

ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ОСНОВНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В 2011 г.

С. А. СТЕРЛИКОВ

THE CHARACTERISTICS AND RESULTS OF A BASIC TREATMENT CYCLE IN NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS REGISTERED IN 2011

S. A. STERLIKOV

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

В статье приведены характеристика и исходы курса химиотерапии впервые выявленных пациентов с туберкулезом, зарегистрированных для лечения в 2011 г. Установлено дальнейшее снижение эффективности лечения как всех впервые выявленных пациентов в совокупности, так и пациентов с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации. Основная причина снижения эффективности лечения пациентов с туберкулезом – рост лекарственной устойчивости возбудителя. Сохраняет актуальность проблема недостаточного контроля химиотерапии, а также недостаточная приверженность к лечению. Более половины впервые выявленных пациентов с положительным результатом микроскопии мокроты прерывают курс лечения в срок до 3 мес. Наличие бактериовыделения или распада легочной ткани является прогностически неблагоприятным признаком, требующим мультипрофессионального подхода к лечению пациента.

Ключевые слова: впервые выявленные пациенты с туберкулезом, эффективность лечения, результаты химиотерапии, множественная лекарственная устойчивость возбудителя.

The paper gives the characteristics and outcomes of a chemotherapy cycle in new-onset tuberculosis patients registered for treatment in 2011. It shows a further reduction in the efficiency of treatment in both all first detected patients taken together and sputum smear-positive patients at registration. The main reason for lowering the efficiency of treatment in patients with tuberculosis is its higher drug resistant pathogen. Inadequate chemotherapy control and poor treatment adherence remain relevant. More than half of the first detected patients with positive sputum smear microscopy results discontinue a treatment cycle in the periods for up to 3 months. Bacterial excretion or lung tissue decay is a poor predictor requiring a multiprofessional approach to treating the patient.

Key words: first detected patients with tuberculosis, efficiency of treatment, chemotherapy results, multidrug resistance in the pathogen.

В настоящее время продолжается четвертый этап развития эпидемического процесса по туберкулезу, который расценивают как стабилизацию [1]. Однако эта стабилизация не носит устойчивого характера, что связано с ростом распространенности множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) и усилением влияния инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1, 7]. Указанная тенденция влияет на эффективность лечения больных туберкулезом, в том числе на эффективность первого курса их лечения. Выявление у больных туберкулезом МЛУ МБТ требует их перерегистрации для лечения по 4-му режиму химиотерапии [2], что приводит к повышению продолжительности лечения до 18 мес. и более [3].

Впервые снижение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких (ТЛ) было отмечено в 2009 г. и было расценено как следствие изменения правил регистрации исходов лечения [2, 6, 7]. Последующее наблюдение показало, что снижение эффективности лечения впервые выявленных пациентов с ТЛ – объектив-

ный процесс, нуждающийся в дальнейшем изучении [5].

Цель исследования – оценить динамику показателей эффективности диагностики и лечения впервые выявленных больных ТЛ и ранжировать причины, снижающие эффективность их лечения.

Материалы и методы

Анализировали показатели, рассчитываемые в соответствии с рекомендованными методиками на основании сведений из форм отраслевого статистического наблюдения № 2-ТБ, 7-ТБ, 8-ТБ и 10-ТБ для пациентов, зарегистрированных для лечения в 2011 г. [4, 5]. Использовали стандартные статистические методы анализа информации: вычисление средних величин, 95%-ных доверительных интервалов (ДИ), достоверности различий между выборками (p), отношения шансов, коэффициента корреляции по Пирсону (r). Для классификации основных проблем, препятствующих эффективному лечению в разных субъектах Федерации, использовали кластерный анализ по методу k-средних.

Результаты и обсуждение

В 2011 г. в гражданском секторе здравоохранения было зарегистрировано 78 386 случаев лечения впервые выявленных пациентов с ТЛ, в последующем у 1 132 (1,3%) из них диагноз был снят в ходе лечения.

Охват впервые выявленных пациентов с ТЛ микроскопией мокроты составил 98,8%. Бактериовыделение с использованием метода микроскопии мокроты выявили в 26 290 случаях – 33,9% (95%-ный ДИ 33,6-34,2). Это несколько меньше, чем аналогичный показатель в 2010 г. – 34,2% (95%-ный ДИ 33,9-34,5), однако статистическая достоверность различий недостаточна ($p = 0,27$). При этом качество микроскопических исследований ухудшилось – доля впервые выявленных пациентов с ТЛ, имеющих положительный результат микроскопии мокроты, среди пациентов с деструкцией легочной ткани снизилась с 59,2 до 58,1% ($p = 0,003$). Доля впервые выявленных пациентов с деструкцией легочной ткани снизилась с 45,8% в 2010 г. до 44,7% в 2011 г. ($p < 0,001$). Это подтверждает объективный характер вывода о снижении качества микроскопических исследований. В том случае, если бы оно было обусловлено улучшением диагностики деструкции легочной ткани, следовало бы ожидать не снижения, а роста данного показателя. Доля впервые выявленных больных ТЛ без деструкции легочной ткани и бактериовыделения, определяемого методом микроскопии мокроты, существенно не менялась. В 2010 г. она составляла 47,5%, а в 2011 г. – 47,7%; $p = 0,5$. Доля впервые выявленных больных ТЛ с бактериовыделением, обнаруженным в общей лечебной сети, по сравнению с 2010 г. практически не изменилась и составила 18,0% (в 2010 г. – 18,1%; $p = 0,8$).

Охват впервые выявленных пациентов с ТЛ культуральной диагностикой увеличился с 92,6 до 94,2% ($p < 0,001$). Повышение показателя охвата культуральными исследованиями связано с началом работы бактериологической лаборатории в Чеченской Республике. Доля впервые выявленных пациентов с ТЛ, имеющих положительный результат культуральной диагностики, сохранилась на уровне 45,8%. Доля впервые выявленных пациентов с ТЛ, тестированных на лекарственную чувствительность МБТ, изменилась незначительно – с 93,3 до 93,4% ($p = 0,68$). Однако в течение года произошел существенный рост первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, в том числе первичной МЛУ. С 2010 по 2011 г. первичная ЛУ МБТ выросла с 37,0 до 40,0% ($p < 0,001$). Первичная МЛУ МБТ в этот же период увеличилась с 17,1 до 19,1%; $p < 0,001$. Таким образом, при сопоставимых показателях качества культуральной диагностики ухудшились первоначальные условия лечения пациентов в виде роста частоты ЛУ МБТ.

Повышение риска первичной ЛУ МБТ мало отразилось на назначении впервые выявленным пациентам режимов лечения, включающих препараты резервного ряда. В 2010 г. доля режимов

химиотерапии, включающих только препараты основного ряда (I, III, IV), составляла 90,0%. В 2011 г. она составила 90,7%. Тем не менее нельзя утверждать, что эти результаты лечения были достигнуты только с использованием препаратов основного ряда, поскольку при выявлении в ходе лечения ЛУ к изониазиду или рифампицину (но не одновременно к изониазиду и рифампицину) с сохранением бактериовыделения через 3 мес. от начала лечения может осуществляться продление интенсивной фазы химиотерапии с заменой изониазида или рифампицина двумя препаратами резервного ряда [3].

Доля впервые выявленных пациентов с ТЛ с эффективным курсом химиотерапии (КХТ) продолжала снижаться. У пациентов, зарегистрированных для лечения в 2011 г., она составила 66,6% (в 2010 г. – 67,9%; $p < 0,001$). Для того чтобы идентифицировать основные проблемы, препятствующие эффективному лечению пациентов с ТЛ, проанализировали результаты лечения «индикаторной» группы впервые выявленных пациентов с ТЛ, у которых при регистрации было обнаружено выделение МБТ методом микроскопии мокроты (рис. 1).

Среди пациентов индикаторной группы снижение эффективности лечения началось на 2 года раньше, чем у всех впервые выявленных пациентов с ТЛ в совокупности, – с 2007 г. Вероятно, это снижение было обусловлено ростом частоты МЛУ МБТ в то время, когда эти пациенты еще были перерегистрированы для лечения на IV режим химиотерапии с соответствующим исходом лечения. После внедрения обязательной перерегистрации на IV режим химиотерапии при выявлении МЛУ МБТ [2] доля перерегистрированных пациентов непрерывно росла. Доля исхода «неэффективный КХТ» после перехода на новую систему регистрации снизилась с 15,5 до 11,0% ($p < 0,001$); в дальнейшем она изменялась в пределах 10,9 до 11,7%, что обусловлено недостаточным контролем лечения.

Летальность пациентов с ТЛ от туберкулеза в ходе первого КХТ, в первую очередь, зависит от эффективности работы системы их выявления. Несмотря на то что эффективная работа системы активного выявления не гарантирует выявления всех пациентов в стадии, когда массивное бактериовыделение еще не началось [9], эта работа способствует выявлению курабельных пациентов. Совершенствование системы активного выявления привело к снижению доли пациентов из индикаторной группы, умерших от туберкулеза к 2009 г., до уровня 7,4-7,5% с последующей стабилизацией этого показателя. Однако с самого начала когортного наблюдения (с 2005 г.) отмечался рост доли впервые выявленных пациентов с ТЛ, в том числе из индикаторной группы, умерших от других причин, что соотносится с ростом доли впервые выявленных пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции ($r = 0,999$).

На протяжении всего периода наблюдения отмечалось снижение доли пациентов с ТЛ, прервав-

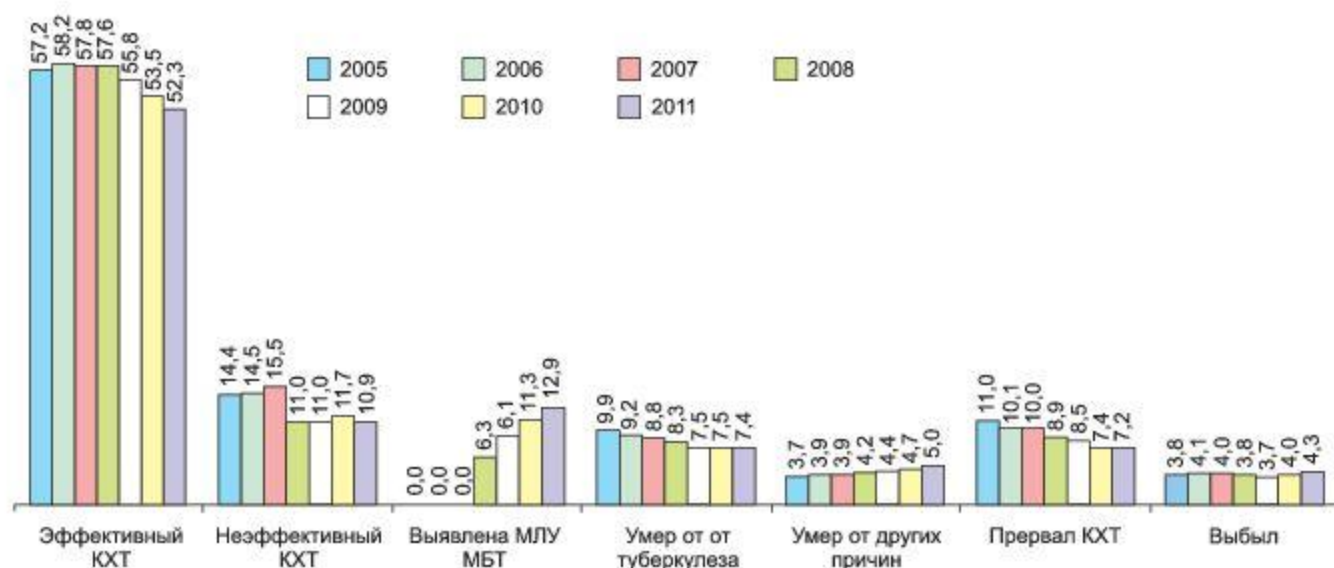


Рис. 1. Динамика исходов курсов химиотерапии (КХТ) у впервые выявленных пациентов с туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты

ших КХТ. Доля пациентов с ТЛ, выбывших в неизвестном направлении, на протяжении всего периода наблюдения изменялась в диапазоне 3,7-4,3%. Оба этих исхода отражают недостаточную приверженность пациентов к лечению.

Каждая из причин снижения эффективности лечения пациентов индикаторной группы составляет около четверти всех неблагоприятных исходов КХТ (рис. 2).

Ведущая причина недостаточной эффективности лечения – выявление МЛУ МБТ – составила 27% неблагоприятных исходов. К сожалению, форма 10-ТБ не позволяет оценить долю пациентов с выявленной МЛУ МБТ. Однако 6 субъектов Федерации прислали соответствующие сведения,

из которых следовало, что исход «выявлена МЛУ МБТ» у пациентов с ТЛ индикаторной группы регистрировался до окончания 3-го мес. лечения у 60,1% (95%-ный ДИ 54,4-65,8) пациентов, у которых этот исход был зарегистрирован в конце лечения.

На втором месте находятся причины, приводящие к летальному исходу: позднее выявление (15,6% неблагоприятных исходов) и сопутствующая патология (10,5% неблагоприятных исходов). Позднее выявление чаще всего приводит к смерти от туберкулеза, а сопутствующая патология – к смерти от других причин. Среди всех пациентов с ТЛ из индикаторной группы, умерших к окончанию КХТ, от туберкулеза умерло 59,8% (95%-ный ДИ 58,1-61,4) пациентов в целом по России и 60,0% (95%-ный ДИ 58,2-61,9) пациентов в 67 субъектах Федерации, предоставивших форму 10-ТБ. По данным субъектов Федерации, предоставивших форму 10-ТБ, летальный исход пациентов с ТЛ от любых причин до 3-го мес. лечения наступал у 57,4% всех умерших пациентов с ТЛ. Это означает, что часть пациентов умирала от туберкулеза уже после 3 мес. лечения, что может быть связано в том числе с прекращением лечения.

На третьем месте находятся причины, приводящие к недостаточной приверженности пациентов к лечению и исходам «прервал КХТ» и «выбыл» (15,2 и 9,0% неблагоприятных исходов соответственно). Для снижения риска этих исходов разрабатывают программы по оказанию психосоциальной помощи, преимущественно проводимой на амбулаторном этапе лечения, т. е. после 2-3 мес. химиотерапии. Тем не менее, по данным формы 10-ТБ, 51,1% (95%-ный ДИ 48,1-54,1) впервые выявленных больных ТЛ с положительным результатом микроскопии мокроты прерывают прием препаратов в первые 3 мес. лечения. Среди пациентов, выбывших в неизвестном направлении, 33,5% (95%-ный ДИ 30,4-36,6) выбыли до окончания

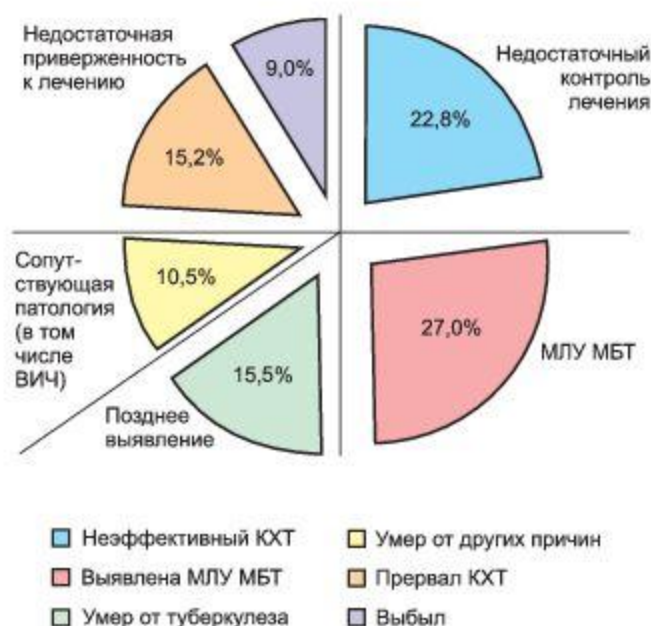


Рис. 2. Неблагоприятные исходы у впервые выявленных пациентов с ТЛ и их причины

3-го мес. лечения. Таким образом, мероприятия по мотивированию пациентов к лечению необходимо начинать в более ранние сроки до начала лечения.

Несмотря на то что наблюдаемое лечение регламентировано действующими нормативными документами, недостаточный контроль химиотерапии приводит к регистрации исхода «неэффективный КХТ» у 10,9% пациентов индикаторной группы, что составляет 22,8% от всех неблагоприятных исходов лечения. Среди пациентов с неэффективным КХТ у 55,5% сохранялось бактериовыделение, подтвержденное методом микроскопии мокроты на 5-м мес. лечения или позже, а у 44,5% определялось бактериовыделение, подтвержденное посевом или имелись иные признаки активного туберкулеза.

Спектр проблем, препятствующих эффективному излечению пациентов с ТЛ, в различных регионах неодинаков. В результате проведенного кластерного анализа было получено 3 кластера (группы) регионов в зависимости от преобладания тех или иных проблем, препятствующих эффективному лечению, фактически – приоритетных направлений развития системы организации противотуберкулезной помощи в них (рис. 3 и 4).

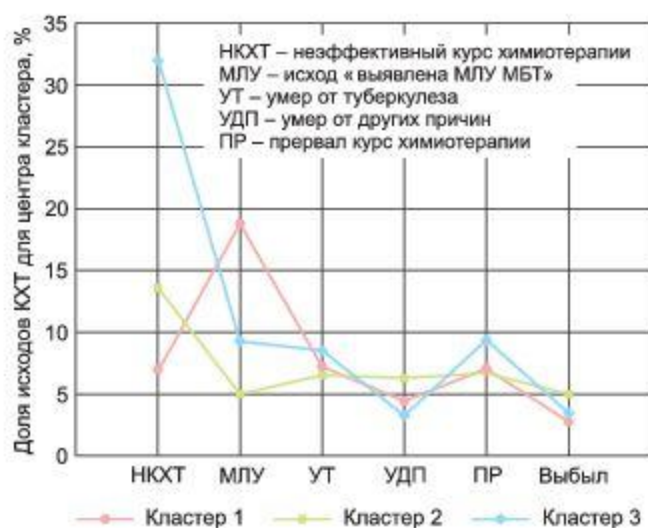


Рис. 3. Результаты кластерного анализа причин, препятствующих эффективному лечению пациентов с туберкулезом в различных регионах России

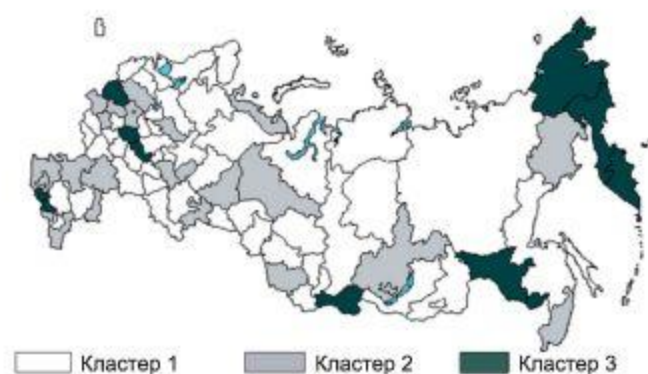


Рис. 4. Карта регионов РФ с распределением по кластерам

В регионах первой группы преобладающей причиной, снижающей эффективность лечения, является наличие МЛУ МБТ (в среднем $18,8 \pm 6,3\%$). Приоритетными направлениями совершенствования противотуберкулезной работы в указанных регионах могут быть усиление контроля за очагами туберкулезной инфекции, предотвращение внутрибольничной трансмиссии возбудителя, повышение эффективности лечения больных туберкулезом, вызванным МЛУ МБТ.

В регионах второй группы среди причин, препятствующих эффективному лечению, преобладает недостаточный контроль химиотерапии в совокупности с дефектами диагностики ЛУ МБТ (доля пациентов с неэффективным КХТ составляет в среднем $13,6 \pm 5,2\%$). Приоритетным мероприятием для улучшения результатов лечения пациентов с туберкулезом этого кластера является усиление контроля химиотерапии, качества диагностики туберкулеза.

В регионах третьей группы имеется комплекс проблем, связанных с недостаточным контролем приема противотуберкулезных препаратов (доля пациентов с неэффективным КХТ составила в среднем $32,0 \pm 10,4\%$) в совокупности с недостаточной приверженностью к лечению (доля пациентов, прервавших КХТ, составила в среднем $9,3 \pm 5,8\%$). Имеются дефекты выявления больных туберкулезом, определяемые по высокой летальности от туберкулеза в ходе первого КХТ (значение этого показателя составило в среднем $8,5 \pm 3,8\%$). Приоритет в регионах этой группы следует уделить разработке и реализации комплексной системы психосоциальной помощи пациентам с туберкулезом с повышением их приверженности к контролируемому лечению. Также необходимо улучшать выявление больных туберкулезом.

Отчетные формы мониторинга позволяют стратифицировать случаи лечения не только по результатам микроскопического исследования, но также и по результатам культуральной диагностики и наличию деструкции легочной ткани. Наименьшая эффективность лечения была у впервые выявленных пациентов с ТЛ с положительным результатом микроскопии мокроты (52,3%; 95%-ный ДИ 51,7-52,9). Сопоставимая эффективность лечения отмечалась у впервые выявленных пациентов с деструкцией легочной ткани (53,2%; 95%-ный ДИ 52,7-53,7). Несколько лучше были результаты лечения пациентов с положительным результатом посева – 54,8% (95%-ный ДИ 54,3-55,4). Это было обусловлено тем, что в эту группу, наряду с наиболее эпидемически опасными пациентами, входили лица, у которых возбудитель был обнаружен только с помощью метода посева.

Тем не менее риск неблагоприятного исхода курса лечения при наличии бактериовыделения по сравнению с пациентами без бактериовыделения был существенно выше. Шансы на благоприятный исход у пациентов с бактериовыделением, определяемым с использованием метода микроскопии мокроты, составляли лишь 0,39 ($p < 0,01$)

по сравнению с пациентами, у которых результаты микроскопии были отрицательными или не были документированы. Аналогичный результат (0,39; $p < 0,01$) был получен и у пациентов с положительным результатом посева мокроты по сравнению с пациентами с отрицательным или недокументированным его результатом. Среди причин, приводящих к неблагоприятному исходу у пациентов с положительным результатом культуральной диагностики, преобладают МЛУ МБТ (32,6%; 95%-ный ДИ 31,9-33,4), недостаточная приверженность к лечению (исходы «прервал КХТ» и «выбыл» суммарно составляют 24,8%; 95%-ный ДИ 24,1-25,5) и недостаточный контроль лечения (21,4%; 95%-ный ДИ 20,7-22,0). Вклад остальных причин существенно меньше.

Шанс благоприятного исхода у пациентов с деструкцией легочной ткани по сравнению с пациентами с ТЛ без деструкции составил 0,33 ($p < 0,01$). К сожалению, отчетные данные не позволяют разделить исходы «неэффективный КХТ» и «выявлена МЛУ МБТ». Суммарно эти причины составляют чуть менее половины (49,5%; 95%-ный ДИ 48,8-50,3) от общего числа неблагоприятных исходов лечения. Недостаточная приверженность к лечению послужила причиной неблагоприятного исхода у 26,9% (95%-ный ДИ 26,3-27,6) пациентов с деструкцией легочной ткани. Смерть от туберкулеза у пациентов с деструкцией легочной ткани составила 14,5% от общего числа неблагоприятных исходов лечения, что несколько меньше, чем у пациентов с положительным результатом микроскопии мокроты (рис. 2).

Таким образом, как бактериовыделение, так деструкция легочной ткани – прогностически неблагоприятные признаки, при наличии которых пациенты нуждаются в оказании им не только медицинской, но и психосоциальной помощи.

Выводы

1. В 2011 г. произошло снижение качества выявления бактериовыделения с использованием микроскопии мокроты.

2. Отмечается статистически достоверный рост первичной ЛУ возбудителя (в том числе – множественной).

3. Снижение эффективности лечения пациентов с ТЛ, имеющих массивное бактериовыделение, определяемое методом микроскопии мокроты, связано прежде всего с перерегистрацией на IV режим лечения в связи с выявлением МЛУ МБТ.

4. Поскольку более половины наиболее эпидемически опасных впервые выявленных пациентов с ТЛ прерывают КХТ в первые 3 мес. лечения, мероприятия по мотивированию их к лечению целесообразно начинать в более ранние сроки.

5. Среди причин, снижающих эффективность лечения эпидемически опасных впервые выявленных пациентов с ТЛ, наибольшее ранговое место принадлежит МЛУ МБТ. На втором месте находится недостаточный контроль химиотерапии и недостаточная приверженность к нему. На третьем месте – комплекс причин, приводящих к летальному исходу от туберкулеза, прежде всего – несвоевременное выявление заболевания.

6. Наличие у пациента бактериовыделения, определяемого любым методом, и/или деструкции легочной ткани – прогностически неблагоприятный признак, требующий мультипрофессионального подхода к его лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечева О. Б., Эйсмонт Н. В. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // *Эпидемиол. и гигиена.* – 2012. – № 4. – С. 6-13.
2. Отдельные разъяснения по заполнению учетно-отчетной документации, утвержденной Приказом Минздрава России от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза». Информационное письмо от 19.12.2008 г. – М., 2008. – 10 с.
3. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Режим доступа: <http://law7.ru/legal2/se5/pravo510/index.htm>
4. Расчет показателей регистрации и лечения больных туберкулезом с использованием когортного анализа: Метод. рекомендации. М., 2008. – 24 с.
5. Стерликов С. А., Сон И. М., Богородская Е. М. и др. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2010-2011 гг. Анализ основных показателей и принятие управленческих решений. – М., 2012. – 81 с.
6. Стерликов С. А., Сон И. М., Богородская Е. М. Регистрация и результаты основного курса лечения больных туберкулезом в 2009 г. // *Туб.* – 2012. – № 12. – С. 8-14.
7. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. М., 2011. – 280 с.
8. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2010 г. – М., 2012. – 224 с.
9. Styblo K., Danková D., Drápela J. et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961-64) // *Bull. WHO*, 1967, 37. – P. 819-874.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стерликов Сергей Александрович

НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», кандидат медицинских наук, заведующий отделом мониторинга и организации противотуберкулезной помощи.

127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

E-mail: sterlikov@list.ru

Поступила 24.10.2013