

Предикторы неудачи в лечении по программе DOTS-PLUS у пациентов, страдающих множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом

Фелькер И.Г.^{1,2}, Филинюк О.В.¹, Янова Г.В.^{1,2}, Щегерцов Д.Ю.^{1,2}

Predictors of failure in treatment according program DOTS-PLUS in patients suffering from multidrug-resistant tuberculosis

Felker I.G., Filinyuk O.V., Yanova G.V., Schegertsov D.Yu.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² ОГБУЗ «Томская областная клиническая туберкулезная больница», г. Томск

© Фелькер И.Г., Филинюк О.В., Янова Г.В., Щегерцов Д.Ю.

С целью выявления предикторов неудачного исхода противотуберкулезной терапии у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных, бактериологических и рентгенологических данных в условиях программы DOTS-PLUS. Полученные результаты показали, что предикторную роль играли как социальные, так и медико-биологические факторы, учитывая которые уже на начальном этапе возможно прогнозирование исходов лечения.

Ключевые слова: туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, лечение, программа DOTS-PLUS.

For the purpose of revealing predictors failure outcome of antitubercular therapy at patients suffering from multidrug resistant tuberculosis we have executed comparative analysis of clinical, laboratory, bacteriological and radiological data in the conditions of DOTS-PLUS program. The received results have shown that predictors were social, medical and biologic factors, according which we can forecast treatment's outcomes at initial stage.

Key words: tuberculosis of lungs, multidrug resistant, treatment, DOTS-PLUS program.

УДК 616-002.5-06:615.015.6]-08-035-036.865.3

Проблема лечения больных туберкулезом легких (ТБ), выделяющих множественно лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза (МЛУ МБТ), в настоящее время является одной из актуальных задач фтизиатрии, которая грозит качественно новым витком эпидемии туберкулеза в мире, так как в этом случае развивается ситуация, когда возможности химиотерапии практически исчерпаны [1, 3]. С 2000 г. на территории Российской Федерации (Томская область) под эгидой Комитета Зеленого Света ВОЗ реализуется программа DOTS-PLUS, направленная на лечение пациентов с МЛУ ТБ. При лечении используется индивидуализированное назначение химиотерапии исходя из установленного спектра МЛУ МБТ. Пациенты получали комплексное лечение, включающее не менее 5—6 противотуберкулезных препаратов (ППП) первого и второго ряда, при этом эффективность химиотерапии в рамках программы DOTS-PLUS составляла от

61 до 77%, а неудача в лечении регистрировалась в 3—14% случаев [2].

Цель исследования — выявление предикторов неудачи в лечении пациентов, страдающих МЛУ ТБ.

В исследование («случай — контроль») были включены 200 пациентов, страдающих МЛУ ТБ, пролеченных по программе DOTS-PLUS с сентября 2000 г. по сентябрь 2008 г. В основную группу вошли 100 пациентов с неудачей в лечении, а группу сравнения составили 100 больных, эффективно завершивших курс лечения. Всем исследуемым было проведено полное клиническое, рентгенологическое и бактериологическое обследование в соответствии с приказом № 109 МЗ РФ от 21.03.2003 г.

Возраст пациентов варьировал от 16 до 75 лет, мужчин в обеих группах было втрое больше, чем женщин (74 и 26% соответственно). Одним из предикторов «неудачи в лечении» был выраженный де-

фицит массы тела (ИМТ $\leq 15,99$) (ОШ 11,0; 95%-й ДИ 1,38—87,64). Выявление фиброзно-кавернозного туберкулеза на начальном этапе увеличивало риск неблагоприятного исхода более чем в 5 раз (ОШ 5,69; 95%-й ДИ 2,56—12,62). Осложнениями, увеличивающими риск неудачи в лечении были дыхательная недостаточность 2—3-й степени (ОШ 3,25; 95%-й ДИ 1,59—6,66), анемия 2—3-й степени (ОШ 13,78; 95%-й ДИ 1,74—109,06) и кровохарканье (ОШ 3,80; 95%-й ДИ 1,32—10,93). Предикторное значение для неблагоприятного исхода терапии имели следующие сопутствующие заболевания: патология мочевыводящей системы (пиелонефрит, цистит, уретрит) (ОШ 6,62; ДИ 1,87—23,39) хронический необструктивный бронхит (ОШ 2,43; ДИ 1,21—4,87) и патология желудочно-кишечного тракта (кроме патологии гепатобилиарной системы) (ОШ 2,32; ДИ 1,09—4,94).

Обнаружение МБТ в мокроте при микроскопии по Цилю—Нильсену в любом количестве повышало риск неудачи в лечении. С ростом массивности бактериовыделения по микроскопии мазка мокроты возрастала и вероятность негативного исхода, от ОШ 6,72 (при скудном бактериовыделении («+»)) до ОШ 16,69 (при обильном бактериовыделении («+++»)).

В начале лечения по программе DOTS-PLUS резистентность к комбинации препаратов первого ряда, к канамицину и этионамиду чаще встречается у пациентов основной группы ($p = 0,001$) и повышает риск негативного исхода лечения более чем в четыре раза (ОШ 4,2; 95%-й ДИ 1,71—10,27). Резистентность МБТ с комбинациями ПТП первого и второго ряда с устойчивостью к офлоксацину также увеличивает риск неудачи в лечении почти в 4 раза (ОШ 3,92; 95%-й ДИ 1,50—10,23). При этом устойчивость МБТ к тем же комбинациям ПТП, но без офлоксацина, с обязательной резистентностью к капреомицину увеличивала вероятность неблагоприятного

исхода более чем в два раза (ОШ 2,16; 95%-й ДИ 1,05—4,44).

При построении логит-регрессионных моделей выявлена ассоциация вероятности неэффективного лечения и увеличения времени лечения до включения в программу ($p = 0,006$ при $\chi^2 = 7,6$), даже несмотря на низкую чувствительность $Se = 40\%$ при средней специфичности $Sp = 82\%$ показатель ОШ и его 95%-й ДИ, оказались существенными 3,04 (1,59—5,81). Аналогичной оказалась ассоциация исхода «неэффективное лечение ТБ» и процента суммарных перерывов в лечении: $Se = 54\%$; $Sp = 71\%$, $p = 0,002$ при $\chi^2 = 9,7$; ОШ 2,87 (95%-й ДИ 1,60—5,15).

Таким образом, риск неудачи в лечении по программе DOTS-PLUS возрастал при выявлении у больного хронически текущего фиброзно-кавернозного туберкулеза, осложненного дыхательной недостаточностью, анемией или кровохарканьем, с наличием выраженного дефицита массы тела и сопутствующей патологии со стороны почек, ЖКТ и бронхолегочной системы. Массивное бактериовыделение у пациентов с МЛЮ ТБ при выявлении заболевания с сочетанной резистентностью МБТ к ПТП первого и второго ряда (этионамид, офлоксацин, капреомицин), а также увеличение интервала времени от выявления туберкулезного процесса до начала терапии по программе DOTS-PLUS повышало риск неэффективного лечения.

Литература

1. *Диагностика, химиотерапия, хирургия лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания: практ. руководство* / под ред. А.К. Стрелиса, А.А. Стрелиса. Томск: Красное знамя, 2007. 256 с.
2. Singla R., Sarin R., Khalid U.K. et al. Seven-year DOTS-PLUS pilot experience in India: results, constraints and issues // *The Intern. J. of Tuberculosis and Lung Disease*. 2009. № 13. P. 976—981.
3. Zager M.E., McNerney R. Multidrug-resistant tuberculosis // *BMC Infect. Dis.* 2008. V. 8. P. 10.

Поступила в редакцию 31.01.2012 г.

Утверждена к печати 30.05.2012 г.

Сведения об авторах

И.Г. Фелькер — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ, врач-эндоскопист ОГБУЗ «ТОКТБ» (г. Томск).

О.В. Филинюк — д-р мед. наук, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

Г.В. Янова — канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

Д.Ю. Щегерцов — ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ, врач-фтизиатр ОГБУЗ «ТОКТБ» (г. Томск).

Для корреспонденции

Фелькер Ирина Геннадьевна, тел. 8-923-418-5691; e-mail: felkeririna@sibmail.com