

13.04.2012 г.

Цыбикова Э.Б., Сон И.М., Сабгайда Т.П.

О проблеме досрочного прекращения лечения впервые выявленными больными деструктивным туберкулезом легких

ФГБУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития России»

E.B. Tsybikova, I.M. Son, T.P. Sabgaida

On the problem of early discontinuation of the treatment course in primary identified patients with destructive pulmonary tuberculosis

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Резюме. Целью исследования явилось выявление частоты досрочного прекращения лечения и оценка ее влияния на эффективность проводимого лечения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в субъектах РФ.

В работе были использованы данные когортного анализа за 2008 - 2009 годы. Для определения числа больных, имевших бактериовыделение, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, был проведен анкетный опрос в 66 субъектах Российской Федерации. Корреляционный анализ был проведен в 3-х группах больных, образованных в результате ранжирования 66 субъектов Российской Федерации. Для определения частоты выявления бактериовыделения был проведен сравнительный анализ. Сравнение проводилось с помощью четырехпольных таблиц по критерию Хи-квадрат (χ^2).

Результаты корреляционного анализа показали, что наличие низкой, не превышающей 5% доли больных досрочно прервавших лечение, не оказывало влияния на эффективность проводимого лечения. Увеличение более чем на 10% доли больных, имевших перерывы в лечении, также не оказывало влияния на эффективность проводимого лечения в связи с прогрессирующим ростом числа больных с неэффективным исходом. Только среди 1/3 субъектов Российской Федерации, где частота перерывов в лечении находилась в интервале от 5% до 10%, была выявлена корреляционная связь между больными, досрочно прервавшими лечение и больными с неэффективным исходом лечения. Сравнительный анализ показал, что среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с неэффективным исходом была достоверно выше доля больных, имевших бактериовыделение, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, по сравнению с больными, досрочно прервавшими лечение. Количественная оценка результатов лечения с использованием предложенного нами индекса эффективности лечения показала, что 38% субъектов РФ имели низкую эффективность лечения, а 8% из них - крайне низкую, с преобладанием доли больных с неэффективным исходом лечения.

Влияние частоты досрочного прекращения лечения на эффективность проводимого лечения определялось величиной индекса ожидания. Корреляционный анализ показал, что по мере снижения значений индекса ожидания, влияние частоты перерывов на эффективность проводимого лечения утрачивало свою актуальность в связи с прогрессирующим ростом доли больных с неэффективным исходом лечения. В России 79% субъектов имели низкое и

крайне низкое значение индекса ожидания. Среди больных с неэффективным исходом лечения была достоверно выше доля больных, имевших бактериовыделение, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, по сравнению с больными, досрочно прервавшими лечение.

Ключевые слова. Когортный анализ, туберкулез легких, деструкция легочной ткани, исходы лечения, корреляционный анализ, сравнительный анализ.

Summary. The aim of this study was to establish frequency of early discontinuation of the course of therapy and assess its impact on the efficacy of treatment administered for primary identified patients with destructive pulmonary tuberculosis in various regions of the Russian Federation.

The data from a Russian cohort trial for 2008-2009 was used in this study. Questionnaire survey was staged in 66 regions of the Russian Federation for various aspects of the problem, particularly with the purpose of identifying the number of patients with pulmonary bacteria excretion detected in sputa, including patients with multiple drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. These 66 regions were ranged along the figures thus obtained. Then, three groups of patients were created and correlation analysis was performed in these three groups. A comparative analysis for pulmonary bacteria excretion was performed. These comparisons were estimated with the use of four-field tables along the criterion of χ^2 .

Correlation analysis showed that percentage of patients with discontinued therapy equivalent or lower than 5% did not influence total results of TB treatment in the population. More than 10% increase in their number also did not produce any tangible influence on the estimated efficacy of treatment of the whole pool of pulmonary TB patients obviously because the number of unsuccessful outcome of the treatment progressively increased irrespective of the relatively small share of discontinued cases. In one third of the surveyed regions of Russia the share of discontinued cases was from 5% to 10%, and in them a correlation between number of discontinued cases and unsuccessful outcomes was revealed. Comparative analysis in the pool of primary identified patients who then developed unsuccessful outcomes of treatment for destructive pulmonary tuberculosis showed that the share of patients with pulmonary bacteria excretion, including patients with multiple drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, was much larger than of those with inopportune discontinued therapy. An index of efficacy of pulmonary TB treatment was elaborated and implemented in this study. It showed that 38% of regions of Russia had low efficacy, while 8% had an extremely low one where unsuccessful outcomes pre-dominated.

It turned out that any impact of discontinued cases was determined by the magnitude of the index of expectancy. The correlation analysis showed that the impact of the frequency of discontinued treatment upon the efficacy of treatment in the total pool of pulmonary TB patients diminished with the progressive increase of the share of unsuccessful outcome and that the very impact of a decision to discontinue therapy on an individual pulmonary TB affected patient was pre-determined by the index of expectancy which was rather low in the afore-depicted epidemiology situation. 79% of regions had low or very low indices of expectancy in the total pool of pulmonary TB patients. In the pool of pulmonary TB patients with unsuccessful outcome, the share of patients with pulmonary bacteria excretion, including patients with multiple drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, was much larger than of those with merely early discontinued therapy.

Keywords. Cohort analysis; pulmonary tuberculosis; destruction of pulmonary tissue; treatment outcomes; correlation analysis; comparative analysis.

Введение. В 2006 году во всем мире были зарегистрированы перерывы в лечении в среднем у 5% впервые выявленных больных туберкулезом легких с положительным результатом микроскопии мокроты, проходивших лечение в рамках стратегии борьбы с

туберкулезом (DOTS), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Однако в 22 странах с наибольшим бременем туберкулеза, в число которых входит Россия, этот показатель варьировал в пределах от 1% до 13% [1]. Досрочное прекращение лечения, помимо неблагоприятного клинического эффекта, ведет к формированию резистентных штаммов, вследствие мутации микобактерий туберкулеза [1,3,5]. Для предотвращения перерывов при проведении курса химиотерапии (КХТ) в Российской Федерации (РФ) в начале 21 века по рекомендации ВОЗ была внедрена стратегия непосредственного наблюдения за приемом каждой дозы препарата больными туберкулезом [1,5,6]. Принятая стратегия явилась дополнительным фактором, который казалось бы, должен был свести до минимума вероятность появления перерывов в лечении в связи с тем обстоятельством, что в РФ лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких предусматривает их обязательную госпитализацию в противотуберкулезные учреждения с использованием системы централизованного контроля за проведением лечебных мероприятий. Однако, несмотря на введение данной стратегии, доля впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, досрочно прервавших лечение, остается в РФ на высоком уровне - в 2009 г. она составила - 9,1% (в 2008 г. – 9,2%; в 2007 г. – 10,2%) от общего числа впервые выявленных больных, зарегистрированных для лечения (рис.1).

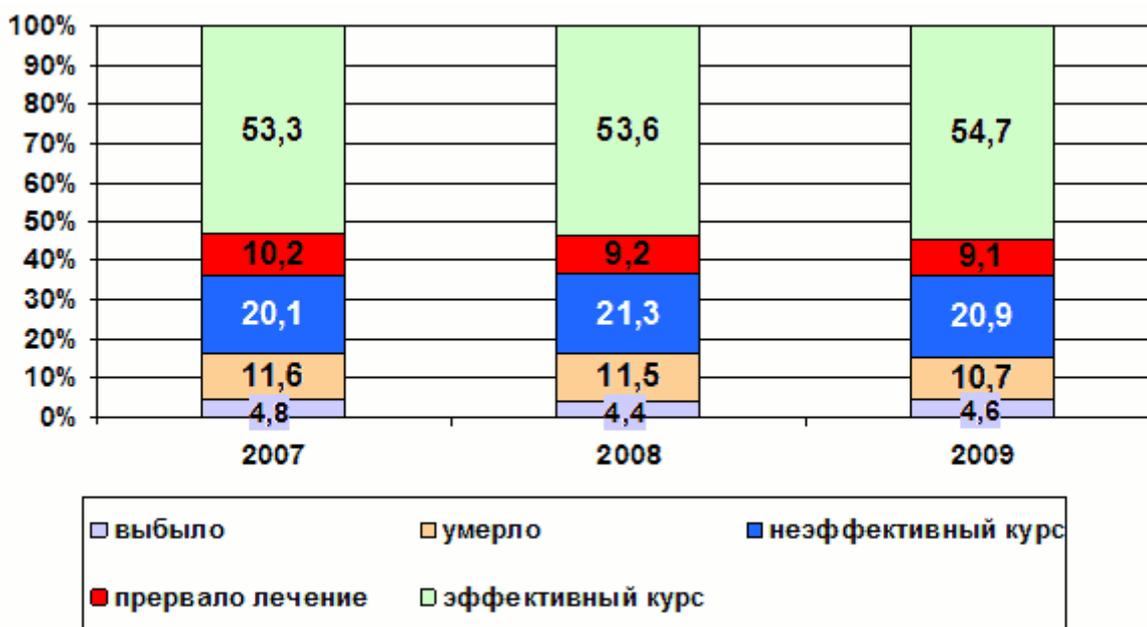


Рис.1. Результаты лечения (курс химиотерапии) впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, Россия, 2007-2009 годы

За последние годы в доступной литературе мы не нашли научных исследований, посвященных изучению влияния частоты досрочного прекращения лечения впервые выявленными больными деструктивным туберкулезом легких на эффективность проводимого лечения, выполненных на основании данных когортного анализа.

Целью исследования явилось выявление частоты досрочного прекращения лечения и ее влияния на эффективность проводимого КХТ у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в субъектах РФ на основании данных когортного анализа.

Материалы и методы исследования

Для исследования были использованы данные за 2008 - 2009 годы, рассчитанные на основе учетных и отчетных форм медицинской документации, утвержденной приказом №50 МЗ РФ от 13.02.2004 г. Для определения числа больных, имевших бактериовыделение

(МБТ+), в том числе с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ-ТБ), среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких (КВ+) досрочно прервавших лечение и с неэффективным курсом химиотерапии (КХТ), в субъектах РФ был проведен опрос по специально разработанной анкете. По данным анкетного опроса, полученных из 66 субъектов РФ, было выделено три группы больных: КВ+МБТ-; с КВ+МБТ+ и с КВ+МЛУ-ТБ из числа больных с КВ+МБТ+. Всего было зарегистрировано 2929 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, досрочно прервавших лечение, среди которых - 992 больных было с КВ+МБТ- (34%) и 1937 больных с КВ+МБТ+ (66%), из числа которых, у - 268 больных была диагностирована МЛУ-ТБ. Среди 7309 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с неэффективным КХТ было зарегистрировано - 1720 больных с КВ+МБТ- (24%) и 5589 больных с КВ+МБТ+ (76%), из числа которых, у - 1931 больных была диагностирована МЛУ-ТБ.

Исследование состояло из 3-х этапов:

- на первом этапе было проведено ранжирование 66 субъектов РФ в зависимости от доли впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, досрочно прервавших лечение, по результатам лечения за 2009 г. В результате ранжирования были сформированы 3 группы субъектов РФ: 1 группа, где доля больных, имевших перерывы в лечении - составляла менее 5% (21 субъект РФ); 2-я группа – находилась в интервале от 5% до 10% (25 субъектов РФ) и 3-я группа - превышала 10% (20 субъектов РФ). Также, для каждого из 66 субъектов РФ был определен «индекс ожидания» (ИО), рассчитанный нами следующим образом: от доли больных с эффективным КХТ вычиталась доля больных с неэффективным КХТ. ИО являлся высоким, если его значения находились в интервале от 100% до 75%; средним – от 75% до 50%, низким – от 50% до 25%; и крайне низким – от 25% - до 0%;

- на втором этапе, для определения влияния частоты отрывов от лечения на эффективность проводимого КХТ, был проведен корреляционный анализ в 3-х вышеуказанных группах больных. Также, была проведена количественная оценка результатов лечения, с учетом доли больных, досрочно прервавших лечение, с использованием «индекса эффективности лечения» (ИЭ), рассчитанного нами следующим образом: от величины ИО вычиталась доля больных, досрочно прервавших лечение. ИЭ являлся оптимистичным, если его значения находились в интервале от 100% до 75%; умеренно оптимистичным – от 75% до 50%, умеренно пессимистичным – от 50% до 25%, пессимистичным – от 25% до 0% и крайне пессимистичным, если при его расчете получалась отрицательная величина.

На третьем этапе, для определения частоты выявления МБТ+, в том числе с МЛУ-ТБ, среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, досрочно прервавших лечение, и с неэффективным КХТ, был проведен сравнительный анализ. Сравнение проводилось с помощью четырехпольных таблиц по критерию Хи-квадрат (χ^2).

Результаты и их обсуждение

Результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких зависят от величины соотношения между долей больных с эффективным и неэффективным исходами КХТ. Если эффективность КХТ достигает глобального контрольного показателя по успешному излечению больных туберкулезом легких, рекомендованного ВОЗ и равного – 85% [1,5], то величина данного соотношения будет равна или выше - 8. К сожалению, в РФ величина данного соотношения находится на низком уровне и в 2009 г. составляла – 2,6 (в 2007 г. – 2,7, в 2008 г. – 2,5) (рис. 1). Если при этом учесть то обстоятельство, что неэффективный исход имеет дополнительный, усиливающий его фактор, который регистрируется в когортном анализе как перерыв в лечении или его досрочное прекращение,

то величина данного соотношения будет еще ниже – 1,8 в 2007 г., 1,6 – в 2008 г. и 1,8 – в 2009 г. (рис.1). Мы предположили, что влияние частоты досрочного прекращения лечения на эффективность КХТ зависит от величины индекса ожидания (ИО) или «ширины коридора» между долей больных с эффективным и неэффективным исходами, который рассчитывался нами следующим образом: от доли больных с эффективным КХТ (эфф. КХТ) вычиталась доля больных с неэффективным КХТ (неэфф. КХТ):

$$\text{ИО} = \text{эфф. КХТ} - \text{неэфф. КХТ}$$

Нами были определены следующие значения и интервалы ИО:

- от 100% до 75% - высокий;
- от 74% до 50% - средний;
- от 49% до 25% - низкий;
- от 24 до 0% - крайне низкий.

Падение значений ИО указывало на снижение доли больных с эффективным исходом КХТ, а переход величины ИО в низкие и крайне низкие значения свидетельствовал о преобладании доли больных с неэффективным исходом КХТ. Величина ИО являлась ограничительным фактором и всегда должна была превышать долю больных, досрочно прервавших лечение, что наглядно представлено на рис.2. Если величина ИО была равна «0», то это исключало влияние доли больных, досрочно прервавших лечение, при любых ее значениях, на эффективность проводимого КХТ (рис.2).



Рис.2. Соотношение значений Индекса ожидания (ИО) и доли больных досрочно прервавших лечение

На первом этапе исследования нами была определена частота досрочного прекращения лечения впервые выявленными больными деструктивным туберкулезом легких и величина ИО в 66 субъектах РФ на основании данных когортного анализа за 2009 г. Для этого было проведено их ранжирование по доле больных, досрочно прервавших лечение, в результате которого они распределились по 3-м группам: 1 группа – доля больных, имевших перерывы в лечении составляла - менее 5% (21 субъект РФ); 2-я группа – находилась в

интервале от 5% до 10% (25 субъектов РФ); 3 - превышала 10% (20 субъектов РФ) (таб.1-3). Значения ИО, рассчитанные в 66 субъектах РФ, также приведены в таблицах 1-3.

Таблица 1

Индекс ожидания (ИО) впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, 1 группа (20 субъектов РФ), 2009 год, %

№	Субъекты РФ	ИО	Впервые выявленные больные деструктивным туберкулезом легких		
			досрочно прервавшие лечение	с эффективным КХТ	с неэффективным КХТ
	Российская Федерация	33,8	9,1	54,7	20,9
1.	Орловская область	74,0	1,9	83,1	9,1
2.	Астраханская область	63,6	2,4	75,9	12,3
3.	Костромская область	57,3	3,7	67,1	9,8
4.	Санкт-Петербург	56,1	3,2	70,1	14,0
5.	Республика Ингушетия	55,2	2,3	69,0	13,8
6.	Республика Мордовия	53,8	3,3	70,1	16,3
7.	Белгородская область	52,6	3,7	69,6	17,0
8.	Республика Карачаево-Черкессия	50,0	0,0	72,7	22,7
9.	Томская область	48,4	2,5	61,9	13,5
10.	Пермский край	48,1	3,1	64,3	16,2
11.	Пензенская область	45,4	4,3	67,4	22,0
12.	Ростовская область	45,0	4,4	64,7	19,7
13.	Москва	44,3	3,3	58,9	14,6
14.	Республика Марий Эл	42,7	4,5	61,2	18,5
15.	Ивановская область	37,0	1,1	60,8	23,8
16.	Калининградская область	34,3	3,1	58,5	24,2
17.	Республика Алтай	32,3	2,0	61,6	29,3
18.	Московская область	30,3	4,8	50,9	20,6
19.	Республика Дагестан	28,3	1,0	59,7	31,4
20.	Сахалинская область	27,4	0,5	59,9	32,5
	Среднее значение:	46,3	2,8	65,4	19,0

В РФ величина ИО имела низкое значение, равное – 33,8% (таб.1). Среди всех 66 субъектов РФ не было зарегистрировано ни одного субъекта РФ, имевшего высокое значение ИО. В 8 субъектах РФ 1-й группы (40%) было зарегистрировано среднее значение ИО, находящееся в интервале от 75% до 50%. В остальных 12 субъектах РФ (60%) величина ИО соответствовала низким значениям, находящимся в интервале от 50% до 25%, которые в Московской области, Республике Дагестан и Сахалинской области приблизились к его нижней границе (таб.1).

Таблица 2

Индекс ожидания (ИО) впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, 2 группа (25 субъектов РФ), 2009 год, %

№	Субъекты РФ	ИО	Впервые выявленные больные деструктивным туберкулезом легких		
			досрочно прервавшие лечение	с эффективным КХТ	с неэффективным КХТ
1.	Ставропольский край	52,0	5,3	67,8	15,8
2.	Ленинградская область	50,9	8,8	59,7	8,8
3.	Республика Саха	47,2	5,9	64,3	17,1

4.	Калужская область	46,4	7,3	55,8	9,4
5.	Новгородская область	45,9	6,3	66,7	20,8
6.	Республика Чувашия	43,3	7,2	62,1	18,8
7.	Волгоградская область	42,8	6,3	62,0	19,2
8.	Ханты-Мансийский АО	41,0	7,1	58,5	17,5
9.	Республика Башкортостан	40,8	7,6	60,0	19,2
10.	Липецкая область	40,4	6,4	59,5	19,1
11.	Республика Северная Осетия	40,2	6,1	57,5	17,3
12.	Краснодарский край	39,6	9,3	58,7	19,1
13.	Свердловская область	38,2	6,4	57,4	19,2
14.	Архангельская область	38,0	5,3	59,7	21,7
15.	Тамбовская область	37,6	8,8	57,2	19,6
16.	Воронежская область	33,9	5,3	58,2	24,3
17.	Республика Татарстан	33,0	9,2	54,9	21,9
18.	Республика Хакасия	32,9	5,5	58,7	25,8
19.	Оренбургская область	31,7	7,6	55,7	24,0
20.	Республика Калмыкия	31,3	9,1	54,5	23,2
21.	Челябинская область	28,2	7,4	49,8	21,6
22.	Рязанская область	24,8	8,5	51,9	27,1
23.	Новосибирская область	21,2	6,0	49,2	28,0
24.	Кемеровская область	19,6	6,3	48,4	28,8
25.	Владимирская область	11,5	7,3	44,1	32,6
	Среднее значение:	36,5	7,1	69,3	20,8

Только в 2-х субъектах РФ 2-й группы (8%) – Ставропольском крае и Ленинградской области были зарегистрированы средние значения ИО (таб.2). В 19 субъектах РФ (76%) данной группы были зарегистрированы низкие значения ИО, причем в Челябинской области значение ИО, равное - 28,2%, вплотную приблизилось к нижней границе интервала. В 4-х субъектах РФ 2-й группы (16%) – Рязанской, Новосибирской, Кемеровской и Владимирской областях, были зарегистрированы крайне низкие значения ИО (таб.2).

Таблица 3

Индекс ожидания (ИО) впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, 3 группа (21 субъект РФ), 2009 год, %

№	Субъекты РФ	ИО	Впервые выявленные больные деструктивным туберкулезом легких		
			досрочно прервавшие лечение	с эффективным КХТ	с неэффективным КХТ
1.	Вологодская область	54,7	11,3	60,4	5,7
2.	Ненецкий АО	50,0	25,0	62,5	12,5
3.	Республика Кабардино-Балкария	48,5	15,0	63,5	15,0
4.	Республика Бурятия	47,0	14,3	62,9	15,9
5.	Ярославская область	39,2	15,7	55,9	16,7
6.	Тульская область	37,8	12,9	57,5	19,7
7.	Алтайский край	37,7	13,1	55,0	17,3
8.	Приморский край	37,4	16,4	53,6	16,2
9.	Курская область	35,3	14,6	54,5	19,2
10.	Магаданская область	30,4	23,9	47,8	17,4
11.	Омская область	27,6	17,6	47,1	19,5

12.	Республика Удмуртия	27,4	15,3	47,1	19,7
13.	Иркутская область	26,3	14,7	44,9	18,6
14.	Республика Коми	25,4	10,3	51,1	25,7
15.	Саратовская область	17,1	12,7	44,7	27,6
16.	Республика Карелия	16,0	11,0	44,0	28,0
17.	Камчатский край	14,5	14,5	44,7	30,2
18.	Амурская область	8,7	25,5	35,3	26,6
19.	Мурманская область	6,6	16,3	37,2	30,6
20.	Ульяновская область	0,0	12,8	35,1	35,1
21.	Республика Тыва	-13,7	17,0	30,2	43,9
	Среднее значение:	27,3	14,6	46,3	21,4

Только в двух субъектах РФ 3-й группы (9,5%) – Вологодской области и Ненецком АО были зарегистрированы средние значения ИО (таб.3). В 12 субъектах РФ 3-й группы (57%) величина ИО имела низкое значение, причем в Омской области, Республике Удмуртия, Иркутской области и Республике Коми она максимально приблизилась к нижней границе интервала. В 5 субъектах РФ 3-й группы (24%) – Саратовской области, Республике Карелия, Камчатском крае, Амурской области и Мурманской области были зарегистрированы крайне низкие значения ИО. Два субъекта РФ из 3-й группы (9,5%) были исключены из корреляционного анализа, так как в Ульяновской области значение ИО было равно – 0%, а в Республике Тыва имело отрицательное значение, равное - 13,7% (таб.3).

Таким образом, среди 66 субъектов РФ не было выявлено ни одного субъекта РФ, имевшего высокое значение ИО. Только 12 субъектов РФ (18%) имели среднее значение ИО. Подавляющее большинство - 43 субъекта РФ (65%) имели низкое значение ИО, 9 субъектов РФ (14%) - крайне низкое значение ИО, а 2 субъекта РФ (3%) были исключены из исследования из-за нулевых и отрицательных значений ИО.

В каждой группе были определены средневзвешенные значения величины ИО, а также доли больных с эффективным КХТ и с неэффективным КХТ (таб.1-3). Анализ полученных результатов показал, что средневзвешенная величина ИО во всех 3-х рассматриваемых группах субъектов РФ имела низкое значение, равное – 46,3%, 36,5% и 27,3% соответственно. Анализ средневзвешенных значений показал, что группы различались между собой по доле больных с эффективным КХТ. Если между 1-й и 2-й группами различие по данному показателю было несущественным, то в 3-й группе его значение снизилось в 1,4 и 1,5 раза по сравнению с 1-й и 2-й группами соответственно и составило – 46,3% (таб.1-3). Не было выявлено различий между группами по доле больных с неэффективным КХТ, которая составила – 19,0%, 20,8% и 21,4% в каждой из групп соответственно.

Таким образом, анализ средневзвешенных значений показателей показал, что между рассматриваемыми группами субъектов РФ имелось различие по величине ИО и доле больных с эффективным КХТ.

На втором этапе, для определения влияния частоты досрочного прекращения лечения на эффективность проводимого КХТ у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, был проведен корреляционный анализ в 3-х рассматриваемых группах субъектов РФ (таб. 4).

Коэффициенты корреляции в группах впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, досрочно прервавших лечение, с эффективным КХТ (ОЭ) и с неэффективным КХТ (ОН), 66 субъектов РФ, 2008 год, %

Субъекты РФ	Коэффициенты корреляции		
	ОЭ	ОН	ЭН*
Всего	-0,62**	0,08	-0,65**
с частотой отрывов < 5%	-0,25	-0,28	-0,57**
с частотой отрывов 5-10%	-0,15	-0,21	-0,61**
с частотой отрывов > 10%	-0,10	-0,09	-0,86**

Примечание: ЭН* = ОЭ+ОН; ** - значение коэффициента корреляции достоверно отличается от нуля с ошибкой 0,05.

В целом для всего массива наблюдений была выявлена обратно - пропорциональная корреляционная связь средней силы (-0,62) между больными с эффективным КХТ и досрочно прервавшими лечение. Вместе с тем, для всего массива наблюдений, не было выявлено корреляционной связи между больными, досрочно прервавшими лечение, и с неэффективным КХТ (0,08) (таб. 4).

Результаты корреляционного анализа, проведенного в субъектах 1-й группы, показали наличие отрицательной корреляционной связи, равномерно распределенной между больными, досрочно прервавшими лечение и обеими группами пролеченных больных – как с эффективным (-0,25), так и с неэффективным КХТ (-0,28) (таб.4). При этом не было выявлено какого-либо существенного ее влияния на эффективность проводимого лечения. Низкая, не превышавшая 5% доля больных досрочно прервавших лечение, может наблюдаться при высокой эффективности проводимого лечения как, например, в Орловской области, где доля больных досрочно прервавших лечение составляла - 1,9%, а эффективность КХТ была равна – 83,1% (рис.3). При этом, доля больных досрочно прервавших лечение, не оказывала влияния на эффективность проводимого КХТ из-за высокого значения ИО, равного – 74%.

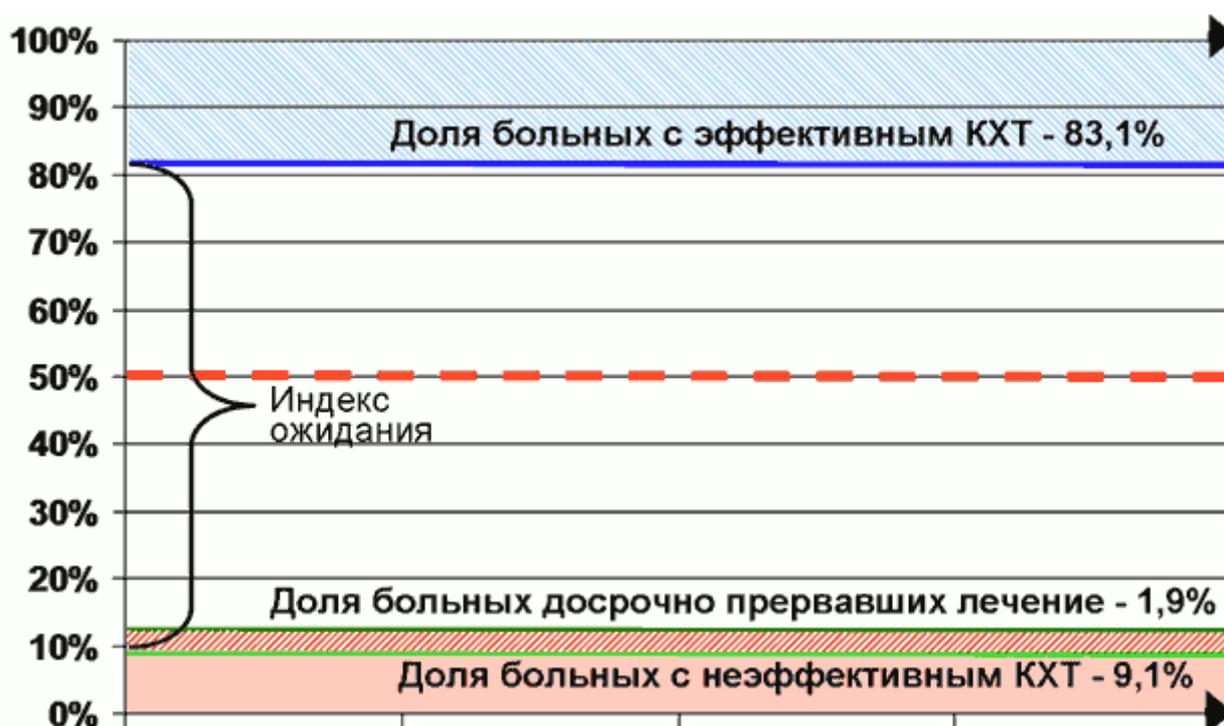


Рис. 3. «Индекс ожидания» (74%), Орловская область, 2008 год, %

Одновременно с этим, низкая доля больных досрочно прервавших лечение, может иметь место и при низкой эффективности проводимого КХТ, как, например, в Сахалинской области, где доля больных досрочно прервавших лечение составляла всего - 0,5%, а эффективность КХТ - 59,9%. В этом случае, перерывы в лечении не оказывали влияния на эффективность КХТ из-за падения величины ИО до - 27,4% и значительного роста доли больных с неэффективным КХТ (рис.4).

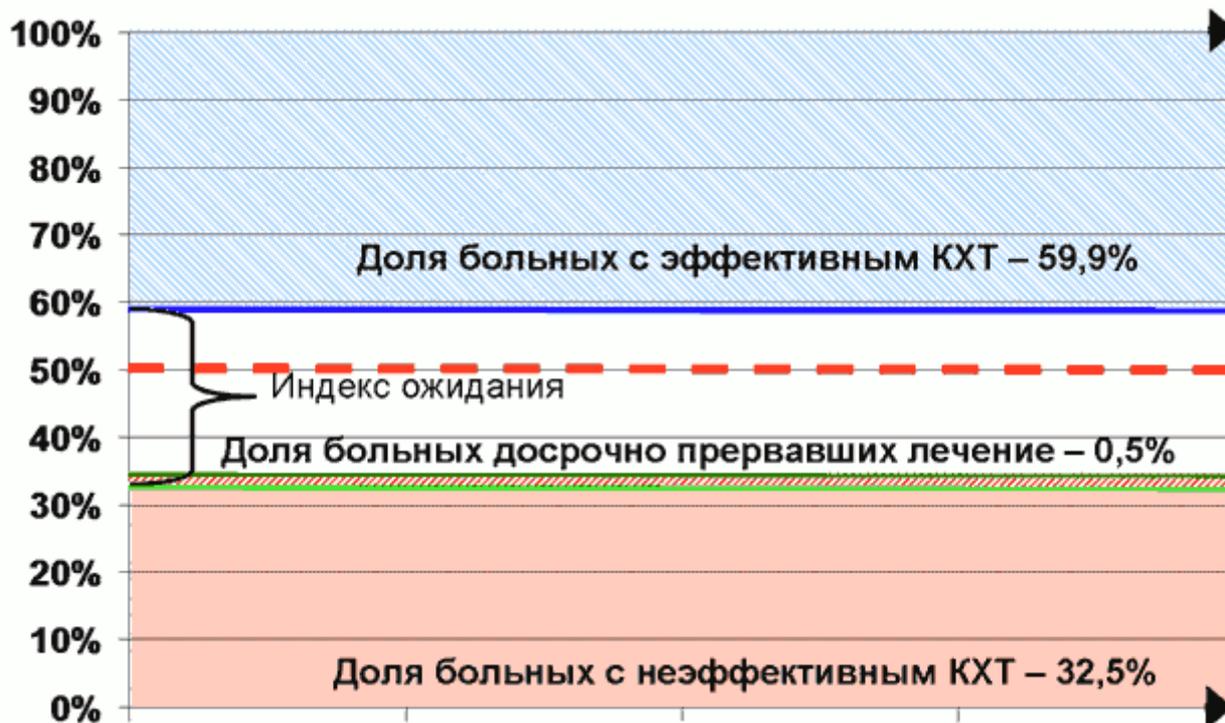


Рис. 4. «Индекс ожидания» (27,4%), Сахалинская область, 2008 год, %

Таким образом, результаты корреляционного анализа, проведенного в субъектах 1-й группы, показали, что контролируемый прием химиопрепаратов впервые выявленными больными деструктивным туберкулезом легких и качество проводимого лечения не являются жестко сцепленными между собой факторами, и эффективная организация контролируемого лечения не всегда тождественна его высокому качеству.

Во 2-й группе субъектов РФ, где частота перерывов в лечении находилась в интервале от 5% до 10%, была выявлена корреляционная связь между больными, досрочно прервавшими лечение и больными с неэффективным КХТ (-0,21) (таб.4). Несмотря на то, в субъектах РФ 2-й группы, по сравнению с 1-й группой, в 2,5 раза возросла частота перерывов в лечении, которая сопровождалась падением значений ИО - в 1,3 раза, до - 36,5%, значения ИО, по-прежнему, превышали долю больных, досрочно прервавших лечение (таб.1-2). Например, в Республике Башкортостан, несмотря на снижение значений величины ИО до - 40,7%, она значительно превышала долю больных, досрочно прервавших лечение, равную - 7,6% (рис.5).

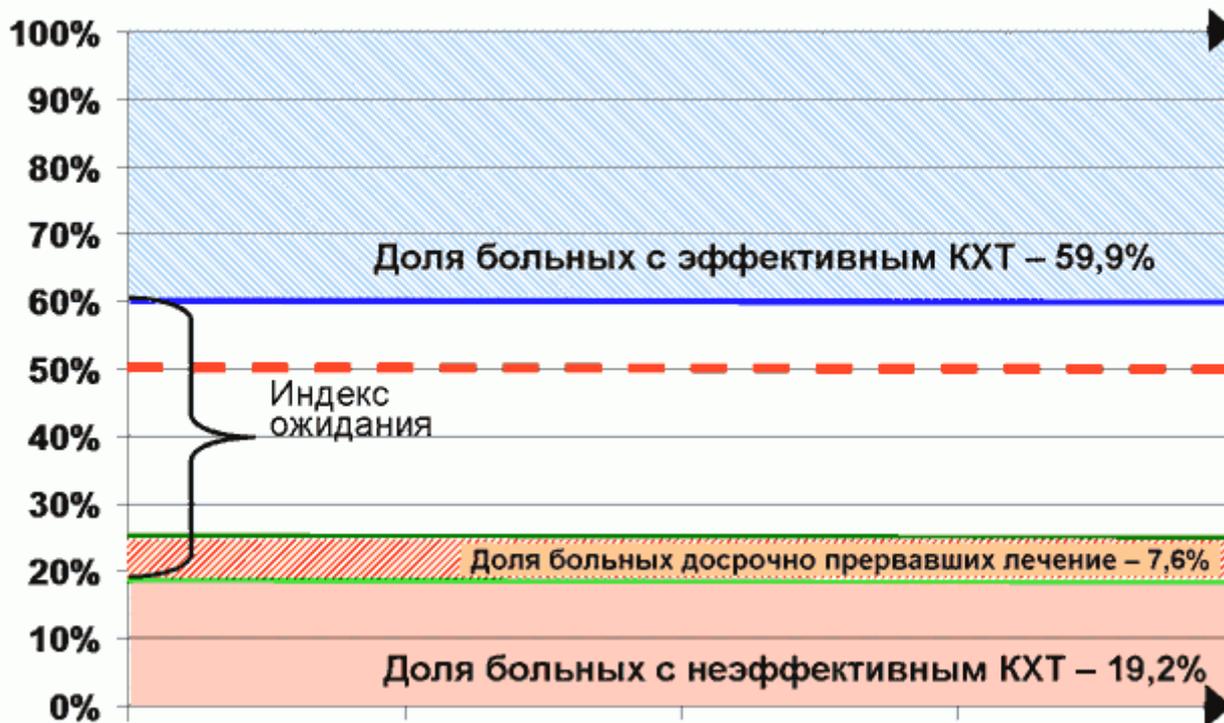


Рис. 5. «Индекс ожидания»(40,7%), Республика Башкортостан, 2008 год, %

Во 2-й группе субъектов РФ крайне низкие значения ИО, равные - 19,6% и 11,5% соответственно, были зарегистрированы в Кемеровской и Владимирской областях (таб.2).

Результаты корреляционного анализа, проведенного в субъектах РФ 2-й группы, показали, что улучшение организации лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких может оказать положительное влияние на эффективность проводимого КХТ. Однако, основным фактором, влияющим на улучшение результатов лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, по-прежнему, остается - использование комплексного лечения, включающего в себя обязательное применение хирургических методов для всех, нуждающихся в них больных [2].

В 3-й группе субъектов РФ, где было зарегистрировано наибольшее число больных, досрочно прервавших лечение (>10%), корреляционный анализ не выявил влияния частоты отрывов от лечения на его эффективность. Это было обусловлено тем, что в субъектах 3-й группы доля больных, досрочно прервавших лечение, превысила в 5,2 раза таковую, по сравнению с 1-й группой, и в 2,1 раза, по сравнению с 2-й группой (таб. 1-3). В подавляющем большинстве субъектов РФ 3-й группы соотношение между величиной ИО и долей больных, досрочно прервавших лечение, сократилось до минимальных значений или упало до нуля. В 1/3 субъектов РФ величина ИО имела крайне низкие значения, находившиеся в интервале от 6,6% до 17,1%, а в остальных (кроме Вологодской области и Ненецкого АО) - низкие значения, находившиеся в интервале от 48,5% до 25,4% (таб.3). Например, в Омской области величина ИО снизилась до 27,6%, и только на 10% превышала долю больных досрочно прервавших лечение (рис.6).

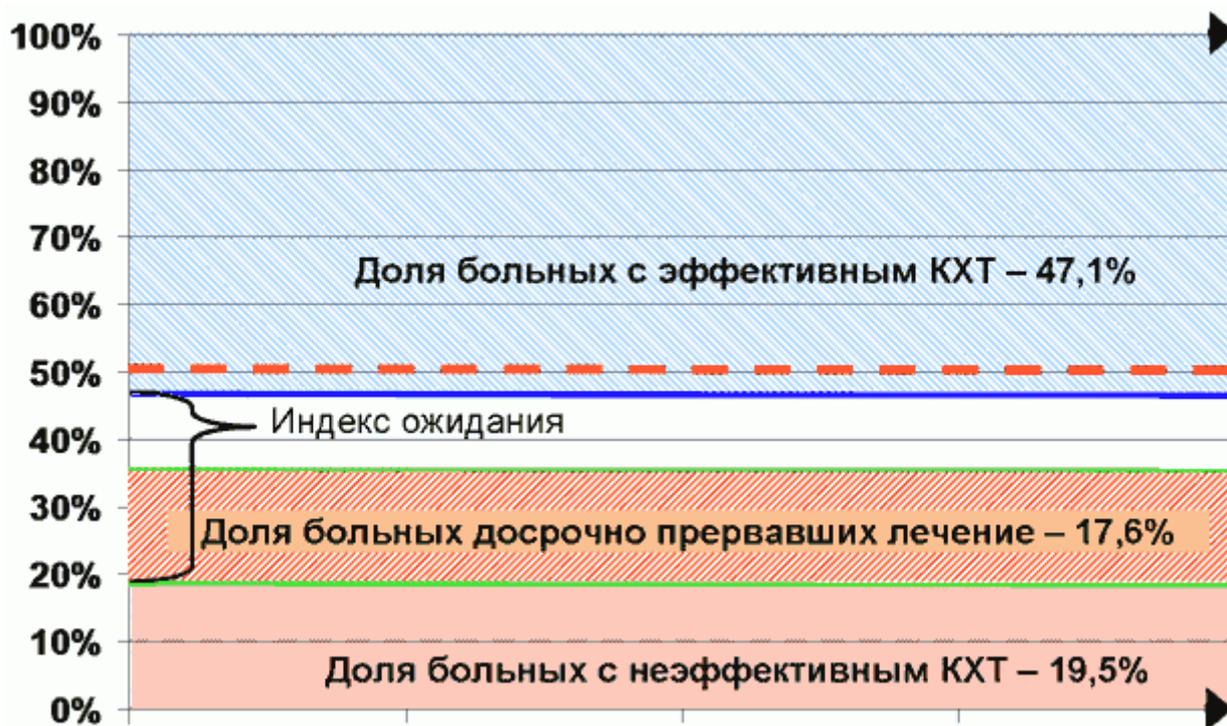


Рис. 6. «Индекс ожидания»(27,6%), Омская область, 2008 год, %

В Камчатском крае, в Амурской и Мурманской областях значения ИО достигли крайне низких значений – 14,5%, 8,7% и 6,6% соответственно (таб.3). В подавляющем большинстве субъектов РФ 3-й группы, разность между величиной ИО и долей больных, досрочно прервавших лечение, снизилась до минимальных значений или достигла «0», что фактически исключило влияние частоты отрывов от лечения на его эффективность (рис.2).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ показал, что по мере падения значений ИО, влияние частоты перерывов на эффективность проводимого лечения утрачивало свою актуальность в связи с прогрессирующим ростом доли больных с неэффективным КХТ.

Для количественной оценки результатов лечения или величины соотношения между долей больных с эффективным и неэффективным исходом КХТ с учетом дополнительного, усиливающего его фактора, регистрируемого в когортном анализе как перерыв в лечении, или его досрочное прекращение, нами был предложен индекс эффективности лечения (ИЭ), который рассчитывался следующим образом: от величины индекса ожидания (ИО) вычиталась доля больных, досрочно прервавших лечение (прервавшие лечение) (таб.5-7):

$$\text{ИЭ} = \text{ИО} - \text{прервавшие лечение}$$

Больные, досрочно прервавшие лечение, являлись своеобразным катализатором, ускорявшим рост доли больных с неэффективным исходом КХ - чем выше была доля больных, досрочно прервавших лечение, тем ниже становились значения индекса эффективности лечения.

Нами были определены следующие значения ИЭ:

- оптимистичный, если его значения находились в интервале от 100% до 75%;
- умеренно оптимистичный – в интервале от 75% до 50%;
- умеренно пессимистичный – в интервале от 50% до 25%;
- пессимистичный – в интервале от 25% до 0%;

- крайне пессимистичный, если при его расчете получалась отрицательная величина.

Величина ИЭ, находящаяся в интервале от 50% до 25%, а также падение ее значений до 0% с последующим переходом в отрицательные значения свидетельствовало о том, что доля больных с неэффективным исходом КХТ превысила долю больных с эффективным исходом КХТ, что значительно увеличивало риск распространения туберкулеза с приобретенной МЛУ-ТБ и с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) [1,3.4,5]

Таблица 5

Индекс эффективности лечения (ИЭ) впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, 1 группа (20 субъектов РФ), 2009 год, %

№	Субъекты РФ	ИЭ	ИО	доля больных, досрочно прервавших лечение
	Российская Федерация	24,7	33,8	9,1
1.	Орловская область	72,1	74,0	1,9
2.	Астраханская область	61,2	63,6	2,4
3.	Костромская область	53,6	57,3	3,7
4.	Санкт-Петербург	52,9	56,1	3,2
5.	Республика Ингушетия	52,9	55,2	2,3
6.	Республика Мордовия	50,5	53,8	3,3
7.	Белгородская область	48,9	52,6	3,7
8.	Республика Карачаево-Черкессия	50,0	50,0	0,0
9.	Томская область	45,9	48,4	2,5
10.	Пермский край	45,0	48,1	3,1
11.	Пензенская область	41,1	45,4	4,3
12.	Ростовская область	40,6	45,0	4,4
13.	Москва	41,0	44,3	3,3
14.	Республика Марий Эл	38,2	42,7	4,5
15.	Ивановская область	35,9	37,0	1,1
16.	Калининградская область	31,2	34,3	3,1
17.	Республика Алтай	30,3	32,3	2,0
18.	Московская область	25,5	30,3	4,8
19.	Республика Дагестан	27,3	28,3	1,0
20.	Сахалинская область	26,9	27,4	0,5
	Среднее значение:	41,1	46,3	2,8

В РФ величина ИЭ, равная – 24,7%, имела пессимистичное значение (таб.5). В субъектах РФ 1-й группы наблюдалось незначительное различие между значениями ИЭ и ИО, что было обусловлено низкой долей больных, досрочно прервавших лечение (<5%) (таб.5). Не было зарегистрировано ни одного субъекта РФ, имевшего оптимистичное значение ИЭ. Умеренно оптимистичная величина ИЭ наблюдалась в 7 субъектах (35%) 1-й группы: в Орловской области – 72,1%, в Астраханской области – 61,2%, в Костромской области – 53,6%, в Санкт-Петербурге – 52,9%, в Республике Ингушетия – 52,9%, в Республике Мордовия – 50,5% и в Республике Карачаево-Черкессия – 50%. Если в 11 субъектах РФ (55%) 1-й группы значения ИЭ были умеренно пессимистичные, то в Московской и Сахалинской областях (10%) они вплотную приблизились к крайне пессимистичным - 26,9% и 25,5% соответственно.

Индекс эффективности лечения (ИЭ) впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, 2-я группа (25 субъектов РФ), 2009 год, %

№	Субъекты РФ	ИЭ	ИО	доля больных досрочно прервавших лечение
1.	Ставропольский край	46,7	52,0	5,3
2.	Ленинградская область	42,1	50,9	8,8
3.	Республика Саха	41,3	47,2	5,9
4.	Калужская область	39,1	46,4	7,3
5.	Новгородская область	39,6	45,9	6,3
6.	Республика Чувашия	36,1	43,3	7,2
7.	Волгоградская область	36,5	42,8	6,3
8.	Ханты-Мансийский АО	33,9	41,0	7,1
9.	Республика Башкортостан	33,2	40,8	7,6
10.	Липецкая область	34,0	40,4	6,4
11.	Республика Северная Осетия	34,1	40,2	6,1
12.	Краснодарский край	30,3	39,6	9,3
13.	Свердловская область	31,8	38,2	6,4
14.	Архангельская область	32,7	38,0	5,3
15.	Тамбовская область	28,8	37,6	8,8
16.	Воронежская область	28,6	33,9	5,3
17.	Республика Татарстан	23,8	33,0	9,2
18.	Республика Хакасия	27,4	32,9	5,5
19.	Оренбургская область	24,1	31,7	7,6
20.	Республика Калмыкия	22,2	31,3	9,1
21.	Челябинская область	20,8	28,2	7,4
22.	Рязанская область	16,3	24,8	8,5
23.	Новосибирская область	15,2	21,2	6,0
24.	Кемеровская область	13,3	19,6	6,3
25.	Владимирская область	4,2	11,5	7,3
	Среднее значение:	29,4	36,5	7,1

Во 2-й группе субъектов РФ, где различие между величиной ИЭ и ИО возросло, не было зарегистрировано ни одного субъекта РФ, имевшего оптимистичный или умеренно оптимистичный ИЭ (таб.6). Подавляющее большинство – 17 субъектов РФ (68%) имели умеренно пессимистичную величину ИЭ. В оставшихся 8 субъектах РФ (32%) - Республике Татарстан, Оренбургской области, Республике Калмыкия, Челябинской, Рязанской, Новосибирской, Кемеровской и Владимирской областях были зарегистрированы пессимистичные значения ИЭ, причем наиболее низкое его значение, равное – 4,2%, было зарегистрировано во Владимирской области (таб.6).

Индекс эффективности лечения (ИЭ) впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких 3-й группы (21 субъект РФ), 2009 год, %

№	Субъекты РФ	ИЭ	ИО	доля больных досрочно прервавших лечение
1.	Вологодская область	43,4	54,7	11,3
2.	Ненецкий АО	25,0	50,0	25,0
3.	Республика Кабардино-Балкария	32,4	48,5	16,1

4.	Республика Бурятия	32,7	47,0	14,3
5.	Ярославская область	23,5	39,2	15,7
6.	Тульская область	24,9	37,8	12,9
7.	Алтайский край	24,6	37,7	13,1
8.	Приморский край	21,0	37,4	16,4
9.	Курская область	20,7	35,3	14,6
10.	Магаданская область	6,5	30,4	23,9
11.	Омская область	10,0	27,6	17,6
12.	Республика Удмуртия	12,1	27,4	15,3
13.	Иркутская область	11,6	26,3	14,7
14.	Республика Коми	15,4	25,4	10,3
15.	Саратовская область	4,4	17,1	12,7
16.	Республика Карелия	5,0	16,0	11,0
17.	Камчатский край	0,0	14,5	14,5
18.	Амурская область	-16,8	8,7	25,5
19.	Мурманская область	-9,7	6,6	16,3
20.	Ульяновская область		0,0	12,8
21.	Республика Тыва		-13,7	17,0
	Среднее значение:	15,1	27,3	14,6

В 3-й группе субъектов РФ умеренно пессимистичная величина ИЭ была зарегистрирована только в 4-х субъектах РФ (19%) – в Вологодской области (43,4%), в Республике Бурятия (32,7%) и Республике Кабардино-Балкария (32,4%) и в Ненецком АО (25%) (таб.7). В 12 субъектах РФ (57%) величина ИЭ была пессимистичной и достигала самых низких значений - в Магаданской области (6,5%), в Республике Карелия (5,0%) и в Саратовской области (4,4%). В 5 субъектах РФ 3-й группы (24%) наблюдалось падение величины ИЭ до крайне пессимистичных значений – в Камчатском крае и Ульяновской области (0%), в Мурманской области (-9,7%), в Республике Тыва (-13,7%) и в Амурской области (-16,8%), что свидетельствовало о преобладании больных с неэффективным КХТ и наличии высокого риска распространения туберкулеза с приобретенной МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ [1,2,3].

Итак, анализ значений ИЭ показал, что 32% субъектов 2-й группы и подавляющее большинство - 81% субъектов РФ 3-й группы, имевших пессимистичные и крайне пессимистичные значения ИЭ, находились в зоне турбулентности из-за низкой эффективности проводимого лечения и в связи с этим, наличием высокого риска распространения среди больных приобретенной МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ [1,3,4,5].

Таким образом, количественная оценка результатов лечения с использованием ИЭ показала, что только 7 субъектов РФ (11%) имели оптимистичное значение ИЭ, указывающее на высокую эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. В 34 субъектах РФ (51%) была зарегистрирована умеренно пессимистичная величина ИЭ, находившаяся в интервале от 50% до 25%, свидетельствующая о снижении эффективности лечения, а в остальных – 25 субъектах РФ (38%), наблюдалось падение величины ИЭ до 0% с последующим переходом в отрицательные значения, что указывало на преобладание доли больных с неэффективным КХТ и значительный риск распространения туберкулеза с приобретенной МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

На третьем этапе, для определения частоты выявления бактериовыделения, в том числе с МЛУ-ТБ, среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с неэффективным КХТ и досрочно прервавших лечение, был проведен сравнительный анализ.

Сравнение проводилось с помощью четырехпольных таблиц по критерию Хи-квадрат (). Число больных с МБТ+, в том числе с МЛУ-ТБ, в обеих группах было определено с помощью анкетного опроса, проведенного в 66 субъектах РФ на основании данных когортного анализа за 2008 год (таб.8).

Таблица 8

Структура впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с неэффективным КХТ и досрочно прервавших лечение в 66 субъектах РФ, 2008 год, %

Больные	с неэффективным КХТ		досрочно прервавшие лечение	
	всего (чел.)	%	всего (чел.)	%
Всего	7309	100	2929	100
в том числе: - с МБТ-	1720	23,5	992	33,9
- с МБТ+	5589	76,5	1937	66,1
из них с МЛУ-ТБ	1931	26,4	268	9,1

Всего было зарегистрировано 2929 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, досрочно прервавших лечение, среди которых, у - 1937 больных (66,1%) было выявлено МБТ+, определяемое простой микроскопией мокроты, в том числе, у - 268 больных (9,1%) с МЛУ-ТБ. Среди 7309 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с неэффективным КХТ, МБТ+ было выявлено у - 5589 больных (76,5%), в том числе с МЛУ-ТБ у - 1931 больных (26,4%) (таб.8, рис.7).

Таким образом, доля больных с МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с неэффективным КХТ в 2,9 раза превышала таковую по сравнению с больными, досрочно прервавшими лечение (рис.7).

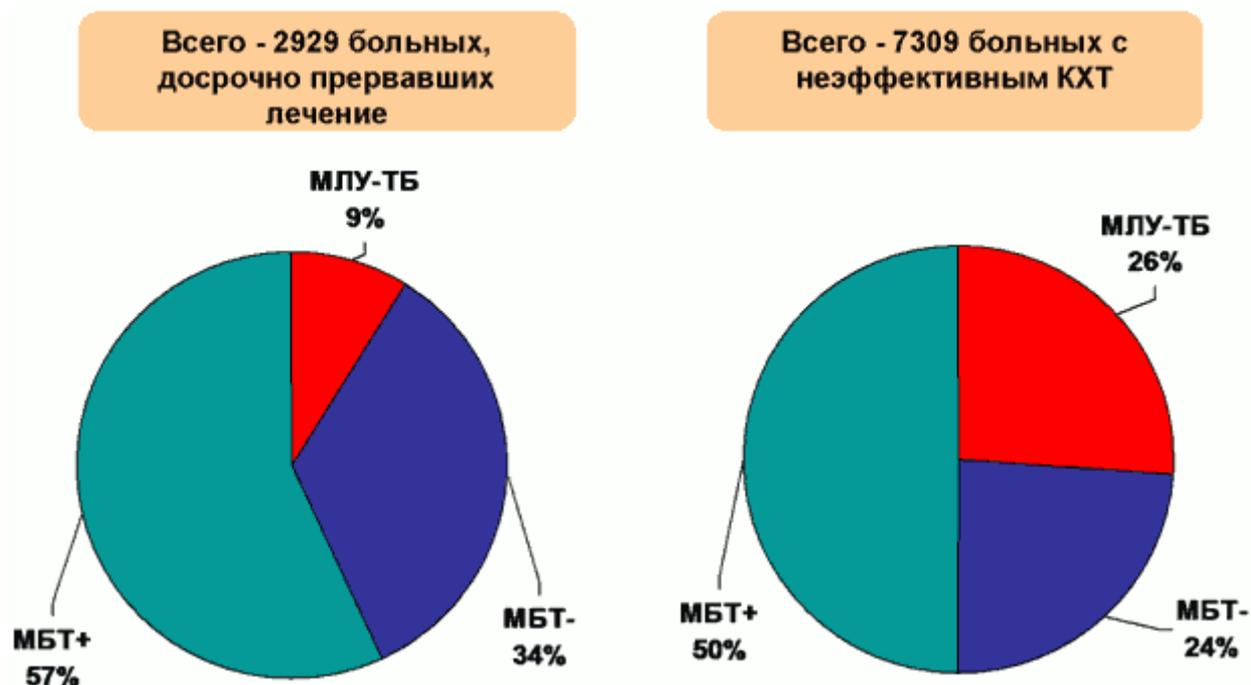


Рис.7. Структура впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с неэффективным КХТ и досрочно прервавших лечение в 66 субъектах РФ, 2008 год, %

Результаты проведенного сравнительного анализа показали, что среди больных с неэффективным КХТ доля лиц с МБТ+ была достоверно выше ($p < 0,0001$, =114,7) по сравнению с больными, досрочно прервавшими лечение (таб.7). Это превышение было обусловлено высокой долей больных с МЛУ-ТБ ($p < 0,0001$, =366,5), достигавшей среди

больных с неэффективным КХТ – 24,6%, в то время как среди больных, досрочно прервавших лечение, их число не превышало – 9,1% (таб.8, рис.7).

Таким образом, результаты сравнительного анализа показали, что среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с неэффективным исходом КХТ была достоверно выше доля больных с МБТ+ и с МЛУ-ТБ.

Итак, проведенное нами исследование показало, что в настоящее время в РФ проблема досрочного прекращения лечения впервые выявленными больными деструктивным туберкулезом легких не является первостепенной в решении задачи по повышению эффективности лечения. Ответственность за плохие результаты лечения и как следствие, распространение туберкулеза с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, лежит на неудовлетворительно работающих противотуберкулезных программах в целом ряде субъектов РФ, а не на отдельных больных туберкулезом. Повышение эффективности лечения непосредственно связано с доступностью комплексного лечения с использованием хирургических методов, для всех, нуждающихся в них больных.

Выводы

1. Влияние частоты досрочного прекращения лечения на эффективность проводимого лечения определялось величиной индекса ожидания;
2. Результаты корреляционного анализа показали, что по мере падения значений индекса ожидания, влияние частоты перерывов на эффективность проводимого лечения утрачивало свою актуальность в связи с прогрессирующим ростом доли больных с неэффективным КХТ. В РФ - 79% субъектов РФ имели низкое и крайне низкое значение индекса ожидания;
3. Среди больных с неэффективным исходом КХТ была достоверно выше доля больных с МБТ+ и с МЛУ-ТБ, по сравнению с больными, досрочно прервавшими лечение;
4. Количественная оценка результатов лечения с использованием индекса эффективности лечения, показала, что 38% субъектов РФ имели низкую эффективность лечения, а 8% из них - крайне низкую, что указывало на преобладание доли больных с неэффективным КХТ и высокий риск распространения туберкулеза с приобретенной МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ;
5. В настоящее время в РФ проблема досрочного прекращения лечения впервые выявленными больными деструктивным туберкулезом легких не является первостепенной в решении задачи по повышению эффективности лечения. Улучшение результатов лечения непосредственно связано с доступностью комплексного лечения с использованием хирургических методов для всех, нуждающихся в них больных.

Список литературы

1. Лечение туберкулеза: рекомендации 4-е издание. Женева: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2011. 183 с.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244547830_rus.pdf
2. Цыбикова Э.Б. Результаты лечения деструктивного туберкулеза легких у впервые выявленных больных //Социальные аспекты здоровья населения»: электронный журнал [Электронный научный журнал]. 2011, №2. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/54/30/> (дата обращения 11.11.2011 г.)
3. Faustini A., Hall A.J., Perrucci C.A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;.61:158-163.
4. Reichman L.B. Tuberculosis elimination – what is to stop us? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1997;1(1):3-11.

5. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.313). URL: <http://www.who.int/tb/dots/> (дата обращения 11.11.2011 г.)

6. Williams G., Alarcon E., Jittimanee S., Walusimbi M., Sebek M., Berga E., Villa T.S. Care during the intensive phase: promotion of adherence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2008;12(6):601-605.

References

1. Lechenie tuberkuleza: rekomendatsii 4-e izdanie. Zheneva: Evropeyskoe regionalnoe byuro VOZ [Tuberculosis treatment: recommendations. The 4-th edition. Geneva: WHO EURO] 2011. 183 p. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244547830_rus.pdf

2. Tsybikova E.B. Rezultaty lecheniya destruktivnogo tuberkuleza legkikh u vperve vyavlennykh bolnykh [The results of treatment of destructive pulmonary tuberculosis in new cases]. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya* [Online Scientific Journal]. [cited 2011 Nov 11]. 2011(2). Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/54/30/>

3. Faustini A., Hall A.J., Perrucci C.A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;.61:158-163.

4. Reichman L.B. Tuberculosis elimination – what is to stop us? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1997;1(1):3-11.

5. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.313). URL: <http://www.who.int/tb/dots/> (дата обращения 11.11.2011 г.)

6. Williams G., Alarcon E., Jittimanee S., Walusimbi M., Sebek M., Berga E., Villa T.S. Care during the intensive phase: promotion of adherence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2008;12(6):601-605.