

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Быков И.А., Ратманов П.Э.

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
кафедра общественного здоровья и здравоохранения, г. Хабаровск*

Ключевые слова: туберкулёз, факторы риска, лекарственная устойчивость.

Резюме: в данном ретроспективном эпидемиологическом исследовании, методом регрессивного анализа, были выявлены основные факторы риска, влияющие на распространённость МЛУ-ТБ в Хабаровском крае России. В их число входят: история заключения, ВИЧ ко-инфекция, инвалидность, наличие распада, молодой возраст, рецидив ТБ и проживание в городе. Рассмотрены причины таких результатов и предложены пути решения проблемы распространения МЛУ-ТБ.

Resume: in this retrospective epidemiological study, using regression analysis, the main risk factors affecting the prevalence of MDR-TB in the Khabarovsk region of Russia were identified. These include: history of incarceration, HIV co-infection, disability, cavitary disease, young age, TB recurrence and urban residence. The reasons for such results are analyzed and ways to solve the problem of the spread of MDR-TB are proposed.

Актуальность. Постоянный рост распространённости туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ; устойчивость к изониазиду и рифампицину) во всем мире является серьезной проблемой для общественного здравоохранения. Россия входит в число стран несущих наибольшее бремя МЛУ-ТБ в мире. По оценкам ВОЗ, в 2019 году на МЛУ-ТБ приходилось 35% от всех новых случаев ТБ и 71% от всех случаев рецидива ТБ. Тем самым, по распространённости МЛУ-ТБ среди больных ТБ, Россия занимает второе место в мире, вопреки 23-у месту по общему показателю заболеваемости ТБ [7]. Представленное исследование было проведено в Хабаровском крае на Дальнем Востоке России, где доля МЛУ-ТБ среди впервые выявленных случаев (38%) была оценена как третья по величине в стране [1]. Что делает крайне важным определить основные причины и факторы риска развития МЛУ-ТБ, с целью разработки более лёгких в осуществлении и более рентабельных подходов к контролю роста числа МЛУ случаев ТБ.

Цель: выявить, статистически обосновать и объяснить факторы, способствующие высокой распространённости МЛУ-ТБ в Хабаровском крае, а также разработать предложения по улучшению противотуберкулёзной помощи населению региона.

Задачи: 1. Используя существующие базы данных больных туберкулезом осуществить сбор данных в виде индивидуальных переменных пациентов с МЛУ-ТБ, с использованием в качестве группы контроля пациентов с установленным диагнозом ТБ, но без лекарственной устойчивости; 2. Определить группы высокого риска по заболеваемости МЛУ-ТБ в Хабаровском крае, с использованием методов статистического анализа; 3. Проанализировать результаты исследования, для определения дополнительных явлений, способствующих распространению МЛУ-ТБ; 4.

Используя данные из вышеописанных задач, сформулировать предложения

для максимизации эффективности и улучшения противотуберкулёзной помощи населению России, на примере Хабаровского края.

Материалы и методы. Данное исследование является ретроспективным поперечным исследованием с применением метода сплошной выборки, в первоначальную выборку, с последующим применением критериев включения и исключения для формирования вторичной выборки. Клинической базой исследования выбрана КГБУЗ МЗХК «Туберкулезная больница». В качестве источника данных в исследовании использовался Федеральный регистр больных туберкулезом (ФРТБ). Были собраны обезличенные данные по каждому пациенту, у которого был диагностирован туберкулез во всех медицинских учреждениях Хабаровского края с 1 января 2018 года по 31 декабря 2019 года.

Мазок, посев мокроты и ПЦР в реальном времени на наличие *m. Tuberculosis*, проводятся в качестве первичных диагностических тестов у всех пациентов с подозрением на ТБ в Хабаровском крае. В данное исследование были включены только пациенты с установленным выделением возбудителя ТБ, хотя бы в одном из 3 использованных тестов. Тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) используя методы ПЦР и посева мокроты на жидкие и твёрдые среды. Пациенты с поли-моно и широкой устойчивостью возбудителя были исключены из данного исследования.

Количественный анализ переменных пациентов с МЛУ-ТБ проводился с такими же у пациентов без МЛУ-ТБ. Сравнительный анализ проводился с использованием метода построения модели бинарной логистической регрессии. Независимые переменные, протестированные в регрессионном анализе, включали пол, возраст, социальный статус, жилищные условия, злоупотребление психоактивными веществами и алкоголем, историю заключения под стражей, наличие инвалидности, ВИЧ-статус, историю лечения рифампицином и изониазидом, локализацию туберкулеза, наличие полостей распада и каверн, местность проживания. Для проверки статистической значимости самой модели использовались тесты Хи-квадрата. Были рассчитаны коэффициенты регрессии, скорректированное отношение шансов (СОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для каждой категории переменных. Метод статистики Вальда был использован для определения их статистической значимости [3]. Анализы выполняли с использованием программного обеспечения SPSS V24.0.01.

Результаты и их обсуждение. За исследуемый период во всех учреждениях здравоохранения Хабаровского края туберкулез был диагностирован у 2661 больного. В соответствии с критериями включения в данное исследование было отобрано 1440 пациента. Средний возраст участников составил 41 год, и 73,5% из них были мужчинами. МЛУ-ТБ было выявлено у 618 (42,9%) участников исследования. 69,4% участников проживали в городах и 989 (68,7%) из них были безработными. 151 (10,5%) пациент на момент постановки диагноза не имели жилья. Среди пациентов с рецидивами ТБ бездомных было в 2,01 раза больше, чем среди новых случаев туберкулеза (16,5% против 8,2%). Алкоголизм был зафиксирован у 3,5% пациентов. Более половины (55,1%) всех случаев имели признаки распада. 6% выборки составляли пациенты с инвалидностью. У 8,3% пациентов имело место ко-инфекция ВИЧ и ТБ. 78 пациентов (5,4%) находились в местах лишения свободы или имели в

анамнезе историю лишения свободы на момент постановки диагноза. Пациенты с историей заключения имели гораздо более высокую распространенность рассматриваемой резистентности (93,6%) по сравнению с популяцией без истории тюремного заключения (40,0%). 394 пациентам был установлен диагноз рецидива ТБ, что составляло 27,4% от всей выборки. При этом пациенты группы рецидивов имели большую распространенность МЛУ-ТБ (64,6%), чем новые больные (34,8%).

Основная группа пациентов состояла из 618 случая МЛУ-ТБ. Группу контроля составили 822 пациента с установленным ТБ и доказанной сохранённой чувствительностью к противотуберкулёзным препаратам. Таким образом в логистический регрессионный анализ были включены переменные 1440 пациента. В результате, история заключения и история предыдущего лечения стали самыми сильными факторами ассоциативными с МЛУ-ТБ, делая, риск развития МЛУ-ТБ в данных группах, в 16,5 раза (95% ДИ от 5,37 до 50,88, $p < 0,001$) и в 2,82 раза выше (95% ДИ от 2,16 до 3,66, $p < 0,001$) соответственно. Другие значимые факторы включали наличие инвалидности (СОШ - 2,32, 95% ДИ от 1,38 до 3,89, $p = 0,001$), наличие распада (СОШ составляло 1,76, 95% ДИ от 1,37 до 2,25, $p < 0,001$), ВИЧ ко-инфекция (СОШ 1,55, 95% ДИ от 1,01 до 2,39, $p = 0,046$), возраст (СОШ для лиц старше 41 года - 1,36, 95% ДИ 1,06-1,76, $p = 0,013$) и место жительства (СОШ для проживания в городе составляло 1,44, 95% ДИ от 1,09 до 1,89, $p = 0,01$). Остальные факторы оказались статистически не значимыми при проведении регрессионного анализа.

Результаты данного исследования, касающиеся связи МЛУ-ТБ с молодым возрастом (менее 41 года), наличием распада и положительным ВИЧ-статусом, соответствуют предыдущим исследованиям и были ожидаемыми [4].

Неудивительно, что наличие в анамнезе отбывания наказания в местах лишения свободы (МЛС) было определено как наиболее выраженный фактор риска, связанный с МЛУ-ТБ. Высокая распространенность туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм в тюрьмах является острой проблемой, как в развитых, так и в развивающихся странах. [3]. Согласно нашим результатам, пенитенциарная система России вносит существенный вклад в увеличение распространенности МЛУ-ТБ. Хорошо известно, что содержание в МЛС сопряжено со скученностью, неблагоприятными бытовыми условиями и плохим питанием заключенных. Что в купе с частым пренебрежением режимами терапии со стороны заключенных и фактическое отсутствие контроля со стороны медицинского персонала в МЛС, создают идеальные условия для развития и заражения МЛУ-ТБ. Помимо этого, среди всех медицинских учреждений России только пенитенциарные учреждения изолированы от общей системы противотуберкулезной помощи. Такое разграничение лишает заключенных надлежащего ухода и затрудняет эпидемический контроль. Значительное сокращение общего числа заключенных и включение пенитенциарных учреждений в систему общей противотуберкулезной помощи могут решить проблему МЛУ-ТБ в МЛС.

Кроме того, такое продолжающееся затруднительное положение объясняется противоречием российского законодательства в сфере здравоохранения. Никакое медицинское вмешательство, в том числе госпитализация, не могут быть осуществлены без письменного согласия на то пациента. Поэтому некоторые бациллярные больные просто покидают противотуберкулезный диспансер по собственному жела-

нию. Для обеспечения эпидемиологического надзора медицинские работники должны обращаться в суд с иском о принудительной госпитализации таких больных. Однако, как это ни парадоксально, законодательство не предусматривает механизмов исполнения решения суда о принудительной госпитализации, таким образом бациллярные больные ТБ могут покинуть диспансер даже при наличии предписания суда о принудительной госпитализации. Видится очевидным, что для обеспечения надлежащего эпиднадзора за ТБ необходимо принять решительные меры по устранению такого правового противоречия [2].

Таким образом бациллярные больные отказавшиеся от госпитализации и бывшие заключённые являются главными векторами распространения МЛУ ТБ в общей популяции. Для сокращения пула бывших заключённых с МЛУ-ТБ необходимо создать лучшие условия лечения и эпидемиологического надзора в пенитенциарных учреждениях. Такое вмешательство по оказанию противотуберкулезной помощи заключённым в гражданских поликлиниках осуществлялось в Томской области России с 2000 по 2002 год. Результаты показали значительное улучшение compliance, снижение числа побочных эффектов, снижение уровня смертности и повышение эффективности лечения среди заключённых. Успех этого исследования подтверждает необходимость централизованной противотуберкулезной помощи для всех больных туберкулезом, однако до сих пор не предпринято никаких шагов для осуществления этой инициативы [5].

Исследование 2009 года, проведенное в Беларуси, так же, как и наше исследование, выявило положительную связь между наличием инвалидности и распространённостью МЛУ-ТБ [6]. Россия и Белорусия имеют схожие социальные меры поддержки инвалидов, ввиду неясности данного явления, эти результаты показывают необходимость проведения дальнейших исследований для выявления или опровержения причинно-следственных связей между мерами социальной поддержки населения и распространённостью МЛУ-ТБ.

Выводы: 1. Пенитенциарные учреждения являются одним из главных источников пациентов с МЛУ-ТБ. Учреждения пенитенциарной системы должны быть включены в общую систему противотуберкулезной помощи, чтобы обеспечить заключённым доступ к надлежащему лечению и осуществления полноценного эпидемиологического контроля за ними; 2. Влияние мер социальной защиты населения, на распространённость МЛУ-ТБ видится неоднозначным. Будущие исследования должны быть сосредоточены на определении воздействия различных видов социальной защиты населения, их реализации и финансирования на распространённость МЛУ-ТБ; 3. Существующее законодательство в сфере здравоохранения неадекватно и не позволяет врачам проводить надлежащий эпидемиологический надзор за инфекционными больными. Существующие противоречия в правовой базе должны быть изучены и устранены. Мы полагаем, что лишение контагиозных пациентов права на отказ от госпитализации и расширение полномочий врачей по принудительной госпитализации значительно уменьшит пул носителей МЛУ-ТБ в общей популяции, а значит, снизит дальнейшее распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Литература

1. Астафьев В. А. и др. Особенности эпидемического процесса туберкулёза на отдельных территориях Российской Федерации // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2. – №. 5-1 (117). – С. 168-173.
2. Пивень Д. В., Кицул И. С. О некоторых проблемах реализации Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // *Менеджер здравоохранения*. – 2013. – №. 12. – С. 6-13.
3. Harrell F. E. Binary logistic regression // *Regression modeling strategies*. – Springer, Cham, 2015. – С. 219-274.
4. Pradipta I. S. et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis // *Journal of Infection*. – 2018. – Т. 77. – №. 6. – С. 469-478.
5. Shin S. S. et al. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2006. – Т. 10. – №. 4. – С. 402-408.
6. Skrahina A. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2013. – Т. 91. – С. 36-45.
7. World Health Organization et al. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2020 // *World Health Organization*. – 2020. – Т. 232.