

Обзор

УДК 614.33:616-02-093

**НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ – ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ***Е.Б. Мясникова, Н.Р. Сагиева, В.Ю. Журавлев, П.К.Яблонский**ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России Санкт-Петербург, Россия***NOSOCOMIAL TB INFECTION: NEED IN EPIDEMIOLOGIC DIAGNOSIS CONCEPT***Myasnikova E.B., Sagieva N.R., Jouravlev V.Yu., Yablonskii P.K.**«Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology»,**Ministry of Public Health, Russian Federation», Saint-Petersburg, Russia.***Резюме**

Эпидемиологическая диагностика нозокомиального туберкулеза предусматривает выявление случаев повторного (перекрестного) заражения пациентов туберкулезом во время их лечения (пребывания) в противотуберкулезных учреждениях, а также установление причин и факторов риска возникновения данных случаев. Организация системы эпидемиологической диагностики нозокомиальной туберкулезной инфекции в противотуберкулезных учреждениях до настоящего времени является нерешенной задачей, как в научно-методическом, так и в практическом отношении.

Исследования, проведенные в России и за рубежом, показали, что госпитализация в противотуберкулезный стационар является одной из причин (факторов риска) повторного заражения туберкулезом. Частота повторного инфицирования, выявленная и подтвержденная с использованием методов молекулярно - генетических исследований, варьировала в различных исследованиях 1,09%-15,39% (в среднем 5,26%), в отделениях для лечения пациентов с туберкулезом, вызванным возбудителем с МЛУ - 16,9%-36,99% (в среднем 25,2%).

Микобактериям, идентифицированным как этиологические агенты нозокомиальных вспышек, свойственна высокая вирулентность и высокий уровень кластеризации.

Ключевые слова: эпидемиологическая диагностика, нозокомиальный туберкулез, рецидив и обострение туберкулеза, эндогенная реактивация туберкулезной инфекции, туберкулезная реинфекция, туберкулезная суперинфекция, молекулярно-генетические исследования.

Resume

Epidemiologic diagnosis of nosocomial tuberculosis implies identification of secondary (cross-) infection cases in TB patients during their treatment (staying) in TB medical facilities, their causes and risk-factors. TB facilities nosocomial infection epidemiologic diagnosis system organization is still not developed as on scientifically validated methodic recommendations level, as well as on existing practices.

Russian and foreign studies had demonstrated that treatment in “in-patient” TB hospitals occurred one of the causes (risk factors) of the secondary TB infection. Reported secondary infection molecular-genetically validated cases frequency varies in different studies as 1,09- 15,39% (5,26%, averagely). In MDR-TB wards – 16,9%-36,99% (averagely 25,2%).

Mycobacteria identified as causing agents of nosocomial infection episodes were characterized as highly virulent and with high clustering level.

Key-words: epidemiologic diagnosis, nosocomial tuberculosis, TB recurrence and relapses, TB infection endogenous reactivation, TB reinfection, TB superinfection, molecular-genetic researches

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, лечебно-диагностический процесс продолжает ассоциироваться с риском внутрибольничного инфицирования как пациентов, так и медицинского персонала. Принципы профилактики нозокомиального туберкулеза в противотуберкулезных учреждениях регламентированы рядом современных нормативно-правовых документов [1-8, 10]. Однако научно обоснованная система организации изоляционно-ограничительных и противоэпидемических мероприятий в противотуберкулезных учреждениях, отсутствует. Это становится причиной того, что значительная часть противотуберкулезных учреждений, в том числе вновь строящихся и

реконструируемых, не в полной мере отвечает требованиям безопасности, что продолжает усугублять эпидемическую ситуацию.

В соответствии с национальной концепцией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [9], задачей здравоохранения является обеспечение качества медицинской помощи и создание безопасной среды пребывания для пациентов и персонала в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются важнейшей составляющей этой проблемы в силу широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства. Основными задачами Концепции являются совершенствование нормативного и методического обеспечения системы профилактики ИСМП, внедрение в систему оказания медицинской помощи населению мероприятий ИСМП, эффективность которых научно обоснована и подтверждена клиническими испытаниями и практикой [9], гармонизация отечественных нормативных документов с международными рекомендациями.

Современная нормативная база, регламентирующая организацию эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями в Российской Федерации [2], ориентирована, главным образом, на контроль инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) в отделениях хирургического профиля, гнойно-септических инфекций (ГСИ) родильниц и новорожденных, а также инфекций с гемоконтактным механизмом передачи. Для ИОХВ разработаны стандартные определения случаев, определены основные группы факторов риска, разработана система показателей, позволяющих проводить корректный эпидемиологический анализ и устанавливать причинно-следственную связь, «измерять» негативное влияние лечебно-диагностического процесса на заболеваемость [2]. Отработаны методики идентификации микроорганизмов не только в различных биологических субстратах, но и на объектах внешней среды. Применяются специальные компьютерные программы («WHOnet» и др.), позволяющие осуществлять микробиологический мониторинг чувствительности возбудителей ИОХВ к антибактериальным препаратам. Проведенные

за последние десятилетия исследования позволили получить научные данные о клинической, эпидемиологической, социальной и экономической эффективности отдельных мероприятий по профилактике ИОХВ [2].

Туберкулез, как внутрибольничная инфекция до сих пор остается недостаточно изученным заболеванием. Несмотря на очевидную актуальность проблемы, система эпидемиологической диагностики нозокомиальной туберкулезной инфекции не представлена в действующих нормативно-правовых документах [1-8]. В связи с этим, объективная статистика, отражающая истинное состояние проблемы, отсутствует [7, 8, 10-15]. В результате, не представляется возможным дать объективную оценку эффективности внедряемых программ по предотвращению перекрестного заражения пациентов противотуберкулезных учреждений.

В качестве основного индикатора эффективности системы инфекционного контроля в противотуберкулезных медицинских организациях (ПМО) в настоящее время используется показатель профессиональной заболеваемости туберкулезом сотрудников учреждений. При всей важности и безусловной социальной, медицинской и правовой значимости данного показателя он не может в достаточной степени отражать все аспекты состояния противотуберкулезного учреждения по обеспечению безопасности больничной среды.

Как российскими, так и зарубежными документами [1-8, 11] в качестве ведущих мероприятий, обеспечивающих прерывание механизма передачи туберкулезной инфекции в госпитальных условиях, представляются инженерные мероприятия, которые предусматривают наличие и адекватную эксплуатацию вентиляционных систем, а также соответствующую планировку, позволяющую «зонировать» помещения с различной степенью эпидемической опасности. Целью инженерных мероприятий является обеспечение снижения концентрации инфекционного аэрозоля в воздухе помещений до безопасных уровней путем удаления образовавшихся инфекционных аэрозолей направленным движением воздуха от «чистых» зон к «зараженным». Наряду с инженерными мерами предусматривается использование различных установок для обеззараживания воздуха в помещениях, а также использование сотрудниками и пациентами индивидуальных барьерных средств

защиты органов дыхания.

Вместе с тем, по ряду практических вопросов, касающихся роли внешней среды в эпидемическом процессе туберкулеза, российские и международные подходы имеют определенные различия. С учетом устойчивости возбудителя туберкулеза во внешней среде, в отечественных документах признается возможность инфицирования посредством заражения через «вторичные аэрозоли». В связи с этим, наряду с инженерными мерами, важной составляющей в системе противоэпидемических мероприятий является обеспечение дезинфекционных мероприятий в окружении источника инфекции и при работе с инфицированными биоматериалами.

Результаты специальных исследований, проведенные отечественными авторами [19-21,31], показали, что недооценка роли внешней среды может иметь неблагоприятные эпидемические последствия и увеличивает риск инфицирования персонала.

Очевидно, зарубежные подходы к организации противоэпидемических мероприятий в противотуберкулезных учреждениях требуют определенной адаптации с учетом особенностей популяции возбудителя, циркулирующего на территории Российской Федерации, контингента пациентов и, что немало важно, материально-технического состояния противотуберкулезных учреждений.

Таким образом, существует необходимость разработки концепции эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза, учитывающей современные знания и возможности выявления и предотвращения случаев нозокомиальной туберкулезной инфекции. Концепция должна базироваться на стандартных диагностических критериях и позволять проводить оценку эффективности внедряемых мероприятий, принимать обоснованные управленческие решения с целью предупреждения возникновения и распространения случаев туберкулеза с множественной лекарственной чувствительностью в госпитальных условиях.

Целью представленного обзора является выявление клинико-эпидемиологических характеристик нозокомиальной туберкулезной инфекции и формулирование стандартных критериев диагностики случаев перекрестной туберкулезной инфекции у пациентов противотуберкулезных медицинских организаций, что может послужить основой создания концепции эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза.

Материалы и методы

Материалами исследования явились публикации, подтверждающие возможность нозокомиальной передачи туберкулеза. Поиск доказательной базы был произведен по материалам различных российских и зарубежных периодических изданий. В анализ включены статьи, в основном опубликованные в 2005 году и позднее.

Критерии отнесения случая к нозокомиальной инфекции базируются на совокупности клинико-лабораторных, инструментальных эпидемиологических критериев. Как известно, объективным критерием, подтверждающим случай экзогенной туберкулезной суперинфекции (реинфекции) может служить подтверждение различия ДНК культур микобактерий при впервые установленном диагнозе туберкулеза и при возникновении рецидива (обострения) инфекции. В связи с этим, критериями включения материалов в данный анализ являлись публикации, авторы которых приводят доказательства нозокомиальной передачи, базирующиеся на результатах молекулярной эпидемиологии. Для изучения эпидемиологических особенностей внутрибольничного туберкулеза применялся классический метод эпидемиологического анализа, включающий специфическую совокупность приемов изучения закономерностей эпидемического процесса.

Список сокращений

ВБИ – внутрибольничные инфекции
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГСИ – гнойно-септические инфекции
ИК – инфекционный контроль
ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
ЛУ – лекарственная устойчивость
МБТ – микробактерия туберкулеза
МГИ – молекулярно-генетические исследования
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ПМО – противотуберкулезные медицинские организации
СПИД- синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ – туберкулез (туберкулезный)
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

Определения	
Внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции	любые инфекционные заболевания (состояния), возникшие в стационаре (и не имевшиеся до поступления в стационар даже в инкубационном периоде) и проявившиеся в условиях стационара или после выписки пациента в течение периода инкубации. Внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции – составная часть ИСМП
Заносы инфекции	инфекционные заболевания, возникшие до поступления в стационар и проявившиеся или выявленные при поступлении (после поступления) в стационар
Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи	любое клинически выраженное инфекционное (паразитарное) заболевание, развившееся у пациента в результате оказания медицинской помощи в стационаре, амбулаторно-поликлинических условиях или на дому, а также у персонала лечебно-профилактического учреждения в силу осуществления профессиональной деятельности
Инфекционный контроль	система постоянного эпидемиологического наблюдения внутри лечебно-профилактического учреждения с анализом результатов, на основании которого организуются эффективные профилактические и противоэпидемические целенаправленные мероприятия
Истинный рецидив туберкулеза	Рецидив туберкулеза, при котором отсутствуют клинические и лабораторные признаки, подтверждающие повторное заражение новым штаммом <i>M.tuberculosis</i> .
Метод эпидемиологического анализа	специфическая совокупность приемов изучения закономерностей проявления множества событий (заболеваний, смертей и др.), позволяющих установить причины возникновения и распространения патологических состояний любой природы в популяции людей
Множественная лекарственная устойчивость	Это устойчивость МБТ к действию изониазида и рифампицина одновременно, с наличием или без наличия устойчивости к любым другим противотуберкулезным препаратам
Молекулярная эпидемиология	Совокупность специфических методов и приемов, позволяющая на основании изучения генетических характеристик популяций паразита и хозяина выявлять закономерности возникновения и распространения инфекционной заболеваемости в человеческом обществе.
Обострение (прогрессирование) туберкулеза	Появление новых признаков активного туберкулезного процесса после периода улучшения или усиление признаков болезни при наблюдении в I и II группах до клинического излечения.
Перекрестная внутрибольничная (нозокомиальная) туберкулезная инфекция	Повторное заражение пациента новым штаммом <i>M.tuberculosis</i> в госпитальных условиях, протекающее в клинически выраженной форме или без признаков активизации туберкулезной инфекции
Полирезистентность	Это устойчивость МБТ к любым двум и более противотуберкулезным препаратам без одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину.
Профессиональное заболевание туберкулезом	Случай заболевания туберкулезом работника лечебно-профилактического учреждения любого профиля, возникший в связи с его профессиональной деятельностью

Рецидив туберкулеза	Появление новых признаков активного туберкулеза у лиц, ранее перенесших туберкулез и излеченных от него, наблюдающихся в III группе или снятых с учета в связи с выздоровлением.
Смешанные культуры микобактерий туберкулеза	Определение двух (или более) генетически разнородных штаммов микобактерий туберкулеза в одной пробе материала от одного больного
Туберкулезная ко-инфекция	Повторное заражение новым (генетически отличным от первоначального) штаммом <i>M.tuberculosis</i> на фоне продолжающейся (не излеченной) туберкулезной инфекции
Туберкулезная реинфекция	Повторное заражение новым (генетически отличным от первоначального) штаммом <i>M.tuberculosis</i> , излеченных от туберкулеза лиц.
Широкая лекарственная устойчивость	Устойчивость к изониазиду и рифампицину, а также хотя бы к одному из инъекционных препаратов второго ряда (канамицин, амикацин, капреомицин) и препарату из группы фторхинолонов
Эндогенная туберкулезная реактивация	активизация остаточных очагов перенесенной ранее туберкулезной инфекции, не связанная с повторным заражением новым (иным) штаммом микобактерий туберкулеза
Экзогенная туберкулезная суперинфекция	Повторное заражение новым (иным) штаммом микобактерий туберкулеза в условиях незавершившегося существующего туберкулезного процесса или после выздоровления. Данное понятие объединяет состояния, относящиеся к туберкулезной ко-инфекции и туберкулезной реинфекции.
Эпидемиологическая диагностика	Изучение причин (факторы риска) возникновения и распространения патологических состояний
Эпидемиологический метод	Специфическая совокупность приемов, которая предназначена для изучения причин возникновения и распространения любых патологических состояний и состояний здоровья в популяции людей.
Эпидемиологический надзор	непрерывная оценка состояний и тенденций развития эпидемического процесса для определения причин его развития и своевременного принятия решений, обеспечивающих проведение адекватных ситуации мероприятий
Эпидемиологическое определение случая	набор стандартных критериев для решения вопроса о наличии или отсутствии у данного индивидуума определенного заболевания (состояния)

Туберкулез (ТБ) остается актуальной проблемой современного здравоохранения. В Российской Федерации одним из основных факторов, серьезно влияющих на показатели заболеваемости и смертности, является широкое распространение лекарственно устойчивых (ЛУ) штаммов микобактерий туберкулеза. В течение ряда последних лет в Российской Федерации отмечается неуклонный рост доли туберкулеза органов дыхания, вызванных МБТ, обладающей множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Рост МЛУ-ТБ отмечается среди всего контингента больных туберкулезом органов

дыхания, в том числе, среди впервые выявленных больных [12-15]. Рост лекарственной устойчивости, являясь одной из причин неэффективного лечения, приводит к накоплению среди населения источников инфекции, способствуя активизации эпидемического процесса.

Характерно, что доля МЛУ ТБ среди больных туберкулезом органов дыхания, ранее получавших лечение, в том числе, среди пациентов с рецидивами туберкулеза, в 2-2,5 раза выше, чем среди впервые выявленных больных [12-15]. Данное обстоятельство, с одной стороны, может являться следствием вторичной

(приобретенной) лекарственной устойчивости в результате накопления в процессе лечения мутаций, приводящих к устойчивости МБТ; с другой стороны, может быть косвенным свидетельством экзогенной суперинфекции лекарственно устойчивыми штаммами МБТ, заражение которой произошло в процессе госпитализации в противотуберкулезное учреждение [16-17].

Одной из причин роста МЛУ ТБ, отмечаемой многими исследователями, является эпидемическое распространение на большинстве территорий Российской Федерации штаммов *M. tuberculosis* генетического семейства Beijing, отличающихся высокой приспособляемостью к выживанию в макрофагах *ex vivo* и высокой ассоциацией с лекарственной устойчивостью [16, 17, 25, 26].

Другой проблемой, существенно влияющей на показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза, является дальнейшее развитие в Российской Федерации эпидемии, вызванной ВИЧ [10, 12-15]. Ситуация характеризуется все более широким вовлечением в эпидемический процесс социально благополучных слоев населения за счет активизации естественных путей передачи инфекции. В результате в структуре больных СПИД накапливается контингент лиц, находящихся на поздних стадиях заболевания (4В, 4В, 5), которые гораздо в большей степени подвержены как эндогенной реактивации туберкулезной инфекции, так и экзогенной туберкулезной суперинфекции. Туберкулез у таких больных способен вызвать остро прогрессирующие процессы и развитие генерализованных форм, стремительно приводящих к летальным исходам.

Таким образом, в условиях роста популяции лиц, инфицированных ВИЧ, на фоне широкой циркуляции МЛУ штаммов МБТ, обеспечение безопасных условий пребывания в противотуберкулезных учреждениях приобретает первостепенное значение. В этой связи систему противоэпидемических и профилактических мероприятий в противотуберкулезных учреждениях следует рассматривать не только с позиций интересов конкретной противотуберкулезной медицинской организации, но и как один из ключевых элементов, способствующих стабилизации эпидемической ситуации в целом.

Изучение эпидемического процесса нозокомиального туберкулеза сопряжено со значительными методическими и организационными трудностями. Но, несмотря на всю сложность и

неоднозначное, порой скептическое отношение, некоторых специалистов к данному вопросу, возможность нозокомиальной передачи *M. tuberculosis* неоднократно была подтверждена наблюдениями как отечественных, так и зарубежных авторов [16-17, 25-27, 31, 32, 35-38].

Использование методов МГИ позволило доказать возможность экзогенной туберкулезной реинфекции [26]. Описаны случаи возникновения групповой и вспышечной заболеваемости туберкулезом в госпитальных условиях [25, 26, 37, 38]. Вместе с тем, клинико-эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции не всегда позволяют определить точное время и место заражения, и, в связи с этим, достоверно установить источник и обстоятельства инфицирования.

Эпидемический процесс туберкулезной инфекции, протекающий в госпитальных условиях [10, 38], имеет ряд отличительных особенностей. Внутрибольничная передача туберкулеза происходит в замкнутом пространстве, на относительно небольшой территории больничных корпусов, где сконцентрирована значительная часть источников инфекции и потенциально восприимчивых к инфекции людей. Как пациенты, так и персонал лечебно-профилактического учреждения, по отношению друг к другу одновременно могут являться как источниками туберкулезной инфекции, так и восприимчивым к инфекции контингентом. Поэтому передача инфекции возможна как от пациентов к медицинскому персоналу, так и от заболевших туберкулезом сотрудников к пациентам. В условиях скученности и длительного пребывания в условиях вынужденного контакта, при несоблюдении изоляционно-ограничительных мероприятий, гигиенических норм, отсутствии или неэффективности вентиляционных систем возможны случаи перекрестной суперинфекции среди пациентов. При несвоевременном выявлении и отстранении от работы заболевших сотрудников возможна передача инфекции от персонала лечебно-профилактического учреждения.

В стационарных учреждениях общей лечебной сети [10, 31, 32], риск внутрибольничного заражения туберкулезом среди пациентов связан с «заносами» своевременно не диагностированных случаев туберкулеза легких, как у пациентов, так и у медицинского персонала. К отделениям повышенного риска заноса туберкулеза относятся пульмонологические отделения многопрофильных

больниц, психиатрические больницы. Инфицированию могут способствовать длительный и тесный контакт на ограниченной территории многоместных палат, не оснащенных специальными системами очистки и обеззараживания воздуха. Особой опасности заражения могут подвергаться иммунокомпрометированные пациенты, в том числе, больные СПИД [10, 25]. Наиболее тяжелые последствия могут иметь случаи заноса туберкулеза в родовспомогательные учреждения.

В специализированных противотуберкулезных учреждениях [16, 17, 25 - 27, 38, 39], также существует вероятность нозокомиальной передачи туберкулеза среди пациентов. Риск нозокомиальной передачи туберкулеза обусловлен, главным образом, неадекватностью изоляционно-ограничительных мероприятий в отношении пациентов с различной степенью эпидемиологической значимости. Неправильная тактика разобщения потоков больных в зависимости от их эпидемического потенциала (интенсивности и продолжительности бактериовыделения, наличия лекарственной устойчивости, степени восприимчивости) является основным предрасполагающим фактором внутрибольничного распространения туберкулеза [10, 16, 17, 25, 26,]. Пребывание в общих многоместных палатах выздоравливающих пациентов совместно с пациентами, находящимися на начальной стадии лечения, а также с пациентами с неизвестным статусом относительно бактериовыделения, может способствовать перекрестной туберкулезной инфекции.

Дополнительным фактором риска, связанным с лечебно-диагностическим процессом, являются различные процедуры, сопровождающиеся усиленной индукцией мокроты (ингаляции, сбор мокроты для исследования, спирометрия). При внешней простоте и доступности, эпидемическая значимость данных процедур в условиях противотуберкулезного учреждения определяется неизбежностью возникновения массивного инфекционного аэрозоля и контаминации аппаратуры и предметов больничной среды возбудителями туберкулеза.

Особого внимания заслуживают эндоскопические исследования (бронхоскопия, ФГДС, ларингоскопия) с использованием аппаратуры, которая, при неадекватной обработке, может являться фактором передачи инфекции между пациентами [35-37].

Развитие легочного туберкулеза после

бронхоскопии описано в нескольких работах [37]. Сообщается о случае заболевания пациента активным легочным туберкулезом через 6 месяцев после бронхоскопии по поводу мелкоклеточного рака легкого. В результате ретроспективного анализа было выяснено, что бронхоскопия была выполнена через 2 дня после пациента, обследовавшегося по поводу подозрения на туберкулез легких. Идентичность штаммов микобактерии туберкулеза у этих двух пациентов подтверждена молекулярным методом. Причиной заражения признано нарушение обработки эндоскопов. Описан случай [37] выявления в лаважной жидкости 8 пациентов идентичных штаммов МБТ, обладающих множественной лекарственной устойчивостью. У пациента, проходившего бронхоскопию через 17 дней после бациллярного больного - первичного источника инфекции, развился активный туберкулез легких, приведший его к смерти через месяц после постановки диагноза. У двух других пациентов, подвергавшихся бронхоскопии через 1 и 12 дней после источника инфекции, полирезистентные штаммы МБТ выделялись из лаважной жидкости. При динамическом наблюдении диагноз туберкулеза легких у них был исключен. Эпидемиологическим расследованием были выявлены грубые нарушения правил обработки эндоскопов, способствующие колонизации микобактериями туберкулеза каналов эндоскопа и лаважной жидкости, отобранной при обследовании пациентов с помощью этих эндоскопов. Показана роль автоматических моечно-дезинфицирующих машин как резервуара и фактора передачи инфекции, связанная с несовершенством их конструкции и нарушениями режимов эксплуатации [37].

Обсуждается возможность инфицирования пациентов микобактериями туберкулеза при нарушении герметичности эндоскопического аппарата [37]. Причиной расследования послужило выявление в течение месяца в лаважной жидкости от 10 пациентов одного и того же штамма микобактерии туберкулеза. У двух человек, несмотря на превентивное лечение, проведенное после выявления в лаважной жидкости микобактерий туберкулеза четырьмя препаратами, развился активный туберкулез легких. У шести пациентов при динамическом наблюдении диагноз активного туберкулеза не подтвердился. Девяти пациентам из десяти бронхоскопия выполнялась одним из трех бронхоскопов, имеющихся в отделении. При тщательном анализе причин инфицирования

установлено, что правила обработки эндоскопов не нарушались. Однако в течение этого месяца тест на герметичность эндоскопа после каждого исследования не проводился. Микобактерии туберкулеза, проникшие в корпус эндоскопа и колонизирующие его внутренние структуры, стали недоступны для моющих и дезинфицирующих средств.

В проспективном эпидемиологическом наблюдении [16, 17], за 57 пациентами в отделении для лечения туберкулеза, вызванного МЛУ возбудителем, было установлено, что смена генотипа, выявленная методом сполиготипирования, была подтверждена у троих пациентов. Из 221 культуры МБТ, выделенной от пациентов в режиме ежемесячного микробиологического мониторинга 197 штаммов (89,2%) принадлежали к семейству Beijing. Изменение генотипов, зафиксированное у 3 пациентов, произошло в двух случаях на генотип LAM, в одном случае на Haarlem. Средняя продолжительность стационарного лечения составляла 8,8 мес. Таким образом, частота выявления пациентов с меняющимся в период госпитализации генотипом микобактерий туберкулеза составила 52,6 на 1000 пациентов.

В наблюдении за 18 пациентами [24] с рецидивами туберкулезной инфекции было проведено сравнение результатов МГИ возбудителя у одного и того же больного в разные сроки – при первичной регистрации и при рецидиве заболевания. В результате было установлено, что в 166 случаях рецидивов на 1000 человек произошла смена генотипа, что может являться косвенным свидетельством экзогенной нозокомиальной суперинфекции. При этом характерно, что изменение генотипа в 100% случаев было ассоциировано с изменением профиля лекарственной устойчивости и возникновением новой локализации очага туберкулезной инфекции. В то же время при эндогенной реактивации туберкулезной инфекции локализация туберкулезного очага не менялась, инфекционный процесс захватывал дополнительные сегменты того же легкого, а изменение лекарственной чувствительности было отмечено только у 67% больных.

Результаты исследований, [16, 17], указывают, что в период стационарного лечения 25,2% (ДИ 16,9-36,99) в противотуберкулезных отделениях для больных ВИЧ-инфекцией.

В зарубежном исследовании, проведенном в одной из больниц Южной Африки, [38] было показано, что среди 103 пациентов больных СПИД

экзогенная туберкулезная суперинфекция выявлена у 26 пациентов, что составляет 25,2% (ДИ 16,9-36,99). В том числе, у 17 пациентов - 16,5% (ДИ 9,6-26,4) инфицирование генетически новым штаммом протекало в форме ко-инфекции (то есть, на фоне продолжающейся первичной инфекции). У 7 больных - 6,79% (ДИ 2,7-14,0) суперинфекция наблюдалась в форме рецидива после клинического и выздоровления, подтвержденного бактериологически. У 2 пациентов - 1,94% (ДИ 0,23-7,01), положительные результаты бактериологических исследований, с выделением новых штаммов, были получены после 2 и более месяцев отрицательных результатов посевов. При этом отсутствовали клинические симптомы рецидивирующей инфекции.

Расследование новых случаев МЛУ туберкулеза в Латвии [25] показали, что основными этиологическими агентами инфекции, вызванной МЛУ МБТ, являются представители генетического семейства Beijing. Сходство сполиготипов МЛУ штаммов и высокая интенсивность кластерообразования изолятов указывают на эпидемиологические связи между данными случаями. По мнению авторов [25] одним из наиболее значимых факторов риска передачи возбудителя туберкулеза, обладающего МЛУ, является госпитализация в отделения противотуберкулезных учреждений, где происходит нозокомиальное инфицирование *M. tuberculosis*. Были установлены эпидемиологические связи в 32% больных МЛУ, попавших в кластеры и проходивших лечение в стационарах. Сравнимые показатели [25] авторы приводят при аналогичных исследованиях, проведенных в Иране (30%) и Афганистане (41%). Выводы, сделанные авторами, свидетельствуют, что случаи туберкулеза, вызванные возбудителем, обладающим МЛУ, преимущественно выявлялись в составе кластеров (74,0% против 33,6%, лекарственно чувствительным возбудителей).

Таким образом, в ходе данных исследований было подтверждено, что сам факт госпитализации и лечения в противотуберкулезных стационарах является причиной экзогенной туберкулезной суперинфекции (реинфекции). В современных условиях госпитализация в противотуберкулезные стационары, где происходит нозокомиальное инфицирование *M. tuberculosis*, можно расценивать как один из факторов риска возникновения ТБ, вызванного возбудителем с МЛУ.

Существующая система федерального

статистического надзора за туберкулезом [7, 8, 12 - 15], не позволяет контролировать случаи нозокомиальной суперинфекции у пациентов ни на федеральном, ни на региональном уровнях. Результаты исследований [22 - 26, 28 - 30] показывают, что клинические проявления случаев повторного заражения туберкулезом могут приниматься за случаи обострения или рецидива. При этом используемые определения случаев обострения и рецидива [5], включают лишь констатацию синдромального диагноза и не предусматривают поиск этиологической причины обострившегося или рецидивирующего течения туберкулезной инфекции. По этой причине в группу рецидивов [22, 23] оказываются включенными как «истинные» случаи рецидивирующего туберкулезного процесса, протекающие по типу эндогенной реактивации, так и новые (повторные) случаи заражения туберкулезом, вызванные иными штаммами микобактерий (экзогенная суперинфекция и/или экзогенная реинфекция). Клинические проявления при экзогенной туберкулезной реинфекции (суперинфекции), далеко не всегда имеет характерную клиническую симптоматику, позволяющую проводить дифференциальную диагностику со случаями эндогенной реактивации. По этой причине статистическое наблюдение за клиническими синдромами «обострения» и «рецидива» не могут обеспечить наблюдение за эпидемическим процессом туберкулеза в госпитальных условиях. Кроме того, по мнению ряда исследователей [38] обнаружение у пациентов в процессе лечения культур микобактерий иных генотипов, в том числе, «смешанных» культур, не всегда сопровождалось ухудшением клинического состояния пациентов. Очевидно, что данные случаи требуют детального клинико-эпидемиологического расследования и исключения технических погрешностей (контаминации образцов, ошибок в оформлении документации, маркировке и регистрации образцов материала и т.д.).

Если при впервые установленном диагнозе туберкулеза обнаружение возбудителя в клиническом материале оказывается достаточным для признания его этиологической роли, то в случае экзогенной туберкулезной реинфекции и суперинфекции этого недостаточно. Для полноценного функционирования системы эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза требуется адекватная микробиологическая диагностика, сочетающая микробиологические (бактериологические)

и молекулярно-генетические исследования. Для бесспорного доказательства повторного инфицирования в госпитальных условиях необходимо располагать, по меньшей мере, результатами локального (на уровне учреждения), а, предпочтительнее, регионального (на уровне территории) и федерального молекулярно-генетического мониторинга, позволяющего подтверждать (либо исключать) эпидемиологические связи случаев рецидивирующего течения туберкулеза с предшествующей госпитализацией в противотуберкулезные учреждения. Весьма целесообразным в этой связи представляется создание персонифицированного регистра всех случаев туберкулеза, включающего (при наличии культуры МБТ) результаты МГИ – сполиготипирования и/или полногеномного секвенирования ДНК.

Для полноценного функционирования системы эпидемиологического наблюдения за нозокомиальной туберкулезной инфекцией в госпитальных условиях необходимы санитарно-бактериологические исследования, подтверждающие или исключающие участие факторов внешней среды в перекрестной передаче микобактерий [18 - 21]. Как известно, микобактерия туберкулеза характеризуется способностью длительно сохранять жизнеспособность на объектах внешней среды, проявлять устойчивость ко многим дезинфицирующим препаратам. Это отличает возбудителя туберкулеза от других бактериальных и вирусных инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи. В связи с этим санитарно-бактериологические исследования, базирующиеся только на контроле санитарно-показательной микрофлоры в окружении больного туберкулезом, может создавать ощущение мнимого благополучия.

Проведенный анализ литературных данных позволил получить некоторые клинико-эпидемиологические характеристики и создать «портрет» современной нозокомиальной туберкулезной инфекции. Нозокомиальная туберкулезная инфекция характеризуется следующими признаками:

1. Клинически протекает в форме рецидива или обострения с образованием новых очагов инфекции в ранее интактных локусах легких; 16,6% (ДИ 3,44-48,72) случаев рецидивов случаев – результат экзогенной туберкулезной инфекции;

2. Частота инфицирования, доказанная с использованием методов МГИ, составляет 5,26 на 100 пациентов (ДИ 1,09-15,39) в отделениях для лечения

пациентов с туберкулезом, вызванным возбудителем с МЛУ.

3. 25,2% (ДИ 16,9-36,99) пациентов в противотуберкулезных отделениях для больных ВИЧ-инфекцией переносят перекрестную экзогенную туберкулезную инфекцию .

4. Среди пациентов больных СПИД/ВИЧ-инфекцией выявлены различные клинические варианты течения экзогенной туберкулезной инфекции, основная часть которых протекает в форме суперинфекции и реинфекции.

5. Среди штаммов, ассоциированных с нозокомиальным МЛУ туберкулезом, преобладают представители генетического семейства Beijing, которое в свою очередь характеризуются высокой вирулентностью и трансмиссивностью, повышенной способностью к кластеризации, более высокой частотой первичной мультирезистентности к противотуберкулезным препаратам, способностью вызывать тяжелое, затяжное течение МЛУ-туберкулеза.

Наряду с выявлением случаев рецидивов и обострений в систему эпидемиологического наблюдения необходимо включить и другие состояния, которые могут маскировать, а точнее маркировать случаи экзогенного внутрибольничного инфицирования. Это следующие состояния:

- прогрессирование туберкулезного процесса несмотря на контролируруемую этиотропную терапию;
- возобновление бактериовыделения на фоне контролируемой этиотропной терапии;
- резкое или тотальное изменение лекарственной чувствительности, подтвержденное стандартизированными методами лабораторной диагностики.

Данные состояния требуют проведения детальной клинико-эпидемиологической дифференциальной диагностики с целью исключения возможности присоединения экзогенной инфекции.

На основании анализа публикаций схема выявления случаев экзогенной

туберкулезной инфекции может быть представлена следующим образом:



При появлении клинических подозрений на экзогенное инфицирование проводится дальнейшее исследование с помощью лабораторных и инструментальных методов диагностики с целью исключения или подтверждения возникновения новых очагов инфекции, вызванных новыми штаммами МБТ.

Критериями отнесения случая к экзогенной туберкулезной инфекции является идентификация

нового (отличного от «нулевого») штамма МБТ, или одновременное выявление «смешанных» культур МБТ при наличии клинических признаков активизации туберкулезного процесса, подтвержденные молекулярно-генетическими исследованиями.

Целью следующего этапа диагностики является подтверждение (или исключение) факта нозокомиальной трансмиссии туберкулеза. Для

реализации данного этапа необходимо иметь хорошо организованную систему локального (на уровне учреждения), и федерального (регионального) микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга, который представляет собой единую персонифицированную компьютерную базу данных полногеномного секвенирования и ДНК всех выделенных штаммов микобактерий. Для этого требуется включение исследования ДНК штаммов микобактерий туберкулезного комплекса в обязательную схему этиологической диагностики туберкулеза с целью создания банков ДНК, систем регистрации и хранения данных о каждом клиническом изоляте микобактерий туберкулезного комплекса, создание Федеральной коллекции клинических изолятов микобактерий туберкулезного комплекса.

Выводы:

1. Госпитализация в отделения противотуберкулезных медицинских организаций является одним из факторов риска экзогенной туберкулезной суперинфекции, вызванной возбудителями с МЛУ. В связи с этим, научно обоснованная организация системы инфекционного контроля в противотуберкулезных медицинских организациях следует рассматривать не только с позиций интересов отдельных противотуберкулезных учреждений, но и как один из ключевых элементов контроля туберкулезной инфекции в целом.

2. Требуется разработка и внедрение на федеральном уровне целенаправленной модели эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза с использованием чувствительных маркеров, позволяющих проводить корректный дифференциальный эпидемиологический анализ на основании стандартных критериев.

3. Для создания эффективной системы эпидемиологической диагностики нозокомиальной туберкулезной инфекции требуется широкое внедрение в практическую деятельность противотуберкулезных учреждений молекулярно-генетических методов исследований.

4. Генотипирование штаммов МБТ должно быть включено в обязательную схему этиологической диагностики туберкулеза с целью создания единого федерального банка данных, позволяющего организовать эпидемиологическое наблюдение за циркуляцией МБТ на территории Российской Федерации.

5. Требуется совершенствование и стандартизация отечественных нормативно-правовых документов и приведение их в соответствие с международными требованиями. При этом должны учитываться особенности эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации, особенности циркулирующих штаммов МБТ, особенности контингента пациентов и состояния учреждений противотуберкулезной службы.

6. Для снижения риска нозокомиальной передачи туберкулеза следует более широко использовать стационар - замещающие технологии, в том числе для оказания противотуберкулезной помощи пациентам с иммунодефицитными состояниями, уменьшить сроки стационарного лечения и усилить мероприятия инфекционного контроля в отделениях для лечения больных лекарственно устойчивым туберкулезом.

Список литературы

1. Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

2. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» СанПиН 2.1.3.2630-10.

3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1295-03 «Профилактика туберкулеза».

4. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

5. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

6. Приказ Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. N 932н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом»

7. Приказ МЗ РФ от 13.12.1989 г. № 654 «О совершенствовании системы учета отдельных инфекционных и паразитарных заболеваний».

8. Приказ Росстата от 26.12.2008 г. № 326 «Об утверждении формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Месячная, годовая формы.

9. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, утвержденная 06.11.2011г. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав

потребителя и благополучия человека Г.Г. Онищенко.

10. Федорова Л.С., Юзбашев В.Г., Попов С.А., Пузанов В.А., Севастьянова Э.В., Акимкин В.Г., Фролова Н.В., Мясникова Е.Б., Волченков Г.В., Проньков В.А. Наголкин А.В. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях / Под ред. Л.С. Федоровой. – М.- Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013. Гл.1. - С. 8-40.

11. Руководство по биологической безопасности лабораторных исследований при туберкулезе. Всемирная организация здравоохранения. – 2013.

12. Туберкулез в Российской Федерации, 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации.- М., 2012.- 285 с.

13. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2010 – 2011 гг. Статистические материалы. М., 2012.- 60 с.

14. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные эпидемиологические показатели за 2008–2010 годы: Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ, 2011.- 156 с.

15. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат.сб./Росстат. - Р76 М., 2011. – 795 с.

16. Горина Г.П., Власова Н.А., Марьяндышев А.О. и др./ Нозокомиальная инфекция среди больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области // Материалы 9 съезда Российского общества фтизиатров. – М. – 2011.

17. Горина Г.П., Ажикина Т.Л., Тарасова И.В., Баранов А.А., Марьяндышев А.О. Инфекция среди больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области. - Туберкулез и болезни легких. – 2012. - №5.- С.39-43.

18. Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В., Канищев В.В. Роль дезинфекционных мероприятий в системе комплекса мер биологической безопасности противотуберкулезного учреждения. - Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – №2. - С. 156-158.

19. Корначев А. С., Дмитриенко Ю. В., Семина Н. А. Интенсивность антигенного прессинга сотрудников, участвующих в процессе судебно-медицинской экспертизы трупов. Стратегия и тактика борьбы с внутрибольничными инфекциями на современном этапе развития медицины: Материалы международного конгресса – М. 2006 – С. 94-95.

20. Корначев А. С., Дмитриенко Ю. В., Семина

Н. А.. Контаминация микобактериями медицинских учреждений Тюменской и Челябинской областей и оценка угрозы внутрибольничного распространения туберкулеза. Генодиагностика инфекционных болезней: Материалы Росс. научно-практ. конф. Новосибирск. 2005. – С. 199-204.

21. Корначев А. С., Дмитриенко Ю. В., Семина Н. А. Интенсивность контаминации объектов производственной среды и сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы микобактериями туберкулеза. Стратегия и тактика борьбы с внутрибольничными инфекциями на современном этапе развития медицины: Материалы международного конгресса. – М. 2006 – С. 96-97.

22. Мясникова Е.Б. Вопросы эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза. Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: Мат. Всеросс. научн.-практ. конф. – СПб., 2011. – С.43-44.

23. Мясникова Е.Б. Клинико-эпидемиологические критерии диагностики нозокомиальной туберкулезной инфекции у пациентов. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: Мат.1-го Конгр.Ассоц. фтизиатров России. – СПб. – 2012. – С. 241-242.

24. Новожилова О.В., И.А. Васильева И.А. Пузанов В.А., Черноусова Л.Н., Катулина Н.И., Яшенкова Н.М. // Причины рецидивов туберкулеза легких у больных Ивановской области. - Туберкулез и болезни легких. - 2011. - №10. - С. 55-58.

25. Нодиева А. с соавт. //Новые случаи нозокомиальной передачи и генотипы *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью. - Туберкулез и легочные заболевания. - 2011. - №1. - С. 143-150.

26. Оттен Т.Ф., Вишневицкий Б.И., Нарвская О.В. и др. Молекулярно-эпидемиологическое расследование случаев нозокомиальной туберкулезной инфекции // Материалы 9 съезда Российского общества фтизиатров. – М. – 2011.

27. Покровский В.И., Степанова Т.Ф., Корначев А.С., Семина Н.А., Голубев Д.Н.// Характеристика угроз территориального и внутрибольничного распространения туберкулеза в Российской Федерации и меры по их профилактике. Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2007.- №6. С.11-18.

28. Пузанов В., Ерохин В., Голышевская В., Васильева И., Черноусова Л., Катулина Н., Яшенкова Н., Рукосуева О., Данилова Е. Рецидив или случай

повторного заболевания туберкулезом? Новые возможности дифференциальной диагностики // Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких: Мат. научн. сессии, посв. 85-летию ЦНИИТ. РАМН. - 2006. - С. 90-91.

29. Риекстиня В., Торп Л., Леймане В. // Факторы риска ранних рецидивов туберкулеза в Латвии. - Проблемы туберкулеза и болезни легких. - 2005. № 1. - С. 43-46.

30. Рукосуева О.В., Васильева И.А., Пузанов В.А., Медведева О.А., Катулина Н.И., Яшенкова Н.А. // Клинические и микробиологические особенности рецидивов туберкулеза органов дыхания. - Проблемы туберкулеза и болезни легких. - 2008. - № 10. - С. 28-31.

31. Семина Н. А., Корначев А.С., Дмитриенко Ю.В. Особенности реализации эпидемического процесса внутрибольничного туберкулеза в бюро судебно-медицинской экспертизы // Стратегия и тактика борьбы с внутрибольничными инфекциями на современном этапе развития медицины: Мат. междунар. конгр. - М, 2006 - С. 162-163.

32. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Акимкин В.Г., Загарьянц А.И. // Особенности эпидемического процесса внутрибольничного туберкулеза в многопрофильных больницах. - Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2007. - №3. - С. 22-25.

33. Шилова М.В. // Организация противотуберкулезной помощи в России и пути модернизации организационно-методического управления диспансерным наблюдением больных туберкулезом в современных эпидемических и социально-экономических условиях. - Туберкулёз и болезни лёгких. - 2011.- № 5.- С. 236-237.

34. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году // - М., 2012.- С.224

35. Agerton T., Valway S., Gore B. et al. Transmission of a highly drug-resistant strain (strain W1) of *Mycobacterium tuberculosis*. Community outbreak and nosocomial transmission via contaminated bronchoscope. JAMA 278:1073-1077. 1997.

36. Basu S., Andrews J., Poolman E., et al. Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South African district hospitals: an epidemiological modeling study. Lancet 2007; 370: 1500-1507.

37. Michele T.M., Cronin W.A., Graham N.M., et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* by a fiberoptic bronchoscope. Identification by DNA fingerprinting. JAMA. 1997, 278:1093-1095

38. Pillay, M.; Sturm A. W. Nosocomial transmission of the F15/LAM4/KZN genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in patients on tuberculosis treatment: J Tuberculosis Lung Dis. - 2010. №2 (14). - С. 223-230(8)