

УДК 616.24-002.5-085.31

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ЗАВЕРШИВШИХ КУРС ХИМИОТЕРАПИИ И ПРЕРВАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ

© 2010 г. **О. А. Андреева, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев**

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Ретроспективное когортное исследование отдаленных результатов лечения пациентов, эффективно завершивших курс химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза и прервавших лечение, показало, что рецидивы туберкулеза у пациентов, завершивших курс химиотерапии, возникают в 7,5 раза реже (5,8 %), чем прогрессирование болезни у пациентов, прервавших лечение (43,9 %). Пациенты, прервавшие лечение, обращались за медицинской помощью в связи с прогрессированием туберкулеза в более короткий промежуток времени ($M_e = 8,00$), чем завершившие курс химиотерапии пациенты, у которых в дальнейшем был диагностирован рецидив заболевания ($M_e = 38,00$) $U = 125,000$, $Z = -4,6$, $p < 0,001$. Эффективность лечения больных, прервавших лечение и повторно обратившихся в связи с ухудшением самочувствия, в 1,8 раза ниже, чем у больных с рецидивом туберкулеза ($RR = 1,8$, 95 % $CI = 1,01-3,20$; $\chi^2_{(1)} = 4,419$, $p = 0,036$). Основной причиной низкого показателя эффективности лечения является высокая доля лиц, умерших от прогрессирования туберкулеза (44,8 %), или повторное прерывание лечения (13,8 %).

Ключевые слова: лекарственно-чувствительный туберкулез легких, рецидив, прерванное лечение.

В установлении контроля над распространением туберкулеза важно своевременно выявить заболевание и быть уверенным в том, что диагностированные больные получают необходимое лечение и будут излечены от туберкулеза [7]. В дополнение к туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулезу с обширной лекарственной устойчивостью высокий уровень прерванного лечения среди больных туберкулезом в России является в настоящее время препятствием для Национальной туберкулезной программы в достижении цели 85 % уровня излечения, установленной стратегией борьбы с туберкулезом и рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения [4]. Согласно приказу № 50 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.02.04 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» прерванное лечение — это перерыв курса химиотерапии на 2 месяца и более [1]. Уровень прерванного лечения туберкулеза в РФ варьирует от 3 до 24 % в 24 регионах, в которых ВОЗ внедрена стратегия контроля за туберкулезом, в других регионах она достигает 30 % [2, 5, 6]. Многочисленные исследования показали, что один из каждых трех пациентов досрочно прекращает принимать назначенные ему препараты. Неполный курс химиотерапии может предотвратить гибель пациента от туберкулеза, но не гарантирует бактериологического излечения и может способствовать распространению инфекции, если пациент продолжает выделять микобактерии туберкулеза [3]. Вместе с тем у пациентов, завершивших курс химиотерапии, но принимающих химиопрепараты нерегулярно, и у лиц, имеющих остаточные посттуберкулезные изменения, имеется высокий риск рецидива заболевания. Следовательно, они вновь могут стать источником распространения инфекции. По данным исследований, у таких пациентов риск возникновения рецидива туберкулеза в течение 3 лет составляет 18–40 % [7]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение отдаленных результатов лечения пациентов, прервавших курс химиотерапии и пациентов, эффективно завершивших лечение, в Архангельской области в период с 2001 по 2003 год.

Методы

Нами было проведено когортное ретроспективное исследование отдаленных результатов лечения (5-летний период наблюдения) больных туберкулезом легких из категории «новый случай» и «рецидив» заболевания с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерии туберкулеза, завершивших или прервавших лечение на любой фазе химиотерапии, в период 2001–2003 годов в гражданском секторе Архангельской области.

С 2001 по 2003 год эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологически и/или клинико-рентгенологически, был зарегистри-

рован у 498 больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких. Для того чтобы выявить повторные случаи заболевания у этой когорты пациентов, нами были проанализированы все рецидивы туберкулеза легких, зарегистрированные в Архангельской области в период с 2001 по 2008 год. Каждый случай появления активных признаков туберкулезного воспаления после констатации врачом эффективного курса химиотерапии, подтвержденного бактериологическими или клинικο-рентгенологическими методами при отсутствии бактериовыделения до и в период лечения туберкулеза, считался рецидивом заболевания [1]. В соответствии с приказом № 50 МЗ РФ в Архангельской области рецидив туберкулеза легких в 2001 году зарегистрирован у 264 человек, в 2002-м — у 184, 2003 — у 176, 2004 — у 129, 2005 — у 123, 2006 — у 102, 2007 — у 105, 2008 — у 91 человека. Для дальнейшего анализа были отобраны рецидивы заболевания, возникшие после эффективного курса химиотерапии у больных из категории «новый случай» и «рецидив» заболевания, имеющие бактериологическое подтверждение лекарственно-чувствительного туберкулеза, в период 2001–2003 годов. Критериям включения в исследование соответствовали 29 человек, эти случаи в дальнейшем были подвергнуты более глубокому анализу и составили 1-ю группу наблюдения.

Также нами были проанализированы все случаи «прерванного лечения», зарегистрированные в Архангельской области с 2001 по 2003 год. В 2001 году были зарегистрированы 105 случаев, в 2002-м — 70, 2003 — 61. Для дальнейшего анализа были отобраны случаи «прерванного лечения» у больных из категории «новый случай» и «рецидив» заболевания, имеющих бактериологическое подтверждение лекарственно-чувствительного туберкулеза. Критериям включения в исследование соответствовали 66 человек. Повторно в отдаленном периоде наблюдения (5 лет) при обращении за медицинской помощью были обнаружены признаки активного туберкулеза легких у 29 человек. Эти пациенты составили 2-ю группу наблюдения.

Совпадение количества пациентов в 1-й и 2-й группах наблюдения оказалось случайным.

На каждого больного заполнялась специально разработанная карта для отражения информации по следующим разделам: социальный статус, включая вредные привычки, пребывание в местах лишения свободы, общеклиническая характеристика, характер и распространенность туберкулезного процесса, методы и результаты обследования на микобактерии туберкулеза и их чувствительность, рентгенологические обследования и их результаты, примененное комплексное лечение с анализом принятых доз на каждом из этапов лечения, приверженность к лечению, сроки прогрессирования туберкулезного процесса, клинικο-рентгенологические и бактериологические характеристики на момент прогрессирования заболевания и конечный результат лечения.

Все пациенты получали лечение стандартными курсами химиотерапии. Химиопрепараты принимались 1 раз в день, утром, натощак, под непосредственным контролем медицинского персонала. Три месяца проводилась фаза интенсивного лечения 4 препаратами: рифампицином (10 мг/кг), пиразинамидом (30 мг/кг), этамбутолом (25 мг/кг) и изониазидом (5 мг/кг). Фаза интенсивной терапии продолжалась до прекращения бактериовыделения, но не менее 90 доз применения четырех препаратов.

Фаза продолжения лечения среди больных с новым случаем заболевания проводилась в течение 4 месяцев (120 доз) с использованием рифампицина (10 мг/кг) и изониазида (5 мг/кг). Среди больных с рецидивом заболевания фаза продолжения лечения составила 5 месяцев (150 доз) и включала рифампицин (10 мг/кг), этамбутол (25 мг/кг) и изониазид (5 мг/кг).

Курс химиотерапии больных обеих групп считался эффективным, если пациент получил все дозы препаратов, предусмотренные режимом химиотерапии, и к концу курса имел, по крайней мере, два отрицательных результата посева мокроты [1].

Информация по всем пациентам была получена при анализе следующих документов: медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом (форма № 081/у), медицинская карта стационарного больного (форма № 03/у), карта лечения больного туберкулезом (форма № 01-ТБ).

При сравнительном изучении больных обеих групп было выявлено, что основную часть пациентов 1-й группы составили мужчины — 21 человек (72,4 %) в возрасте от 19 до 60 лет (Me = 43, Q1 = 31, Q3 = 46). Не имели семьи 18 человек (62 %), 17 (58,6 %) не были трудоустроены, 22 пациента (75,8 %) курили. Ранее в местах лишения свободы находился один человек (3,44 %). Во 2-й группе также были пациенты в возрасте от 19 до 60 лет (Me = 42, Q1 = 35, Q3 = 48). Большая часть их тоже мужчины — 23 человека (79,3 %), не имели семьи 21 пациент (72,4 %). Безработными были 18 человек (62,0 %), курили 24 (82,7 %). Ранее находилось в местах лишения свободы 15 человек (51,7 %).

Социальный состав больных был довольно однородно представлен в обеих группах, за исключением факта пребывания в местах лишения свободы (1 против 15).

В наблюдаемых группах клинические формы туберкулеза легких были одинаковы, преобладала инфильтративная форма, которая диагностирована у 22 (75,9 %) больных 1-й группы и у 16 (55,2 %) — 2-й. Что касается других форм заболевания, то диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 6 (20,7 %), казеозная пневмония у 1 (3,4 %). Во 2-й группе пациентов диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 10 (34,5 %), казеозная пневмония у 1 (3,4 %), фиброзно-кавернозный туберкулез у 2 (6,9 %).

Положительный мазок мокроты имели 60 % пациентов обеих групп. У всех пациентов обеих групп была получена микобактерия методом посева и подтвержден лекарственно-чувствительный туберкулез легких.

Таким образом, в наблюдаемых группах пациенты были практически идентичны по половым, возрастным и клиническим параметрам, что позволило в дальнейшем сравнивать эти две группы.

Статистический анализ данных проводился на персональном компьютере с использованием статистической программы SPSS Statistics 17,0 (www.spss.com). Перед тем как оценивать количественные переменные, проводилась проверка на нормальность распределения (с помощью критерия Шапиро — Уилка). Анализ показал, что все количественные переменные в нашем исследовании имеют ненормальное распределение, поэтому данные были представлены как минимальные и максимальные показатели, медиана (Me) и квартили (Q1, Q3). Для сравнения медианных значений промежутка времени, через который пациенты обратились с ухудшением состояния, использовались непараметрические тесты (критерий Манна — Уитни). При анализе порядковых и номинальных данных в двух независимых наблюдениях использовался относительный риск (RR), 95 % доверительный интервал (95 % CI) критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Результаты тестов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методы работы были одобрены этической комиссией Государственного учреждения высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Результаты

Сроки рецидива туберкулеза у пациентов 1-й группы варьировали от 12 до 77 месяцев (Me = 38), у 50,0 % пациентов рецидив туберкулеза зарегистрирован в период от 30 до 59 месяцев (Q1 = 30, Q3 = 59).

Время, через которое пациенты, прервавшие курс химиотерапии, вновь обратились с прогрессированием туберкулезного процесса, варьировало от 2 до 96 месяцев (Me = 8,00), 50,0 % пациентов из категории «прерванное лечение» вновь назначили курс химиотерапии в промежутке от 5 до 27 месяцев (Q1 = 5,5, Q3 = 27,0).

Таким образом, период времени, через который пациенты, прервавшие лечение, обратились с ухудшением самочувствия и прогрессированием туберкулеза (Me = 8,00), был в 4,7 раза меньше, чем период времени, через который был зарегистрирован рецидив туберкулеза у пациентов, завершивших курс химиотерапии (Me = 38,00) $U = 125,000$, $Z = -4,6$, $p < 0,001$.

Пятилетний период наблюдения за пациентами обеих групп показал, что 7 (24,1 %) больных 1-й группы и 14 (48,2 %) — 2-й обратились за медицинской помощью в связи с ухудшением общего самочувствия в состоянии средней и тяжелой степени тяжести

(RR = 0,50, 95 % CI = 0,23—1,05, $\chi^2_{(1)} = 2,687$, $p = 0,101$). Полученные данные подтверждают тот факт, что у пациентов, прервавших лечение, риск прогрессирования туберкулезного процесса увеличивается в 2 раза по сравнению с пациентами, завершившими курс химиотерапии.

Предъявляли жалобы на симптомы интоксикации 24 (82,7 %) пациента 1-й группы и 25 (86,2 %) — 2-й, на жалобы со стороны органов дыхания — 25 (86,2 %) и 27 (93,1 %) больных соответственно.

Рентгенологически у 75,9 % пациентов 1-й группы и 79,3 % — 2-й было зарегистрировано ухудшение туберкулезного процесса. При сохранившихся больших остаточных изменениях у остальных 24,1 % пациентов 1-й группы и 20,7 % — 2-й было зарегистрировано как минимум двукратно подтвержденное возобновление бактериовыделения методом простой микроскопии и /или посева.

У 20 (68,9 %) больных 1-й группы и 23 (79,3 %) — 2-й вновь зарегистрировано бактериовыделение методом простой микроскопии. У 80,0 % пациентов обеих групп зарегистрировано бактериовыделение методом посева.

Таким образом, при сравнении клинических данных обеих групп наблюдения выявлено, что пациенты 2-й группы вновь обращались за медицинской помощью в более тяжелом состоянии по сравнению с пациентами 1-й группы (48,2 % против 24,1). Ухудшение общего самочувствия объяснялось рентгенологическим и/или бактериологическим прогрессированием туберкулезного процесса. У 21 пациента (72,4 %) обеих групп при обследовании определялась отрицательная рентгенологическая динамика и бактериовыделение. У 5 больных 1-й группы и 2 пациентов 2-й выявлено прогрессирование туберкулезного процесса, но без бактериовыделения. У 3 больных 1-й группы и 4 пациентов 2-й со стабильной рентгенологической динамикой диагностировано бактериовыделение, которое подтверждалось 2 последующих месяца.

При сравнении результатов лечения пациентов обеих групп (таблица) выявлено, что эффективность лечения (эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологически и/или клинко-рентгенологически) пациентов 1-й группы в 1,8 раза выше, чем эффективность лечения пациентов 2-й группы (62,0 % против 34,5) (RR = 1,8, 95 % CI = 1,01—3,2; $\chi^2_{(1)} = 4,419$, $p = 0,036$). При этом выявлена статистическая взаимосвязь между благоприятным исходом и когортой пациентов.

Из данных таблицы также видно, что эффективность лечения пациентов 2-й группы ниже из-за высокой доли лиц, умерших от туберкулеза. Во 2-й группе этот показатель составляет 13 случаев (44,8 %) по сравнению с 8 (27,6 %) в 1-й (RR = 0,61, 95 % CI = 0,30—1,25; $\chi^2_{(1)} = 1,866$, $p = 0,172$). При этом статистической взаимосвязи между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) и когортой пациентов выявить не удалось.

Результаты лечения пациентов обеих групп

Результат лечения	1-я группа (n = 29)		2-я группа (n = 29)		RR (95 % CI)	P
	Абс.	%	Абс.	%		
Эффективный курс химиотерапии	18	62	10	34,5	1,8 (1,01–3,20)	0,036
Умер от туберкулеза	8	27,6	13	44,8	0,61 (0,30–1,25)	0,172
Умер не от туберкулеза	3	10,3	2	6,9	–	–
Прерванное лечение	–	–	4	13,8	–	–

Более детальный анализ результатов лечения пациентов 2-й группы показал, что, принявшие от 42 до 90 доз на интенсивной фазе лечения ($M_e = 64$) смогли в дальнейшем эффективно завершить новый курс химиотерапии. Пациенты, принявшие на интенсивной фазе от 21,5 до 55,5 дозы ($M_e = 31$) умерли от прогрессирования туберкулезного процесса на фоне второго курса химиотерапии.

Обсуждение результатов

Проведенное исследование показало, что повторное прогрессирование туберкулеза у пациентов, прервавших лечение (43,9 %), в течение последующих 5 лет возникает в 7,5 раза чаще (5,8 %), чем рецидивы у пациентов, эффективно завершивших курс химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза легких. При этом период времени, через который пациенты, прервавшие лечение, обращаются с ухудшением самочувствия и прогрессированием туберкулеза в 4,7 раза меньше, чем период времени, через который регистрируется рецидив туберкулеза у пациентов, завершивших курс химиотерапии.

При проведении обзора литературы с использованием базы данных PubMed (MeSH), обзора отечественного и международного журнала по проблемам туберкулеза и болезней легких (с 1975 г.) нами не было найдено ни одного сравнительного исследования оценки отдаленных результатов лечения больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких, завершивших курс химиотерапии и прервавших лечение. Обнаружено одно похожее исследование, проведенное в Швейцарии в 1998 году, в котором сравнивался риск развития рецидива туберкулеза в течение 3 лет у пациентов, приверженных и неприверженных к лечению. Исследование показало, что у 21,0 % пациентов, неприверженных к лечению, риск развития рецидива туберкулеза в течение 3 лет в 5 раз выше (21,0 %) по сравнению с пациентами, приверженными к лечению (4,0 %) [7]. По данным нашего исследования, риск развития прогрессирования туберкулеза у пациентов, неприверженных к лечению и/или прервавших лечение, оказался в 2 раза выше, чем в исследовании, проведенном в Швейцарии (43,9 % против 21,0). Объяснением может послужить высокий уровень прерванного лечения, регистрируемый

на территории Архангельской области в 2001–2003 годах. Риск прогрессирования туберкулеза у пациентов, приверженных к лечению и эффективно завершивших курс химиотерапии, в обоих исследованиях оказался примерно на одном уровне (5,8 % против 4,0).

Основным недостатком нашего исследования является то, что это ретроспективное исследование. С 2000 года в Архангельской области проводится квартальный когортный анализ лекарственной чувствительности всех больных туберкулезом, но до 2004 года не существовало полицевого учета всех больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких. На основании данных журналов регистрации районных фтизиатров, данных квартальных отчетов, экстренных извещений, данных амбулаторных карт была восстановлена регистрация впервые выявленных больных туберкулезом легких и рецидивом заболевания с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерии туберкулеза. По нашему мнению, эта ситуация не оказывает существенное влияние на полученные результаты и справедливость выводов.

Заключение

По данным нашего исследования выявлено, что рецидивы туберкулеза у пациентов, завершивших курс химиотерапии, возникают в среднем в течение первых 3 лет наблюдения, в то время как у пациентов, прервавших лечение, прогрессирование туберкулезного процесса – ухудшение клинко-рентгенологической динамики и появление бактериовыделения отмечается в среднем через 8 месяцев ($U = 125,000$, $Z = -4,6$, $p < 0,001$). При повторном обращении за медицинской помощью после прерывания лечения требуются огромные усилия со стороны пациентов и медицинской службы в достижении излечения от туберкулеза.

Наше исследование также показало, что эффективность лечения пациентов, прервавших лечение и повторно обратившихся в связи с прогрессированием заболевания, в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с рецидивом туберкулеза ($RR = 1,8$, $95\% CI = 1,01–3,2$; $\chi^2_{(1)} = 4,419$, $p = 0,036$). Основной причиной низкой эффективности химиотерапии больных с прерванным лечением является высокая доля лиц, умерших от туберкулеза (44,8 %), или повторное прерывание лечения (13,8 %).

Список литературы

1. О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 50 от 13 февраля 2004 года. – 2005. – С. 28.
2. Balabanova Y. The directly observed therapy short-course (DOTS) strategy in Samara Oblast, Russian Federation / Y. Balabanova, R. Fedorin // Respir Res. – 2006. – Vol.23(7).-P. 44.
3. Grzybowski S. The fate of cases of pulmonary tuberculosis under various treatment programmes / S. Grzybowski, D. Enarson // Bull. Int. Union Tuberc. – 1978. – Vol. 53. – P. 70–75.
4. Jakubowiak W. Reducing default rates in Russia requires support for providers and patients / W. Jakubowiak,

I. Danilova, E. Bogorodskaya, et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2004. — Vol. 8 (Suppl. 1). — S24.

5. *Jakubowiak W.* Social support for patients: evidence from experience in the Russian Federation // W. Jakubowiak // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2004. — Vol. 8 (Suppl. 1). — S12.

6. *Shin S. S.* Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russian / S. S. Shin, A. D. Pasechnikov, I. Y. Gelmanova // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2006. — Vol. 10. — P. 402–408.

7. *Zellweger J. P.* Outcome of patients treated for tuberculosis in Vaud Country, Switzerland / J. P. Zellweger, P. Coulon // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 1998. — Vol. 2. — P. 372–377.

THE REMOTE TREATMENT OUTCOMES OF THE TB PATIENTS, WHO HAVE SUCCESSFULLY COMPLETED TREATMENT, AND OF THOSE, WHO HAVE DEFAULTED

O. A. Andreeva, E. I. Nikishova, A. O. Maryandyshev

Northern State Medical University, Arkhangelsk

The retrospective cohort study of the remote treatment outcomes of the TB patients, who have successfully completed treatment, and of those, who have defaulted,

demonstrated, that recurrent TB diseases in the defaulters (43,9 %) occurs 7,5 times more often, than relapses in the successfully-treated patients (5,8 %). The defaulters however tended to seek medical advice because of the progressing TB diseases in shorter time intervals ($Me = 8,00$) rather than the patients, who have successfully completed treatment ($Me = 38,00$) $U = 125,000$, $Z = -4,6$, $p < 0,001$. Treatment success rate of the patients, who interrupted treatment and have sought medical advice due to health deterioration, was 1,8 times lower, than in relapse cases ($RR = 1,8$, $95 \% CI = 1,01-3,20$; $\chi^2_{(1)} = 4,419$, $p = 0,036$). The main reason for this low success rate is either a high proportion of people, who died of the progressing TB diseases, or repeated default.

Key words: drug-sensitive tuberculosis, relapse, default.

Контактная информация:

Андреева Оксана Александровна — аспирант кафедры фтизиопульмонологии Северного государственного медицинского университета

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Тел. (8182) 66-05-64

E-mail: oaandreeva@mail.ru

Статья поступила 11.03.2010 г.