

На правах рукописи

Фелькер Ирина Геннадьевна

**ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ В ЛЕЧЕНИИ ПО ПРОГРАММЕ DOTS-PLUS  
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Томск)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Филинюк Ольга Владимировна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, доцент

Колпакова Татьяна Анатольевна

(Новосибирский государственный медицинский университет, профессор кафедры туберкулеза ФПК и ППВ)

доктор медицинских наук

Жукова Елена Михайловна

(Новосибирский Научно-исследовательский институт туберкулеза, ведущий научный сотрудник)

**Ведущее учреждение:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.0, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Н. Г. Патурина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В XXI веке заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации остается на стабильно высоком уровне. Особую тревогу вызывает качественное изменение возбудителя заболевания – появление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), при которой *M. tuberculosis* (МБТ) резистентны к наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам [Найговзина Н.Б. и др., 2009; WHO, 2010]. Относительно низкий уровень эффективности химиотерапии у пациентов с МЛУ ТБ [Мишин В.Ю., 2008; Маркелов Ю.М., 2011] делает его основной составляющей заболеваемости и смертности от туберкулеза, что создает серьезную угрозу всему человечеству.

В ряде стран мира при поддержке ВОЗ были начаты национальные программы DOTS-PLUS по лечению больных с МЛУ ТБ. К 2010 г. лечение в рамках этой стратегии получили около 46000 человек в более 50 регионах мира [ВОЗ, 2011]. Результаты исследований демонстрируют, что успешная терапия больных МЛУ ТБ связана со степенью устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ППП) и наличием или отсутствием ВИЧ-инфекции [Gandhi N.R. et al., 2010]. При отсутствии ВИЧ-инфекции, эффективность терапии МЛУ ТБ достигает 73,4 % – 89,0 % среди впервые выявленных пациентов, а неудача в лечении – у 10,1 % [Eker B. et al., 2008; Fan H. et al., 2010]. При этом у трети больных с отрицательными результатами терапии регистрируется устойчивость МБТ к 5 и более ППП, а резистентность к препаратам фторхинолонового ряда в 40 % случаев. Аналогичные высокие показатели успешного лечения наблюдаются в Китае и Перу (71,4 % – 88,5 % у вновь выявленных случаев и 73,4 % у повторно леченных больных) [Bonilla C.A. et al., 2008; Fan H. et al., 2010]. В целом успешное лечение регистрируется у 75 % больных МЛУ ТБ, что приближено к ориентирам, которые установила ВОЗ [Leimane V. et al., 2005; Mitnick C.D. et al., 2008]. Таким образом, результаты, полученные в ходе реализации национальных программ DOTS-PLUS, свидетельствуют о высокой ее эффективности.

В Томской области на грантовой основе при поддержке Глобального фонда по борьбе с туберкулезом, малярией, СПИДом совместно с

международной организацией «Партнеры во имя здоровья» проект осуществляется более 12 лет. По данным ретроспективного изучения эффективности лечения по программе DOTS-PLUS первой когорты больных МЛУ ТБ, пролеченных за период с 10.09.2000 по 10.09.2002 гг., излечение произошло у 77 % больных [Стрелис А.К., Стрелис А.А., 2007]. С сентября 2000 г. по сентябрь 2008 г. по программе DOTS-PLUS в Томской области было пролечено 870 больных МЛУ ТБ. Из них у 166 были зарегистрированы неудачи в лечении (отсутствие клинического выздоровления), смерть, как от туберкулеза, так и от других причин. Закономерно возникает вопрос о причинах, по которым, несмотря на дорогостоящее лечение, усилия медицинского персонала и современные схемы химиотерапии, включающие как этиотропную, так и патогенетическую терапию, количество пациентов, неизлеченных и умерших во время программы, остается столь высоким. В связи с этим возникает необходимость полного анализа и исследования причинно-следственных связей, ведущих к отрицательному исходу противотуберкулезной терапии больных, пролеченных по программе DOTS-PLUS.

**Цель исследования.** Выявить приоритетные причины, ведущие к неудаче в лечении больных МЛУ ТБ, пролеченных по программе DOTS-PLUS.

#### **Задачи исследования**

1. Установить медико-социальные факторы риска больных МЛУ ТБ, ассоциированные с неэффективной противотуберкулезной терапией по программе DOTS-PLUS.

2. Оценить клинические, лабораторные и рентгенологические показатели больных МЛУ ТБ при неудавшемся лечении в сравнении с эффективно пролеченными пациентами по программе DOTS-PLUS.

3. Определить риск развития неблагоприятного исхода противотуберкулезной терапии в зависимости от массивности бактериовыделения и спектра лекарственной устойчивости МБТ у больных МЛУ ТБ, пролеченных по программе DOTS-PLUS.

4. Проанализировать приверженность лечению и частоту развития побочных реакций на прием ПТП у пациентов МЛУ ТБ и установить их роль в

формировании неудачи в лечении по программе DOTS-PLUS.

**Научная новизна.** Впервые выявлены факторы риска больных МЛУ ТБ (социальные, клинические, лабораторные, рентгенологические), ассоциированные с неудачей в лечении по программе DOTS-PLUS.

Показана зависимость между спектром лекарственной устойчивости МБТ к ПТП и результатами комплексного лечения пациентов с МЛУ ТБ в рамках программы DOTS-PLUS. Установлены приоритетные комбинации устойчивости МБТ к ПТП, ведущие к неблагоприятному исходу противотуберкулезной терапии. Впервые определено влияние темпов формирования вторичной ЛУ МБТ при применении стандартных режимов лечения туберкулеза на показатели эффективности химиотерапии у пациентов с МЛУ ТБ.

Доказана сопряженность длительности применения стандартной химиотерапии до включения больного в программу DOTS-PLUS, приверженности пациентов лечению и развитием нейротоксических и аллергических побочных реакций с неэффективным лечением.

**Практическое и теоретическое значение работы.** В результате проведенного исследования выделены основные социальные, клинические, рентгенологические и лабораторные предикторы формирования неудачи в лечении больных МЛУ ТБ, позволяющие уже на начальном этапе противотуберкулезной терапии прогнозировать неблагоприятный исход и применять меры коррекции лечебного воздействия по его предотвращению. Высокий темп формирования вторичной ЛУ МБТ у пациентов с негативным результатом химиотерапии при применении стандартной противотуберкулезной терапии обуславливает необходимость ускоренного определения лекарственной чувствительности МБТ к ПТП с применением автоматизированных биологических и молекулярно-генетических диагностических тестов.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. К медико-социальным факторам риска формирования неудачи в лечении больных МЛУ ТБ относятся: пребывание в местах лишения свободы, алкогольная зависимость, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, развитие

дыхательной недостаточности (средней степени тяжести), кровохарканье и наличие хронического необструктивного бронхита, патологии мочевыводящей системы или желудочно-кишечного тракта.

2. Клиническая картина при неудавшемся лечении больных МЛУ ТБ в сравнении с эффективно пролеченными пациентами на начальном этапе характеризовалась массивным бактериовыделением, фебрильной температурой тела (38,1 °С – 40,0 °С) продолжительностью менее 2 недель, значительным дефицитом массы тела (ИМТ менее 15,99), кашлем с гнойной мокротой и наличием сухих или влажных хрипов. Рентгенологическими предикторами негативного исхода химиотерапии больных МЛУ ТБ являются площадь туберкулезного поражения в легких более доли, наличие множественных сформированных каверн размером более 4,1 см в диаметре с многочисленными очагами засева.

3. Одной из главных причин отрицательных исходов лечения больных МЛУ ТБ по программе DOTS-PLUS являются высокий темп формирования приобретенной ЛУ МБТ к ПТП в период использования стандартных режимов противотуберкулезной терапии и резистентность МБТ к пяти и более ПТП в комбинации с препаратами первого ряда в сочетании с этионамидом, капреомицином и широкий спектр лекарственной устойчивости возбудителя заболевания.

4. Неблагоприятный исход терапии по DOTS-PLUS при МЛУ ТБ сопряжен с низкой приверженностью пациента лечению, сроком применения стандартной химиотерапии до включения больного в программу DOTS-PLUS и наличием нейротоксических или аллергических побочных реакций на ПТП.

**Реализация и апробация работы.** Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на межрегиональной конференции, посвященной 40-летию кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омской государственной медицинской академии (Омск, 2009), на 41 и 42 Всемирной конференции Союза по проблемам борьбы с туберкулезом и заболеваниями лёгких (World Conference of Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Берлин, 2010; Лилль, 2011), на IX российско-немецкой научно-практической конференции Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова «Новые

горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении» (Новосибирск, 2010), на XII Российском конгрессе молодых ученых и специалистов с международным участием (Томск, 2011), на 3 конференции Азиатско-Тихоокеанского региона Союза по проблемам борьбы с туберкулезом и заболеваниями лёгких (3<sup>rd</sup> Asia-Pacific Region Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Гонконг, 2011), на Ежегодном европейском респираторном конгрессе (European Respiratory Society Annual Congress, Вена, 2012), на научных семинарах кафедры фтизиатрии и пульмонологии Сибирского государственного медицинского университета.

**Внедрение.** Результаты исследований внедрены в практику Томской областной клинической туберкулезной больницы, в учебный процесс кафедры фтизиатрии и пульмонологии Сибирского государственного медицинского университета.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 26 работ (основные результаты отражены в 16 публикациях), из них 7 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России. По материалам диссертационной работы в соавторстве опубликована монография «Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез: факторы риска, причины неудач в лечении».

**Объём и структура работы.** Диссертация изложена на 198 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 35 рисунками и 52 таблицами. Библиографический указатель включает 219 источника, из них 116 отечественных и 103 зарубежных авторов.

**Личное участие автора.** Весь материал собран, обработан и проанализирован лично автором.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета. Работа выполнена на кафедре фтизиатрии и пульмонологии Сибирского государственного медицинского университета (клиническая база – Томская областная клиническая туберкулезная больница, г. Томск).

**Дизайн исследования.** Ретроспективное, когортное исследование, с использованием метода «случай-контроль». Пациенты выбирались таким образом, чтобы год рождения у «случая» и «контроля» отличался не более чем на 5 лет с совпадением половой принадлежности. При этом количество пациентов с впервые выявленным туберкулезом и рецидивом заболевания в группах существенно не различалось.

Для расчета необходимого объема выборки принимали во внимание, что частота неудач в терапии больных МЛУ ТБ по программе DOTS-PLUS в Томской области за период с сентября 2000 г. по сентябрь 2002 г. составил 5 % [Стрелис А.К., Стрелис А.А., 2007]. Именно эту частоту использовали для расчета обеспечения репрезентативности данных и достоверности выводов, полученных в ходе исследования, используя формулу:

$$N = t^2 \cdot p \cdot (100 - p) / \Delta^2,$$

где  $t$  – нормированное отклонение, соответствующее заданному уровню значимости (в нашем случае:  $t=1,96$  при  $p = 0,05$ ),  $p$  – частота регистрации МЛУ в популяции,  $\Delta$  – ошибка репрезентативности, предельная величина ошибки выборочных показателей [Лакин Г.Ф., 1980]. Была запланирована ошибка репрезентативности, не превышающая 5 %, при этом минимальный объем выборки в каждой группе должен был составлять не менее 100 обследованных больных. Для реализации цели исследования и решения поставленных задач были сформированы две группы пациентов (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение пациентов по группам согласно исходу курса химиотерапии по программе DOTS-PLUS**

Группы	Характеристика пациентов
Первая (основная) группа	Пациенты с МЛУ ТБ, пролеченные по программе DOTS-PLUS, с исходом – неудача в лечении (n = 100)
Вторая (контрольная) группа	Пациенты с МЛУ ТБ, пролеченные по программе DOTS-PLUS, эффективно завершившие курс терапии (n = 100)

У всех пациентов ЛУ была подтверждена тестированием чувствительности МБТ к ПТП 1-го и 2-го ряда, исследуемые получали химиотерапию по программе DOTS-PLUS согласно установленной МЛУ МБТ. В комплекс лечебных мероприятий входило соблюдение гигиено-диетического

режима, применение комбинированной химиотерапии, патогенетического, симптоматического лечения, коллапсотерапии (пневмоперитонеум) и хирургического лечения. Результат «неудача в лечении» или «излечен» определялся коллегиально согласно принципам, определенным в руководствах ВОЗ [Laserson K.F., 2005; ВОЗ, 2007].

Нами использовались данные о пациентах, полученные при их обследовании в трех контрольных точках: «0» – результаты обследований, полученные при выявлении активного туберкулеза легких, «1» – при регистрации у пациентов резистентности МБТ к ПТП минимум к рифампицину и изониазиду и включении их в программу DOTS-PLUS и «2» – при завершении лечения по программе DOTS-PLUS.

Критерии включения: возраст от 16 до 70 лет; пол – оба пола; клинически, рентгенологически и бактериологически подтвержденный МЛЮ ТБ; заверченный курс терапии по программе DOTS-PLUS за период с сентября 2000 г по сентябрь 2008 г с результатом «неудача в лечении» (для больных основной группы) или «излечен» (для пациентов контрольной группы).

Критерии исключения: возраст младше 16 и старше 70 лет; смерть не от туберкулеза легких во время лечения по программе DOTS-PLUS.

Методы оценки течения заболевания у пациентов с МЛЮ ТБ включали: клинические (жалобы, анамнестические данные, осмотр пациента с выявлением клинических симптомов и расчетом индекса массы тела ( $ИМТ = \text{рост (м}^2\text{)}/\text{масса тела (кг)}$ ), лабораторные (микроскопическая и культуральная диагностика мокроты на выявление МБТ с определением чувствительности к ПТП методом абсолютных концентраций) и инструментальные (рентгенологическое исследование легких, фибробронхоскопия, фиброгастроуденоскопия, исследование функции внешнего дыхания). Учитывались сроки начала лечения по программе DOTS-PLUS и его продолжительность. Оценивалась приверженность пациентов лечению, а также побочные реакции на прием ПТП.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программного продукта STATISTICA 6.0 for Windows (StatSoft Inc.). Использовались критерии Манна-Уитни и Уилкоксона, достоверность различий качественных показателей проверялась при помощи критерия хи-квадрат и

точного теста Фишера. Заключение о законе распределения количественных показателей принимали на основании критерия Колмогорова-Смирнова, также Производился расчет непараметрического коэффициента корреляции рангов R Спирмена, коэффициента тетракорической или поликорической корреляции. Определяли относительный риск неэффективности лечения с использованием вычисления отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (ДИ). Изучалась ассоциация времени лечения до программы, суммарных перерывов в лечении и вероятности неэффективного лечения с использованием нелинейной модели логит-регрессии [Боровиков В.П., Боровиков И.П., 1997; Harris M., Taylor G., 2004].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

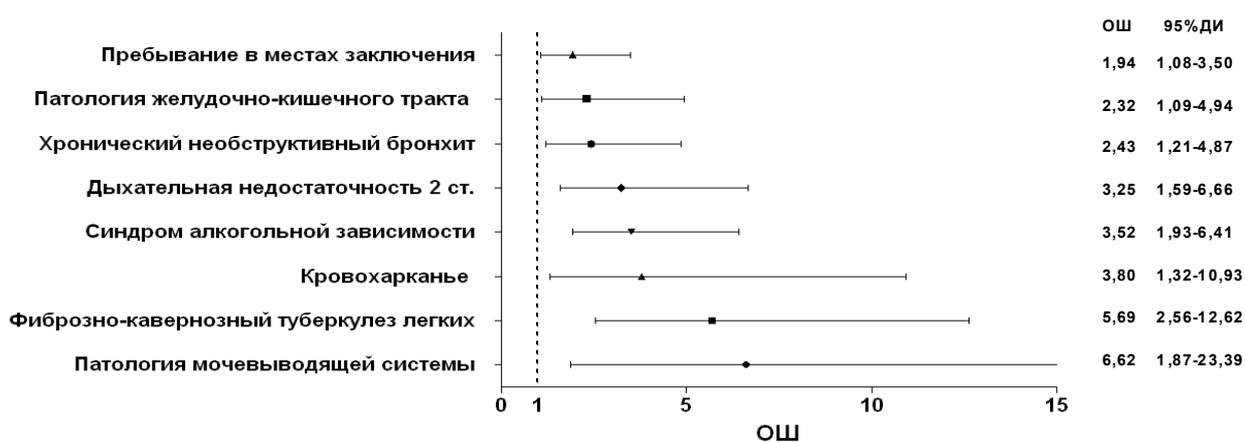
Средний возраст пациентов в основной группе составлял  $36,7 \pm 4,7$  лет, во второй –  $36,3 \pm 4,5$  лет и значимо не различался. В обеих группах мужчин было втрое больше, чем женщин (74 % и 26 % соответственно). Пациенты с «неудачей в лечении» на начальном этапе и в течение курса химиотерапии отличались от пациентов, эффективно завершивших курс лечения, по ряду показателей. Так 43 % пациентов первой группы когда-либо ранее бывали в местах заключения ( $p = 0,038$ ). При этом средний срок заключения у исследуемых основной группы составлял  $68,4 \pm 10,1$  месяцев, а у пациентов группы контроля  $62,5 \pm 10,1$  месяцев ( $p = 0,028$ ).

Несмотря на то что количество пациентов с впервые выявленным туберкулезом и с рецидивом в группах статистически не различались, среди больных с «неудачей в лечении» уже на начальном этапе достоверно чаще диагностировался фиброзно-кавернозный туберкулез легких ( $p < 0,001$ ). В то время как в контрольной группе чаще выставлялся диагноз очагового туберкулеза ( $p = 0,003$ ), что, несомненно, отражает и предопределяет более тяжелое и неблагоприятное течение инфекции у пациентов основной группы

У пациентов с негативным исходом химиотерапии статистически чаще регистрировались такие осложнения как дыхательная недостаточность (преимущественно средней степени тяжести) ( $p = 0,006$ ) и кровохарканье ( $p = 0,032$ ). Помимо этого у основной группы больных значимо чаще диагностировались сопутствующие заболевания, такие как синдром

алкогольной зависимости ( $p < 0,001$ ), хронический необструктивный бронхит ( $p = 0,017$ ), патология мочеполовой системы ( $p = 0,002$ ) и желудочно-кишечного тракта ( $p = 0,042$ ). Путем расчета отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (ДИ) удалось подтвердить предикторное значение большинства критериев, перечисленных выше (рис. 1).

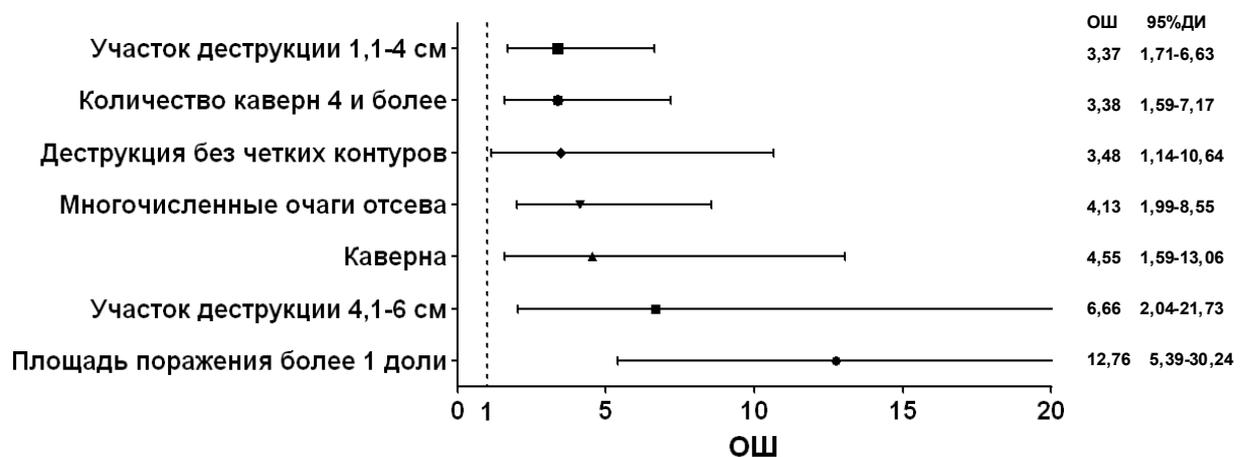
При выявлении клинических различий в зависимости от исходов лечения у больных МЛУ ТБ было определено, что у исследуемых первой группы уже на начальном этапе регистрировалось более острое течение инфекционного процесса, с выраженными температурными реакциями, в то время как для пациентов, эффективно завершивших курс химиотерапии, было характерно подострое течение с длительной, субфебрильной лихорадкой. При первичном клиническом осмотре больных МЛУ ТБ предикторную роль в развитии неблагоприятного исхода терапии определяют: повышенная температура тела 38,1-40,0° С (ОШ 5,34; 95 % ДИ 2,08–13,70) с длительностью лихорадочного периода не более 2 недель (ОШ 5,98; 95 % ДИ 2,35–15,21), кровохарканье (ОШ 3,80; 95 % ДИ 1,32–10,93), кашель с отхождением гнойной мокроты (ОШ 2,74; 95 % ДИ 1,02–7,36), наличие при аускультации сухих (ОШ 3,27; 95 % ДИ 1,73–6,17) и влажных хрипов (ОШ 3,42; 95 % ДИ 1,46–7,98), а также выраженный дефицит массы тела (ИМТ менее 15,99 (ОШ 7,15; 95 % ДИ 2,11–24,25) и одышка (ЧДД в покое более 19/мин),  $p < 0,001$ .



**Рис. 1.** Анализ медико-социальных факторов риска неудачи в лечении больных МЛУ ТБ на начальном этапе

По данным рентгенологического обследования легких, у пациентов основной группы чаще имела место двусторонняя локализация процесса с площадью поражения более одной доли (ОШ 12,76; 95 % ДИ 5,39–30,24), с наличием сформированных каверн (ОШ 4,55; 95 % ДИ 1,59–13,06) порой множественных (ОШ 3,38; 95 % ДИ 1,59–7,17) и многочисленных полиморфных очагов отсева в другие отделы легочной ткани (ОШ 4,13; 95 % ДИ 1,99–8,55) (рис. 2). В процессе терапии не удавалось достичь закрытия полостей распада и рассасывания инфильтративных изменений, в большинстве случаев отмечалась отрицательная динамика.

Бактериовыделение у исследуемых первой группы отличалось большей массивностью на всех этапах лечения ( $p < 0,001$ ), при этом в процессе терапии отмечалась некоторая тенденция к уменьшению количества МБТ в мокроте, но достигнуть негитивации мокроты у больных так и не удавалось. С ростом массивности бактериовыделения по микроскопии мазка мокроты возрастала и вероятность негативного исхода (ОШ 17,33; 95 % ДИ 3,87-77,72).



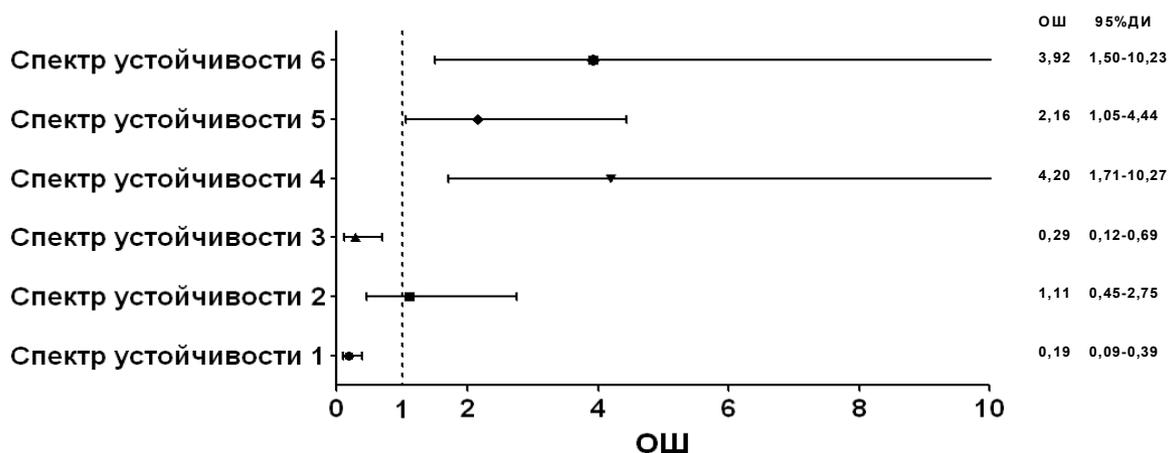
**Рис. 2.** Анализ риска неудачи в лечении больных МЛУ ТБ (по данным рентгенологического исследования легких)

Пациенты основной группы в сравнении с контрольной уже на начальном этапе лечения характеризовались высокой степенью лекарственной устойчивости МБТ к ПТП. Так у неэффективно пролеченных больных чаще встречалась первичная ЛУ устойчивость МБТ к К (65 % и 43 % соответственно,  $p = 0,003$ ) и Е (54 % и 31% соответственно,  $p = 0,002$ ). За время применения стандартных режимов химиотерапии происходило нарастание резистентности

МБТ к ПТП: к Cap в 2,1 раза ( $p = 0,005$ ), к Eth – в 3,6 раза ( $p < 0,001$ ), к Ofl – в 3,33 раза ( $p = 0,003$ ), к Z – в 4,7 раза ( $p = 0,005$ ) и к Pas – в 2,6 раза ( $p = 0,037$ ). В контрольной группе подобная динамика прослеживалась только в отношении Ofl. При этом сравнительно чаще регистрировалась резистентность МБТ к большинству ПТП: к Z (14 % и 2 % соответственно,  $p = 0,003$ ), Ofl (20 % и 6 % соответственно,  $p = 0,005$ ), Eth (40 % и 7 % соответственно,  $p < 0,001$ ), E (56 % и 35 % соответственно,  $p = 0,004$ ) и K (70 % и 43 % соответственно,  $p < 0,001$ ).

При завершении программы и регистрации исходов терапии у больных основной группы отрицательная динамика в виде регистрации вторичной резистентности МБТ нарастала: к Ofl, E и Pas в 2,6 ( $p < 0,001$ ), в 1,4 ( $p = 0,001$ ) и в 2,0 раза ( $p = 0,004$ ) соответственно. При этом устойчивость МБТ к Cus и Am вообще была только у пациентов основной группы (66 % и 0 %,  $p < 0,001$ ; 7 % и 0 %,  $p = 0,014$ , соответственно). Аналогично в первой группе увеличивалось и количество ПТП в спектре ЛУ МБТ. За время применения стандартных режимов химиотерапии резистентность возбудителя к 5 и более препаратам была зафиксирована у подавляющей части больных с неудачей в лечении ( $p < 0,001$ ). В процессе DOTS-PLUS уже у 60 % больных с неэффективным исходом регистрировалась резистентность МБТ к 7 и более ПТП ( $p < 0,001$ ).

При анализе различных сочетаний ЛУ МБТ и их влияния на эффективность лечения все пациенты были сгруппированы в шесть подгрупп по наличию резистентности возбудителя к тем или иным ПТП. Прогностическое значение для негативного исхода терапии по программе DOTS-PLUS имела устойчивость МБТ к комбинациям ПТП первого ряда в сочетании с канамицином и этионамидом (ОШ 4,2; 95 % ДИ 1,71–10,27), при ШЛУ МБТ (ОШ 3,92; 95 % ДИ 1,50–10,23) и при регистрации устойчивости к препаратам первого и второго ряда, с обязательной резистентностью к капремицину, исключая антибиотики фторхинолонового ряда (ОШ 3,92; 95 % ДИ 1,50–10,23) (рис. 3).

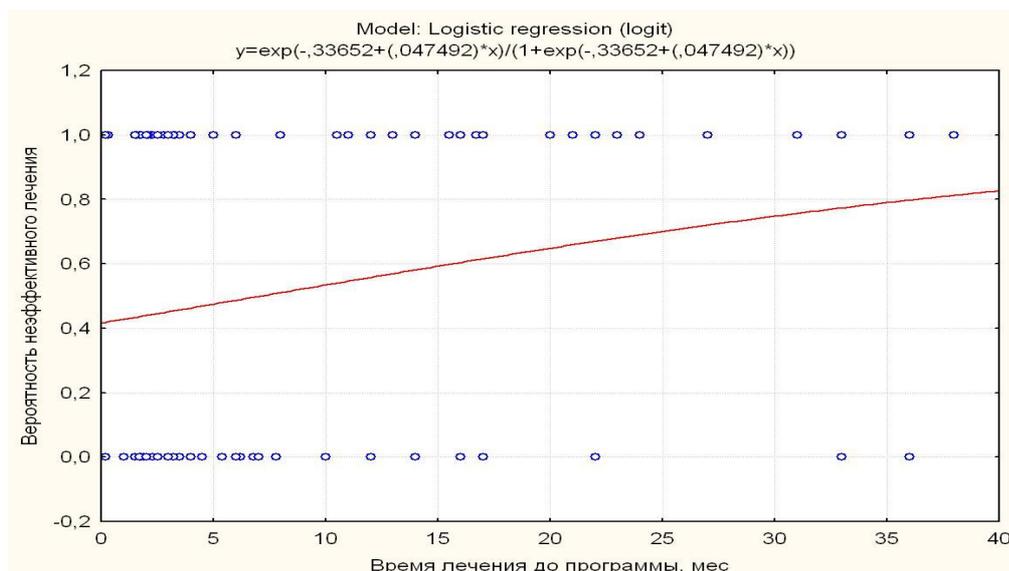


**Рис. 3.** Риск развития неудачи в лечении больных МЛУ ТБ в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ:

1 – ЛУ МБТ к HR, HRS; 2 – ЛУ МБТ к HRSE, HRSEZ; 3 – ЛУ МБТ к HRSK, HRSEK, HRSKCap, HRSEZK, 4 – ЛУ МБТ HRSEth, HRSEKeth, HRSEZKeth, HRSEZeth; 5 - ЛУ МБТ к HRSKCapPas, HRSEKCap, HRSKCap; 6 – ЛУ МБТ к HRSEKCapOfIPas, HRSKEthCapOfI, HRSKOfIPas, HRSEKethCaOfI

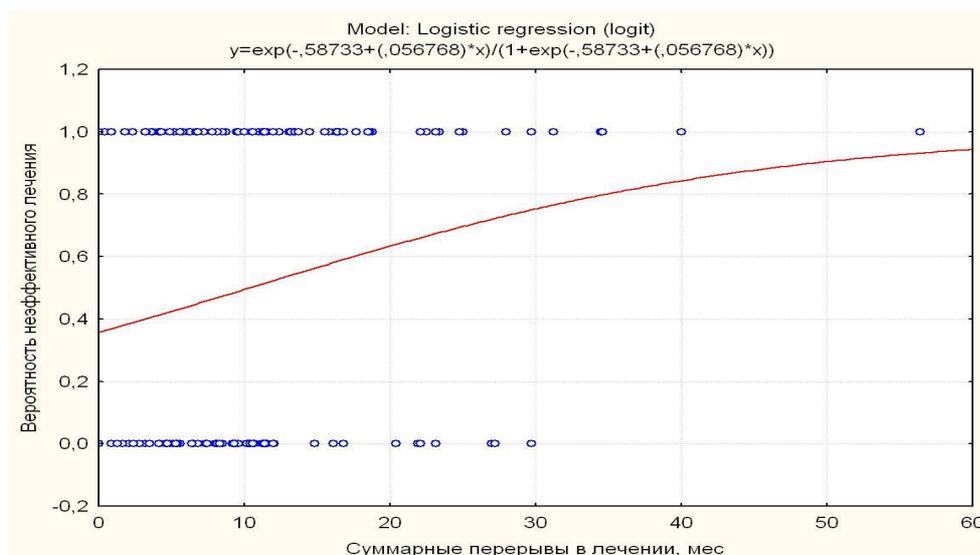
С целью выявления ассоциаций между неудачей в лечении и приверженностью больных МЛУ ТБ, а также сроком применения стандартных режимов до включения пациента в программу DOTS-PLUS, нами были применены логит-регрессионные модели (рис. 4, 5), которые подтвердили данную сопряженность в обоих случаях. Было установлено, что пациенты основной группы до включения в программу в среднем были пролечены  $6,9 \pm 1,0$  месяцев, а исследуемые группы контроля  $3,6 \pm 0,7$  ( $p = 0,004$ ). Вероятность неэффективного лечения возрастала при увеличении времени применения стандартной химиотерапии до включения в программу ( $p = 0,006$  при  $\chi^2 = 7,6$ ). Полученная модель имеет низкую чувствительность  $Se = 40\%$  при средней специфичности  $Sp = 82\%$ , однако, рассчитанный показатель отношения шансов  $3,04\%$  и его  $95\%$  доверительный интервал  $1,59-5,81$  не позволяет пренебречь установленной ассоциацией (рис. 4).

Для объективизации приверженности пациентов лечению нами был произведен подсчет пропусков приема ПТП в процентном отношении от общего количества доз препаратов. Оказалось, что больные первой группы в среднем пропустили  $12,3\% \pm 1,0\%$  доз, в то время как во второй группе этот показатель составил только  $8,8\% \pm 0,7\%$  доз ( $p = 0,002$ ).



**Рис. 4.** Ассоциация развития исхода «неудача в лечении» и продолжительности стандартной химиотерапии до включения больного в программу DOTS-PLUS

Модель логит-регрессии, иллюстрирующая ассоциацию приверженности лечению и результата химиотерапии, имела достаточно высокий уровень значимости, однако чувствительность и специфичность полученной модели не позволяет считать ее облигатным предиктором неэффективного лечения (рис. 5). Вместе с тем расчет ОШ и 95 % ДИ показал, что рост суммарных перерывов влияет на то, что лечение окажется неэффективным ОШ=2,87 (95 % ДИ 1,60–5,15).



**Рис. 5.** Ассоциация развития исхода «неудача в лечении» и продолжительности суммарных перерывов в лечении

Подавляющее большинство зарегистрированных побочных реакций у больных МЛУ ТБ носили устранимый характер и не требовали полной отмены ПТП, вызвавших их: в 85,9 % случаев в основной группе и в 92,1 % – в группе контроля. Назначение симптоматического лечения и временная отмена ПТП позволяли в дальнейшем вернуться к первоначальной схеме терапии. Анализ частоты возникновения нежелательных реакций на каждый из ПТП показал, что нейротоксические проявления у пациентов основной группы на этамбутол ( $p = 0,043$ ) и на циклосерин ( $p = 0,038$ ) регистрировались достоверно чаще, чем у больных группы контроля. В то же время у пациентов первой группы при наличии патологии ЖКТ побочные реакции в виде медикаментозного гастрита, гепатотоксии и лекарственного энтероколита регистрировались в 1,5 раза чаще, чем у исследуемых второй группы ( $p = 0,031$ ). У больных, неэффективно завершившие курс химиотерапии, страдающих от патологии центральной и периферической нервной системы, нейротоксические реакции на прием ПТП отмечались в 2 раза чаще, чем у пациентов со сходной сопутствующей патологией в контрольной группе ( $p = 0,046$ ). При этом у пациентов с положительным результатом противотуберкулезной терапии, страдающих от патологий сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервных систем, развитие гипокалиемии регистрировалось в 3 раза чаще ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,05$ ), чем у больных с неудачей в лечении.

Чтобы определить прогностическое значение в развитии неудачи в лечении при наличии у пациентов тех или иных побочных реакций на прием ПТП, мы оценивали коэффициенты тетракорической корреляции и рассчитали отношения шансов, отражающие наличие ассоциаций между отдельной группой побочных реакций и неэффективным лечением. Было обнаружено, что риск неблагоприятного исхода терапии по программе DOTS-PLUS возрастал более чем в 2,5 раза, если у пациента регистрировались нейротоксические побочные реакции (ОШ 2,53; ДИ 1,09–5,87) и отмечались аллергические проявления (ОШ 3,86; ДИ 1,77–8,42).

## **ВЫВОДЫ**

1. Факторами риска, имеющими предикторное значение в неэффективности противотуберкулезной терапии по программе DOTS-PLUS

являются наличие у больного МЛУ ТБ фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ОШ 5,69), дыхательной недостаточности средней степени тяжести (ОШ 3,25), кровохарканья (ОШ 3,80), хронического необструктивного бронхита (ОШ 2,43), заболеваний мочевыводящей системы (ОШ 6,62), желудочно-кишечного тракта (ОШ 2,32) и алкоголизма (ОШ 3,52). Среди социальных факторов риска, сопряженных с неудачей в лечении, имеет значение пребывание пациентов в местах лишения свободы (ОШ 1,94).

2. Рентгенологические прогностические признаки неэффективности лечения по программе DOTS-PLUS у больных с МЛУ ТБ включают в себя: площадь туберкулезного поражения в легочной ткани более доли (ОШ 12,76), наличие множественных (ОШ 3,38) сформированных каверн (ОШ 4,55) размером более 4,1 см в диаметре (ОШ 6,66) с многочисленными очагами засева (ОШ 4,13).

3. Массивное бактериовыделение, фебрильная температура тела (38,1–40,0 °С) продолжительностью менее 2 недель, значительный дефицит массы тела, кашель с гнойной мокротой и наличие сухих или влажных хрипов характеризовали клиническую картину на начальном этапе у пациентов с неудачей в лечении по программе DOTS-PLUS.

4. Максимально ассоциированными с отрицательным исходом терапии больных МЛУ ТБ являются массивное бактериовыделение (ОШ 17,33), высокий темп формирования вторичной резистентности МБТ во время применения стандартных режимов химиотерапии и лекарственная устойчивость МБТ к пяти и более ПТП. Риск отсутствия эффекта на противотуберкулезную терапию по программе DOTS-PLUS увеличивается, если у больного в начале лечения регистрируются резистентность МБТ в комбинациях с препаратами первого ряда в сочетании с капреомицином (ОШ 2,16), этионамидом (ОШ 4,2) и широкий спектр лекарственной устойчивости возбудителя заболевания (ОШ 3,92).

5. При диагностике нейротоксических и аллергических побочных реакций неблагоприятный исход лечения больных по программе DOTS-PLUS возрастает более чем в 2,5 (ОШ 2,53) и 3,5 (ОШ 3,86) раза соответственно.

6. На отрицательный исход противотуберкулезной терапии больных

МЛУ ТБ влияют срок включения пациента в программу после выявления заболевания ( $6,9 \pm 1,0$ ) мес) (ОШ 3,04) и приверженность пациентов лечению (суммарный пропуск более ( $12,3 \pm 1,0$ ) % доз) (ОШ 2,87).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью повышения эффективности лечения и предупреждения распространения МЛУ МБТ у больных следует учитывать факторы риска негативного исхода химиотерапии:

- пребывание в местах лишения свободы;
- фиброзно-кавернозный туберкулез легких, осложненный дыхательной недостаточности средней степени тяжести, кровохарканья, на фоне хронического течения необструктивного бронхита, заболеваний мочевыводящей системы или желудочно-кишечного тракта.

2. Необходимо проводить ранние консультации при выявлении на начальном этапе площади поражения в легких более доли, сопровождающегося формированием множественных крупных каверн с многочисленными очагами отсева, а также резистентностью МБТ к пяти и более ПТП, особенно у пациентов с МЛУ ТБ из маргинальных групп.

3. С целью назначения адекватной химиотерапии, предотвращения амплификации ЛУ МБТ и негативного исхода противотуберкулезного лечения в алгоритме обследования больных, выделяющих возбудителя заболевания, целесообразно широко использовать автоматизированные биологические и молекулярно-генетические диагностические тесты.

4. Отрицательно ассоциированная с результатами противотуберкулезной терапии алкогольная зависимость, ведущая к малой приверженности лечению больных МЛУ ТБ, определяет необходимость пристального внимания врача-нарколога к данной категории пациентов, тщательной и своевременной коррекции наркологических нарушений.

5. У больных МЛУ ТБ сопряженность неэффективности химиотерапии по программе DOTS-PLUS с развитием побочных реакций на ПТП нейротоксического и аллергического генеза обуславливает их раннюю диагностику и требует своевременного проведения консультаций невролога, аллерголога с назначением как нейропротективной, так и

десенсибилизирующей терапии.

6. При включении пациента в программу DOTS-PLUS представляется целесообразным повсеместное применение дополнительных методов обследования (ФГДС, ФБС) с целью ранней диагностики сопутствующих заболеваний со своевременной и полноценной их коррекцией.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Филинюк О.В., **Фелькер И.Г.**, Уразова О.И., Янова Г.В., Мишустин С.П. Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез: факторы риска, причины неудач в лечении : **монография** // Томск : «Печатная мануфактура», 2012. 124 с., автора – 3,1 п.л.

2. Янов С.А., Бохан Н.А., Мэтью Т., Шин С., Гринфилд Ш., Шилдс А., Янова Г.В., Степанова Е.П., Филинюк О.В., Некрасов Е. В., Щегерцов Д.Ю., **Фелькер И.Г.**, Анастасов О.В., Фицморис Г., Коннер Х. Чувствительность и специфичность скрининг-теста «AUDIT» при выявлении расстройств в результате употребления алкоголя среди больных туберкулезом легких // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. 2009. №4 (55). С. 34-36, автора – 0,025 п.л.

3. Уразова О.И., Филинюк О.В., Янова Г.В., Краснов В.А., **Фелькер И.Г.** Влияние медико-социальных факторов туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью на конверсию мокроты в процессе лечения // **Туберкулез и болезни легких**. 2011. №5. С. 195, автора – 0,025 п.л.

4. Щегерцов Д.Ю., Некрасов Е.В., Янова Г.В., Филинюк О.В., Буйнова Л.Н., Анастасов О.В., Степанова Е.П., **Фелькер И.Г.** Влияние побочных эффектов противотуберкулезных препаратов на исходы лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, пролеченных по схемам программы DOTS-PLUS // **Бюллетень сибирской медицины**. 2011. № 1. С. 132-136, автора – 0,075 п.л.

5. Буйнова Л.Н., **Фелькер И.Г.**, Щегерцов Д.Ю. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам // **Туберкулез и болезни легких**. 2011. №4. С. 73-74, автора – 0,08 п.л.

6. **Фелькер И.Г.,** Филинюк О.В., Янова Г.В., Некрасов Е.В. Сравнительный анализ данных бактериологического метода обследования у пациентов с множественно-лекарственно устойчивым туберкулезом // **Туберкулез и болезни легких.** 2011. №5. С. 199-200, автора – 0,06 п.л.

7. **Фелькер И.Г.,** Филинюк О.В., Янова Г.В., Щегерцов Д.Ю. Предикторы неудачи в лечении по программе DOTS-PLUS у пациентов, страдающих множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом // **Бюллетень Сибирской медицины.** 2012. №4. С. 171-172, автора – 0,06 п.л.

8. Филинюк О.В., Уразова О.И., Некрасов Е.В., Буйнова Л.Н., Колоколова О.В., **Фелькер И.Г.,** Христенко О.Ю. Социальные аспекты множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза // **Бюллетень Сибирской медицины.** 2012. № 4. С. 167-170, автора – 0,07 п.л.

9. **Фелькер И.Г.,** Филинюк О.В., Янова Г.В., Некрасов Е.В., Буйнова Л.Н., Анастасов О.В., Щегерцов Д.Ю. Медико-социальные особенности пациентов, пролеченных по программе DOTS-PLUS с исходом неудача в лечении // **Материалы VIII российско-германской научно-практической конференции. Форум имени Коха-Мечникова / под ред. О.В. Кравченко, Г. Хана. Новосибирск. 2009. С. 222-225, автора – 0,075 п.л.**

10. **Фелькер И.Г.,** Филинюк О.В., Янова Г.В., Некрасов Е.В. Анализ спектра лекарственной устойчивости у пациентов с неудачей в лечении по программе DOTS-PLUS // **Материалы IX российско-германской научно-практической конференции. Форум имени Коха-Мечникова / под ред. О.В. Кравченко, Г. Хана. Новосибирск. 2010. С. 259-261, автора – 0,09 п.л.**

11. **Фелькер И.Г.,** Филинюк О.В., Янова Г.В. Предикторы неудачи в лечении пациентов, страдающих от туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // **Науки о человек : Сборник статей по материалам XII Российского конгресса молодых ученых с международным участием. Томск, 2011. С. 11-12, автора – 0,08 п.л.**

12. **Фелькер И.Г.,** Филинюк О.В., Янова Г.В., Буйнова Л.Н., Анастасов О. В. Сравнительный анализ данных рентгенологической картины и спектра лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ // **Мониторинг туберкулеза**

и сопутствующие заболевания : материалы научно-практической конференции с международным участием, 30июня-1 июля 2011 г. Иркутск // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. № 2 (78). С. 108-111, автора – 0,1 п.л.

13. Щегерцов Д.Ю., Буйнова Л.Н., Филинюк О.В., Некрасов Е.В., **Фелькер И.Г.** Влияние сопутствующей патологии на купирование побочных реакций противотуберкулезных препаратов у пациентов с множественно-лекарственно устойчивым туберкулезом легких, пролеченных по схемам программы DOTS-PLUS // Материалы межрегиональной конференции к 40-летию кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии. Омск, 2009 // Омский научный вестник. № 1 (84). С. 141-144, автора – 0,1 п.л.

14. **Felker I.G.**, Filinuk O.V., Janova G.V., Nekrasov E.V., Anastasov O.V., Schegertsov D.U. Medico-social features of patients treated under DOTS-PLUS programme with outcome failure // Abstract book 41<sup>st</sup> World Conference of Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease / J. Tuder. Lung Dis. 2010. Vol. 14 (11). S. 329, автора – 0,025 п.л.

15. **Felker I.G.**, Filinuk O.V., Yanova G.V. Comparative analysis data of X-ray examination of patients suffering from MDR-TB // Abstract book 42<sup>st</sup> World Conference of Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease // J. Tuder. Lung Dis. 2011. Vol. 15 (11). S. 125-126, автора – 0,08 п.л.

16. **Felker I.G.**, Filinuk O.V., Yanova G.V. The analysis of spectrum drug resistance of patients treated according program DOTS-PLUS with outcome “failure in treatment” // 3<sup>rd</sup> Conference of the Union Asia-Pacific Region / Hong Kong. – 2011. С. 45, автора – 0,037 п.л.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ИМТ	индекс массы тела
ЛУ	лекарственная устойчивость
МБТ	микобактерии туберкулёза

МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ ТБ	множественно лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких
ОШ	отношение шансов
ПТП	противотуберкулезные препараты: амоксциллин/клавулановая кислота (Amx-Clv), изониазид (H), канамицин (K), капреомицин (Cap), кларитромицин (Clv), левофлоксацин (Lev), моксифлоксацин (Mox), офлоксацин (Ofl), ПАСК (Pas), пиразинамид (Z), рифампицин (R), стрептомицин (S), циклосерин (Cyc), этамбутол (E), этионамин (Eth)
ШЛУ	широкий спектр лекарственной устойчивости
ШЛУ ТБ	туберкулез легких с широким спектром лекарственной устойчивости
DOTS-PLUS (directly observed therapy short course)	короткие курсы химиотерапии под непосредственным наблюдением медицинского персонала