

УДК 614.446.2

# Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в уголовно-исполнительной системе Российской Федерации

**С.А. Стерликов<sup>1</sup>, В.Е. Одинцов<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва;<sup>2</sup>Московский Научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы

## The effectiveness of treatment of TB-patients with multidrug-resistant tuberculosis in the penitentiary facilities in Russia

**S.A. Sterlikov<sup>1</sup>, V.E. Odincov<sup>2</sup>**<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;<sup>2</sup>Moscow Scientific and Practical Center of TB control Moscow Health Department

### Резюме

Улучшению эпидемиологической ситуации по туберкулезу в уголовно-исполнительной системе препятствует недостаточная эффективность лечения пациентов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Из 664 случаев, взятых на лечение в 20 субъектах Федерации в 2010 г., излечено 258 — 38,9%. Основная причина снижения эффективности — дефекты определения лекарственной чувствительности возбудителя. Это приводило к исходу «неэффективный курс химиотерапии», частота которого составила 19,4%. На втором месте были исходы, связанные с приверженностью пациентов к лечению: прервало курс 17,3%, выбыло 18,4% пациентов. Низкая (3,3%) летальность среди пациентов связана с ранним выявлением заболевания и контролируемым лечением. Для повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью необходимо совершенствовать тестирование материала на лекарственную чувствительность возбудителя, активизировать воспитательную и психологическую работу с пациентами.

**Ключевые слова:** туберкулез в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации; туберкулез с мно-

жественной лекарственной устойчивостью; лечение МЛУ-ТБ.

### Summary

Improvement of the epidemiological situation of tuberculosis in the Russian penitentiary system prevents the lack of efficacy of treatment of MDR-TB. Of 664 cases taken for treatment at 20 regions in 2010 was the successful treatment of 258 — 38.9%, failure of treatment 129 — 19.4%, default 115 — 17.3% transferred 122 — 18.4% died 22 — 3.3%. The high proportion of failures is likely due to defective drug susceptibility testing. The high proportion of default and transferred was due to defective adherence of patients to treatment. Low lethality of patients is associated with early detection and treatment controlled. Prospects for improving the effectiveness of treatment of MDR-TB are associated with increased coverage and quality of drug susceptibility testing, the improvement of psychological work with prisoners.

**Keywords:** tuberculosis in prisons of the Russian Federation; MDR-TB; MDR-TB treatment.

## Введение

Проблема туберкулеза в уголовно-исполнительной системе (УИС) Российской Федерации связана с характером и состоянием здоровья подозреваемых, обвиняемых и осужденных, а также с дополнительными факторами риска развития и неблагоприятного течения заболевания [1, 2]. Особую значимость приобретает проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП) — МЛУ-ТБ. Впервые эпидемическая проблема МЛУ-ТБ возникла в пенитенциарных учреждениях Нью-Йорка [3]. С 2005 по 2011 г. доля случаев МЛУ-ТБ среди впервые выявленных пациентов выросла с 17,8 до 23,8% [4]. По данным 2013 г., изначальная (выявленная из материала, взятого до начала лечения пациента) МЛУ возбудителя к ПТП у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких составила 23,3%, а у пациентов с рецидивом туберкулеза — 40,4% [5]. Низкая эффективность лечения этих пациентов препятствует улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу, а также способствует замещению чувствительных к ПТП штаммов возбудителя устойчивыми. Общемировая эффективность лечения случаев МЛУ-ТБ составляет 48% [6]. Эффективность лечения случаев МЛУ-ТБ в гражданском секторе 26 регионов — участников инициативы Комитета зеленого света (КЗС) [7] составила 49,6% [8], а в целом по России — 37,1% [5]. Эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ в УИС России ранее не изучалась, что препятствовало поиску эффективных путей ее повышения.

Целью исследования был поиск путей повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ.

## Материалы и методы

Изучены исходы 664 случаев лечения пациентов с МЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2010 г. в учреждениях УИС 20 регионов — участников инициативы КЗС (республики Бурятия, Карелия, Коми, Хакасия, Чувашия; Алтайский, Хабаровский края, Архангельская, Белгородская, Владимирская, Воронежская, Орловская, Новгородская, Новосибирская, Псковская, Самарская, Саратовская, Томская, Тюменская, Еврейская автономная области), в которых были внедрены международные определения и формы мониторинга МЛУ-ТБ. Выделяли 6 групп случаев лечения: впервые выявленные (ВВ) — пациенты, ранее не принимавшие ПТП или принимавшие их менее 1 мес.; рецидив — пациенты, у которых предыдущий курс лечения был завершен эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод туберкулеза; лечение после прерывания курса химиотерапии (ППКХТ) — пациенты, ранее

самовольно прервавшие лечение на 2 мес. и более; лечение после неэффективного курса химиотерапии по I категории (ПНКХТ-I) — пациенты, предыдущее лечение которых ПТП основного ряда завершилось неэффективно; лечение после неэффективного курса химиотерапии по II категории (ПНКХТ-II) — пациенты, предыдущее лечение которых ПТП резервного ряда завершилось неэффективно; прочие — пациенты, не включенные ни в одну из предыдущих групп (как правило, с хроническими формами туберкулеза и неуточненной историей предыдущего лечения). Особенности каждой из регистрационных групп изучались путем сравнения их с остальной совокупностью.

Результаты курса химиотерапии оценивались в соответствии с определениями:

- эффективный курс химиотерапии — все случаи эффективного лечения, при которых пациент принял все предусмотренные режимом дозы ПТП и у него не имелось к моменту окончания курса признаков активного туберкулеза;
- неэффективный курс химиотерапии — случаи отсутствия эффекта от проводимой химиотерапии, когда сохранялись положительные результаты бактериологического исследования не менее чем в двух из 5 исследований, проведенных за последние 12 мес. лечения, а также случаи возобновления бактериовыделения в фазу продолжения. К этой же группе относили больных, у которых лечение было прекращено из-за непереносимости ПТП;
- умер — больной умер в ходе курса химиотерапии от любых причин;
- прервал курс химиотерапии — больной самовольно не принимал ПТП 2 мес. и более;
- выбыл — больной выбыл из-под наблюдения;
- не оценен — на момент сбора информации курс лечения не был завершен.

Поскольку продолжительность лечения пациентов с МЛУ-ТБ составляет не менее 18 мес. [9], исходы их лечения оценивались через 2 года после регистрации. Исходы лечения сопоставлялись с таковыми для пациентов с МЛУ-ТБ, зарегистрированных в гражданском секторе в 2010 г. в этих же 20 регионах — участниках инициативы КЗС.

В структуре случаев лечения пациентов пенитенциарного сектора по сравнению с гражданским сектором было в 2,5 раза меньше впервые выявленных пациентов, в 2,5 раза меньше случаев лечения после прерывания курса химиотерапии, но в 1,7 раза больше случаев лечения после неэффективного курса химиотерапии с использованием противотуберкулезных препаратов резервного ряда и в 1,3 раза больше прочих случаев лечения. Поскольку частота исходов курса химиотерапии в разных регистрационных груп-

Таблица 1

**Состав и доля регистрационных групп пациентов с МЛУ-ТБ в пенитенциарном и гражданском секторах до и после стандартизации, абсолютные величины и доли**

Сектор	Регистрационные группы					
	ВВ	Рецидив	ППКХТ	ПНКХТ-I	ПНКХТ-II	Прочие
Пенитенциарный	65 9,8%	105 15,8%	14 2,1%	167 25,2%	144 21,7%	169 25,5%
Гражданский, исходный	760 25,8%	378 13,0%	151 5,2%	673 23,2%	369 12,7%	584 20,1%
Гражданский, стандартизованный	284 9,8%	459 15,8%	61 2,1%	731 25,2%	630 21,7%	739 25,5%

пах существенно различалась, для сопоставления исходов лечения пациентов гражданского и пенитенциарного секторов для пациентов гражданского сектора применяли процедуру стандартизации, то есть искусственного приведения структуры регистрационных групп пациентов в гражданском секторе к таковой в пенитенциарном. Составы регистрационных групп в пенитенциарном и гражданском секторах здравоохранения до и после проведения процедуры стандартизации представлены в табл. 1.

Рассчитывали 95% доверительные интервалы (95% ДИ), статистическую значимость различий ( $p$ ), относительный риск (RR).

**Результаты и обсуждение**

Исходы случаев лечения МЛУ-ТБ в гражданском и пенитенциарном секторах в 20 регионах — участниках инициативы КЗС представлены в табл. 2.

Дальнейшие сопоставления проводили с использованием стандартизованных данных.

Эффективность лечения всей совокупности пациентов с МЛУ-ТБ в пенитенциарном секторе регионов — участников инициативы КЗС ниже, чем в гражданском секторе (RR=0,9;  $p=0,04$ ).

Снижение эффективности лечения происходило преимущественно за счет регистрации исхода «не-

Таблица 2

**Исходы случаев лечения пациентов с МЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2010 г. в 20 регионах — участниках инициативы КЗС гражданского и пенитенциарного секторов**

Исход курса химиотерапии	Гражданский сектор				Пенитенциарный сектор	
	Исходные данные		Стандартизованные данные		абс.	% (95% ДИ)
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)		
Эффективный курс химиотерапии	1345	46,3 (44,5–48,1)	1260	43,4 (41,6–45,2)	258	38,9 (31,5–42,6)
Неэффективный курс химиотерапии	400	13,8 (12,5–15,0)	448	15,4 (14,1–16,7)	129	19,4 (16,4–22,4)
Умер	400	13,8 (12,5–15,0)	425	14,6 (13,3–15,9)	22	3,3 (2,0–4,7)
Прервал курс химиотерапии	593	20,4 (19,0–21,9)	606	20,9 (19,4–22,3)	115	17,3 (14,4–20,2)
Выбыл	85	2,9 (2,3–3,5)	80	2,8 (2,2–3,4)	122	18,4 (15,4–21,3)
Продолжает лечение	82	2,8 (2,2–3,4)	86	3,0 (2,3–3,6)	18	2,7 (1,5–4,0)
Итого	2905	–	2905	–	664	–

эффективный курс химиотерапии», который регистрировался в УИС чаще, чем в гражданском секторе ( $RR=1,3$ ;  $p=0,01$ ). Этот исход регистрируется в случае отсутствия эффекта от проводимой химиотерапии, когда сохраняются положительные результаты бактериологического исследования не менее чем в двух из 5 исследований, проведенных за последние 12 мес. лечения, а также в случаях прекращения лечения из-за непереносимости ПТП. Основная причина регистрации этого исхода — возможное отсутствие достоверных данных о лекарственной чувствительности возбудителя к ПТП резервного ряда из-за отсутствия в бактериологических лабораториях УИС регионов средств ускоренной микробиологической диагностики, что не позволяло быстро назначить адекватное лечение. Дополнительными причинами этого исхода (ко-факторами) являются недостаточное внимание к проблеме купирования побочных эффектов ПТП и неконтролируемое лечение. Последнюю причину можно исключить, поскольку выдача медикаментов на руки пациентам в учреждениях УИС не практикуется. Таким образом, совершенствование лабораторной диагностики является ключевым звеном в повышении эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ в УИС.

Летальность пациентов в УИС была существенно ниже, чем в гражданском секторе ( $RR=0,2$ ;  $p<0,01$ ). Это показывает, что в условиях раннего выявления, контролируемого лечения и исключения таких фак-

торов, как наркотизация и алкоголизация, возможно добиться существенного снижения летальности пациентов.

Риск прерывания курса химиотерапии у пациентов УИС был ожидаемо ниже, чем у пациентов гражданского сектора ( $RR=0,8$ ;  $p=0,05$ ). Это связано с большими возможностями воздействия на пациента в УИС с применением широкого комплекса мероприятий — от мотивирующих до стимулирующих.

Исход «выбыл» регистрировался при освобождении и/или переводе пациента в другое учреждение, когда не удавалось узнать окончательный результат его лечения. Этот исход существенно чаще встречался в УИС по сравнению с гражданским сектором ( $RR=6,7$ ;  $p<0,01$ ). К общим мероприятиям, которые можно предпринять для снижения доли исхода «выбыл», относится активное формирование у пациентов учреждений УИС приверженности к лечению с привлечением психологов, воспитателей и других немедицинских сотрудников. Важна организация комплексного сопровождения освобождающихся пациентов с превентивным привлечением социальных работников и организаций мониторинга исходов курса химиотерапии у выбывших пациентов.

Лечение свыше 1 года в гражданском секторе и УИС продолжено в 3,0 и 2,7% случаев соответственно ( $p>0,1$ ).

Эффективность лечения среди пациентов различных регистрационных групп приведена в табл. 3.

Таблица 3

**Исходы случаев лечения пациентов с МЛУ-ТБ, зарегистрированные в 2010 г. в 20 регионах — участниках инициативы КЗС пенитенциарного сектора, стратифицированные по регистрационным группам, число случаев, доля и 95% ДИ (указан в скобках)**

Исход курса химиотерапии	Регистрационные группы					
	ВВ	Рецидив	ППХТ	ПНКХТ-I	ПНКХТ-II	Прочие
Эффективный курс	27; 41,5% (29,9–53,7)	42; 40,0% (30,9–49,5)	3; 21,4% (4,7–45,8)	47; 43,7% (21,6–35,2)	50; 34,7% (27,2–42,7)	63; 37,3% (30,2–44,7)
Неэффективный курс	16; 24,6% (15,0–35,7)	24; 22,9% (15,4–31,3)	3; 21,4% (4,7–45,8)	20; 12,0% (7,5–17,3)	22; 15,3% (9,9–21,6)	44; 26,0% (19,7–32,9)
Умер	0; 0,0%	2; 1,9% (0,2–5,4)	0; 0,0%	7; 4,2% (1,7–7,8)	4; 2,8% (0,1–6,1)	9; 5,3% (2,5–9,2)
Прервал курс	14; 21,5% (12,5–32,3)	22; 21,0% (13,8–29,2)	2; 14,3% (1,6–36,6)	29; 17,4% (12,0–23,5)	19; 13,2% (8,2–19,2)	29; 17,2% (11,9–23,2)
Выбыл	8; 12,3% (4,2–20,5)	13; 12,4% (6,8–19,3)	5; 35,7% (13,7–61,6)	31; 18,6% (13,1–24,8)	46; 31,9% (24,6–39,8)	19; 11,2% (6,9–16,4)
Продолжает лечение	0; 0,0%	2; 1,9% (0,2–5,4)	1; 7,1% (0,0–25,8)	7; 4,2% (1,7–7,8)	3; 2,1% (0,4–5,0)	5; 3,0% (1,0–6,0)
Итого	65	105	14	167	144	169

Небольшая численность пациентов в каждой из регистрационных групп позволила провести лишь ограниченное число сопоставлений:

- наименьшая доля исходов «неэффективный курс химиотерапии» отмечалась в случаях лечения с использованием ПТП основного ряда;
- наибольшая доля выбывших отмечается в случаях лечения после неэффективного курса химиотерапии с использованием ПТП резервного ряда по сравнению с остальными регистрационными группами (31,9 и 14,6% соответственно;  $p < 0,001$ ).

Все прочие различия были статистически малозначимыми. Возможно, внедрение регулярного мониторинга исходов курса химиотерапии пациентов УИС с МЛУ-ТБ даст больше оснований для выделения групп риска по тем или иным исходам курса химиоте-

рапии среди пациентов различных регистрационных групп.

## Заключение

Эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ в учреждениях УИС ниже, чем в гражданском секторе здравоохранения. Судя по косвенным данным, в первую очередь это обусловлено недостаточной информацией о лекарственной чувствительности возбудителя к ПТП резервного ряда. Также существенную роль в повышении эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ может сыграть активизация воспитательной и психологической работы с пациентами. Усиление этих компонентов позволит улучшить эпидемическую ситуацию по МЛУ-ТБ как в пенитенциарных учреждениях, так и в целом среди населения Российской Федерации.

## Список литературы

1. Селиванов Б.С. Гигиенические аспекты заболеваемости осужденных, содержащихся в лечебных исправительных учреждениях для больных туберкулезом // Здоровье населения и среда обитания. — 2008. — № 8. — С. 36–41.
2. Шудегова Е.В., Пономарев С.Б., Черенков А.А. К проблеме эпидемиологической опасности медицинских отходов, образующихся в пенитенциарных учреждениях (на примере уголовно-исполнительной системы Удмуртской Республики) // Здоровье населения и среда обитания. — 2010. — № 2. — С. 12–15.
3. Valway S.E., Greifinger R.B., Papania M., Kilburn J.O., Woodley C., DiFerdinando G.T., Dooley S.W. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990–1991 // J. Infect. Dis. — 1994. — N 170(1). — P. 151–156.
4. Туберкулез в Российской Федерации. 2011 г.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. — Тверь: Триада, 2012. — 246 с.
5. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012–2013 гг.: аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под ред. С.А. Стерликова. — М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. — 72 с.
6. Global tuberculosis report 2013 [Internet] / WHO. URL: <http://www.resisttb.org/wp-content/uploads/2013/11/Global-TB-Report-2013.pdf> (дата обращения: 09.09.2014 г.).
7. The new global framework to support expansion of MDR-TB services and care / WHO. URL: <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/> (дата обращения: 09.09.2014 г.).
8. Тестов В.В., Стерликов С.А., Васильева И.А., Касаева Т.Ч. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 4. — С. 9–13.
9. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109. URL: <http://law7.ru/legal2/se5/pravo510/index.htm> (дата обращения: 09.09.2014 г.).

## Bibliography

1. Selivanov B. S. Gigienicheskie aspekty zaboлеваemosti osuzhdennykh, soderzhashchikhsya v lechebnykh ispravitel'nykh uchrezhdeniyakh dlya bol'nykh tuberkulezom / B. S. Selivanov // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. — 2008. — N 8. — P. 36–41. (rus)
2. Shudegova E.V., Ponomarev S.B., Cherenkov A.A. K probleme epidemiologicheskoi opasnosti meditsinskikh otkhodov, obrazuyushchikhsya v penitentsiarnykh uchrezhdeniyakh (na primere ugovovno-ispolnitel'noi sistemy Udmurtskoi Respubliki) // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. — 2010. — N 2. — P. 12–15. (rus)
3. Valway S.E., Greifinger R.B., Papania M., Kilburn J.O., Woodley C., DiFerdinando G.T., Dooley S.W. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990–1991 // J. Infect. Dis. — 1994. — N 170(1). — P. 151–156.
4. Tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii. 2011 g.: analiticheskii obzor statisticheskikh pokazatelei, ispol'zuemykh v Rossiiskoi Federatsii. — Tver': Triada, 2012. — 246 p. (rus)
5. Otrasleyve i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoi raboty v 2012 – 2013 gg.: analiticheskii obzor osnovnykh pokazatelei i statisticheskie materialy / pod red. S.A. Sterlikova. — M.: RIO TsNIIOIZ, 2014. — 72 p. (rus)
6. Global tuberculosis report 2013 [Internet] / WHO. URL: <http://www.resisttb.org/wp-content/uploads/2013/11/Global-TB-Report-2013.pdf> (data obrashcheniya: 09.09.2014 g.).
7. The new global framework to support expansion of MDR-TB services and care / WHO. URL: <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/> (data obrashcheniya: 09.09.2014 g.).
8. Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasil'eva I.A., Kasaeva T.Ch. Rezul'taty khimioterapii u bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vozбудitelya v regionakh Rossiiskoi Federatsii // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — N 4. — P. 9–13. (rus)
9. O sovershenstvovanii protivotuberkuleznykh meropriyatii v Rossiiskoi Federatsii: prikaz Minzdrava Rossii ot 21.03.2003 N 109. URL: <http://law7.ru/legal2/se5/pravo510/index.htm> (data obrashcheniya: 09.09.2014 g.).