

Оригинальная статья

УДК 616-03:08

Влияние эффективного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на формирование резервуара туберкулезной инфекции в Орловской области

Б.Я. Казенный, А.Б. Казенный, Е.В. Кирьянова, Ю.Ю. Киселева, В.Б. Галкин

Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области

«Орловский противотуберкулезный диспансер», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ.

Резюме.

Эффективное лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя с применением хирургических методов позволили значительно уменьшить резервуар туберкулезной инфекции и улучшить эпидемиологическую ситуацию в регионе. Впервые выявленным больным туберкулезом назначались стандартные режимы химиотерапии (ХТ), а при получении данных о лекарственной чувствительности (при выявлении моно или полирезистентности) проводилась коррекция схемы химиотерапии с заменой одного неэффективного препарата первого ряда на два препарата резервного ряда. Впервые выявленные больные с МЛУ были признаны неэффективно лечеными по 1, 3 режиму ХТ и переведены на 4-ый режим ХТ. Контроль за приемом каждой дозы противотуберкулезных препаратов медицинскими работниками являлся обязательным на всех этапах лечения.

Ключевые слова: эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, резервуар туберкулезной инфекции, множественная лекарственная устойчивость.

Введение.

На данный момент в России эффективность лечения больных туберкулезом остается на низком уровне [1,11]. Курс противотуберкулезной химиотерапии может быть признан эффективным только у 57,4% впервые выявленных больных [3,7], следовательно, из впервые выявленных больных не излечиваются 30-40%, а из хронических – около 70% [12]. Неэффективное лечение впервые выявленных больных туберкулезом способствует накоплению хронических форм туберкулеза, которые в РФ среди контингентов больных туберкулезом органов дыхания составили в 2011 году 35,5% [7].

Значительное число больных с хроническим течением заболевания играет роль постоянного источника распространения туберкулеза среди населения [8].

Одним из важных факторов, снижающих эффективность лечения больных туберкулезом, является увеличение числа больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза (МБТ) [4, 10]. В период с 2007 г. по 2011 г. в РФ их общее число увеличилось на 27,5% (2007 г. – 24445; 2011 г. - 33744) [7]. Увеличение числа больных с распространенными, прогрессирующими формами процесса, у которых более чем в 50% случаях выявляется лекарственная устойчивость [2,5], еще более ухудшает эпидемическую ситуацию [9,13,14].

Распространение МЛУ туберкулеза наблюдается не только в России, но и в других странах. Поэтому, несмотря на значительные успехи противотуберкулезных программ в мире в последнее десятилетие, целевые показатели по эффективности лечения национальных программ не были достигнуты ни в одной из стран мира [15], и ситуация с распространением туберкулезной инфекции остается напряженной как в мире в целом, так и в РФ [6]. Несмотря на наблюдаемое в последние годы улучшение эпидемической ситуации, заболеваемость и смертность от туберкулеза в России сохраняются на высоком уровне: в 2011 г. заболеваемость составила 73,0 на 100 тыс., смертность – 14,2 на 100 тыс. населения [7].

Цель исследования.

Оценить влияние эффективного комплексного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных туберкулезом с МЛУ на формирование резервуара туберкулезной инфекции в Орловской области.

Материалы и методы.

Материалами исследования служили данные официальной статистической отчетности и компьютерного полицейского регистра больных туберкулезом Орловской области за 2002 – 2012 годы. Проведен анализ результатов лечения 3025 впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным методом микроскопией и/или посевом и 452 больных туберкулезом с МЛУ, из них 165 впервые выявленные, которые признаны неэффективно лечеными из-за МЛУ по 1,3 режиму ХТ и перерегистрированы по 4 режиму.

Доля хирургического этапа лечения оценивалась у всех впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных за 2002-2011г.г.- 3566 человек (ф. №33) и у 452 больных с МЛУ (данные регистра ОПТД).

Микробиологические исследования. Микроскопия проводилась из осадка обработанной мокроты с окраской по Цилю-Нильсену. Посевы мокроты осуществлялись на две плотные питательные среды: Левенштейна-Йенсена и Финна II и жидкую питательную среду с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960. Лекарственную чувствительность МБТ определяли методом абсо-

лютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину, капреомицину, офлоксацину, этионамиду, цикloserину, аминосалициловой кислоте и жидкой питательной среде с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и пиразинамиду. Результаты лечения определялись в соответствии с приказом Минздрава РФ от 13 февраля 2004 г. N 50 [16].

Лечение впервые выявленных больных. В период интенсивной фазы лечения в течение 2-3 месяцев впервые выявленные больные получали стандартные режимы химиотерапии в условиях стационара. При получении данных о лекарственной устойчивости (моно или полирезистентности) проводилась коррекция лечения с заменой одного из препаратов первого ряда на два препарата резервного ряда

Продолжение контролируемой химиотерапии проводилось в условиях дневного стационара, стационара на дому, в туберкулезных кабинетах и на ФАП-ах (рисунок 1).

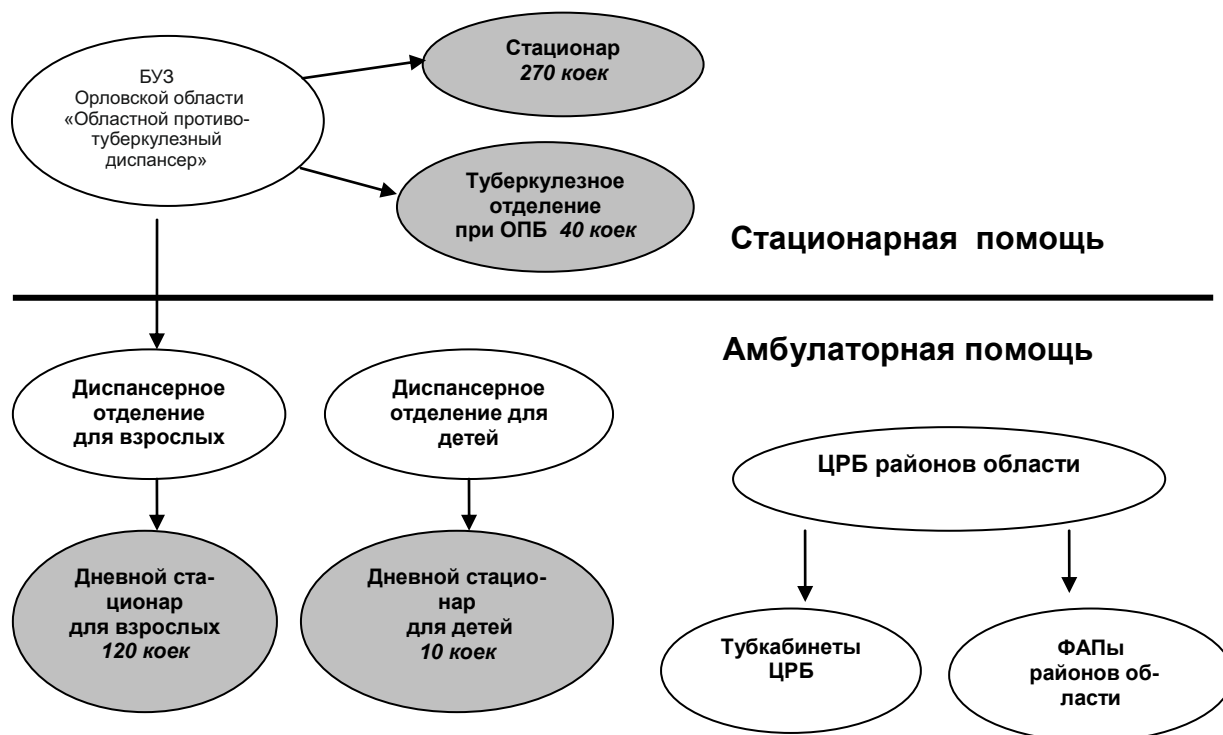


Рисунок 1. Организация лечения больных туберкулезом в Орловской области

Больные с МЛУ туберкулезом в интенсивной фазе получали как минимум 5 ПТП (капреомицин/канамицин/амикацин, офлоксацин, пипразинамид, протионамид/аминосалициловая кислота, циклосерин). При сохранении лекарственной чувствительности к этамбутолу, этот препарат также включался в схему лечения.

Критерием перевода на фазу продолжения служило получение 3-х отрицательных посевов мокроты с интервалом не менее месяца. В фазу продолжения назначалось минимум 3 ПТП, к которым сохранена лекарственная чувствительность (офлоксацин, протионамид/аминосалициловая кислота, циклосерин). Средняя продолжительность ИФЛ составила 7,8 месяцев. Средняя продолжительность общего курса лечения – 20,1 месяцев.

По группам регистрации 452 пациентов с МЛУ распределились следующим образом: впервые выявленные после перерегистрации по 1-3 режимам из-за МЛУ (первичная МЛУ) - 165 (36,5%), рецидивы (МЛУ выявлена в анализе мокроты, взятом на 0 этапе лечения по 2 режиму) - 66 (14,6%), после неэффективного первого курса химиотерапии (приобретенная МЛУ на фоне лечения по 1,3 режиму) – 41 (9,1%), после неэффективного повторного курса химиотерапии (приобретенная МЛУ на фоне лечения по 2 режиму) – 16 (3,5%), после прерывания лечения – 9 (2,0%), прочие – 155 (34,3%). В группу «прочие» вошли в основном больные с хроническими формами туберкулеза легких и прибывшие с других территорий.

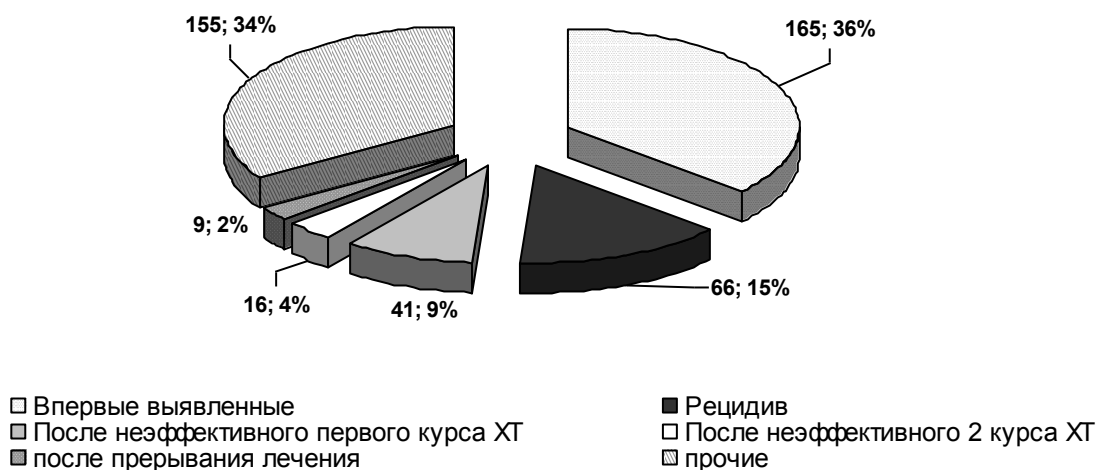


Рисунок 2. Структура контингента больных туберкулезом с МЛУ (452 пациента)

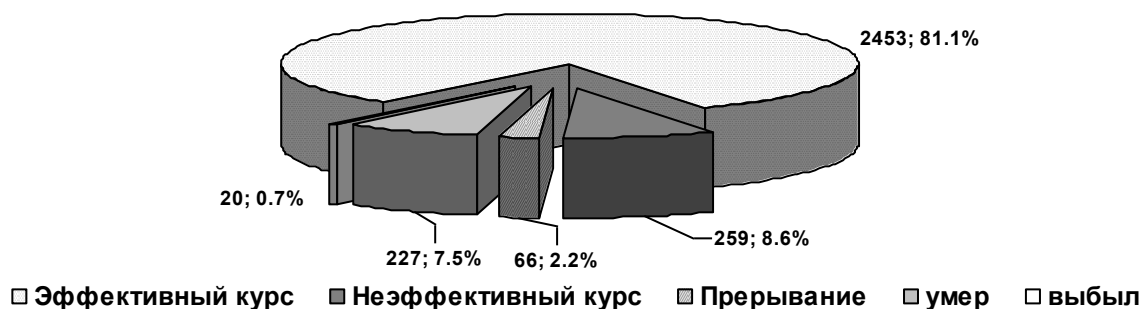


Рисунок 3. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МБТ+ в период 2002-2011 г.г. (3025 больных)

Хирургический этап лечения у больных туберкулезом легких применялся по общепринятым в РФ показаниям. Химиотерапия перед операцией проводилась до стабилизации специфического процесса в легких не менее 2х месяцев. Режим химиотерапии в послеоперационном периоде назначался в соответствии с результатами тестов на лекарственную чувствительность культур МБТ, выделенных из операционного материала (не менее 3х месяцев - при сохраненной чувствительности, не менее 6 месяцев - при моно (поли) резистентности, не менее 12 мес. - при наличии МЛУ).

Результаты и обсуждение. Эффективность курсов химиотерапии, у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МБТ+, подтвержденная результатами микроскопии и посева, составила 81,1%. Основные причины неудач лечения были: неэффективный курс химиотерапии 8,6%, умерло 7,5%, прервали лечение 2,2%, выбыли 0,6%.

В таблице 1 представлены результаты лечения этих пациентов по годам. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным методом микроскопии и/или посевом в течение всего периода исследования составляла 77,3% - 84,5%.

Таблица 1. Результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным методом микроскопии и/или посевом в Орловской области, 2002-2011 г.г. (данные регистра ОПТД)

	Всего		Эффективный курс		Неэффективный курс		Отрыв		Умер		Выбыл	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2002	380		306	80,5	24	6,3	6	1,6	40	10,5	4	1,1
2003	338		284	84,0	22	6,5	10	3,0	20	5,9	2	0,6
2004	330		255	77,3	33	10,0	10	3,0	30	9,1	2	0,6
2005	322		263	81,7	24	7,5	5	1,5	28	8,7	2	0,6
2006	326		252	77,3	31	9,5	11	3,4	30	9,2	2	0,6
2007	300		253	84,4	28	9,3	2	0,7	16	5,3	1	0,3
2008	307		256	83,4	24	7,8	4	1,3	22	7,2	1	0,3
2009	265		224	84,5	23	8,7	7	2,6	10	3,8	1	0,4
2010	251		198	78,9	28	11,2	8	3,2	14	5,6	3	1,1
2011	206		162	78,6	22	10,7	3	1,5	17	8,2	2	1,0
Всего	3025		2453	81,1	259	8,6	66	2,2	227	7,5	20	0,6

Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких, у которых наряду с химиотерапией применялся хирургический этап лечения (краевая, сегментарная резекция легких, лобэктомии, комбинированные резекции легких, пульмонэктомии, плевропульмонэктомии) составила в среднем 12,1% - (8,2% - 18,4%) (таблица 2). Эффективность курсов химиотерапии, подтвержденных микроско-

пий и посевом, у больных туберкулезом с МЛУ, зарегистрированных в период 2002-2010г.г. составила 60,6%. Основные причины неудач: неэффективный курс химиотерапии 12,8%, умерло 9,5%, прервали лечение 12,2%, выбыли 4,9%.

В таблице 3 представлены результаты лечения этих пациентов с МЛУ по годам.

Таблица 2. Количество проведенных операций среди впервые выявленных больных туберкулезом легких (ф.№33).

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Всего
Всего	459	401	387	365	380	355	332	341	301	245	3566
из них оперировано	40	45	35	48	67	55	61	28	26	26	431
%	8,7	11,2	9,0	13,1	17,6	15,5	18,4	8,2	8,6	10,6	12,1

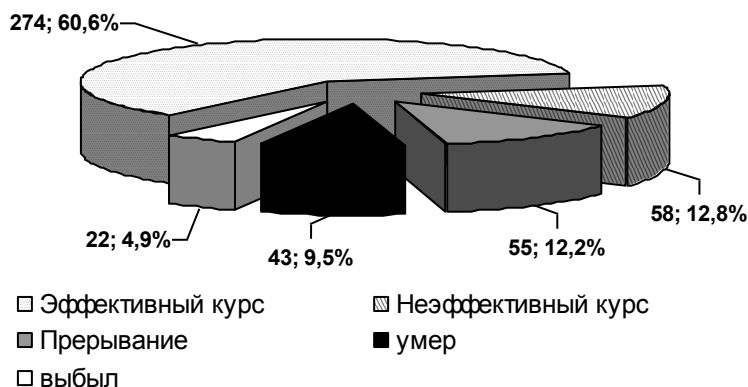


Рисунок 4. Эффективность лечения больных туберкулеза легких с МЛУ в период 2002 – 2010 году (452 больных)

Таблица 3. Результаты лечения больных туберкулезом с МЛУ в Орловской области, 2002-2010гг. (данные регистра ОПТД)

	Всего	эффективный курс		неэффективный курс		отрыв		умер		выбыл	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2002	21	15	71,4	3	14,3	1	4,8	1	4,8	1	4,8
2003	88	51	58,0	13	14,8	14	15,9	8	9,1	2	2,3
2004	49	27	55,1	8	16,3	9	18,4	4	8,2	1	2,0
2005	42	26	61,9	6	14,3	2	4,8	6	14,3	2	4,8
2006	47	28	59,5	5	10,6	5	10,6	5	10,6	4	8,5
2007	47	33	70,2	4	8,5	1	2,1	7	14,9	2	4,2
2008	51	33	64,7	5	9,8	7	13,7	4	7,8	2	3,9
2009	48	28	58,3	5	10,4	6	12,5	6	12,5	3	6,2
2010	59	33	55,9	9	15,3	10	16,9	2	3,4	5	8,5
Всего	452	274	60,6	58	12,8	55	12,2	43	9,5	22	4,9

Доля больных туберкулезом с МЛУ, у которых, наряду с химиотерапией, применялось хирургическое лечение (лобэктомии, комбинированные ре-

зекции пульмонэктомии, плевропульмонэктомии), составила в среднем 11,6% (0 – 18,8%) (табл. 4).

Таблица 4. Количество проведенных операций больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Всего
Всего	21	88	49	42	47	47	51	48	59	452
из них оперировано	2	11	0	1	8	5	8	9	6	50
%	9,5%	12,5%	0	2,4%	17,0%	10,6%	15,7%	18,8%	10,1%	11,6%

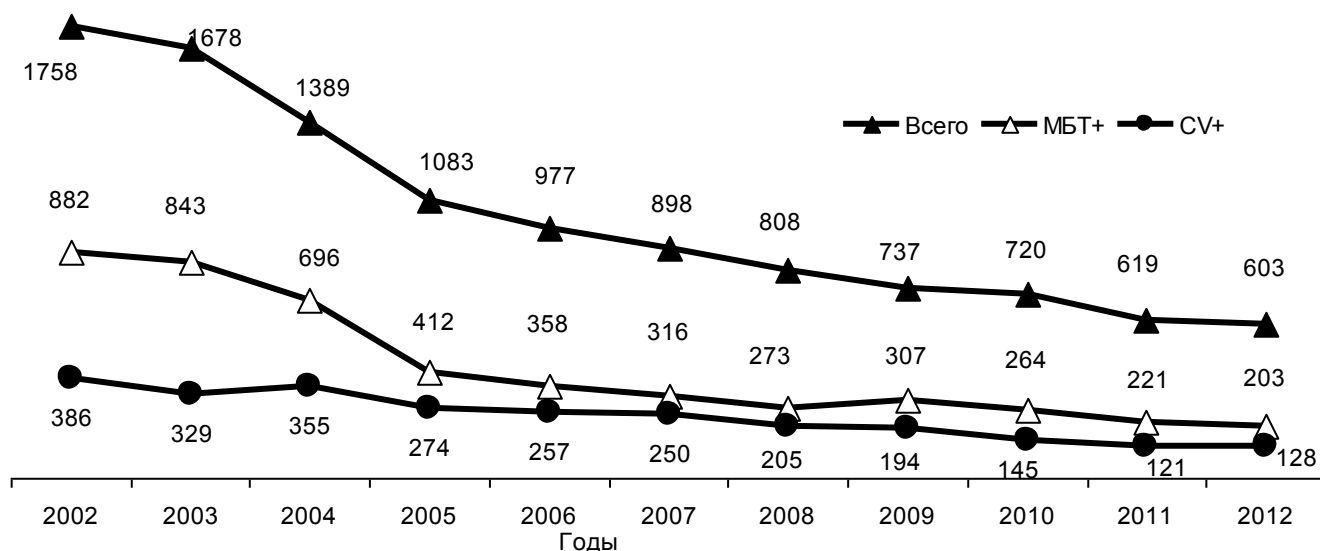


Рисунок 5. Динамика численности больных активными формами туберкулеза органов дыхания в Орловской области в 2002 – 2012 гг.

Из 383 больных без оперативного лечения с известными результатами курса химиотерапии (без выбывших) эффективный исход зарегистрирован у 239 (62,4%), умерло 39 (10,2%), прервали лечение 52 (13,6%), неэффективное лечение зарегистрировано у 53 (13,8%). В то же время среди 47 прооперированных больных с известными результатами успешное завершение курса химиотерапии наблюдалось значительно чаще – у 35 пациентов (74,5%, $p < 0.05$); умерло 4 (8,5%), прервали лечение 3 (6,4%), неэффективное лечение зарегистрировано у 5 (10,6%).

По данным статистики в период с 2002 по 2012 годы общее число больных туберкулезом органов дыхания в Орловской области уменьшилось в 2,9 раза (с 1758 человек до 603); контингент бактериовыделителей уменьшился в 4,3 раза (с 882 до 203); число больных с деструкцией легочной ткани в 3 раза (с 386 до 128) (рисунок 5).

Резервуар туберкулезной инфекции с МЛУ на территории Орловской области снизился в 2,4 раза: с 130 (2003 г.) до 55 (2012 г.) (рисунок 6).

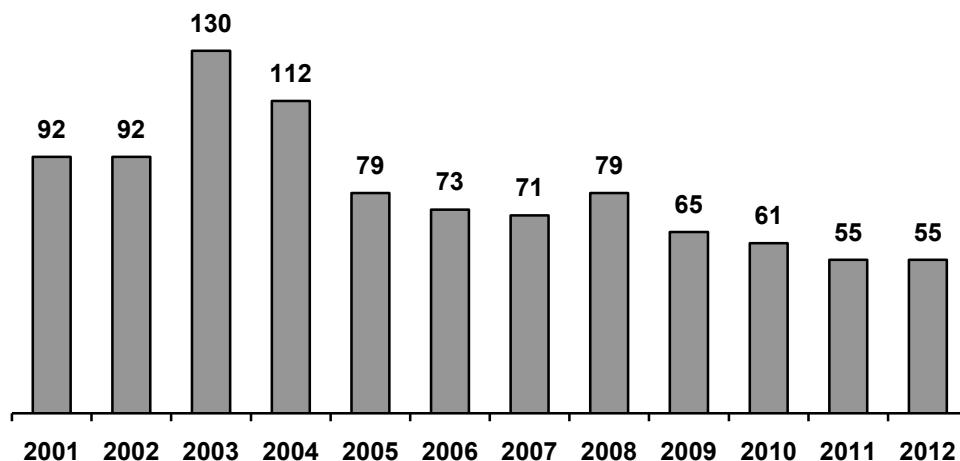


Рисунок 6 . Число больных с МЛУ туберкулезом, зарегистрированных в Орловской области на конец года в 2001-2012 г.г. (ф№33)

Проведен анализ влияния различных групп пациентов на формирование резервуара туберкулезной инфекции с МЛУ в период 2006-2008 г.г. (207 больных) и 2010-2012 г.г. (148 больных). Он пополнялся за счет впервые выявленных больных, рецидивов, пациентов, которые в процессе лечения приобрели МЛУ, прибывших. Убыль происходила за счет умерших, абациллированных и выбывших. Пополнение осуществлялось в большей степени за счет впервые выявленных (29%-33%), а убытие – за счет абациллированных (33%-46%). После 2009 года

наблюдается тенденция к сокращению удельного веса рецидивов с МЛУ с 12,6% до 8,1% и значительное уменьшение доли развития МЛУ в процессе лечения с 11,1% до 1,4% ($p < 0,001$). Процесс сокращения резервуара инфекции с МЛУ значительно чаще ($p < 0,05$) стал происходить за счет эффективного лечения с прекращением бактериовыделения (рост с 32,9 до 45,9%) при достоверном ($p < 0,05$) уменьшении доли умерших как от туберкулеза (с 13,5% до 6,8%), так и от других причин (с 10,1% до 5,4%) (Рисунок 6).

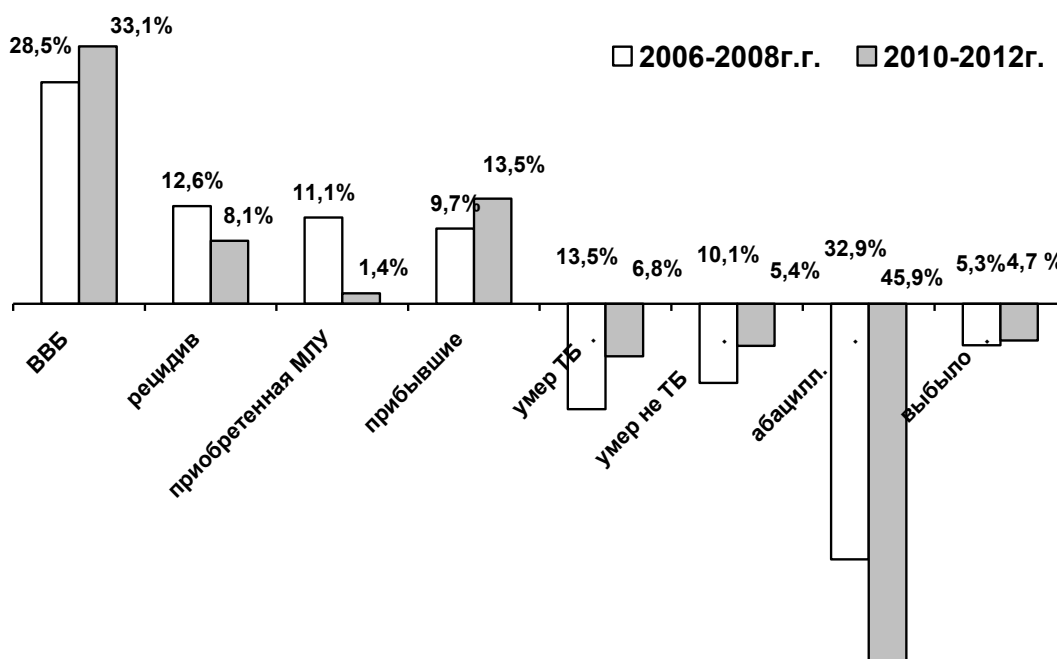


Рисунок 6. Доля различных групп больных формирующих резервуар туберкулезной инфекции с МЛУ (ф№33)

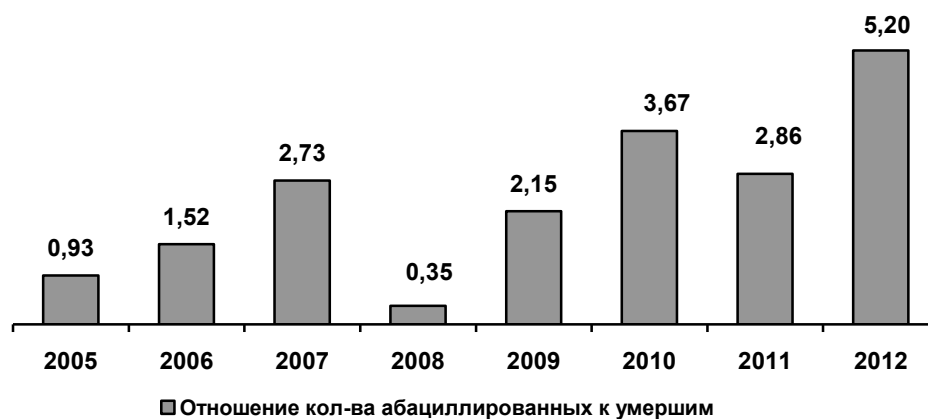


Рисунок 7. Отношение абациллированных больных туберкулезом с МЛУ к умершим от всех причин на территории Орловской области (ф№33, т.2500).

Отношение числа абациллированных больных туберкулезом к умершим от всех причин среди всех пациентов с МЛУ увеличилось с 0,93 в 2005 году до 5,2 в 2012 году (рисунок 7).

За 10 лет в Орловской области среди постоянно-го населения общее число бактериовыделителей, состоящих на учете на конец отчетного года, уменьшилось в 4,3 раза. Изменилась структура кон-

тингента бактериовыделителей: уменьшилась доля хронических больных, доля впервые выявленных больных туберкулезом среди контингента бактериовыделителей увеличилась с 56% до 71,9%, что является следствием эффективного лечения больных туберкулезом. Отмечается снижение общего числа больных туберкулезом с МЛУ (рисунок б), но увеличение их доли среди контингента бактериовыделителей с 10,4% до 28,1%. Таблица №6

Таблица 5. Доля впервые выявленных больных туберкулезом и больных туберкулезом с МЛУ среди контингентов больных туберкулезом с МБТ+ на конец отчетного года. (данные регистра и ф№33).

Год	Число больных туберкулезом органов дыхания с МБТ+ на конец отчетного года	Из них			
		Впервые выявленные	%	МЛУ	%
2002	882	494	56,0	92	10,4
2003	843	483	57,3	130	15,4
2004	696	313	45,0	112	16,1
2005	410	217	52,9	79	19,3
2006	358	198	55,3	73	20,4
2007	316	198	62,7	71	22,5
2008	273	170	62,3	79	28,9
2009	307	219	71,3	65	21,2
2010	264	187	70,8	61	23,1
2011	219	156	71,2	55	25,0
2012	196	141	71,9	55	28,1

Повышение эффективности лечения как впервые выявленных больных, так и больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью способствовало уменьшению резервуара инфекции и улучшению эпидемической обстановки.

Заключение.

Применение стандартных режимов позволяет достичь высоких показателей эффективности курсов химиотерапии у больных туберкулезом легких с бактериовыделением (81,1% среди впервые выявленных больных и 60,6% у больных с МЛУ) и снизить частоту пополнения резервуара инфекции с МЛУ за счет расширения спектра устойчивости в процессе лечения и рецидивов с МЛУ. Применение хирургических методов лечения позволяет повысить эффективность лечения больных с МЛУ до 74,5% (без учета выбывших с неизвестным исходом курса химиотерапии).

Эффективная химиотерапия впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных туберкулезом с МЛУ с использованием хирургических этапов лечения на протяжении последних 10 лет (2002-2012г.г.) позволила сократить резервуар туберкулезной инфекции в Орловской области в 4,3 раза, в том числе с МЛУ – в 2,4 раза.

Список литературы.

1. Ерохин В.В., Пунга В.В., Капков Л.П. и др. Мониторинг выявления и лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких // Вестник РАМН. – 2010. – № 2. – С. 17-25.
2. Кононец А.С. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в исправительных учреждениях ФСИН России: автореф. дис.... д-ра. мед. наук. М., 2009.
3. Отс О.Н., Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Проблемы туберкулеза. - 2009. - №2. – с. 42-49.
4. Пунга В.В., Русакова Л.И., Ерохин В.В. Итоги реализации проекта займа МБРР «Профилактика, диагностика, лечение туберкулеза и СПИДа», компонент «Туберкулез» // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - №3. – с. 10-17.
5. Пунга В.В., Русакова Л.И., Пузанов В.А., Якимова М.А., Путова Э.В., Капков Л.П. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №10. – с. 6-15.
6. Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я., Овсянкина Е.С., Горбунов А.В. Анализ особенностей

эпидемической ситуации по туберкулезу и системы защиты населения от туберкулеза в г. Москве // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №6. – с. 10-16.

7. Туберкулез в Российской Федерации. 2011 год. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.

8. Фиброзно-кавернозный туберкулез в структуре контингентов больных туберкулезом в г. Москве и анализ эффективности лечения, диспансерного наблюдения данной группы больных /Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я. //Научные труды (К 85-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки, проф. М.М.Авербаха). Под ред. В.И.Литвинова. – М.: МНПЦБТ. 21010. – с. 142-145.

9. Челнокова О.Г., Кибрик Б.С. Отдаленные результаты лечения больных остропрогрессирующим деструктивным туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - №12. – с. 49-54.

10. Шилова М.В. Противотуберкулезные стационары России (потребность, перспективы развития) // Проблемы туберкулеза. - 2009. - №5. – с. 9-15.

11. Шилова М.В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - №5. – с. 14-21.

12. Шилова М.В., Хрулева Т.С. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе // Проблемы туберкулеза. - 2005. - №3. – с. 3-11.

13. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в городе Москве и противотуберкулезная работа (2010г.). /Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я., Овсянкина Е.С., Горбунов А.В.//М.: МНПЦБТ. – 2011. - 275с.

14. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и организация противотуберкулезной помощи населению Москвы (2008 г.)./Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я., Овсянкина Е.С., Горбунов А.В. //М.: МНПЦБТ. – 2009. – 149с.

15. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015, WHO Progress Report 2011, WHO/HTM/TB/2011.3.

16. Приказ МЗ РФ от 13 февраля 2004 года №50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

17. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 года №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».