

На правах рукописи

ГАЙДА

Анастасия Игоревна

**НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ
ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
МИКОБАКТЕРИЙ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

05.26.02 – безопасность в чрезвычайных ситуациях

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Архангельск – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре фтизиопульмонологии

Научный руководитель:

Марьяндышев Андрей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Русакова Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Российской академии медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий

Поройский Сергей Викторович – доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой медицины катастроф

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится 21 декабря 2015 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.004.01 при ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 163000, г. Архангельск, Троицкий пр., д. 51

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 163000, г. Архангельск, Троицкий пр., д.51; www.nsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь совета

по защите диссертаций на соискание

ученой степени кандидата наук, доктора наук

доктор медицинских наук, профессор

Вилова Татьяна Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Согласно Федеральному закону от 21.12.1994 № 68 - ФЗ (ред. от 02.5.2015 с изменениями, вступившими в силу с 13.05.2015) «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера», чрезвычайная ситуация – это обстановка на определенной территории, сложившаяся в результате аварии, опасного природного явления, которые могут повлечь или повлекли за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей. В последние годы чаще всего опасные природные явления вызывают вирусные и бактериальные инфекции (Онищенко Г.Г., 2013). Недавнее распространение тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), вспышка ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), эпидемия лихорадки Эбола, ВИЧ-инфекция и другие. В то время как человечеству удалось управлять хорошо известными эпидемиями, появляются новые инфекции или старые заболевания с новым генотипом возбудителя. Туберкулез давно известен человечеству, тем не менее, современная проблема устойчивости к лекарственным препаратам создает большую угрозу для борьбы с туберкулезом и остается предметом серьезной озабоченности в отношении глобальной безопасности в области здравоохранения (ВОЗ, 2013).

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) – это форма туберкулеза, вызываемая бактериями, устойчивыми к изониазиду и рифампицину (то есть МЛУ-ТБ), а также к фторхинолону и одному из противотуберкулезных инъекционных препаратов второй линии (амикацину, канамицину или капреомицину). По оценкам ВОЗ, примерно у 9 % больных с МЛУ-ТБ имеется ШЛУ-ТБ. Однако в Российской Федерации, как и в других странах, нет точных данных о количестве данной группы пациентов в связи с отсутствием утвержденных регистрационных форм и возможностей диагностики лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда (Елисеев П.И., Никишова Е.И., 2012; ВОЗ, 2014). Рост распространенности туберкулеза с ШЛУ-возбудителя приводит к ухудшению показателей лечения и увеличению смертности, что является чрезвычайной ситуацией не только для Архангельской области, но и для Российской Федерации (Пунга В.В., 2009)

На этом фоне все более значимыми становятся вопросы, связанные с

оценкой распространенности туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (ШЛУ-МБТ), эффективностью лечения данной категории больных и причин формирования ШЛУ-туберкулеза. Результаты национальных программ борьбы с туберкулезом, подкреплённые данными математического моделирования, указывают на то, что выявление 70 % заразных больных с новым случаем туберкулеза в течение одного года и излечение, по крайней мере, 85 % таких больных позволяет добиться ежегодного снижения заболеваемости на 5-10 % (ВОЗ, 2014). Однако целевой показатель успешного лечения ШЛУ-туберкулеза – 75 % достигнут лишь в 30 странах из 107, представивших данные о результатах лечения (ВОЗ, 2013). Еще более сложная ситуация с эффективностью лечения больных с ШЛУ-МБТ, так как в настоящее время не разработаны стандарты лечения данной категории больных.

Цель исследования

Разработать неотложные мероприятия по предупреждению чрезвычайной ситуации по распространённости туберкулеза с ШЛУ-микобактерий на основе изучения заболеваемости, смертности и причин возникновения.

Задачи исследования

1. Изучить чрезвычайную ситуацию по распространению и смертности от туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий в Архангельской области;
2. Исследовать эффективность курсов химиотерапии больных туберкулезом, вызванным микобактериями с широкой лекарственной устойчивостью;
3. Изучить отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью, завершивших курс химиотерапии и прервавших лечение, с оценкой риска развития туберкулеза с ШЛУ-МБТ;
4. Внедрить мониторинг распространения туберкулеза с ШЛУ-микобактерий.

Научная новизна исследования

1. Впервые в Российской Федерации в территориальном административном регионе, Архангельской области, изучены распространенность и смертность от туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью МБТ.
2. Впервые в Архангельской области изучены результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

3. Впервые оценены отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, завершивших курс химиотерапии и прервавших лечение.

4. Впервые в Архангельской области оценен риск развития туберкулеза с ШЛУ-МБТ.

Теоретическая и практическая значимость

Анализ эпидемиологической ситуации по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий позволил внедрить мониторинг для предотвращения чрезвычайной ситуации.

Анализ позволил оценить масштаб распространения и динамические изменения количества больных с ШЛУ-ТБ в Архангельской области. Количество больных туберкулезом с ШЛУ-МБТ с каждым годом увеличивается, среди этих больных отмечается высокая летальность, что является чрезвычайной ситуацией в настоящее время.

Определено, что ШЛУ-ТБ формируется на фоне неэффективного курса химиотерапии или прерывания лечения у больных с МЛУ-ТБ. Для лечения данной категории пациентов необходимо использовать не менее 4 препаратов третьего ряда в соответствии с федеральными рекомендациями по лечению туберкулеза, утвержденными в 2014 г.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных МЛУ-ТБ, прервавших лечение, показал, что частота клинического излечения увеличивается, а смертность от туберкулеза уменьшается в зависимости от количества принятых доз лекарственных препаратов. Необходимо рассмотреть вопрос о сокращении курса химиотерапии для больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза до 10–12 месяцев.

Методология и методы исследования

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования послужили рекомендации ВОЗ, труды зарубежных и российских ведущих ученых в области фтизиатрии, включая монографии, статьи, а также комплексный анализ и системный подход в изучении данной темы диссертации.

В ходе исследования применялись методы статистического и сравнительного анализа, табличные приемы визуализации данных. Применение

указанных методов позволило обеспечить объективность полученных выводов и результатов. Методы работы одобрены ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

Легитимность исследования подтверждена решением Комитета по этике при Северном государственном медицинском университете (протокол № 04/4-12 от 04.04.2012).

Положения, выносимые на защиту

1. Ежегодно регистрируется чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и смертности от заболевания в Архангельской области.

2. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий формируется на фоне прерванного или безуспешного лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.

3. Использование двух препаратов третьего ряда (амоксиклав и кларитромицин) дополнительно к стандартной схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий препаратами второго ряда не улучшает результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

4. Формирование туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий происходит при прерывании лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий на фазе интенсивной терапии. Больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, которые приняли более 300 доз противотуберкулезных препаратов (более 10 месяцев) излечиваются в 79,5 %, и у них не происходит формирование туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

5. Разработаны технические рекомендации по установлению мониторинга туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

Достоверность полученных результатов обусловлена применением методик, соответствующих цели и задачам исследования, обработкой материалов с использованием современного программного обеспечения и методов статистического анализа.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации

доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, итоговой научной сессии СГМУ и СНЦ СЗО РАМН «Медицинские школы Европейского Севера: от науки к практике» в рамках Ломоносовских чтений (г. Архангельск, 2011); IV Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов к 300-летию со дня рождения М.В. Ломоносова (г. Архангельск, 2012); IV Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов, посвященной 100-летию со дня рождения Н.М. Амосова (г. Архангельск, 2012); I, II, III Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров на тему «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации» (г. Санкт-Петербург, 2012, 2013, 2014); ежегодных областных конференциях врачей-фтизиатров (г. Архангельск, 2011, 2012, 2013); Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом, «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (г. Москва, 2015).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспортам специальностей научных работников:
05.26.02 – безопасность в чрезвычайных ситуациях:

п.1 – Исследование актуальных проблем обеспечения безопасности в чрезвычайных ситуациях природного, техногенного, биолого-социального и военного характера.

п.8 – Разработка научных основ создания и совершенствования систем и средств прогнозирования и мониторинга чрезвычайных ситуаций.

п.23 – Разработка методологии, принципов, средств и методов системы оказания медицинской и психологической помощи пострадавшему населению при различных видах чрезвычайных ситуаций.

14.01.16 – фтизиатрия:

п.3 – Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.

п.4 – Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное

наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации представлены на 121 странице. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований и одной главы по их обсуждению, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 124 источника, из них 86 работ отечественных авторов и 38 – иностранных. Диссертация содержит 31 таблицу и 12 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Для оценки динамического изменения всех случаев заболеваний туберкулезом, вызванных МБТ с ШЛУ, зарегистрированных в Архангельской области с 01 февраля 2006 г. по 31 декабря 2014 г., было проведено описательное исследование (128 пациентов). Информация была получена из первичной медицинской документации и регистрационных и отчетных форм. Мониторинг распространенности лекарственной устойчивости МБТ был организован в соответствии с рекомендациями ВОЗ от 2013 г. В Архангельской области регистрация ШЛУ-ТБ осуществляется на основании данных тестов лекарственной чувствительности, которые централизованно выполнялись в бактериологической лаборатории ГБУЗ АО АКПТД с 2004 г. При получении лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину, а также возможного сочетания лекарственной устойчивости и к другим противотуберкулезным

препаратам пациент представлялся на центральную врачебную комиссию для регистрации случая МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Регистрация туберкулеза с ШЛУ-МБТ началась в ГБУЗ АО АКПТД с февраля 2006 г. Все случаи ШЛУ-ТБ регистрируются в «Регистрационном журнале МЛУ-ТБ».

Для оценки результата лечения больных туберкулезом с ШЛУ-МБТ было проведено ретроспективное и проспективное когортное исследование, в которое были включены 119 больных с ШЛУ-ТБ с наличием бактериовыделения и подтвержденным диагнозом тестом лекарственной чувствительности (ТЛЧ), зарегистрированных в гражданском секторе Архангельской области с 01 февраля 2006 г. по 31 декабря 2014 г. Все больные были разделены на 2 группы:

- В первой группе (71 пациент) больные получали стандартную схему лечения МЛУ-ТБ препаратами второго ряда, а также препараты третьего ряда – амоксилав и кларитромицин, которые можно было приобрести в соответствии с финансированием противотуберкулезного диспансера.
- Вторая группа (48 пациентов) состояла из больных, которые отказались от продолжения лечения (9 больных), и больных, которым решением Центральной врачебной комиссии по диагностике и лечению туберкулеза зарегистрированы результаты «прерванное лечение» (18 больных) и «неэффективное лечение» (21 больной) и была назначена симптоматическая терапия.

Оценка результатов лечения проведена через 24 месяца химиотерапии, а у больных, зарегистрированных в 2014 году, через 12 месяцев лечения на основании когортного анализа, рекомендованного ВОЗ.

Для оценки отдаленных результатов лечения больных туберкулезом с МЛУ-МБТ было проведено ретроспективное когортное исследование. В исследование были включены пациенты, начавшие лечение МЛУ-туберкулеза органов дыхания и внелегочного туберкулеза (туберкулезный плеврит и туберкулез почек) из групп больных с МЛУ-туберкулезом «новый случай», МЛУ-туберкулез у больных группы «рецидив» и МЛУ-туберкулез у больных группы «прерванное лечение» в гражданском секторе Архангельской области с 01.01.2005 года по 31.12.2009 года, у которых был зарегистрирован результат лечения, как «прерванное лечение МЛУ-ТБ».

Оценка результатов лечения проводилась на основании бактериологических и клинико-рентгенологических методов обследования пациентов. Эффективный курс химиотерапии регистрировался у больных, получивших 720 доз препаратов, предусмотренных режимом химиотерапии, и к концу курса регистрировалось, по крайней мере, пять отрицательных результатов посева мокроты, проведенных с промежутком не менее 30 дней в течение последних 12 месяцев лечения.

В зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов (ПТП), больные, которые прервали курс химиотерапии, были разделены на 4 группы:

- первую группу составили 74 пациента, которые приняли менее 100 доз,
- вторую группу – 64 пациента, получившие от 100 до 200 доз,
- третью группу – 34 пациента – от 200 до 300 доз,
- четвертую группу – 39 пациентов, которые приняли более 300, но менее 720 доз ПТП. Среднее количество принятых доз ПТП в четвертой группе пациентов составило 380 ($x=372$).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился на персональном компьютере с использованием статистической программы SPSS20,0 и EpiInfo, версия 3.4.1. При анализе порядковых и номинальных данных в двух независимых наблюдениях оценен относительный риск (RR), 95 % доверительный интервал (95 % CI). Для оценки статистически достоверной разницы пропорций в двух и более группах был использован тест χ^2 (chi-square test). Для проверки статистической достоверности динамических изменений показателей, имеющих линейное увеличение или уменьшение, был использован тест χ^2 для линейной тенденции (chi-square test for linear trend). Результаты тестов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методы работы были одобрены этической комиссией государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 4 апреля 2012 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью МБТ в гражданском секторе Архангельской области

Нами был проведен анализ регистрации заболевания туберкулеза с ШЛУ-МБТ в период с февраля 2006 по декабрь 2014 год для того, чтобы в дальнейшем провести оценку результатов лечения пациентов. Кумулятивно на конец 2014 года в гражданском секторе Архангельской области зарегистрировано 128 случаев туберкулеза с ШЛУ-МБТ: в 2006 г. – 2, в 2007 г. – 30, в 2008 г. – 23, в 2009 г. – 30, в 2010 г. – 8, в 2011 г. – 15, в 2012 г. – 7, в 2013 г. – 16, 2014 г. – 11.

Не наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости ШЛУ-ТБ. За весь период наблюдения у 3 пациентов младше 18 лет был поставлен диагноз ШЛУ-ТБ. Преобладали пациенты мужского пола – 96 человек (75 %) трудоспособного возраста (40 лет), жители города Архангельска – 39 (30,4 %), с поражением легких – 125 (97,7 %). Среди всех пациентов с ШЛУ-туберкулезом преобладала инфильтративная форма туберкулеза (49,6 %), с двусторонним поражением легких наблюдались 97 больных (77,6 %) и с наличием деструктивных процессов в легких 118 больных (94,4 %). Лабораторно подтвержден диагноз туберкулез с ШЛУ-МБТ у 122 больных (95,3 %). У шести пациентов диагноз ШЛУ-ТБ был поставлен на основании семейного контакта с больным туберкулезом. Из них у двух (1,6 %) больных диагностирован внелегочной туберкулез с ШЛУ-МБТ: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у одного пациента младше 18 лет в 2007 году и одного больного старше 18 лет – туберкулезный спондилит в 2014 году. Среди пациентов с внелегочной формой туберкулеза с ШЛУ-МБТ лабораторно подтвержден диагноз у одного ребенка с туберкулезом почек. Всем пациентам с бактериологически подтвержденным диагнозом проведено определение лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. У наибольшего количества больных была выявлена лекарственная устойчивость к HRECmKmOfx – 42 пациента (34,4 %), к HREKmOfx – 26 (21,3 %).

Анализ показал, что в гражданском секторе Архангельской области туберкулез с ШЛУ-МБТ у большей части пациентов формируется на фоне

неэффективного лечения МЛУ-ТБ – 50 больных (39,1 %) и в результате прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ – 33 (25,8 %). У 21 (16,4 %) больного ШЛУ-ТБ был зарегистрирован из категории «новый случай МЛУ туберкулеза», у 2 – (1,5 %) из категории «рецидив МЛУ туберкулеза». За весь период наблюдения было зарегистрировано 18 (14,0 %) новых случаев туберкулеза с ШЛУ-МБТ, из них у 6 пациентов диагноз был поставлен на основании контакта с больным ШЛУ-ТБ. У 4 (3,2 %) пациентов ШЛУ-ТБ был зарегистрирован из категории «рецидив туберкулеза».

В Архангельской области с каждым годом наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом. С 2006 года количество зарегистрированных больных с МЛУ-туберкулезом уменьшилось в 2 раза. Однако количество зарегистрированных больных ШЛУ-туберкулезом не уменьшается (χ^2 fort rend = 4,391, $p = 0,036$) (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение больных с первым эпизодом МЛУ-туберкулезом с ШЛУ-туберкулезом в гражданском секторе в Архангельской области с 2006 по 2014 г., абс.

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Впервые зарегистрирован МЛУ-туберкулез	181	208	182	196	183	165	155	127	104
Впервые зарегистрирован ШЛУ-туберкулез	2 (1,1%)	30 (14,4%)	23 (12,6%)	16 (8,1%)	8 (4,4%)	15 (9,1%)	7 (4,5%)	16 (12,6%)	11 (10,6%)

Количество пациентов с новым случаем МЛУ-туберкулеза с 2006 по 2014 г. сократилось в 1,7 раза, вместе с тем ежегодно регистрируется от 1 до 4 случаев ШЛУ-туберкулеза, соответственно пропорция больных с новыми случаями ШЛУ-ТБ среди больных с новым случаем МЛУ-ТБ составляла в 2007 г. – 2,4 %, в 2008 г. – 0,9 %, 2009 г. – 1,5 %, в 2010 г. – 0,7 %, в 2011 г. – 1,8 %, в 2012 г. – 1,8 %, в 2013 г. – 4,2 %, в 2014 г. – 4,1 %.

Общее количество больных МЛУ-туберкулезом в гражданском секторе

Архангельской области с 2006 по 2014 г. сократился в 2,3 раза – с 565 до 250. Однако за этот же период наблюдения количество пациентов с ШЛУ-туберкулезом не изменилось. Наблюдаются тенденции к увеличению пропорции больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ (χ^2 for trend = 44,603, $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Соотношение распространения больных МЛУ-туберкулезом и больных ШЛУ-туберкулезом на конец года, в гражданском секторе Архангельской области с 2006 по 2014 г., абс.

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Больные МЛУ-туберкулезом	565	434	436	439	372	392	348	281	250
Больные ШЛУ-туберкулезом	1 (0,2%)	27 (6,2%)	32 (7,3%)	28 (6,4%)	22 (5,9%)	22 (5,6%)	22 (6,3%)	29 (10,3%)	28 (11,2%)

Количество пациентов на конец года с 2006 по 2014 г. с ШЛУ-туберкулезом, которые являлись инфекционно опасными, сократилось незначительно с 24 до 19 (χ^2 for trend = 2,933 $p = 0,087$). Максимальное количество пациентов с ШЛУ-туберкулезом, которые получали лечение, – 29 в 2007 году, на конец 2014 года 19 пациентов получали курс химиотерапии (χ^2 for trend = 3,585, $p = 0,583$). На декабрь 2014 года на учете в ГБУЗ АО АКПТД состояло 28 (21,8 %) пациентов с активных туберкулезом с ШЛУ-МБТ.

За весь период наблюдения 71 (55,4 %) пациент умер от туберкулеза с ШЛУ-МБТ, эффективный курс химиотерапии наблюдался у 24 (18,7 %), 5 (3,9 %) больных выбыли за пределы Архангельской области, 2 (1,6 %) умерли не от туберкулеза, из пенитенциарной системы прибыло 3 пациента (2,3 %), 12 (9,3 %) пациентов продолжают лечение ШЛУ-ТБ и 14 (10,9 %) – находились на динамическом наблюдении в ГБУЗ АО «АКПТД» на 31 декабря 2014 г.

**Результаты лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью
микобактерии туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области
с включением в схему лечения амоксициклава и кларитромицина**

В наблюдаемых группах пациенты были идентичны по половым, возрастным и клиническим параметрам, что позволило в дальнейшем их сравнивать.

При сравнении результатов лечения пациентов обеих групп (табл. 3) выявлено, что эффективность лечения (эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологическим и/или клинико-рентгенологическим методом) пациентов 1-й группы в 6,1 раза выше, чем эффективность лечения пациентов 2-й группы (25,4 против 4,2 %) (RR = 6,08, 95 % CI = 1,48 – 25,03; $\chi^2_{(1)} = 9,19$, $p = 0,002$). При этом выявлена статистическая взаимосвязь между благоприятным исходом и когортой пациентов.

Таблица 3

Результаты лечения пациентов обеих групп

Результат лечения	Группа 1-я (n=71)		Группа 2-я (n=48)		RR (95% CI)	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Эффективный курс химиотерапии	18	25,4	2	4,2	6,08 (1,48–25,03)	0,002
Продолжают лечение	11	15,6	–	–	–	–
Динамическое наблюдение	5	7,0	8	16,6	–	–
Умерли от туберкулеза	36	50,6	33	68,7	0,74 (0,55–0,99)	0,051
Умер не от туберкулеза	–	–	2	4,2	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	1	1,4	3	6,3	–	–

Эффективность лечения пациентов 2 группы ниже из-за высокой доли лиц, умерших от туберкулеза. Во 2 группе этот показатель составляет 33 случая (68,8 %) по сравнению с 36 (50,7 %) в 1 группе ($RR = 0,74$, 95 % $CI = 0,55 - 0,99$; $\chi^2_{(1)} = 3,83$, $p = 0,051$). При этом статистической взаимосвязи между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) и когортой пациентов выявить не удалось.

Был проведен более детальный анализ результатов лечения пациентов обеих групп в зависимости от категории случая ШЛУ-ТБ. Оценены результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ из категории «новый случай МЛУ-ТБ», «прерванное лечение МЛУ-ТБ», «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ».

Статистической взаимосвязи между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) и когортой пациентов выявить не удалось: в когорте «новый случай МЛУ-ТБ» $p = 0,49$, в когорте «прерванное лечение МЛУ-ТБ» $p = 0,78$, в когорте «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» $p = 0,21$. А также не выявлена статистически значимая разница между благоприятным исходом «эффективный курс химиотерапии» и группами больных из категории «неэффективный курс химиотерапии МЛУ-ТБ».

Отдаленные результаты лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, прервавших курс химиотерапии

У большей части больных ШЛУ-туберкулез формируется на фоне безуспешного (39,1 %) и прерванного лечения (25,3 %) МЛУ-туберкулеза. Поэтому очень важно провести анализ отдаленных результатов лечения больных с МЛУ-туберкулезом в зависимости от количества принятых доз противотуберкулёзных препаратов.

В наблюдаемых группах пациенты были идентичны по половым, возрастным и клиническим параметрам, что позволило в дальнейшем их сравнивать.

Было установлено, что количество пациентов с бактериовыделением, определяемым методами микроскопии мазка мокроты и посевом на момент прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ, снижается в зависимости от количества принятых доз ПТП.

Среди пациентов, которые приняли менее 100 доз ПТП на момент прерывания лечения, бактериовыделение сохранялось методами микроскопии мазка мокроты и посева у 24,3 %, методом посева с отрицательным мазком – у 23,0 %. В группе больных, принявших от 100 до 200 доз ПТП, бактериовыделение определялось у

26,6 и 11,0 %, принявших от 200 до 300 доз ПТП – у 8,8 и 11,8 % соответственно методами микроскопии, посева и только методом посева. У больных, принявших более 300 доз ПТП, бактериовыделение определялось на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ у 2,5 % методами микроскопии мазка мокроты и посева.

Отдаленные результаты эффективности лечения в четырех группах, сформированных с учетом количества принятых доз ПТП, представлены в таблице 4.

Следует отметить, что из 74 больных, которые приняли менее 100 доз ПТП, у 3 пациентов (4 %) был зарегистрирован ШЛУ-ТБ; из 64 больных, которые приняли от 100 до 200 доз, – у 1 (1,6 %); из 34 больных, которые приняли от 200 до 300 доз, – у 4 (11,8 %). Среди пациентов, которые приняли более 300 доз ПТП, не зарегистрированы больные с ШЛУ-ТБ.

Результат «клиническое излечение» был установлен у 97 (46 %) среди больных всех групп. Выявлено, что эффективность лечения увеличивается в зависимости от количества доз принятых препаратов. Определена статистически значимая разница результата лечения «клиническое излечение» между 1-й и 3-й группой пациентов, 1-й и 4-й, 2-й и 3-й, 2-й и 4-й ($p < 0,05$).

Таблица 4

**Результаты динамического наблюдения за пациентами,
которые прервали лечение МЛУ-ТБ**

Результат лечения	1-я группа (n=74)	2-я группа (n=64)	3-я группа (n=34)	4-я группа (n=39)
Клиническое излечение	19 (25,6 %)	24 (37,5 %)	23 (67,6 %)	31 (79,5 %)
Умер от туберкулеза	13 (17,6 %)	7 (9,4 %)	1 (2,9 %)	–
Умер не от туберкулеза	10 (13,5 %)	6 (9,4 %)	4 (11,8 %)	1 (2,6 %)
Выбыли	3 (4,1 %)	4 (6,3 %)	1 (2,9 %)	3 (7,6 %)
Повторно начали лечение МЛУ-ТБ	26 (35,1 %)	20 (32,7 %)	5 (14,8 %)	4 (10,3 %)
Отказ от лечения	3 (4,1 %)	3 (4,7 %)	–	–

Вероятность летального исхода имела обратную корреляцию с количеством принятых доз. Установлена статистически достоверная разница результата «умер от туберкулеза» между пациентами 1-й и 3-й группой, 1-й и 4-й, 2-й и 4-й ($p < 0,05$). Среднее время от момента прерывания лечения МЛУ-ТБ до смерти пациента от туберкулеза составило 17 месяцев.

Среди 211 пациентов, прервавших курс химиотерапии МЛУ-ТБ, повторно начали лечение 55 больных (26,1 %) в течение двухлетнего периода наблюдения: в первой группе – 35,1 %, во второй – 32,8 %, в третьей – 14,7 %, в четвертой – 10,2 %. Время возобновления лечения наблюдалось от 1 до 60 месяцев и среднее время появления признаков прогрессирования МЛУ-ТБ составило 11 месяцев.

Из 387 больных, у которых был зарегистрирован «эффективный курс химиотерапии МЛУ-ТБ», у 20 (5,2 %) в течение семилетнего периода наблюдения выявлен рецидив заболевания. Из 97 больных с клиническим излечением после прерванного лечения МЛУ-ТБ у 3 (3,1 %) больных был зарегистрирован рецидив МЛУ-ТБ через 2 и более года динамического наблюдения после регистрации «клиническое излечение».

Вместе с тем, среди всех больных прервавших лечение, в течение двухлетнего периода наблюдения 52 (24,6 %) пациента начали повторный курс лечения МЛУ-ТБ в связи с возобновившимся бактериовыделением и отрицательной клинико-рентгенологической динамикой.

Выявлена статистически значимая разница между пациентами с рецидивом МЛУ-ТБ, которые завершили курс лечения, и пациентами, которые прервали курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняв менее 300 доз ПТП ($p < 0,05$) и повторно вернулись к лечению МЛУ-ТБ в период двухлетнего наблюдения.

Не наблюдается статистически значимой разницы среди пациентов с рецидивом МЛУ-ТБ, которые завершили курс лечения, и пациентами, которые прервали курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняв более 300 доз ПТП, и повторно вернулись к лечению МЛУ-ТБ ранее двухлетнего периода наблюдения ($RR = 0,5$; 95% CI = 0,18 – 1,40; точный критерий Фишера составил 0,167 ; $p = 0,189$) (табл.5).

Таблица 5

**Статистическая значимость частоты случаев повторной терапии среди
прервавших лечение и рецидивов у больных,
эффективно завершив курс лечения**

Повторно начали лечение МЛУ-ТБ/рецидив МЛУ-ТБ	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
p	< 0,001	< 0,01	0,024	0,189

Количество пациентов с бактериовыделением на момент повторного курса лечения МЛУ-ТБ снижается в зависимости от количества доз принятых противотуберкулезных препаратов впервые (табл. 6).

Таблица 6

**Анализ регистрации пациентов, прервавших и повторно
начавших лечение МЛУ-ТБ**

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Положительные микроскопия мазка мокроты и посев	20	20	4	4
Отрицательная микроскопия мазка мокроты и положительный посев	3	—	1	0
Рентгенологическая отрицательная динамика	3	—	—	0

Среди пациентов, которые приняли менее 100 доз ПТП на момент повторного курса лечения МЛУ-ТБ, бактериовыделение методами микроскопии мазка мокроты и посева имело место у 76,9 %, методом посева с отрицательным мазком – у 11,5 %. В группе больных, получивших от 100 до 200 доз ПТП, у всех определялось бактериовыделение методами микроскопии мазка мокроты и посева. В группе больных, получивших от 200 до 300 доз ПТП, у 80 % – методами микроскопии мазка мокроты и посева и у 20 % только методом посева. Среди пациентов, которые получили более 300 доз у всех определялось бактериовыделение методами микроскопии мазка мокроты и посева.

ВЫВОДЫ

1. В Архангельской области сложилась чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, которая среди больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью увеличилась с 0,2 % в 2006 году до 11,2 % в 2014 году (χ^2 fort rend = 44,603, $p < 0,001$).

2. Зарегистрирован высокий процент смертности от ШЛУ-ТБ (55,4 %) и низкий процент успешного лечения данной категории больных (18,7 %).

3. Формирование ШЛУ-ТБ у значительного количества больных происходит в результате амплификации лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза в период неэффективного или прерванного курса химиотерапии МЛУ-ТБ.

4. Сравнительный анализ лечения двух групп ШЛУ-ТБ больных показал, что добавление препаратов 3-го ряда – амоксициллина и кларитромицина – к 4-му режиму химиотерапии статистически значимо повысило эффективность лечения до 25,4 % ($p = 0,002$). Тем не менее, статистической взаимосвязи между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) в обеих группах больных выявить не удалось ($p = 0,051$).

5. Анализ отдаленных результатов лечения МЛУ-ТБ больных, прервавших лечение, позволил определить, что клиническое излечение достигает 79,5 % и не наступает летальный исход у больных, получивших более 300 доз препаратов 4-го режима химиотерапии.

6. Рецидив туберкулеза у МЛУ больных, завершивших курс лечения, возникает в 5,2 % случаев в течение двухлетнего периода наблюдения. Среди МЛУ-ТБ больных, которые прервали лечение, приняв 300 и более доз противотуберкулезных лекарств, рецидив туберкулеза зарегистрирован в 10,2 % случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мониторинг распространения ШЛУ-ТБ, внедренный в Архангельской области, необходимо использовать на всей территории Российской Федерации для эпидемиологической оценки и предупреждения возникновения чрезвычайной ситуации по распространению ШЛУ-ТБ.

2. Для улучшения результатов лечения больных с ШЛУ-ТБ необходимо использовать 4–5 препаратов 3-го ряда с разработкой новых режимов

химиотерапии, так как использование двух препаратов 3-го ряда не улучшает результаты лечения.

3. Всем больным МЛУ-ТБ необходимо проводить тест лекарственной чувствительности к препаратам 2-го ряда для коррекции схемы лечения при диагностике пре-ШЛУ с целью предупреждения неэффективного курса лечения.

4. Лечение пациентов МЛУ-ТБ должно проводиться под непосредственным контролем медицинского персонала с организацией социально-психологической поддержки больных для уменьшения случаев прерванного лечения и формирования ШЛУ-ТБ.

5. Результаты наблюдения случаев прерванного лечения больных с МЛУ-ТБ позволяют рекомендовать сокращение режима химиотерапии данной категории больных до 12 месяцев лечения.

6. Дальнейшим вектором научного развития в данном направлении являются установление мониторинга ШЛУ-ТБ во всех регионах страны и разработка режимов химиотерапии для данной категории больных с целью предупреждения распространения смертельно опасных штаммов МБТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Причины формирования широкой лекарственной устойчивости / А. И. Гайда, Д.В. Перхин, Е.И. Никипова, А.О. Марьяндышев // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2010. – С. 194 – 195.

2. Гайда А.И. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью в гражданском секторе Архангельской области / А.И. Гайда, Е.И. Никипова, Д.В. Перхин, А.О. Марьяндышев // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской федерации: материалы I конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2012. – С. 196 – 197.

3. Гайда А.И. Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивой микобактерии туберкулеза, прервавших лечение в гражданском секторе Архангельской области / А.И. Гайда, Е.И. Никипова, А.О. Марьяндышев // Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом: материалы II конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2013. – С. 137 – 138.

4. Гайда А.И. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области / А.И. Гайда, Е.И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 55 – 58.

5. Гайда А.И. Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, прервавших курс химиотерапии / А.И. Гайда, Е.И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 47 – 52.

6. Гайда А.И. Чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в Архангельской области / А.И. Гайда, Н.М. Климберг, В.И. Дитятев, Е.И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Итоги 15-летнего российско-норвежского сотрудничества в сфере контроля над туберкулезом и пути дальнейшего взаимодействия: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Архангельск, 2014. – С. 116 – 117.

7. Гайда А.И. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью среди пациентов прервавших лечение в гражданском секторе Архангельской области / А.И. Гайда, Н.М. Климберг, В.И. Дитятев, Е.И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Итоги 15-летнего российско-норвежского сотрудничества в сфере контроля над туберкулезом и пути дальнейшего взаимодействия: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Архангельск, 2014. – С. 118 – 120.

8. Гайда А.И. Результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью в гражданском секторе Архангельской области / А.И. Гайда, Н.М. Климберг, В.И. Дитятев, Е.И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Итоги 15-летнего российско-норвежского сотрудничества в сфере контроля над туберкулезом и пути дальнейшего взаимодействия: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Архангельск, 2014. – С. 120 – 122.

9. Гайда А.И. Эпидемиологическая ситуация по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и регистрация результатов лечения в гражданском секторе Архангельской области

/ А.И. Гайда, Е.И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом. – М., 2015. – С. 228 – 230.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБУЗ АО АКПТД – государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер»

МБТ – микобактерия туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПАСК (PAS) – парааминосалициловая кислота

ПТП – противотуберкулезные препараты

РФ – Российская Федерация

ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности

ХТ – химиотерапия

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

Сг – кларитромицин

См – капреомицин

Сs – циклосерин

Е – этамбутол

Еto – этионамид

Н – изониазид

Кm – канамицин

Ofx – офлоксацин

R – рифамицин

Sm – стрептомицин

Z – пиразинами

Подписано в печать 18.09.2015.
Формат 60×84¹/₁₆. Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 1,0. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 1630

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
Телефон 20-61-90. E-mail: izdatel@nsmu.ru

