

Эффективность лечения пациентов с мультирезистентным туберкулезом в Российской Федерации и пути ее повышения

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»
Минздрава России, 127254, г. Москва

Введение. Недостаточная эффективность лечения пациентов с туберкулезом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ; МЛУ-ТБ) угрожает стабилизации эпидемиологической ситуации.

Цель — определить приоритетные мероприятия для повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ.

Материалы. Изучены исходы лечения 3766 пациентов с МЛУ-ТБ и 10 468 пациентов с ТБ, подтвержденным культуральным методом без МЛУ возбудителя, которые зарегистрированы в 2010 г. Рассчитывали относительный риск, достоверность различий.

Результаты. Ведущая причина снижения эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ – досрочное прекращение лечения (22,6%). Особенно высок риск досрочного прекращения лечения у пациентов, взятых на лечение после прерывания курса химиотерапии. Неэффективный курс химиотерапии зарегистрировали у 14,4%. Летальность пациентов с МЛУ-ТБ от всех причин составила 14,1%.

Выводы. Наиболее перспективная категория пациентов – впервые выявленные и взятые на лечение после неэффективного курса химиотерапии. Основная причина недостаточной эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ – досрочное прекращение лечения, наибольший риск которого отмечали у пациентов, ранее прерывавших курс терапии. Факт наличия МЛУ возбудителя не увеличивает риск летального исхода. Для повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ необходим комплексный медико-социальный подход.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; организация лечения туберкулеза; летальность при туберкулезе.

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIRESISTANT TUBERCULOSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Sterlikov S.A.

The central research institute for health organization and informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, 127254, Moscow, Russia

The insufficient effectiveness of treatment of patients with medicinal multiresistant tuberculosis threatens the stability of epidemiological situation. The study was carried out to determine priority activities enhancing effectiveness of treatment of patients with medicinal multiresistant tuberculosis. The analysis was applied to outcomes of treatment of 3766 patients with medicinal multiresistant tuberculosis and 10 468 patients with tuberculosis confirmed by cultural method without medicinal multiresistance of agent registered in 2010. The relative risk and validity of differences were calculated. The study established that leading cause of decreasing of effectiveness of treatment of patients with medicinal multiresistant tuberculosis was pre-term cessation of treatment (22.6%). The risk of pre-term cessation of treatment is especially high in patients accepted for treatment after ineffective course of therapy. The ineffective course of chemotherapy was registered in 14.4% of patients. The study established that the most perspective category of patients are the patients primarily diagnosed and accepted for treatment after ineffective course of chemotherapy. The main cause of insufficient effectiveness of treatment of patients with medicinal multiresistant tuberculosis was pre-term cessation of treatment. The highest risk of pre-term cessation of treatment was marked in patients who previously discontinued course of therapy. The fact of occurrence of medicinal multiresistance of agent has no impact on increasing of risk of lethal outcome. The comprehensive medical social approach is needed to increase effectiveness of treatment of patients with medicinal multiresistant tuberculosis.

Key words: medicinal multiresistant tuberculosis; organization of tuberculosis treatment; tuberculosis lethality.

Туберкулез (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ; МЛУ-ТБ) представляет серьезную угрозу эпидемического благополучия по туберкулезу [1]. Несмотря на предпринимаемые усилия, число пациентов с МЛУ-ТБ продолжает увеличиваться [2]. На фоне успешного лечения лекарственно-чувствительного ТБ на учете остаются в основном больные с МЛУ, а заболевают ТБ пациенты, контактирующие с бактериовыделителями, в том числе выделяющими лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя [3].

На окончание 2011 г. в гражданском и пенитенциарном секторах здравоохранения на диспансерном учете

состояли 40 784 пациентов с МЛУ-ТБ [4], а на окончание 2012 г. уже 41 639. Рост первичной МЛУ возбудителя продолжается, хотя и несколько замедлился. Если в 2007—2011 гг. он составлял ежегодно от 9 до 13%, то в 2011—2012 гг. — 3,7% [5—6]. Замедление темпа роста первичной МЛУ может быть связано с успехами лечения пациентов с МЛУ-ТБ. Повышение эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ во многом обусловлено улучшением снабжения противотуберкулезными препаратами резервного ряда [7], поставляемыми в 2010 г. как по федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями

2007—2011 годы», так и из других источников. Тем не менее эффективность их лечения желает лучшего. Показатель абациллирования пациентов с МЛУ-ТБ в 2012 г. составил 19,8 [7]. Для выявления причин недостаточной эффективности основного курса лечения у пациентов с ТБ используют когортный анализ, позволяющий оценить вклад каждого из негативных исходов курса химиотерапии в снижение эффективности лечения [8]. К сожалению, для пациентов, получающих лечение по поводу МЛУ-ТБ по IV режиму химиотерапии, рутинная оценка результатов лечения с использованием когортного анализа не проводится в виду отсутствия соответствующих нормативных документов и информационной инфраструктуры. Однако в рамках инициативы Комитета зеленого света (КЗС) в 26 субъектах РФ были созданы условия для лечения пациентов с МЛУ-ТБ в соответствии с международными протоколами, включая организацию мониторинга эффективности их лечения с использованием когортного метода. Это позволило проанализировать причины недостаточной эффективности лечения этих пациентов и разработать организационные подходы к повышению его эффективности.

Материалы

Изучили сведения формы ВР-5МЛУ «Отчет о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» для пациентов с МЛУ-ТБ, собираемой в соответствии с письмом ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России № 7/5-277 от 20.05.2013 в рамках подготовки фрагмента глобального отчета ВОЗ по ТБ (письмо Минздрава России от 24.04.2013 г. № 17-7-1601) из 26 субъектов РФ. Всего изучены результаты лечения 3766 пациентов с МЛУ-ТБ, зарегистрированных для лечения в 2010 г., в том числе 995 впервые выявленных, 534 с рецидивом ТБ, 161 с лечением после прерывания курса химиотерапии, 1297 с лечением после неэффективного курса химиотерапии, 6 с лечением ТБ внелегочной локализации и 773, имевших другое лечение.

Для сравнения летальности пациентов с МЛУ-ТБ и без МЛУ возбудителя использовали сведения формы отраслевого статистического наблюдения № 8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких», для 26 субъектов РФ, участвующих в проекте КЗС. Изучали сведения о 10 458 пациентах с ТБ: – о 7717 впервые выявленных, 1149 с рецидивом ТБ и 1592 других, прошедших повторное лечение с положительным результатом посева мокроты при регистрации.

Рассчитывали экстенсивные показатели, 95% доверительные интервалы (95% ДИ), достоверность различий (p), относительный риск (RR).

Результаты и обсуждение

Исходы лечения пациентов с МЛУ-ТБ представлены на рис. 1. Эффективно излечивались менее половины пациентов с МЛУ-ТБ. При этом эффективный курс химиотерапии, подтвержденный отрицательными результатами не менее чем пяти бактериологических исследований, взятыми с интервалом в 30 дней в течение последних 12 мес лечения, зарегистрировали у 1527 из 1759 (86,8%; 95% ДИ 85,2—88,4) случаев лечения, завершившихся эффективно; в остальных случаях эффективного лечения оно было подтверждено отрицательными результатами менее чем пяти бактериологических исследований.

Эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ различных категорий оказалась неодинаковой (рис. 2).

Наименьшей (в половине регионов – менее 25%) была доля эффективного курса химиотерапии среди пациентов категорий «Лечение после прерывания курса химиотерапии» и «Прочие», в которую обычно включали пациентов с хроническими формами ТБ. Несколько выше была доля эффективного курса химиотерапии у пациентов категории «Лечение после неэффективного курса химиотерапии противотуберкулезными препаратами II ряда», среди которых следует ожидать значительное количество пациентов с широкой лекарственной устойчивостью. Это позволяет предположить, что спектр лекарственной устойчивости не является решающей причиной, препятствующей эффективному лечению пациентов с ТБ, – низкая приверженность к лечению и морфологические изменения, сформировавшиеся в ходе болезни, оказывают более существенное влияние.

Эффективность случаев лечения пациентов с рецидивом ТБ и лечения после неэффективного курса химиотерапии противотуберкулезными препаратами I ряда была сопоставимой. Более того, эффективный курс у больных, прошедших лечение после неэффективного курса химиотерапии, в большинстве регионов отмечали чаще, чем у пациентов с рецидивом ТБ. Вероятно, это обусловлено наличием среди пациентов категории «Лечение после неэффективного курса химиотерапии противотуберкулезными препаратами I ряда» значимой доли впервые выявленных пациентов, взятых на лечение по поводу первичной МЛУ возбудителя.

Наиболее высокой оказалась эффективность лечения впервые выявленных пациентов с МЛУ-ТБ. В большинстве регионов-участников проекта КЗС эффективный курс химиотерапии зарегистрировали более чем в 60% случаев.

Ведущая причина снижения эффективности лечения у пациентов с МЛУ-ТБ – досрочное прекращение лечения (исходы «Прервал курс химиотерапии» и «Выбыл»), которое регистрировали в 22,6%, что составило 44,2% всех неблагоприятных исходов лечения. Реже всего эти исходы встречали у впервые выявленных пациентов и пациентов с рецидивом ТБ (19,1% (95%ДИ 16,7—21,5) и 17,6% (95%ДИ 14,4—20,8) соответственно); различия частоты досрочного прекращения лечения у пациентов указанных категорий статистически недостоверны ($p = 0,5$). Несколько чаще досрочно прекращают лечение пациенты, зарегистрированные для лечения после неэффективного курса химиотерапии противотуберкулезными препаратами I ряда (21,4%; 95% ДИ 18,6—24,1) или II ряда (23,1%; 95% ДИ 19,2—26,9); различия частоты досрочного прекращения лечения у пациентов указанных категорий статистически недостоверны ($p = 0,4$). Близкие значения ($p = 0,08$) частоты досрочного прекра-

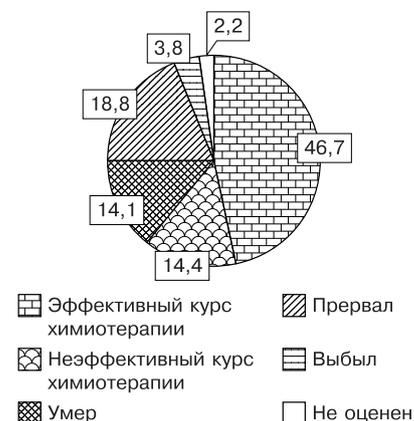


Рис. 1. Результаты (в %) лечения пациентов с МЛУ-ТБ, зарегистрированных для лечения в 2010 г. в 26 субъектах РФ, которые участвовали в проекте КЗС.

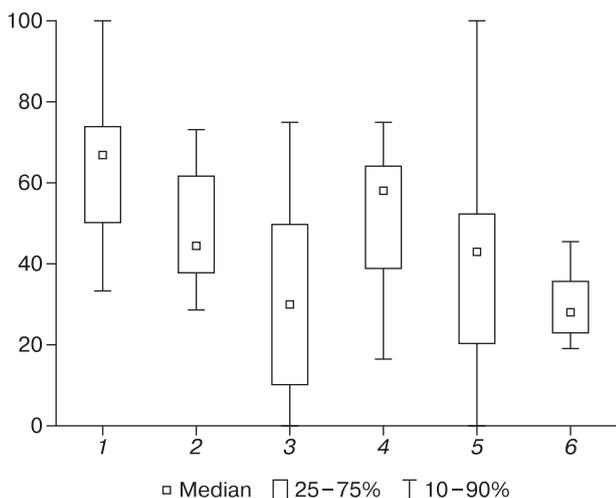


Рис. 2. Доля (в %) эффективного курса химиотерапии у пациентов с МЛУ-ТБ различных категорий в 26 субъектах РФ, участвовавших в проекте КЗС.

1 – впервые выявленные; 2 – рецидив; 3 – лечение после прерывания курса химиотерапии; 4 – после неэффективного курса химиотерапии противотуберкулезными препаратами I ряда; 5 – после неэффективного курса химиотерапии препаратами II ряда; 6 – прочие.

щения лечения у пациентов категории «Прочие» (27,4%; 95% ДИ 24,3—30,6). Наиболее высокую долю этого исхода отметили у больных, прошедших лечение после прерывания курса химиотерапии (41%; 95% ДИ 33,3—48,6). У пациентов данной категории относительный риск досрочного прекращения лечения по сравнению с таковым у впервые выявленных пациентов составил 2,15; эффект проявлялся у каждого 4—5-го пациента.

Следующий по величине неблагоприятный исход – неэффективный курс химиотерапии. Причинами этого исхода являются нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов, плохая их переносимость, амплификация лекарственной устойчивости. Реже всего (8%; 95% ДИ 6,4-9,3) этот исход встречали у впервые выявленных пациентов. Значительно чаще он имел место у пациентов с рецидивом ТБ (14,6%; 95% ДИ 11,6—17,6), у больных, прошедших лечение после неэффективного курса химиотерапии препаратами I ряда (14,1%; 95% ДИ 11,7—16,4) или II ряда (17,2%; 95% ДИ 13,8—20,7), у тех, кто прошел лечение после прерывания курса химиотерапии (16,2%; 95% ДИ 10,4—21,9). Однако чаще всего этот исход отмечали больные, прошедшие лечение, категории «Прочие» (12%; 95% ДИ 18,1—23,8%). Высокий относительный риск неудачи лечения прочих случаев лечения по сравнению с таковым у впервые выявленных пациентов ($RR = 2,6$; эффект проявлялся у каждого 7—8-го пациента) объясняется глубокими морфологическими изменениями, возникшими в ходе болезни.

Летальность пациентов с МЛУ-ТБ от всех причин составила 14,1%. Самую низкую летальность (10,4%; 95% ДИ 8,5—12,3) отметили у впервые выявленных пациентов. У пациентов с рецидивом ТБ она составила 13,3% (95% ДИ 10,4—16,2), у больных, прошедших лечение после неэффективного курса химиотерапии противотуберкулезными препаратами I ряда, – 12% (95% ДИ 9,8—14,2), а II ряда – 17,2% (95% ДИ 13,8—20,7), у пациентов с лечением после прерывания курса химиотерапии – 14,9% (95% ДИ 9,4—20,5). Наиболее высокой оказалась летальность среди случаев лечения категории «Прочие» – 19,9% (95% ДИ 17,1—22,8), что, по-

видимо, также обусловлено глубокими морфологическими изменениями, возникшими в ходе длительного течения болезни. В целом для пациентов, получающих лечение после неэффективного курса химиотерапии, после прерывания курса химиотерапии и прочих случаев лечения летальность от всех причин составила 16%.

При сопоставлении показателей летальности пациентов с МЛУ-ТБ от всех причин с суммой летальности больных без МЛУ-ТБ с положительным результатом посева мокроты от ТБ и от других причин для регионов-участников КЗС получают сопоставимые значения показателей: для впервые выявленных пациентов – 10,4 и 11,8% соответственно ($p = 0,2$); для пациентов с рецидивом ТБ – 13,3% и 15,7% соответственно ($p = 0,2$); для других случаев повторного лечения – 16% и 17,5% соответственно ($p = 0,2$). Таким образом, наличие МЛУ-ТБ, несмотря на большую длительность лечения и большее потенциальное количество неблагоприятных факторов (например, более высокий риск развития МЛУ-ТБ у ВИЧ-инфицированных [9]), не увеличивает летальность пациентов с ТБ. Поскольку этот факт противоречит результатам исследования, опубликованного О. Эльтайеб и соавт. [10], проблема нуждается в дальнейшем изучении.

Выводы

1. Наиболее перспективной для излечения категорией являются впервые выявленные пациенты с МЛУ-ТБ и больные, взятые на лечение после неэффективного курса химиотерапии противотуберкулезными препаратами I ряда.

2. Основная причина недостаточной эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ – досрочное прекращение лечения. Для повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ требуется комплексный медико-социальный подход к организации их лечения с привлечением психологов и социальных работников.

3. Пациенты, взятые на лечение после прерывания курса химиотерапии, имеют вдвое больший риск досрочного прекращения лечения, чем впервые выявленные пациенты. Эта категория больных в первую очередь нуждается в проведении им усиленного патронажа.

4. Риск неудачи лечения и летальный исход наиболее высоки у пациентов категории «Прочие», что, по-видимому, обусловлено глубокими морфологическими изменениями, возникшими в ходе болезни.

5. Летальность пациентов с МЛУ-ТБ сопоставима с летальностью пациентов, у которых МЛУ-ТБ не выявлена. Таким образом, наличие МЛУ-ТБ не является дополнительным фактором, способствующим летальности пациентов при условии их лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации. *Эпидемиология и гигиена*. 2012; 4: 6—13.
2. *Туберкулез в Российской Федерации. 2011 г.* Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. Тверь: Триада-Х; 2012.
3. Сон И.М., Скачкова Е.И., Леонов С.А., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Гордина А.В. и др. *Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений*. М.: ЦНИИОИЗ; 2009.
4. *Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений за 2010–2011 годы* (статистические материалы). [Интернет]. Available at: http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/protivotuberkuleznaya_slujba/RF_Tuberkulez_Resursy_2010-2011.pdf (Дата посещения 02.04.2014).

5. *Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2010–2011 гг.* [Интернет]. Available at: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/otraslevie_pokazateli_2012.pdf (Дата посещения 02.04.2014).
 6. *Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2011–2012 гг.* [Интернет]. Available at: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_otr_pok_2011_2012.pdf (Дата посещения 02.04.2014).
 7. Нецаева О.Б., Бирагова О.К. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. [Электронный научный журнал]. 2013;33(5). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/514/27/lang.ru> (Дата посещения 02.04.2014).
 8. Стерликов С.А., Сон И.М., Богородская Е.М. Регистрация и результаты основного курса лечения больных туберкулезом в 2009 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 12: 8–14.
 9. Valway S.E., Greifinger R.B., Papania M., Kilburn J.O., Woodley C., DiFerdinando G.T., et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990–1991. *J Infect. Dis.* 1994; 170(1): 151–6.
 10. Эльтайеб О., Мосин В.Н., Буткеев Е.Ю., Братышев Е.В., Сизов В.Г. Влияние коинфекции *Mycobacterium tuberculosis* и вируса иммунодефицита человека на результаты лечения больных туберкулезом в УИС. В кн.: *Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию областной противотуберкулезной службы и 75-летию Новокузнецкого ГИДУВа*. Кемерово; 2002: 82–3.
- Поступила 02.04.14
- REFERENCES
1. Nechaeva O.B., Eysmont N.V. Influence of HIV on tuberculosis epidemic situation in the Russian Federation. *Epidemiologiya i gigiena*. 2012; 4: 6–13. (in Russian)
 2. *Tuberculosis in the Russian Federation*. 2011 Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation. [Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii. 2011. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispol'zuemykh Rossiyskoy Federatsii]. Tver': Triada-X; 2012. (in Russian)
 3. Son I.M., Skachkova E.I., Leonov S.A., Sel'tsovskiy P.P., Rybka L.N., Gordina A.V. *Evaluation tuberculosis epidemic situation and analysis of TB facilities*. [Otsenka epidemicheskoy situatsii po tuberkulezu I analiz deyatelnosti protivotuberkuleznykh uchrezhdeniy]. Moscow: CNIIOIZ; 2009. (in Russian).
 4. *Resources and activities of TB facilities for 2010–2011 years* (statistical material). [Internet] [cited 2014 Apr 02]. Available at: http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/protivotuberkuleznaya_sluzhba/RF_Tuberkulez_Resursy_2010-2011.pdf (in Russian)
 5. *Industry indicators of TB control in 2010–2011 гг.* [Internet]. [cited 2014 Apr 02]. Available at: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/otraslevie_pokazateli_2012.pdf (in Russian)
 6. *Industry indicators of TB control in 2011–2012 гг.* [Internet]. [cited 2014 Apr 02]. Available at: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_otr_pok_2011_2012.pdf (in Russian).
 7. Nechaeva O.B., Biragova O.K. Epidemiological situation of tuberculosis in the Russian Federation. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Online serial] 2013; 33(5). [cited 2014 Apr 02]. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/514/27/lang.ru> (in Russian)
 8. Sterlikov S.A., Son I.M., Bogorodskaya E.M. Registration and results of the main course of treatment of patients with tuberculosis in 2009. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2012; (12): 8–14. (in Russian)
 9. Valway S.E., Greifinger R.B., Papania M., Kilburn J.O., Woodley C., DiFerdinando G.T., et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990–1991. *J Infect. Dis.* 1994; 170(1):151–6.
 10. El'tayeb O., Mosin V.N., Butkeev E.Yu., Bratyshev E.V., Sizov V.G. Influence *Mycobacterium tuberculosis* co-infection with human immunodeficiency virus and the results of treatment of tuberculosis in prisons. In: *Sbornik trudov yubileynoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy 60-letiyu oblastnoy protivotuberkuleznoy sluzhby i 75-letiyu Novokuznetskogo GIDUVa*. Kemerovo; 2002: 82–3. (in Russian)

Received 02.04.14

© КОРЕЦКАЯ Н.М., ШОГЖАЛ И.С., 2014

УДК 614.2:616.24-002.5-055.2]:312.6

КОРЕЦКАЯ Н.М.¹, ШОГЖАЛ И.С.²

Характеристика впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин Красноярского края

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск; ²ФКЛПУ «КТБ-1 ГУФСИН по Красноярскому краю» Федеральной службы исполнения наказаний РФ, 660048, г. Красноярск

Изучены особенности впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин Красноярского края. Установлены стабильно высокая доля женщин среди заболевших за 5-летний период, неблагоприятная структура клинических форм, высокая эпидемиологическая опасность, низкая эффективность лечения. Показано значение экзогенной суперинфекции, беременности, родов в развитии заболевания. Сделано заключение о необходимости обязательно проверочного флюорообследования женщинам в родильном доме.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания; женщины; факторы риска; эпидемиологическая опасность.

THE CHARACTERISTICS OF PRIMARILY DIAGNOSED TUBERCULOSIS OF RESPIRATORY ORGANS IN WOMEN OF THE KRASNOYARSK KRAIY

Koretskaya N.M.¹, Shogzhal I.S.²

¹The prof. V.F. Voiyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk state medical university of Ministry of Health of the Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Russia;

²The Kraiy tuberculosis hospital № 1 of chief directorate of the Federal penal service in the Krasnoyarsk kraiy of the Federal penal service of Russia, 660048 Krasnoyarsk, Russia

Для корреспонденции: Корецкая Наталия Михайловна, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой туберкулеза с курсом ПО, e-mail: kras-kaftuber@mail.ru

Correspondence to: Nataliya Koretskaya, MD, PhD, DSc, prof., e-mail: kras-kaftuber@mail.ru