

УДК 616-002.5:615.356

*К.И. Грунт***ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

Научный руководитель: ассистент кафедры Юранова М.А.

*Кафедра фтизиопульмонологии**Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель*

Актуальность. В настоящее время актуальной проблемой фтизиатрии является лечение больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в связи с ростом числа таких пациентов.

В республике Беларусь с 1997 г. проводят регулярный мониторинг уровня распространенности МЛУ ТБ среди пациентов с бактериологически подтвержденным туберкулезом. У каждого из этих пациентов выполняют тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ), что обеспечивает выявление всех случаев МЛУ ТБ и дает возможность оценки существующей эпидемической ситуации и ее развития в динамике.

По данным мониторинга установлена неблагоприятная тенденция нарастания уровня МЛУ ТБ: среди вновь выявленных случаев бактериологически подтвержденного туберкулеза легких уровень МЛУ ТБ вырос с 4,1% в 1997 г. до 25,7% в 2010 г. и 31,7% в 2012 г., среди случаев повторного лечения - с 13,1% в 1997 г. до 60,2% в 2010 г. и 82,6% в 2012 г. Результаты исследования по надзору за лекарственной устойчивостью (ЛУ) МБТ, проведенного в сотрудничестве с ВОЗ, показали, что уровень МЛУ среди вновь выявленных пациентов в 2012 г. составил 32,7%, среди ранее леченных - 76,6%. Уровень широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) среди вновь выявленных пациентов составил 1,7%, среди ранее леченных - 16,5% [1].

Согласно данным, представленным в глобальном отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по туберкулезу за 2013 г., эффективность химиотерапии у больных МЛУ ТБ, зарегистрированных для лечения в 2010 г., в 107 странах мира составила 48%, при этом 28% больных были потеряны для наблюдения ввиду прерывания лечения и прочих причин [2].

В глобальном докладе ВОЗ по борьбе с туберкулезом за 2012 г. показатели успешного лечения среди пациентов с МЛУ-ТБ в Беларуси были так же зарегистрированы в пределах 40% с высоким уровнем летальных исходов и неудач в лечении [3].

По результатам когортного анализа эффективности лечения МЛУ-ТБ в Гомельской области за 2009-2010 года, 34% пациентов успешно завершили курс терапии, в 13% случаев имела место неудача в лечении, 35% умерли, 18% прервали курс лечения [4]. Данный анализ подтверждает необходимость

выявить приоритетные причины, ведущие к неудовлетворительным результатам лечения пациентов с МЛУ-ТБ.

Цель исследования. Анализ причинно-следственных связей, неудач терапии у пациентов с МЛУ туберкулезом.

Материалы и методы исследования. Исследование явилось итогом наблюдения за 150 пациентами с лекарственной устойчивостью (ЛУ) туберкулезом зарегистрированными в 1 когорте 2012 года.

Ретроспективно пациенты поделены на 2 группы: основная группа (ОГ 70 человек) – пациенты с неэффективным курсом химиотерапии и контрольная группа (КГ 50 человек) – пациенты завершившие эффективно курс химиотерапии.

Результаты курса химиотерапии (КХТ) были оценены в соответствии со следующими определениями: эффективный курс химиотерапии (ЭКХТ) – сумма исходов «излечен» (пациенты, лечившиеся не менее 18 мес. и имевшие не менее 5 отрицательных результатов посева, взятых с интервалом в 30 дней в течение последних 12 мес. лечения) и «лечение завершено» (пациент, лечившийся не менее 18 мес., но имевший менее 5 отрицательных результатов посева, взятых с интервалом в 30 дней в течение последних 12 мес. лечения, поскольку необходимое число исследований не выполнено).

Неэффективный курс химиотерапии (НКХТ) – отсутствие эффекта от проводимой химиотерапии, когда сохранялись положительные результаты бактериологического исследования не менее чем в двух из пяти исследований, проведенных за последние 12 мес. лечения. К этой же группе относили пациентов, у которых лечение было прекращено из-за непереносимости ПТП; «умер» – пациент умер в ходе курса химиотерапии от любых причин; «прервал» – пациент самовольно не принимал ПТП 2 мес. и более; «выбыл» – пациент выбыл из-под наблюдения.

При проведении анализа историй болезни пациентов особое внимание уделялось характеру начала заболевания, первым симптомам болезни, жалобам на момент осмотра, подробной регистрации параметров соматического статуса. Обязательно фиксировалась сопутствующая патология. Изучались лабораторно-рентгенологические проявления воспалительного процесса до назначения противотуберкулезной терапии и в контрольные сроки.

Подробно изучался вопрос социального статуса пациента, вредных привычек и приверженности пациента лечению. Так же проанализированы сроки заболевания до назначения химиотерапии по индивидуальной схеме и побочные реакции на прием ПТП.

Статистическая обработка результатов исследования проведена на основе базы данных с помощью унифицированной компьютерной программы Statistica 6 и возможностей программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Пациентам с недостигнутыми критериями эффективности было свойственно: высокий удельный вес трех и более социальных факторов риска (58,5% против 28,8% у пациентов с благоприятными исходами лечения, $p=0,002$), среди которых лидирующие

места занимали безработица (78,9% против 57,6% соответственно, $p=0,004$), злоупотребление алкоголем (61,0% против 33,9%, $p<0,001$), одиночество (41,5% против 20,3%, $p=0,006$); возраст старше 40 лет (55,3% против 20,3%, $p<0,001$).

У неэффективно леченых пациентов определялся более выраженный интоксикационный синдром с субъективными и объективными проявлениями: интоксикационные жалобы отмечались в 87,8% случаев против 72,9% у эффективно леченых пациентов ($p=0,012$), фебрильная лихорадка - в 34,1% против 6,8% случаев соответственно ($p<0,001$); снижение массы тела наблюдалось у 89,4% неэффективно леченых пациентов против 64,4% с благоприятными исходами ($p<0,001$).

Оценка соматической патологии у пациентов ЛУ туберкулезом позволила установить, что значимым признаком неэффективности лечения может служить сочетание трех и более сопутствующих хронических нозологий у пациентов (54,5% против 27,1%, $p<0,001$); наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) средней степени тяжести (23,9% против 1,9%, $p<0,001$).

Рентгенологическими предикторами отсутствия результативности терапии являлись: более частое возникновение туберкулезного воспалительного процесса в легких на фоне фиброзной деформации легких и плевры; вовлечение большего объема легочной ткани в поражение; преобладание деструкций размером более 2 см в диаметре и множественных полостей; множественный характер очагов обсеменения с более частым поражением противоположного легкого.

Пациенты 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы уже на начальном этапе лечения характеризовались высокой степенью ЛУ МБТ к ПТП. Так, у неэффективно пролеченных пациентов чаще встречалась лекарственная устойчивость МБТ к канамицину (К) (65 и 43% соответственно, $p = 0,003$) и офлоксацину (Ofx) (54 и 31% соответственно, $p=0,002$).

Бактериовыделение у пациентов 1-й группы отличалось большей массивностью на всех этапах лечения ($p < 0,001$), при этом в процессе терапии отмечали некоторую тенденцию к уменьшению количества МБТ в мокроте, но достигнуть негитивации мокроты у пациентов так и не удавалось. С ростом массивности бактериовыделения по бактериоскопии мокроты возрастала и вероятность негативного исхода терапии.

Вероятность неэффективного лечения возрастала при увеличении времени применения стандартной химиотерапии до назначения индивидуальной схемы лечения (более $6,9\pm 1,0$ мес.)

Для объективизации приверженности пациентов лечению произвели подсчет пропусков приема ПТП в процентном отношении от общего количества доз препаратов. Оказалось, что пациентые 1-й группы в среднем пропустили $12,3\pm 1,0\%$ доз, в то время как во 2-й группе этот показатель составил только $8,8\pm 0,7\%$ доз ($p=0,002$).

Подавляющее большинство зарегистрированных побочных реакций у больных туберкулезом с МЛУ МТБ носили устранимый характер и не требовали полной отмены ПТП: в 85,9% случаев в основной группе и в 92,1% –

в группе контроля. Назначение симптоматического лечения и временная отмена ПТП позволяли в дальнейшем вернуться к первоначальной схеме терапии.

Выводы.

Факторами риска, имеющими предикторное значение в неэффективности противотуберкулезной терапии у пациента, выделяющего МТБ с ЛУ, являются: множественные деструктивные изменения в легких, наличие выраженного плевропневмофиброза, большой размер каверн, выраженный интоксикационный синдром, незначительная динамика туберкулезного процесса через 120 доз интенсивной фазы противотуберкулезной терапии, массивное бактериовыделение, сопутствующая патология, наличие более 3-х социальных факторов риска, низкая приверженность лечению, предшествующая терапия более 6 месяцев.

Применение формул прогноза эффективности терапии по исходным клиническим данным и результатам начальной динамики туберкулезного процесса позволят выделить группу пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода лечения, требующих оптимизации терапии.

Литературные источники:

1. Skrahina A., Hurevich N., Zalutskaya A. et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk // Eur. Respir. J. - 2012. Vol. 39. - P. 1425-1431.
2. Global Tuberculosis Report 2011// World Health Organization /HTM/ TB/2011. – 16 p.
3. Global Tuberculosis Report 2012 / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2012. – 273 p.
4. Холявкин А.А. Лечение пациентов с МЛУ-ТБ в Гомельской области, 2009-2010 гг. / А.А. Холявкин, Д. Фальзон, Г.Л. Гуревич, Д.А. Климук, А.С. Ширяев, В.З. Русович, Е.М. Скрягина // Современные проблемы диагностики и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза: Материалы международной научно-практической конференции «Проблемы мультирезистентного туберкулеза в Беларуси и пути их решения». – 2013. – С. 195-198.

Grunt K.I.

THE EFFICIENCY OF TREATMENT IN MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS

Gomel State Medical University, Gomel

Summary

The social, clinical, radiological and bacteriological cause's failure were analyzed. According to the findings, diagnosis at the early stage of fibro cavernous tuberculosis, respiratory failure, or hemoptysis in the presence of chronic bronchitis, gastrointestinal and urinary tract diseases, as well as in prison increased the risk of poor therapy outcome. Massive bacterial excretion, high rate of secondary resistance development in Mycobacterium tuberculosis, and its drug resistance to five agents or more are maximally associated with treatment failure in patients with multidrug-resistant tuberculosis.