентную микроскопию – на 4. Диагностическая результативность микроскопической диагностики в этих учреждениях остается на невысоком уровне (рис. 4). Она в 2018 году снизилась до 16,7% (с 17,3% в 2017 г.), что вдвое ниже аналогичных показателей в гражданском здравоохранении. К сожалению, причины этого остаются до конца нераскрытыми. Тем не менее, можно предположить, что это обусловлено с одной стороны – акцентом на выявлении больных ТЛ лучевыми методами в силу обязательного обследования контингента 2 раза в год, с другой стороны – недостаточным контролем работы лабораторного звена и низким качеством собираемого диагностического материала. Возобновление курации бактериологических лабораторий ФСИН России, качества подготовки работников лабораторной службы и контроль на преаналитическом этапе диагностики наряду с возобновлением тесного взаимодействия с учреждениями здравоохранения гражданского сектора мог бы способствовать улучшению их результативности.

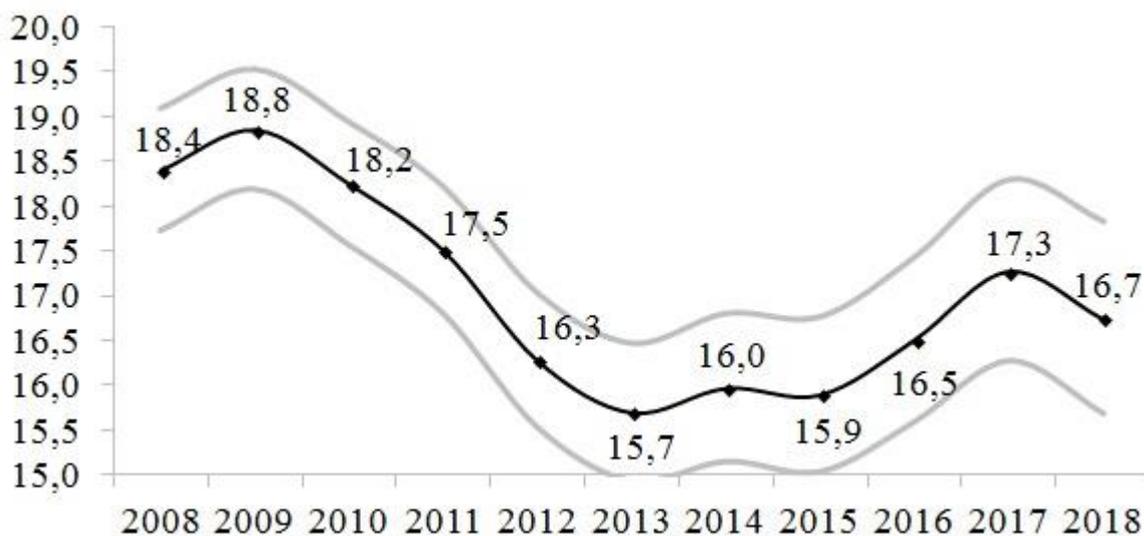


Рисунок 4. Доля ВВ ТЛ с положительным результатом микроскопии мокроты в учреждениях ФСИН России (2008–2018 гг.), %. Серыми линиями показаны границы 95% ДИ.

Результативность применения метода бактериоскопии с целью выявления случаев туберкулёза у лиц, с симптомами, подозрительными на туберкулёз у лиц, обследованных в медицинских организациях, оказывающих первичную медицинскую помощь (МО ПМП) представлена на графиках (рис. 6 и 7).

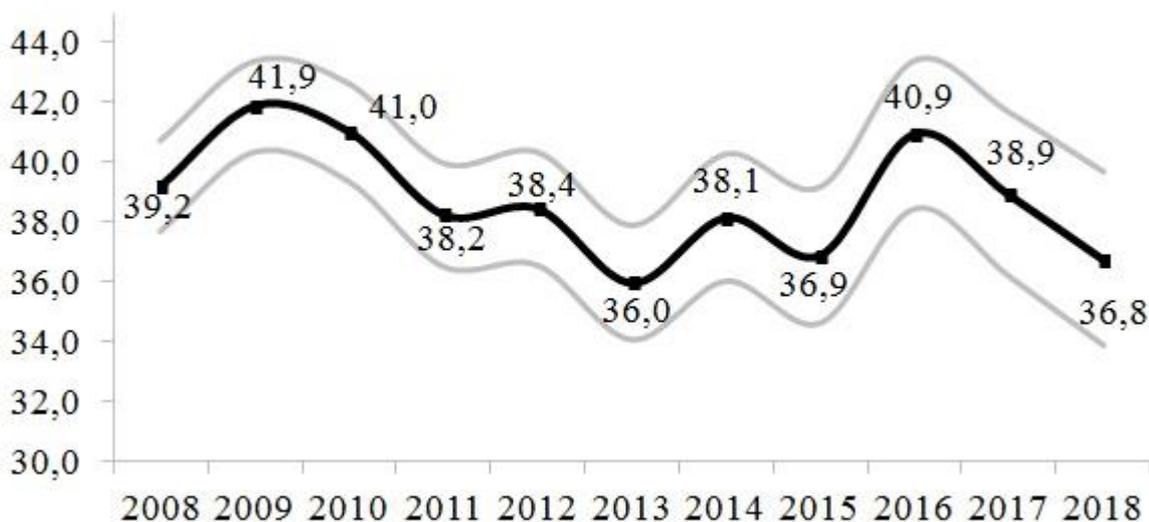


Рисунок 5. Соотношение показателей М+КВ+/КВ+ у впервые ВВ ТЛ в 2008–2018 гг., % в учреждениях ФСИН России. Серыми линиями показаны границы 95% ДИ.



Рисунок 6. Доля больных туберкулёзом лёгких (впервые выявленных и с рецидивом) с положительным результатом микроскопии мокроты, выявленных в МО ПМП гражданского здравоохранения в 2007–2018 гг. Серыми линиями показаны границы 95% ДИ.



Рисунок 7. Доля больных туберкулёзом лёгких (впервые выявленных и с рецидивом) с положительным результатом микроскопии мокроты, выявленных в МО ПМП ФСИН России в 2008–2018 гг. Серыми линиями показаны границы 95% ДИ.

Результативность применения данного метода в МО ПМП гражданского здравоохранения в последние два года стабильно сохраняется на уровне, имевшем место до реализации мероприятий, связанных с поставками оборудования, обучения специалистов и регулярных кураторских выездов в регионы в ходе международных проектов. В учреждениях ФСИН России результативность применения этого метода опустилась существенно ниже изначального уровня данного показателя. Подобная динамика свидетельствует о назревшей необходимости вмешательства специалистов федеральных институтов с целью восстановления микроскопии как метода выявления туберкулёза у лиц, с симптомами, подозрительными на туберкулёз. Несмотря на то, что в настоящее время происходит внедрение современных молекулярно-генетических методов диагностики туберкулёза путём выявления генетического материала возбудителя, данные методы всё ещё остаются слишком дорогими для их использования в МО ПМП, и бактериоскопия мазка мокроты на данном уровне оказания медицинской помощи остаётся актуальным методом, позволяющим выявить наиболее эпидемически опасных больных, который, кроме того, даёт юридические основания для сопровождения пациентов к месту госпитализации в соответствии со статьёй 10 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации».

По состоянию на конец 2018 г., культуральная диагностика в гражданском здравоохранении страны выполнялась в 280 региональных лабораториях (в 2016 г. – в 295, 2015 г. – в 328, в 2014 г. – в 321, в 2013 г. – в 331 лаборатории). 7 лабораторий имеется в медицинских организациях федерального подчинения, 1 лаборатория в других ведомствах, 80 лабораторий в учреждениях ФСИН России. В последние годы отмечается сокращение числа работающих лабораторий на фоне централизации/оптимизации исследований в системе гражданского здравоохранения. Охват всеми культуральными методами при диагностике пациентов с ТЛ был достаточно высок и для ВВ ТЛ достиг 97,8%. Однако есть регионы, где этот показатель достигает всего лишь 75% (Амурская обл.). Результативность культуральной диагностики определялась по доле ВВ случаев ТЛ, имеющих положительный результат культуральной диагностики до начала курса химиотерапии. Показатель бактериовыделения среди ВВ пациентов по результатам культуральной диагностики составил в 2018 г. 52,5%, что на 2,1% больше, чем в 2017 г. ($p < 0,05$). Этот небольшой, но уверенный прирост, дающий возможность более чем половине числа случаев ТБ назначить адекватную химиотерапию с прогнозируемым исходом лечения (рис. 8).

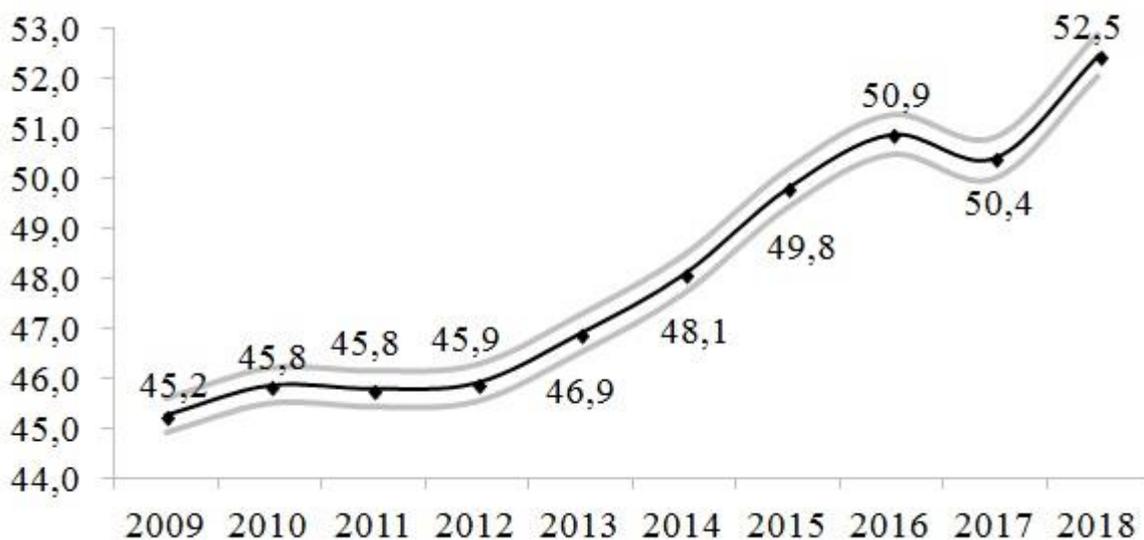


Рисунок 8. Доля ВВ больных с ТЛ и положительным результатом выявления МБТ культуральными методами в гражданском здравоохранении, %. Серыми линиями показаны границы 95% ДИ.

Примечательно, что на этом фоне общее количество ВВ ТЛ с бактериовыделением, подтверждённым культуральным методом, снизилось более чем на 800 человек; это согласуется с уменьшением числа впервые выявленных больных туберкулёзом.

В учреждениях ФСИН России этот показатель менее значим, он снизился и составил в 2018 г. 26,8%, что ниже показателей 2016–2017 гг. (рис. 9).

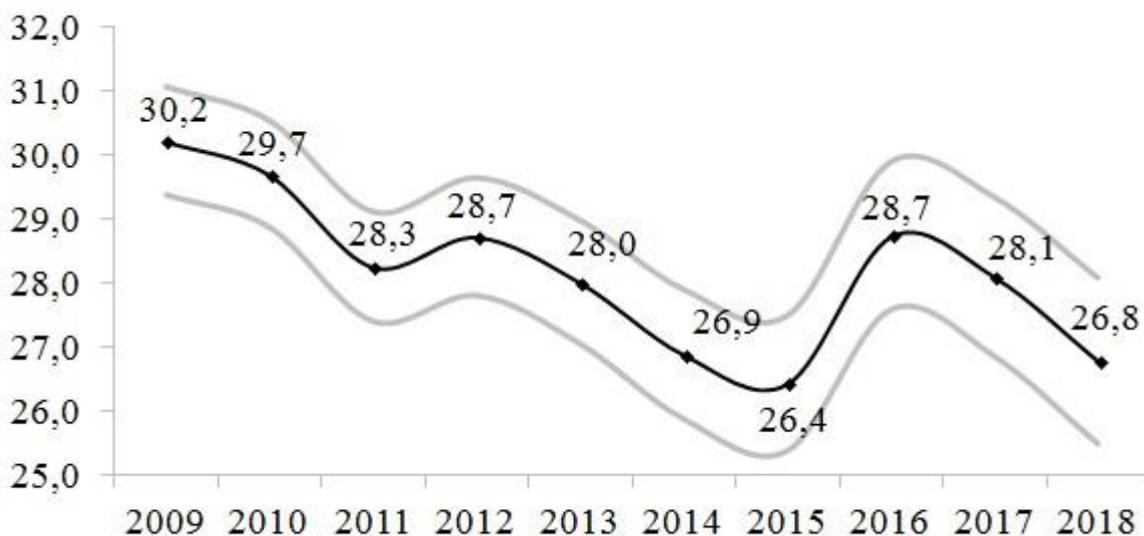


Рисунок 9. Доля впервые выявленных пациентов с ТЛ и положительным результатом выявления МБТ культуральными методами в учреждениях ФСИН России, %. Серыми линиями показаны границы 95% ДИ.

Чувствительными индикаторами качества микробиологической диагностики туберкулёза являются показатели, отражающие долю пациентов с положительными результатами микроскопии при одновременном отсутствии роста МБТ среди микроскопически положительных новых случаев ТЛ (М+К-/М+) и долю пациентов с отрицательными результатами микроскопии при одновременном наличии роста МБТ среди новых случаев ТЛ и микроскопически отрицательных случаев (М-К+/М-). Эти показатели составили в 2016, 2017, 2018 гг., соответственно, М+К-/М+: 11,5%; 12,2%; 12,0% (14,9% – 2013 г.); а М-К+/М-: 31,6%; 31,2%, 33,5%. Такое соотношение показателей свидетельствует о недостаточно высоком внимании к качеству постановки методик в лабораториях и отсутствию должного взаимодействия лабораторий с клиническими подразделениями при получении отрицательного результата посева или отсутствия результата в случае контаминации посевного материала. В учреждениях ФСИН России эти показатели ниже на

протяжении многих лет наблюдения и составили в 2018 г., соответственно, М+К-/М+ 26,5% и М-К+/М- 17,3%.

Несмотря на внедрение новых технологий, таких как ПЦР-диагностика, а также использование ускоренных культуральных технологий ярко выраженного улучшения указанных показателей за последний год в гражданском здравоохранении и учреждениях ФСИН России не наблюдается, хотя с 2016 г. имеется небольшая тенденция, к улучшению показателей выявления бактериовыделителей культуральным методом в системе общего здравоохранения. В целом же по Российской Федерации результативность культуральной диагностики остается явно недостаточной, так как практика лучших регионов показывает, что при хорошо поставленном диагностическом процессе показатель М+К-/М+ среди новых случаев не превышает 2-5%. Такая доля может быть связана со снижением ростовых свойств некоторых культур МБТ, контаминаций инокулята посторонней флорой или отсутствием проведения культуральных исследований в силу различных обстоятельств. С другой стороны, показатель М-К+/М-, при хорошо поставленном лабораторном процессе, должен находиться в пределах 15–20%, учитывая, что целевыми индикаторами микроскопической диагностики являются 70% положительных результатов, а целевыми индикаторами культуральной диагностики – 80–85% среди ВВ ТЛ [2, 11].

Подразумевается, что индикаторы качества исследований, полученных статистическими методами должны поддерживаться основными и дополнительными алгоритмами как обследования больных, так и работы с диагностическим материалом. К сожалению, эта тема практически не прорабатывается ни ведущими учреждениями страны, ни в региональных лабораториях, а предлагаемый алгоритм от группы лабораторной инициативы ВОЗ сильно упрощен и не содержит всех нюансов лабораторной практики [1].

На фоне растущей распространенности лекарственно-устойчивых форм МБТ результаты лечения зависят от многих факторов, ключевыми из которых являются полнота диагностического обследования и скорость получения необходимых результатов. Это побудило издание методических рекомендаций, утвержденных Приказом Минздрава России №951н от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», в которых указано, что все регионы должны использовать молекулярно-генетические методы для выявления маркеров МБТ, а также проводить скрининг лекарственной устойчивости МБТ для назначения стартовой химиотерапии.

Регионы самостоятельно создают модели лабораторных сетей для решения этой задачи. В итоге, региональные лаборатории имеют разную мощность и оснащенность. На начало 2018 г. прогрессивные и результативные методы культуральной диагностики, связанные, в первую очередь, с внедрением стандартизованных технологий на основе жидких питательных сред использовались во всех региональных лабораториях страны (всего 119 лабораторий). Молекулярно-генетические методы [3], позволяющие выявлять случаи МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, а также туберкулёза с устойчивостью к рифампицину также применялись во всех регионах (в 2013 г. 21% субъектов Российской Федерации не использовали молекулярно-генетические методы). Технология GeneXpert применялась в 69 регионах (151 лаборатория), биочип-диагностика и ПЦР в режиме реального времени – в 51 регионе (89 лабораторий), методики на основе гибридизации продуктов ПЦР с линейными зондами (LPA) – в 13 лабораториях/регионах.

К сожалению, статистические наблюдения не включают раздел по выявлению видовых и ассоциированных с лекарственной устойчивостью маркеров МБТ, поэтому оценить влияние этих методов на эффективность противотуберкулезных мероприятий пока не представляется возможным. Тем не менее, определенные выводы можно сделать, регистрируя охват пациентов быстрыми методами исследований, в том числе – с определением лекарственной устойчивости МБТ (таблица 1).

Таблица 1

Охват обследованием больных туберкулёзом с использованием молекулярно-генетических методов (МГМ) по состоянию на 2018 г. в Российской Федерации

<i>Группы больных туберкулёзом</i>	<i>ВВ больные</i>		<i>Случаи рецидива</i>	
	Все МГМ	в т.ч. GeneXpert	Все МГМ	в т.ч. GeneXpert
Охват обследованиями пациентов в гражданском здравоохранении, %	77,3	48,7	73,7	47,7
Охват обследованиями пациентов в учреждениях ФСИН России, %	40,6	36,3	37,3	34,3

В разрезе субъектов Российской Федерации колебания по охвату пациентов ускоренными методами диагностики составили от 34% до 100%. Нижняя планка охвата исследованиями требует своих пояснений, особенно если речь идет о таких мегаполисах, как г. Москва и г. Санкт-Петербург, учитывая какой существенный вклад дают эти методы у определенных категорий пациентов [8], в частности – ВИЧ-инфицированных. Развитие

современных технологий лабораторной диагностики туберкулёза идет опережающими темпами по сравнению с учетной политикой в стране и это рождает определенный диссонанс, сдвигая интерес к этим методам в сторону факультативных, а не базовых.

Таким образом, обеспечение возможности регулярного применения быстрых культуральных и молекулярно-генетических методов обследования пациентов с охватом исследованиями всех без исключения пациентов, как и пять лет назад, является актуальной задачей.

Важной стороной этой работы является своевременное и достаточное обеспечение лабораторий дорогостоящими расходными материалами, а также контроль за качеством сбора диагностического материала. И если вопрос обеспечения диагностическими средствами в настоящее время решается за счет средств федерального бюджета (в 2013 г. в лаборатории региональных противотуберкулёзных медицинских организаций были поставлены расходные материалы почти на 844 млн. рублей, в т.ч. 234 млн. из федерального бюджета, в 2015 – 2017 – 2018 гг. 1027 – 1134 – 1391 млн. руб., в т.ч. из федерального бюджета – почти 628 – 669,6 – 723,5 млн. руб., соответственно), то вопросы обеспечения качества работы лабораторий, а также качества и своевременности сбора диагностического материала, в том числе с учетом требований к проведению молекулярно-генетических методов исследований, соблюдение алгоритма обследования пациентов во многих регионах находятся в начальной стадии разработки.

Отдельно следует рассматривать управление качеством лабораторной диагностики ТБ, неотъемлемой частью которого является внешняя оценка качества. В 2018 году из 368 лабораторий, занимающихся культуральной диагностикой МБТ, только 142 участвовало в циклах внешнего контроля качества по разделу выявления МБТ. При этом, безупречные результаты дали только 107 лабораторий. Участие лабораторий в циклах МСИ «ФСВОК» по определению лекарственной чувствительности к противотуберкулёзным препаратам первого и второго ряда было еще более ограниченным. (таблица 2).

В 2018 г. в циклах выявления КУМ люминесцентной микроскопией участвовало 48 регионов, в циклах определения лекарственной чувствительности МБТ всего 54 региона. Есть регионы с многолетним опытом участия и уверенно работающие, это, как правило, регионы ЦФО, многие регионы из Дальневосточного, Северокавказского, Поволжского округов, из года в год не участвуют в этих циклах и потому точность результатов их исследований невозможно учитывать.

Таблица 2

Число участников циклов МСИ «ФСВОК» по разделу «Туберкулез» в 2017 и 2018 гг. в целом по Российской Федерации (кроме лабораторий федеральных НИИ туберкулеза и фтизиопульмонологии). Данные по гражданскому сектору и ФСИН России объединены

Разделы МСИ «ФСВОК»	Число лабораторий		Участники МСИ «ФСВОК»		Удовлетворительные результаты		Охват МСИ ФСВОК, %		Достаточное качество, %	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Годы										
Микроскопия мазка по Циль-Нельсену	5985	5903	926	924	671	703	15,5	15,7	72,5	76,1
Культуральное выявление МБТ	368	366	111	142	78	107	30,2	38,8	70,3	75,4
ЛЧ МБТ к ПТП первого ряда	289	289	108	117	86	97	37,4	40,5	79,6	82,9
ЛЧ МБТ к ПТП второго ряда	242	240	104	112	90	95	43,0	46,7	86,5	84,8
Выявление маркеров ДНК и рифампицин-устойчивости МБТ по технологии GeneXpert	198	202	11	20	-	18	5,6	9,9	-	90,0

Охват внешним контролем качества раздела молекулярной диагностики МБТ также оставляет желать лучшего: из 207 лабораторий, имеющих анализатор GeneXpert только 20 участвовали в циклах МСИ «ФСВОК», при этом 2 лаборатории совершили ошибки.

Аттестованные в рамках циклов МСИ «ФСВОК» рассылаемые образцы культур МБТ по лекарственной чувствительности тестируются к препаратам первого ряда, однако не ко всем препаратам второго ряда, исследуемым в лабораториях, а лишь к Am, Km, Cm, Ofx. Для региональных лабораторий это является ограничением, мешающим проводить оценку адекватности выдаваемых результатов рутинных исследований к другим препаратам, а также накоплению данных по изучению эффективности режимов химиотерапии, основывающихся на результатах лабораторных исследований, как в рамках отдельного учреждения, так и интересах страны в целом.

В целом, в 2018 г. можно отметить, что при культуральных исследованиях участвующие в циклах МСИ «ФСВОК» лаборатории дали близкие к удовлетворительным результатам по определению лекарственно-устойчивых форм МБТ к ПТП первого ряда,

однако по выявлению чувствительных форм ошибок было больше и результаты были менее удовлетворительны (доля правильных результатов составила 94,7% и 92,1%, соответственно). Эта зависимость была как при использовании жидких, так и плотных питательных сред. Напротив, при определении лекарственно-устойчивых форм МБТ к ПТП второго ряда ошибок было больше, чем при выявлении чувствительных форм (доля правильных результатов составила 93,3% и 96,2%, соответственно).

Интересно отметить, что по молекулярно-генетическому разделу лаборатории дали более точные результаты при определении лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ, чем средние значения по культуральной диагностике (доля правильных результатов составила, в целом, 99,5%), соответственно. Это внушает надежду, что с регистрацией относительно недорогих коммерческих наборов по определению лекарственной чувствительности МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам, аминогликозидам открывается перспектива назначения более адекватной стартовой химиотерапии. Однако вопрос о регистрации таких результатов, а также о качестве и своевременности исследований по определению лекарственной чувствительности МБТ методами молекулярно-генетической диагностики во многих регионах остается открытым.

Охват исследованиями на лекарственную чувствительность выделенных МБТ к ПТП из мокроты, взятой до начала курса химиотерапии среди ВВ ТЛ с 2012 г. в гражданском здравоохранении остается достаточно высоким. Он вырос и достиг 97,2% в 2018 г. В учреждениях ФСИН России он снизился до 87,1%. В 2018 г. эти исследования выполнялись в 198 специализированных лабораториях во всех субъектах Российской Федерации (209 в 2017 г.) для препаратов первого ряда и в 163 для ПТП второго ряда системы Минздрава, а также в 80 лабораториях ФСИН России (число лабораторий сохранилось на уровне 2017 г.) для ПТП первого ряда и 74 лабораториях для ПТП второго ряда. Лекарственная чувствительность МБТ к ПТП в лабораториях других ведомств в 2018 году не определялась.

В 2018 г. продолжился рост распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью к препаратам первого ряда, в том числе с МЛУ МБТ. Так, лекарственная устойчивость к ПТП первого ряда среди ВВ ТЛ с 2017 по 2018 гг. выросла с 44,8% до 49,3%, а МЛУ МБТ – с 28,2% до 31,8% (рис. 10).



Рисунок 10. Динамика показателя МЛУ МБТ в 2009-2018 гг. в Российской Федерации среди ВВ ТЛ, %. Вертикальными полосами показаны границы 95% доверительных интервалов.

В 2018 г. в гражданском здравоохранении темп прироста доли МЛУ МБТ среди ВВ ТЛ составил 12,8% (3,6 процентных пункта). При этом число ВВ ТЛ с МЛУ МБТ выросло на 680 человек.

Аналогичная ситуация отмечается среди больных с рецидивом ТЛ. В этой группе прирост числа пациентов с МЛУ МБТ составил 300 человек (на 9,7% больше, чем в 2017 году). Более полную картину нам дали бы сведения о лекарственной устойчивости МБТ у тех пациентов, которые по формальному признаку не являются бактериовыделителями, но у которых выявлена МЛУ молекулярно-генетическими методами, однако учёт данного показателя ещё не налажен.

Первичная МЛУ МБТ в учреждениях ФСИН России составила 28,2%, что статистически незначимо ($p > 0,05$) отличается от значения показателя в предыдущие несколько лет. Это позволяет предположить наличие дефектов работы системы лабораторной диагностики и мониторинга её результатов в учреждениях ФСИН России.

Как и в прежние периоды наблюдения отмечается существенное различие показателей первичной МЛУ МБТ по субъектам Российской Федерации – от парадоксальных 4,8% в Смоленской области до 57,4% в Свердловской области. И если на западе и севере страны эти показатели не имеют существенной годовой динамики, то с продвижением на восток они с годами показывают значительный рост.

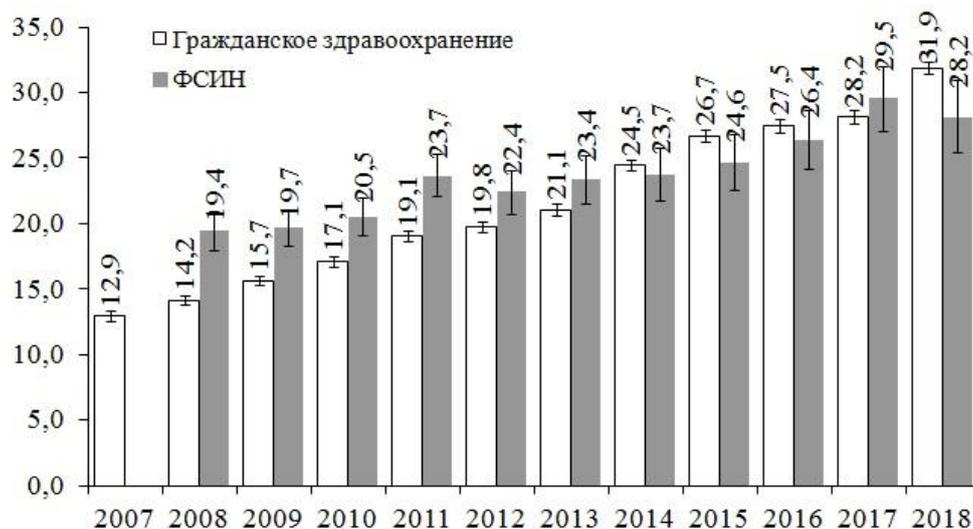


Рисунок 11. Динамика первичной МЛЮ МБТ в 2006–2018 гг. в гражданском здравоохранении и учреждениях ФСИН России, %. Вертикальными полосами показаны границы 95% ДИ.

Динамика выявления МЛЮ МБТ среди пациентов с рецидивом ТЛ из материала взятого до начала курса химиотерапии, показана на графике (рис. 12).

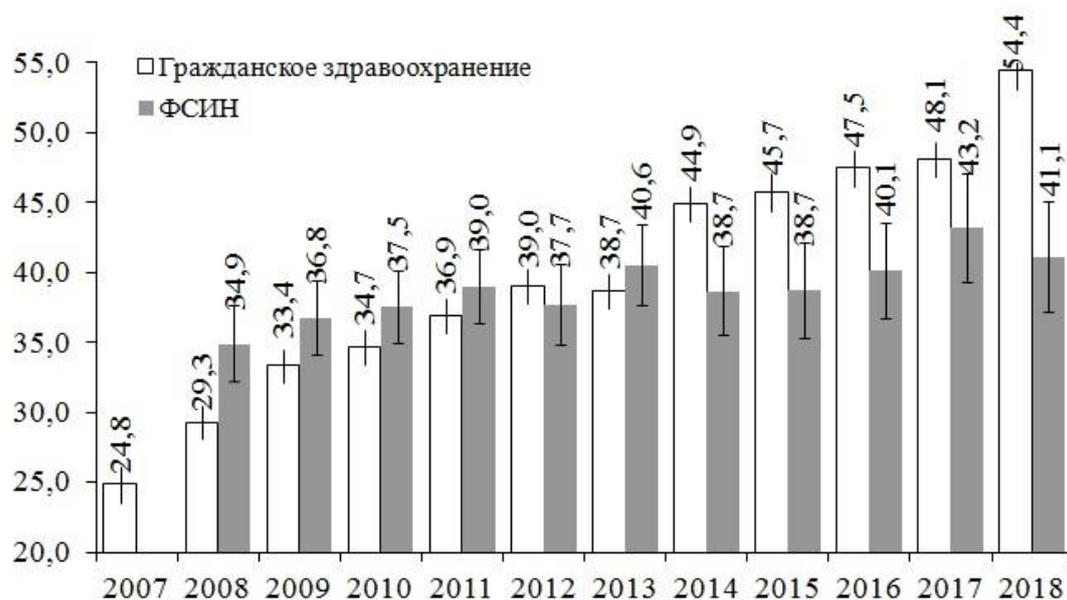


Рисунок 12. Динамика доли пациентов с МЛЮ МБТ среди пациентов с рецидивом ТЛ (из материала, взятого до начала повторного курса лечения) в 2006–2018 гг. в гражданском здравоохранении и учреждениях ФСИН России, %. Вертикальными полосами показаны границы 95% ДИ.

В 2016–2018 гг. продолжился рост частоты МЛУ МБТ среди пациентов с рецидивом ТЛ гражданского здравоохранения, пройдя психологический барьер 54,4% в 2018 г. Это существенно выше показателей, наблюдаемых в предыдущие годы – на 9,8% в относительных величинах (на 321 пациента больше в абсолютных значениях). В учреждениях ФСИН России этот показатель, как и среди впервые выявленных, снизился на 2% (на 31 человек в абсолютных значениях) в 2018 г., однако это изменение статистически не значимо ($p > 0,1$).

В течение последних двух лет имеется возможность проследить результаты определения лекарственной чувствительности МБТ к двум основным препаратам: изониазиду и рифампицину (таблица 3).

В период с 2017 по 2018 гг. отмечается рост не только относительного, но и абсолютного числа случаев туберкулёза с устойчивостью как к изониазиду, так и к рифампицину. При этом темп прироста доли лекарственной устойчивости к изониазиду был выше, чем к рифампицину (8,2% и 8,0%, соответственно, для впервые выявленных больных, 8,8% и 8,5% для случаев рецидива, 5,6% и 4,7% для других случаев повторного лечения), что может быть связано, в том числе, с растущим использованием изониазида для профилактики туберкулёза у лиц, живущих с ВИЧ.

Таблица 3

Динамика лекарственной устойчивости МБТ к ПТП: изониазиду (Н)*, рифампицину (R)* и их сочетанию* в 2017 и 2018 гг. у ВВ больных туберкулёзом, случаев рецидива туберкулёза и других случаев повторного лечения (после неэффективного курса химиотерапии, после его прерывания и «прочих» повторных случаев лечения) в 2017-2018 гг.

Регистрационная группа	ПТП	Годы					
		2017			2018		
		абс.	%	95%ДИ	абс.	%	95%ДИ
Впервые выявленные больные туберкулёзом	Н	11690	38,9	38,3-39,5	12224	42,1	41,5-42,7
	R	9665	32,2	31,6-32,7	10081	34,7	34,2-35,3
	Н+R	8529	28,4	27,9-28,9	9257	31,9	31,6-32,4
Пациенты с рецидивом туберкулёза	Н	3822	59,6	58,4-60,8	4098	64,8	63,6-66,0
	R	3445	53,7	52,5-54,9	3686	58,3	57,1-59,5
	Н+R	3052	47,6	46,4-48,8	3356	53,1	51,8-54,3
Другие случаи повторного лечения	Н	14285	75,7	75,1-76,3	14596	79,9	79,4-80,5
	R	13492	71,5	70,8-72,1	13671	74,9	74,2-75,5
	Н+R	11891	63,0	62,3-63,7	12120	66,4	65,7-67,1

* Вне зависимости от устойчивости к другим препаратам

Представленных данных, разумеется, недостаточно для полноценного регрессионного анализа, однако, если указанный темп прироста сохраниться, следует ожидать, что в 2021 году первичная лекарственная устойчивость к изониазиду будет наблюдаться более чем в 50% случаев. Уже в настоящее время применение изониазида с целью химиопрофилактики туберкулёза в условиях контакта с больными хроническими формами туберкулёза не всегда оправдано, а в складывающейся ситуации его применение не будет оправдано и в условиях контакта с впервые выявленными больными.

Различия темпа роста лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину приводят к увеличению числа случаев, устойчивых к изониазиду, но чувствительных к рифампицину. Доля случаев, устойчивых к рифампицину, но при этом чувствительных к изониазиду среди ВВ больных снизилась с 3,8% до 2,8% ($p < 0,01$), среди больных с рецидивом туберкулёза – с 6,1% до 5,2% ($p = 0,02$). Для других случаев повторного лечения существенно не изменилась, составив 8,5%. Это делает оправданным исключение из схемы лечения изониазида при выявленной с применением GeneXpert устойчивости к рифампицину. Тем не менее, возможность назначения изониазида в случае подтверждённой чувствительности к нему всё ещё должна быть сохранена, хотя действующая редакция Федерального регистра лиц, больных туберкулёзом, этого не предусматривает. Сохранённая чувствительность к рифампицину при наличии устойчивости к изониазиду в 2018 году определялась в 11,5% случаев среди всех случаев и в 10,2% случаев среди впервые выявленных больных. Это, в целом, согласуется с данными исследования [10], хотя оно проводилось почти 10 лет назад.

Охват тестами на лекарственную чувствительность МБТ к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам (офлоксацину, как представителю фторхинолонов) в гражданском здравоохранении в период с 2017 до 2018 года вырос с 88,9% [95%ДИ 88,5-89,3] до 92,4% [95%ДИ 92,0-92,7]. Рост доли обследованных отмечался для пациентов всех регистрационных групп, в том числе – для впервые выявленных больных с 88,3% до 96,4%, для больных с рецидивом туберкулёза – с 85,8% до 93,3%. Отношение числа пациентов с МЛУ-ТБ, к числу пациентов с устойчивостью к рифампицину, тестируемых на лекарственную чувствительность МБТ к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам, также выросло с 0,95 для больных, зарегистрированных в 2016 году, до 1,01 для больных, зарегистрированных в 2018 году.

В учреждениях ФСИН России охват тестами на лекарственную чувствительность к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам ниже, и изменялся статистически не

значимо: 77,6% [95%ДИ 75,8-79,3] в 2017 г. и 75,7% [95%ДИ 73,8-77,5] в 2018 г. ($p=0,16$). Для впервые выявленных больных туберкулёзом он составлял 79,6% в 2017 г. и 74,6% в 2018 г. ($p=0,06$), а для больных рецидивом туберкулёза 75,6% в 2017 г. и 81,6% в 2018 г. ($p=0,06$). Отношение числа пациентов с МЛУ-ТБ, к числу пациентов с устойчивостью к рифампицину, тестированных на лекарственную чувствительность МБТ к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам за три года практически не изменилось, составляя 0,88 в 2016 г. и 0,85 в 2017 и 2018 гг.

Рост охвата тестами на лекарственную чувствительность МБТ к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам больных туберкулёзом в гражданском здравоохранении закономерен и проводится практически во всех случаях. Отсутствие роста охвата больных туберкулёзом тестами на лекарственную чувствительность МБТ к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам в учреждениях ФСИН России связано, прежде всего, с нарастанием специализации территориальных медицинских учреждений по оказанию фтизиатрической помощи. В учреждениях ФСИН ряда субъектов Российской Федерации страдающие туберкулёзом осужденные пациенты только выявляются и проходят первичное обследование, после чего направляются для продолжения лечения в другие субъекты Российской Федерации. При этом в субъектах, в которых пациенты выявляются и регистрируются, но не продолжают лечение, падает нагрузка на микробиологические лаборатории, и продолжение их работы теряет смысл. Тем не менее, пациенты нуждаются в скорейшем их обследовании в субъекте их регистрации до начала противотуберкулёзной терапии. Выходом из сложившейся ситуации представляется развитие межсекторального сотрудничества, внедрение диагностической работы учреждений ФСИН России по лабораторной диагностике туберкулёза по аутсорсингу. Это позволит обеспечить своевременное обследование подозреваемых, обвиняемых и осужденных с использованием современных (в первую очередь – ускоренных) методов микробиологической диагностики и, соответственно, своевременное назначение пациентам адекватного лечения.

Динамика частоты выявления ШЛУ МБТ представлена в таблице 4.

В течение последнего года отмечается значимый рост доли больных с широкой лекарственной устойчивостью МБТ среди пациентов всех регистрационных групп. Скорее всего, это связано с активным применением противотуберкулёзных препаратов резервного ряда – фторхинолонов и аминогликозидов – на фоне позднего выявления устойчивости к этим препаратам при продолжающемся росте доли пациентов с МЛУ-ТБ. При продолжении этой тенденции мы ожидаем снижение результативности лечения пациентов МЛУ-ТБ с

использованием традиционных схем лечения. Именно поэтому целесообразно широкое внедрение современных протоколов контролируемого лечения [5]. При составлении режимов лечения данной группы больных следует также учитывать лекарственную устойчивость к отдельным группам ПТП резервного ряда (таблица 5).

Таблица 4

ШЛУ МБТ к ПТП в случаях лечения больных туберкулёзом
 из различных регистрационных групп

Регистрационная группа	Абс. число случаев с ШЛУ МБТ			ШЛУ МБТ среди тестированных на лекарственную чувствительность к аминогликозидам/капреомицину и фторхинолонам, %			Доля ШЛУ МБТ от тестированных ко всем ПТП, %		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
ВВ	679	808	1080	7,9	9,9	11,7	2,3	2,7	3,7
Рецидив	416	385	495	13,4	13,2	14,5	6,7	6,0	7,8
Др. повторные	2307	2468	3537	17,0	20,6	29,6	-	13,1	19,4
В целом	3402	3661	5112	13,5	15,8	20,8	-	6,6	9,5

Таблица 5

Доля пациентов с лекарственной устойчивостью МБТ к группам противотуберкулёзных препаратов: аминогликозидам/капреомицину (АМГ) и фторхинолонам (ФХ) среди случаев, устойчивых к рифампицину, тестированных на лекарственную чувствительность к указанным препаратам (вне зависимости от устойчивости к другим ПТП)

Регистрационная группа	ПТП	Годы					
		2017			2018		
		Абс.	%	95%ДИ	Абс.	%	95%ДИ
Впервые выявленные	ФХ	1536	18,8	17,9-19,6	2200	23,8	23,0-24,7
	АМГ	2292	28,0	27,1-29,0	2729	29,6	28,6-30,5
Пациенты с рецидивом	ФХ	645	22,1	20,6-23,6	891	26,2	24,7-27,7
	АМГ	985	33,7	32,0-35,4	1213	35,6	34,0-37,2
Другие случаи повторного лечения	ФХ	3661	30,5	29,7-31,4	4926	41,2	40,3-42,1
	АМГ	4314	36,0	35,1-36,8	5363	44,8	43,9-45,7
Всего	ФХ	5842	25,3	24,7-25,9	8017	32,6	32,2-33,4
	АМГ	7591	32,9	32,3-33,5	9305	37,8	37,2-38,4

Во всех регистрационных группах определяется более высокая доля лекарственной устойчивости к аминогликозидам/капреомицину по сравнению с фторхинолонами. Тем не менее, именно лекарственная устойчивость к фторхинолонам прирастает ускоренными темпами. В целом, среди пациентов всех регистрационных групп за год темп прироста доли устойчивости к фторхинолонам среди больных с рифампицин-устойчивым туберкулёзом составил 28,8%, в то время как к доля пациентов с устойчивостью к аминогликозидам/капреомицину этот показатель вырос на 15,1%. Особенно были велики различия темпа прироста у впервые выявленных больных (27,0% для фторхинолонов и 5,5% для аминогликозидов) и у пациентов с рецидивом туберкулёза (18,6% для фторхинолонов и 5,8% для аминогликозидов). Учитывая Федеральные клинические рекомендации о включении фторхинолонов в схемы лечения больных ШЛУ-ТБ на фоне широкого применения фторхинолонов у общесоматических пациентов, следует ожидать, что данная группа препаратов в обозримом будущем может быть потеряна в качестве препаратов для лечения МЛУ-ТБ. Тем не менее, процесс можно сдержать путём усиления контроля лечения и повышения приверженности пациентов, страдающих туберкулёзом, к лечению. С другой стороны, очевидно, что необходимо использовать все резервы методик для дифференцированной диагностики лекарственной чувствительности МБТ к каждому из препаратов среди указанных групп препаратов для исключения из режимов лечения неэффективных лекарственных средств, а также развивать методы определения лекарственной чувствительности к новым ПТП.

Заключение. По результатам мониторинга доступных параметров состояния микробиологической диагностики туберкулёза для оптимизации данного звена системы оказания противотуберкулёзной помощи населения, нам представляется важным организация или усиление ряда разделов деятельности:

1. Поскольку бактериоскопия сохраняет свою актуальность, в том числе – при проведении культуральных исследований, быстрого контроля результатов лечения, а также обследования целевых групп больных (например, туберкулёза в сочетании с ВИЧ) целесообразно поддерживать качество её проведения на достаточном уровне. Для этого надо проводить на регулярной основе мероприятия по мониторингу и курации данного раздела работы в региональных бактериологических лабораториях специалистами-бактериологами федеральных НИИ туберкулёза и фтизиопульмонологии. Также следует усилить контроль за качеством сбора и транспортировки материала.

2. Современная люминесцентная микроскопия для выявления кислотоустойчивых микобактерий в настоящее время применяется недостаточно. Учитывая высокую чувствительность и меньшие трудозатраты при использовании данного метода, целесообразно рассмотреть вопрос о более широком внедрении люминесцентной и светодиодной микроскопии. Учитывая позитивный опыт использования люминесцентной микроскопии в МО ПМП (в частности – в Белгородской области), целесообразно его внедрение в МО ПМП и учреждениях ФСИН России.

3. Для восстановления эффективной работы центров микроскопии в МО ПМП необходимо провести работу по повторному внедрению диагностического алгоритма обследования лиц с подозрительными на туберкулёз симптомами, возобновление курации клиничко-диагностических лабораторий МО ПМП специалистами-бактериологами противотуберкулёзных организаций (включая выборочный организационно-методический контроль специалистами-бактериологами федеральных НИИ туберкулёза и фтизиопульмонологии), обеспечить курацию МО ПМП специалистами по организации здравоохранения с целью максимальной оптимизации процессов выявления и сопровождения выявленных пациентов.

4. Для повышения качества всех разделов микробиологической диагностики туберкулёза в учреждениях ФСИН России целесообразно возобновить курацию бактериологических лабораторий ФСИН России специалистами-бактериологами лабораторий гражданского здравоохранения. С целью обеспечения кратности и регулярности применения бактериологических методов с необходимым качеством в условиях малого количества пациентов в учреждениях ФСИН России целесообразно рассмотреть вопрос проведения микробиологических исследований на туберкулёз по аутсорсингу в противотуберкулёзных организациях гражданского здравоохранения.

5. Создать регулярную систему мониторинга охвата пациентов обследованиями на выявление МБТ с использованием молекулярно-генетическими методами в полном объёме, а также систему учёта результатов такого обследования.

6. Разработать региональные программы по контролю качества микробиологических исследований, включая внутрिलाбораторный контроль качества и регулярное участие лабораторий, проводящих микробиологическую диагностику туберкулёза, в соответствующих отделах МСИ «ФСВОК».

7. Для обеспечения разделения потоков пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, а также проведения адекватного режима

стартовой химиотерапии, целесообразно максимально широко внедрять методы ускоренной молекулярно-генетической диагностики туберкулёза с определением лекарственной устойчивости как минимум к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

8. Учитывая высокие темпы распространения лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам, необходимо изучить факторы, способствующие распространению данного явления. Внедрить новые методы определения устойчивости к современным фторхинолонам – левофлоксацину, моксифлоксацину, спарфлоксацину, а также к широко применяемому в практике амикацину.

Список литературы

1. Алгоритм для лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов. Копенгаген: Европейский региональный офис ВОЗ, 2017: 32. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1

2. Голышевская В.И., Севастьянова Э.В., Иртуганова О.А., Петрова Л.В. Разработка критериев оценки качества и эффективности микробиологических исследований в учреждениях противотуберкулёзной службы и общей лечебной сети. Туберкулёз и болезни лёгких. 2009; 3: 55–60.

3. Лабораторная диагностика туберкулеза. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования (под рук. Ерохина В.В.) – М.: «Р. Валент», 2012: 702.

4. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2016 – 2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018: 81.

5. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулёза. Женева: ВОЗ, 2019: 99.

6. Система инфекционного контроля в противотуберкулёзных учреждениях. Руководство. М.-Тверь: «Триада», 2013: 192.

7. Стерликов С.А., Русакова Л.И., Белиловский Е.М., Пономарёв С.Б. Оценка доли больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя среди пациентов различных регистрационных групп. Туберкулёз и социально значимые заболевания. 2018; 1: 6–11.

8. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения. Издание второе. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018: 67.
9. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.-Тверь: «Триада», 2015: 313.
10. Danilova I., Sterlikov S., Belilovsky E., Bogorodskaya E., Popov S., Pashkevich D. The first line drug resistance pattern of the M. tuberculosis. Monitoring and evaluation on sub-national level. The Int.J. of Tuberculosis and Lung Disease. 2011; 15(11). suppl. №3: S366
11. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva: WHO, 2011: 12. Available at: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>
12. Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO, 2018: 249.
13. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO, 2018: 265.
14. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO, 2006. (WHO/HTM/TB/2006.361). Available at: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>
15. Lawn S.D., Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. Curr Opin HIV AIDS. 2009 Jul;4(4):325-333. doi: 10.1097/COH.0b013e32832c7d61

References

1. Algoritm dlya laboratornoy diagnostiki i monitoringa lecheniya tuberkuleza legkikh i tuberkuleza s lekarstvennoy ustoychivost'yu na osnove primeneniya sovremennykh bystrykh molekulyarnykh metodov [Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies]. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1 (In Russian).
2. Golyshevskaya V.I., Sevast'yanova E.V., Irtuganova O.A., Petrova L.V. Razrabotka kriteriev otsenki kachestva i effektivnosti mikrobiologicheskikh issledovaniy v uchrezhdeniyakh protivotuberkuleznoy sluzhby i obshchey lechebnoy seti. [Development of criteria for assessing the quality and effectiveness of microbiological studies in the facilities of the TB service and primary health care facilities.]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung disease]. 2009; 3: 55–60. (In Russian).
3. Laboratornaya diagnostika tuberkuleza. Metodicheskie materialy k provedeniyu tsikla tematicheskogo usovershenstvovaniya (pod ruk. Erokhina V.V.) [Laboratory diagnosis of

tuberculosis. Methodical materials for conducting a cycle of thematic improvement (ed. by Erokhin VV)]. M.: «R. Valent», 2012: 702. (In Russian).

4. Otrasleye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoi raboty v 2016–2017 gg. Analiticheskii obzor osnovnykh pokazatelei i statisticheskie materialy [Sectoral and economic indicators of tuberculosis work in 2016–2017 Analytical review of the main indicators and statistical materials]. M.: RIO TsNIIOIZ, 2018:81. (In Russian).

5. Svodnoe rukovodstvo VOZ po lecheniyu lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza [WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment]. Geneva: World Health Organization; 2019: 99. (In Russian).

6. Sistema infektsionnogo kontrolya v protivotuberkuleznykh uchrezhdeniyakh. Rukovodstvo. [Infection control system in TB facilities. Leadership.]. (In Russian).

7. Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Belilovskiy E.M., Ponomarev S.B. Otsenka doli bol'nykh s shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya sredi patsientov razlichnykh registratsionnykh grupp. [Estimation of the proportion of patients with extensive drug resistance of the pathogen among patients of various registration groups]. (In Russian).

8. TB/VICH v Rossiyskoy Federatsii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavleniy i rezul'taty lecheniya. Izdanie vtoroe [TB / HIV in the Russian Federation. Epidemiology, clinical features and treatment outcomes. Second Edition]. M.: RIO TsNIIOIZ, 2018: 67. (In Russian).

9. Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012/2013/2014 gg. Analiticheskii obzor statisticheskikh pokazateley, ispol'zuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire [Tuberculosis in the Russian Federation 2012/2013/2014 Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world]. M.-Tver': «Triada», 2015: 313. (In Russian).

10. Danilova I., Sterlikov S., Belilovsky E., Bogorodskaya E., Popov S., Pashkevich D. The first line drug resistance pattern of the M. tuberculosis. Monitoring and evaluation on sub-national level. The Int.J. of Tuberculosis and Lung Disease. 2011; 15(11). suppl №3: S366

11. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva: WHO, 2011: 12. Available at: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>

12. Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO, 2018: 249.

13. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO, 2018: 265.

Работа выполнена в рамках тем НИР: № 0515-2019-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом», № АААА-

Ф18-118122690072-1 «Проведение оценки качества и доступности медицинской помощи по социально-значимым заболеваниям (СВ) в учреждениях исполнения наказания в субъектах Северо-Западного федерального округа России в сотрудничестве с другими странами, входящими в Партнерство «Северное измерение» в области общественного здравоохранения и социального благосостояния».

Информация о финансировании: дополнительное финансирование не привлекалось.

Financing: additional financing was not involved.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Попов Сергей Александрович - кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией бактериологии ГБУЗ МО «Мытищинская противотуберкулезная больница», Россия, г. Мытищи, 141034, Московская обл., городской округ Мытищи, п. Здравница, ул. Дубки, д. 7, e-mail: popov_s55@mail.ru ORCID: 0000-0001-9046-8384 SPIN-код: 6674-6212

Мезенцева Надежда Ивановна - кандидат биологических наук, ведущий специалист Ассоциации специалистов Некоммерческое партнёрство «Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований». 129090, Россия, Москва, пл. Малая Сухаревская д3, стр 2., e-mail: Nmezenceva@fsvok.ru

Стерликов Сергей Александрович - доктор медицинских наук, заместитель руководителя Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулёза в Российской Федерации по программному мониторингу ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11, e-mail: sterlikov@list.ru ORCID: 0000-0001-8173-8055 SPIN-код: 8672-4853

Русакова Лариса Ивановна - доктор медицинских наук, заведующий научно-организационным отделом ФГНБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза». 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2, e-mail: larisa.rusakova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4622-9484 SPIN-код: 7804-6468

Пономарёв Сергей Борисович - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», 119991, Москва, ГСП-1, Житная ул., 14, e-mail: docmedsb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9936-0107 SPIN: 4646-6870

Information about authors

Popov Sergey Aleksandrovich - PhD in medical sciences, Head of the Laboratory of Bacteriology, Mytishchi Tuberculosis Hospital, Mytishchi, Russian Federation. distr. Zdrannitsa, st. Dubki, 7. e-mail: popov_s55@mail.ru ORCID: 0000-0001-9046-8384 SPIN: 6674-6212

Mezentseva Nadezhda Ivanovna - PhD in biological sciences, Leading Specialist of the Association of Specialists Non-Profit Partnership “Center for External Quality Control of Clinical Laboratory

Research”, Moscow, Russian Federation. Malaya Sukharevskaya sq., 3(2). e-mail: Nmezenceva@fsvok.ru ORCID: - SPIN: -

Sterlikov Sergey Aleksandrovich - PhD in medical sciences, Deputy Head of the Federal Monitoring Center for Counteracting the Proliferation of Tuberculosis in the Russian Federation for Program Monitoring in Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Dobrolyubova str. 11, Moscow, 127254, Russia, e-mail: sterlikov@list.ru, ORCID:0000-0001-8173-8055 . SPIN: 8672-4853

Rusakova Larisa Ivanovna - PhD in medical sciences, Head of the Scientific and Organizational Department in Central TB Research Institute, Moscow, Russian Federation.
e-mail: larisa.rusakova@mail.ru SPIN: 7804-6468

Ponomarev Sergey Borisovich - Grand Ph. D., Professor, Chief Researcher of the branch in Izhevsk town Research Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia, Russian Federation, 119991, Moscow, GSP-1, Jitnaya st., 14

Статья получена: 04.07.2019 г.
Принята в печать: 03.12.2019 г.