



Ю.І. Фещенко¹, Н.А. Литвиненко¹, М.В. Погребна¹,
Ю.О. Сенько¹, Л.М. Процик¹, Н.В. Гранкіна²

¹ ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ», Київ

² КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради

Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів

Мета роботи — визначити ефективність лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) та туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) й основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) та встановити основні причини низьких результатів.

Матеріали та методи. У ретроспективному когортному дослідженні взяли участь 440 хворих на МРТБ та 158 — на РРТБ. Вивчали ефективність лікування на момент завершення ІФХТ та ОКХТ. Хворих на МРТБ та РРТБ розподілили на групи порівняння (нові випадки туберкульозу, ліковані у минулому протитуберкульозними препаратами (ПТП) I ряду, ліковані у минулому ПТП I та II ряду), котрі не відрізнялися за віком, статтю, поширеністю туберкульозу, кількістю та розмірами деструкцій, інтенсивністю режимів хіміотерапії протягом ІФХТ. Усім хворим у режимі хіміотерапії (ХТ) щоденно в середньотерапевтичних дозах призначали не менше 4 ефективних ПТП. Якщо в режимі хіміотерапії протягом ІФХТ неможливо було призначити 4 ефективних ПТП I—II ряду, використовували ПТП 5-ї групи.

Результати та обговорення. Показника «успішне лікування» досягли у 62,0 % хворих на МРТБ (без РРТБ), раніше не лікованих від туберкульозу, та у 53,7 % хворих, котрих лікували ПТП I ряду ($p > 0,05$), порівняно з 38,1 % хворих, які в анамнезі мали досвід застосування ПТП II ряду ($p < 0,05$). На момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилося у 88,0 та у 79,3 % хворих порівняно з 63,1 % відповідно ($p < 0,05$). Кількість перерв у лікуванні менша у хворих, котрі в минулому не лікувалися, порівняно з тими, що приймали ПТП. Термін припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБ на 1 міс коротший у хворих, раніше не лікованих або лікованих ПТП I ряду, ніж ПТП II ряду ($p < 0,05$). У хворих на РРТБ встановлено тенденцію щодо вищої ефективності лікування у тих, котрих у минулому не лікували ПТП або лікували тільки ПТП I ряду, порівняно з лікованими ПТП I—II ряду: на момент завершення ОКХТ показник «успішне лікування» встановлено у 53,3 і 38,7 % порівняно з 28,5 % ($p > 0,05$). На момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилося у 66,7 і 64,5 % хворих порівняно з 50,9 % відповідно ($p > 0,05$). Термін припинення бактеріовиділення у хворих на РРТБ перевищував у середньому 3,5 міс та не залежав від наслідків попереднього лікування.

Висновки. Наслідки лікування потрібно оцінювати окремо у хворих на МРТБ або РРТБ і хворих, яким у минулому призначали або ні ПТП II ряду. З огляду на гіршу ефективність лікування хворих як на МРТБ, так і РРТБ, лікованих у минулому ПТП II ряду, для них передусім доцільно у режим хіміотерапії вводити препарати 5-ї групи або нові ПТП (бедаквілін, деламанід), але при цьому, зважаючи на більшу кількість перерв у лікуванні, всім забезпечувати соціальний супровід. Оскільки у хворих усіх груп ефективність лікування знижується протягом підтримувальної фази ХТ, основні зусилля потрібно спрямовувати на поліпшення якості надання медичної допомоги на амбулаторному етапі та розробку і впровадження скорочених режимів ХТ.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, туберкульоз із розширеною резистентністю, припинення бактеріовиділення, ефективне лікування.

Низька ефективність лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз — туберкульоз із медикаментозною резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до основних протитуберкульозних препаратів (ПТП) є серйозною перепоною для досягнення основних цілей щодо подолання епідемії туберкульозу в світі та глобальною проблемою зі значним тягарем для багатьох країн, особливо тих, що розвиваються [3, 9, 10]. Кількість хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) (форма хіміорезистентного туберкульозу із резистентністю як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину) за останні роки продовжує зростати [1].

За даними ВООЗ, у світі мають стійкість до ПТП 3,3 % нововиявлених та 20 % хворих, раніше лікованих від туберкульозу. В 2014 р. зареєстровано 480 тис. нових випадків МРТБ та приблизно 190 тис. випадків смерті від нього в усьому світі. У 2012 р. тільки у 50 % пацієнтів з МРТБ встановлено «успішне лікування». Низька ефективність його у таких хворих зумовлена високою смертністю та перерваним лікуванням: 16 % пацієнтів померли, 16 % були втрачені для спостереження, невдале лікування встановлено у 10 % і у 8 % не мали інформації про його наслідки. Показник «успішного лікування» був найвищим у регіоні Східного Середземномор'я (65 %), а найнижчим в Європейському і Південно-Східному (49 %). Цільового глобального плану досягнення успіху лікування ≥ 75 % до 2015 р. досягнуто лише в 40 зі 122 країн, які надали дані про результати лікування в 2012 р., у тому числі три з 27 країн із високим тягарем МРТБ (Естонія, Ефіопія, М'янмар) [2, 6].

В Україні зберігається несприятлива епідеміологічна ситуація з туберкульозу. У 2014 р. наша країна вперше ввійшла до п'яти країн світу з найвищим тягарем щодо МРТБ. За результатами епідеміологічного дослідження щодо поширення хіміорезистентного туберкульозу, хворі на МРТБ серед пацієнтів із новими випадками або випадками повторного лікування становлять відповідно 23,4 і 58,6 %, що вказує на дуже високий тягар МРТБ. За даними ВООЗ, ефективності досягнуто у 34,9 % хворих на МРТБ, які розпочали лікування у 2011 р. На ефективність терапії цих хворих найбільше впливає безперебійне забезпечення препаратами, що вдалося забезпечити в Україні лише у 2013–2014 рр. завдяки реалізації гранту Глобального фонду [5].

За результатами клінічного дослідження, проведеного в Індії в штаті Керала в 2011 р., зі 179 пацієнтів з МРТБ у 77 (43,0 %) було констатовано вилікування, 35 (19,6 %) завершили ліку-

вання, 30 (16,8 %) померли, 26 (14,5 %) перервали лікування, а у 9 (5 %) лікування було невдале, один (0,6 %) хворий припинив лікування через тяжку побічну реакцію, пов'язану з наркотиками. Небезпека невдалого результату була значно вищою у пацієнтів, які вживали алкоголь під час лікування, через пропущені дози ПТП [7].

У дослідженні, виконаному в Китаї, ретроспективно проаналізовано клінічні записи ВІЛ-негативних хворих на туберкульоз із МРТБ та туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ), зареєстрованих у період від 2006 до 2011 р. в п'яти спеціалізованих лікарнях. Оцінка результатів лікування свідчить, що 92 пацієнтів (15,7 %) вилікували, 148 (25,25 %) завершили курс лікування, 22 (3,75 %) померли, у 280 (47,78 %) було невдале лікування, а 32 (5,46 %) його перервали. Загалом у 240 пацієнтів (40,95 %) було успішне лікування, у 346 (59,05 %) засвідчено погані результати. Показник успішності лікування пацієнтів з МРТБ становив 52,2 %, що значно вище, ніж у хворих на РРТБ — 13 %. Неefективність терапії була пов'язана з тривалим (понад рік) попереднім протитуберкульозним лікуванням, зниженим індексом маси тіла (до 18,5), РРТБ, рецидивом захворювання та цукровим діабетом [8].

Лікування хворих на МРТБ та РРТБ зазвичай складніше, токсичне і дороге та менш ефективне, ніж інших форм туберкульозу. Проте існує мало інформації щодо чинників ризику низьких результатів лікування цього контингенту хворих.

Мета роботи — визначити ефективність лікування у хворих на МРТБ та РРТБ на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) й основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) та встановити основні причини низьких результатів.

Матеріали та методи

Ефективність лікування хворих на МРТБ та РРТБ визначали за результатами комплексного дослідження та моніторингу як ретроспективне когортне дослідження у 598 пацієнтів з відомим результатом на момент завершення ОКХТ. 487 хворих лікували в 2-му терапевтичному відділенні ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» протягом 2006–2014 рр. Підтримуючу фазу хіміотерапії (ПФХТ) проводили на базі протитуберкульозних диспансерів (ПТД) за місцем проживання. 110 хворих розпочали ІФХТ у КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради» у 2011–2013 рр. ПФХТ проводили амбулаторно на базі районних ПТД. Дані про хворих отримув-

вали зі стаціонарних історій хвороб та карт ТБ-01-МРТБ, які містили такі дані: результати тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ, моніторингових досліджень у процесі лікування, дані про режими хіміотерапії, ефективність лікування на момент завершення ІФХТ та ОКХТ.

Критерії введення об'єктів вивчення у дослідження:

- МРТБ легень, підтверджений ТМЧ МБТ;
- бактеріовиділення, підтвержене за мазком та методом посіву;
- результати лікування на момент завершення ІФХТ (виписки зі стаціонару або за даними застосування ПТП, якщо хворого виписали до завершення ІФХТ).

Критерії вилучення із дослідження:

- відсутність бактеріовиділення у хворих на початку основного курсу лікування;
- туберкульоз легень, чутливий до всіх ПТП, підтверджений ТМЧ МБТ;
- моно- або полірезистентний туберкульоз легень, підтверджений ТМЧ МБТ;
- неповні дані про наслідки лікування на момент завершення ІФХТ.

Згідно з визначенням «реєстраційних груп за анамнезом попереднього лікування або результатів когортного аналізу попереднього лікування», пацієнтів розподілено так: «новий випадок» – 88 осіб; 398 мали повторне лікування до 2 років, із них «лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії» – 126, «після невдачі повторного курсу хіміотерапії» – 97, «лікування після перерви» – 50, «рецидив» – 125. Неefективне лікування протягом 2 років та більше спостерігалось у 112 хворих.

У 587 із 598 хворих перед початком лікування визначали бактеріовиділення за методом посіву (у 56 із них бактеріовиділення не виявлено за методом мікроскопії). У всіх були дані про тест ТМЧ МБТ до ПТП I та II ряду. У 13 хворих із 487 за період стаціонарного лікування МБТ не визначалося за методом засіву, але отримано дані ПТД за місцем проживання щодо результатів ТМЧ МБТ до госпіталізації.

У 566 (94,6 %) пацієнтів виявлено одну або більше каверн у легенях, у 26 каверн не було на момент госпіталізації. Туберкульозний процес був поширеним у 436 (72,9 %) хворих з ураженням однієї та обох легень. Клінічні вияви туберкульозу у вигляді симптомів бронхолегеневого та інтоксикаційного синдромів визначали у 466 (78,0 %) хворих, лише бронхолегеневого – у 51 (8,6 %), лише інтоксикаційного – у 77 (12,9 %), клінічних виявів не було у 98 (16,4 %) хворих. Вік хворих становив $(34,1 \pm 0,6)$ року, переважали чоловіки – 382 (63,9 %).

Проаналізовано результати лікування на момент завершення ІФХТ у 440 хворих на МРТБ та у 158 на РРТБ. Залежно від анамнезу лікування, хворих на МРТБ розподілено на три групи: 1-ша (100 хворих) – нові випадки туберкульозу, 2-га (164) – ліковані у минулому ПТП I ряду, 3-тя (176) – ліковані ПТП I та II ряду; хворі на РРТБ – на 2 групи порівняння: 4-та (46 хворих) – нові випадки туберкульозу або ліковані у минулому ПТП I ряду, 5-та (112) – ліковані у минулому ПТП I та II ряду.

Хворі на МРТБ та РРТБ з різним анамнезом протитуберкульозного лікування у минулому, введені в різні групи порівняння, не відрізнялися за віком, статтю, поширеністю туберкульозу, кількістю та розмірами деструкцій, інтенсивністю режимів хіміотерапії протягом ІФХТ. Це дало змогу отримати вірогідні дані про ефективність терапії.

Лікували хворих за Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» [4]. У режимі хіміотерапії щоденно в середньотерапевтичних дозах призначали не менше 4 ефективних ПТП (зі збереженою чутливістю МБТ ПТП не використовували раніше в неефективних схемах). Якщо в режимі хіміотерапії протягом ІФХТ неможливо було призначити 4 ефективних ПТП I–II ряду, призначали ПТП 5-ї групи (клоіазимін, кларитроміцин, лінезолід, ізоніазид у високих дозах). Лікування проводили під постійним клініко-лабораторним моніторингом побічних реакцій для ранньої діагностики та своєчасної ліквідації їх за допомогою симптоматичних засобів. Відміняли ПТП (тимчасово або постійно) лише в разі виразних побічних реакцій, котрі неможливо було ліквідувати симптоматичними засобами. Тривалість стаціонарного лікування ІФХТ за умови припинення бактеріовиділення та виписки за медичними показаннями в середньому становила 8 міс, ПФХТ – 12 міс. Для вирішення запланованих завдань використано клінічні, лабораторні, функціональні й статистичні методи дослідження.

Засоби вимірювальної техніки, що використовували під час дослідження, пройшли державну перевірку та експертизу. Реактиви та медикаменти, що використовували для дослідження, сертифіковані й мають відповідні паспорти.

Для обстеження хворих під час госпіталізації та моніторингових досліджень у процесі лікування використовували стандартні методи:

- a) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і результатів попереднього лікування (за даними історії хвороби та ТБ-01-МРТБ);

- б) огляд і фізикальне обстеження хворих, вимірювання маси тіла, артеріального тиску та частоти серцевих скорочень;
- в) рентгенологічне дослідження — оглядова і бічна рентгенографія органів грудної клітки, томографія, комп'ютерна томографія;
- г) загальні аналізи крові і сечі;
- д) біохімічне дослідження крові з визначенням вмісту білірубину, глютаміко-аланінової трансферази, глюкози в крові, залишкового азоту, сечовини, креатиніну, електролітів (калію і натрію) проводили для контролю за станом хворих і переносністю хіміотерапії;
- е) дослідження харкотиння на МБТ за методом мікроскопії мазка і посіву із визначенням чутливості МБТ до ПТП I—II ряду за стандартною панеллю. Посів харкотиння хворих на туберкульоз для виділення резистентних штамів МБТ проводили на рідке живильне середовище (бульйон Middlebrook 7H9) за автоматизованою системою ВАСТЕК MGIT 960 із пересіванням на щільне яєчне середовище Левенштейна—Єнсена за методикою, регламентованою наказом МОЗ України № 45 від 6 лютого 2002 р.;
- ж) усім хворим виконували електрокардіографію, досліджували функцію зовнішнього дихання, у значної частини хворих за показаннями — фібробронхоскопію.

Усі дослідження проводили під час і наприкінці лікування, відповідно до графіка моніторингу лікування 4-ї категорії за УКПМД «Туберкульоз» [2].

Результати терапії на момент завершення ІФХТ оцінювали за такими показниками: частота припинення бактеріовиділення (за методом мікроскопії мазка та засіву) та загоєння каверн у легенях (МБТ–Кав–); частота припинення бактеріовиділення (за методом мікроскопії та засіву) та збереження каверн у легенях (МБТ–Кав+); перерва лікування на момент завершення ІФХТ на тлі припинення бактеріовиділення (за методом мікроскопії і засіву) (перерва МБТ–); припинення бактеріовиділення загалом (МБТ– загалом); продовження (поява) бактеріовиділення (за методом мікроскопії мазка та/або засіву протягом ІФХТ (невдача лікування МБТ+); перерва лікування на тлі продовження (появи) бактеріовиділення (за методом мікроскопії мазка та/або засіву (перерва МБТ+); продовження бактеріовиділення загалом (МБТ+ загалом); помер від туберкульозу або з інших причин. У хворих з «невдачею лікування» на момент завершення ІФХТ цей результат було перенесено як результат ОКХТ загалом. Якщо надалі лікування із застосуванням ПТП II ряду продовжували, його

розцінювали як новий курс ОКХТ із наступною новою оцінкою результатів лікування, відповідно до вимог УКПМД «Туберкульоз» [1].

Результати на момент завершення ОКХТ оцінювали за стандартними показниками, відповідно до УКПМД «Туберкульоз».

Результати обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігали, оброблювали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліцензія RussianAcademic OPEN NoLevel № 43437596.

Статистичну обробку проводили за параметричними й непараметричними методами статистики. Порівняння середніх групових значень та оцінку вірогідності різниць вивчали за параметричними та непараметричними методами варіаційної й рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента—Фішера, U-критерію Уїлкоксона—Манна—Уїтні. Параметричні методи використовували під час обчислення даних клінічних досліджень і результатів лікування хворих у разі значної кількості однорідних спостережень (понад 30), які підлягали закону нормального розподілу Гауса. Критерій Стьюдента застосовували під час рівномірного розподілу варіаційного ряду, Фішера — нерівномірного. Методи непараметричної рангової статистики застосовували в разі обчислювань невеликої кількості спостережень (до 30), які не підлягали закону нормального розподілу. U-критерій Уїлкоксона—Манна—Уїтні застосовували через те, що він є найсуворішим з усіх непараметричних критеріїв і аналогом t-критерію для перевірки середніх значень. Для порівняння відносних значень (частот наявності ознак) застосовували t-критерій Стьюдента—Фішера для відносних величин та критерій χ^2 . Ці методи статистичної обробки даних застосовують, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для котрих фактор має чи не має місця. Встановлення зв'язку проводили шляхом порівняння критеріїв χ^2 розрахункового (змінного) та χ^2 критичного (сталого), яке дорівнювало 3,84. Коли розрахункове значення перевищувало критичне, гіпотезу про рівність відкидали та приймали гіпотезу про суттєвий зв'язок між частотами наявності ознак ($p < 0,05$). Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними, якщо 95,0 % довірчий інтервал був у межах $\pm 5,0$ % ($p < 0,05$) різниці відношення ефективного лікування/невдача на момент завершення ІФХТ та ОКХТ.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Таблиця 1. Ефективність лікування хворих на МРТБ залежно від випадку захворювання

Показник	Неліковані (n = 100)		Ліковані ПТП I ряду (n = 164)		Ліковані ПТП I—II ряду (n = 176)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Результат на момент завершення ІФХТ</i>						
МБТ(-) Кав(-)	53	53,0	59	36,0**	40	22,7*
МБТ(-) Кав(+)	27	27,0	55	33,5	54	30,7
Перерва МБТ(-)	8	8,0	16	9,8	17	9,7
МБТ(-) загалом	88	88,0	130	79,3	111	63,1*
Перерва МБТ(+)	2	2,0	12	7,3*	18	10,2
Невдача МБТ(+)	9	9,0	16	9,8	42	23,9*
МБТ(+)	11	11,0	28	17,1	60	34,1*
Помер	1	1,0	6	3,7	5	2,8
<i>Загальний результат на момент завершення ОКХТ</i>						
Вилікування	55	55,0	79	48,2	59	33,5*
Лікування завершено	7	7,0	9	5,5	8	4,5
Ефективне лікування загалом	62	62,0	88	53,7	67	38,1*
Невдача лікування	14	14,0	22	13,4	56	31,8*
Перерване лікування	18	18,0	47	28,7*	41	23,3
Помер	6	6,0	7	4,3	12	6,8
Продовжує лікування	0	0	0	0	0	0
Строк МБТ(-), доба	75,9 ± 6,0		88,0 ± 6,3		105,5 ± 3,1*	

Примітка. * Значення показників між раніше не лікованими хворими, лікованими в минулому ПТП I ряду або ПТП I—II ряду вірогідно відрізняються ($p < 0,05$); ** значення показників між не лікованими хворими у минулому або лікованими ПТП I ряду вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Ефективність лікування хворих на МРТБ залежно від випадку захворювання наведено в табл. 1.

Показник «успішне лікування» («вилікування» та «лікування завершено») у хворих на МРТБ (без РРТБ) на момент завершення ОКХТ перевищує середній рівень у світі (48 %) та Україні (34 %). Ліпшого результату (62,0 %) досягли у хворих, яких до того не лікували від туберкульозу. Деякі гірші результати (53,7 %) встановлено у хворих, котрих лікували ПТП I ряду ($p > 0,05$), та значно гірші у тих, котрі в анамнезі мали досвід застосування ПТП II ряду ($p < 0,05$). Таку саму залежність зафіксовано і на момент завершення ІФХТ: бактеріовиділення припинилося у 88,0 та 79,3 % хворих порівняно з 63,1 % відповідно ($p < 0,05$). У хворих, лікованих у минулому ПТП I—II ряду, бактеріовиділення припиняється на 1 міс пізніше, ніж у тих, котрим протягом попередніх курсів ПТП II ряду не застосували. Окремо треба звернути увагу на те, що кількість перерв у лікуванні хворих на МРТБ протягом як ІФХТ, так і ПФХТ більша у хворих, котрих у минулому не лікували, порівняно з тими, що приймали ПТП (2,0 і 7,3 — 10,2 % відповідно). Термін припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБ на 1 міс коротший, ніж у тих, хто раніше не приймав або приймав ПТП I ряду, порівняно з ПТП II ряду ($p < 0,05$).

Ефективність лікування хворих на РРТБ залежно від випадку захворювання відображено в табл. 2.

За даними звіту ВООЗ, показник «успішне лікування» («вилікування» та «лікування завершено») у хворих на РРТБ на момент завершення ОКХТ перевищує середній рівень у світі (22 %), хоча є гіршим від ефективності в разі МРТБ і становить у середньому до 50,0 %. У хворих на РРТБ встановлено тенденцію щодо вищої ефективності лікування, якщо в минулому не призначали ПТП або використовували тільки ПТП I ряду, порівняно з ПТП I—II ряду: на момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилося у 66,7 та 64,5 % порівняно з 50,9 % хворих відповідно ($p > 0,05$); на момент завершення ОКХТ — «ефективне лікування» встановлено у 53,3 і 38,7 % порівняно з 28,5 %; померли 6,7 і 9,7 % порівняно з 9,8 % відповідно ($p > 0,05$). Термін припинення бактеріовиділення у хворих на РРТБ перевищує в середньому 3,5 міс та не залежить від досвіду попереднього лікування.

На момент завершення ІФХТ у хворих на МРТБ та РРТБ отримано високі результати: бактеріовиділення припинилося у 50,9 — 88,0 % хворих. Після виписки зі стаціонару втрата ефективності лікування відбувалася протягом ПФХТ: висновок «успішне лікування» встановлено лише у 28,6 — 62,0 % хворих відповідно.

Таблиця 2. Ефективність лікування хворих на РРТБ залежно від випадку захворювання

Показник	Неліковані (n = 15)		Ліковані ПТП I ряду (n = 31)		Ліковані ПТП I—II ряду (n = 112)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Результат на момент завершення ІФХТ</i>						
МБТ(-) Кав(-)	8	53,3*	9	29,0	21	18,8
МБТ(-) Кав(+)	1	6,7	10	32,3	31	27,7
Перерва МБТ(-)	1	6,7	1	3,2	5	4,5
МБТ(-) загалом	10	66,7	20	64,5	57	50,9
Перерва МБТ(+)	2	13,3	0	0	7	6,3
Невдача МБТ(+)	3	20	9	29,0	39	34,8
МБТ(+) загалом	5	33,3	9	29,0	46	41,1
Помер	0	0*	2	6,5	9	8,0
<i>Загальний результат на момент завершення ОКХТ</i>						
Вилікування	7	46,6	11	35,5	31	27,7
Лікування завершене	1	6,7	1	3,2	1	0,9
Ефективне лікування загалом	8	53,3	12	38,7	32	28,6
Невдача лікування	3	20,0	13	41,9	48	42,9
Перерване лікування	3	20,0	3	9,7	20	17,9
Помер	1	6,7	3	9,7	11	9,8
Продовжує лікування	0	0	0	0	1	0,9
Строк МБТ(-), діб	107,1 ± 23,1		215,4 ± 30,2**		123,7 ± 11,3	

Примітка. * Значення показників між раніше не лікованими хворими та лікованими ПТП I—II ряду вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

** значення показників між лікованими у минулому ПТП I ряду або I—II ряду у хворих вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Висновки

Встановлено вищу ефективність лікування у хворих на МРТБ із новими випадками та лікованими ПТП I ряду порівняно з лікованими ПТП II ряду: на момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилося у 88,0 або 79,3 % (термін припинення бактеріовиділення становив 75–88 діб) порівняно з 63,1 % хворих (термін припинення бактеріовиділення становив 105,5 діб) відповідно ($p < 0,05$); на момент завершення ОКХТ «ефективне лікування» встановлено у 62,0 і 53,7 % порівняно з 38,1 % відповідно ($p < 0,05$). У хворих на РРТБ встановлено гірші результати лікування, але з такою ж самою тенденцією: результат «успішне лікування» встановлено у 53,3 і 38,7 % хворих порівняно з 28,6 % відповідно ($p > 0,05$).

Таким чином, результати лікування потрібно оцінювати окремо у хворих на МРТБ та РРТБ і у пацієнтів, що у минулому не лікувалися ПТП або котрим призначали лише ПТП I ряду, порівняно з тими, котрих лікували ПТП II ряду. Це потрібно для правильного встановлення прогно-

зу щодо вилікування у хворих на МРТБ та РРТБ, обґрунтування призначення передусім раніше лікованим хворим із будь-яким профілем резистентності МБТ ПТП 5-ї групи або нових (бедаквілін, даламанід) ПТП, та за рахунок цього поліпшення результатів лікування.

Одна із причин гіршої ефективності лікування хворих на МРТБ, яким призначали ПТП у минулому, — гірша прихильність до лікування (значно більша кількість перерв). Це свідчить про потребу в забезпеченні обов'язкового соціального супроводу, насамперед саме для тих пацієнтів, яких раніше лікували.

Основна втрата ефективності лікування відбувається протягом ПФХТ: висновок «успішне лікування» встановлено у 28,6 і 62,0 % хворих на МРТБ та РРТБ, тоді як на момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилося у 50,9 і 88,0 % хворих відповідно. Тому основні зусилля потрібно скеровувати на поліпшення якості надання медичної допомоги протягом ПФХТ (амбулаторний етап лікування) та розробку і впровадження нових скорочених режимів хіміотерапії.

Список літератури

1. Белостоцкий А.В. и др. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению // Туберкулез и болезни легких.— 2015.— № 4.— С. 4–8.
2. Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: Наказ МОЗ України № 620 від 09.09.2014 р.— К., 2014.— 128 с.
3. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник МОЗ України.— К., 2015.— 104 с.
4. Comolet T. Multidrug-resistant tuberculosis: challenges of a global emergence // Bull. World Health Organ.— 2015.— Vol. 93, N 4.— P. 279–282.
5. Duraisamy K. et al. Does Alcohol Consumption during Multidrug-resistant Tuberculosis Treatment Affect Outcome? // Ann. Am. Thorac. Soc.— 2014.— Vol. 5, N 11.— P. 712–718.
6. Fourati S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology and risk factors // Rev. Pneumol. Clin.— 2015.— Vol. 71, N 4.— P. 233–241.
7. Kamal S.M. et al. Anti-tuberculosis drug resistance in Bangladesh: reflections from the first nationwide survey // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2015.— Vol. 19, N 19.— P. 151–156.
8. Tang S. et al. Risk Factors for Poor Treatment Outcomes in Patients with MDR-TB and XDR-TB in China: Retrospective Multi-Center Investigation // PLoS One.— 2013.— Vol. 8, N 12.— P. e82943.
9. Trauner A. et al. Evolution of Drug Resistance in Tuberculosis: Recent Progress and Implications for Diagnosis and Therapy // Drugs.— 2014.— Vol. 74.— P. 1063–1072.
10. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015.— Geneva: WHO, 2015.

Ю.И. Фещенко¹, Н.А. Литвиненко¹, М.В. Погребная¹, Ю.А. Сенько¹, Л.М. Процик¹, Н.В. Гранкина²

¹ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМНУ», Киев

²КЗ «Днепропетровский противотуберкулезный диспансер» Днепропетровского областного совета

Лечение больных мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с расширенной резистентностью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам: основные причины низких результатов

Цель работы — определить эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ) и туберкулезом с расширенной резистентностью (РРТБ) на момент завершения интенсивной фазы химиотерапии (ИФХТ) и основного курса химиотерапии (ОКХТ) и установить основные причины низких результатов.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование было включено 440 больных МРТБ и 158 — с РРТБ. Изучали эффективность лечения на момент завершения ИФХТ и ОКХТ. Больных с МРТБ и РРТБ разделили на группы сравнения (новые случаи туберкулеза, леченные в прошлом противотуберкулезными препаратами (ПТП) I ряда, леченные в прошлом ПТП I и II ряда), которые не отличались по возрасту, полу, распространенностью туберкулеза, количеству и размерам деструкции, интенсивности режимов химиотерапии в течение ИФХТ. Всем больным в режиме химиотерапии (ХТ) ежедневно в средних терапевтических дозах было назначено не менее 4 эффективных ПТП. Если в режиме химиотерапии в течение ИФХТ невозможно было назначить 4 эффективных ПТП I–II ряда, назначали ПТП 5-й группы.

Результаты и обсуждение. Показателя «успешное лечение» достигли 62,5 % больных с МРТБ (без РРТБ), ранее не леченных от туберкулеза, и у 53,7 % пациентов, которых лечили ПТП I ряда ($p > 0,05$), по сравнению с 38,1 % больных, которые в анамнезе имели опыт применения ПТП II ряда ($p < 0,05$). На момент завершения ИФХТ бактериовыделение прекратилось у 88,0 и 79,3 % пациентов по сравнению с 63,1 % соответственно ($p < 0,05$). Количество перерывов в лечении было меньше у больных, которые в прошлом не лечились, по сравнению с теми, которые принимали ПТП. Срок прекращения бактериовыделения у больных с МРТБ был на 1 мес короче у больных, которые ранее не лечились или лечились ПТП I ряда, чем ПТП II ряда ($p < 0,05$). У больных с РРТБ установлено тенденцию к лучшей эффективности лечения у тех, которые в прошлом не принимали ПТП или лечились только ПТП I ряда, по сравнению с лечеными ПТП I–II ряда: на момент завершения ОКХТ результат «успешное лечение» установлен у 53,3 и 38,7 % по сравнению с 28,5 % ($p > 0,05$). На момент завершения ИФХТ бактериовыделение прекратилось у 66,7 и 64,5 % больных по сравнению с 50,9 % соответственно ($p > 0,05$). Срок прекращения бактериовыделения у больных с РРТБ превышает в среднем 3,5 мес и не зависит от опыта предыдущего лечения.

Выводы. Результаты лечения должны оценивать отдельно у больных с МРТБ и РРТБ и больных, которым в прошлом применяли либо нет ПТП II ряда. Учитывая худшую эффективность терапии больных как с МРТБ, так и РРТБ, леченных в прошлом ПТП II ряда, для них в первую очередь целесообразно в режим химиотерапии включать препараты 5-й группы или новые ПТП (бедаквилин, деламанид), но при этом, учитывая большее количество перерывов в лечении, всем обеспечи-

вать социальное сопровождение. Так как у больных всех групп эффективность лечения понижается в течение поддерживающей фазы ХТ, основные усилия должны быть направлены на улучшение качества оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе и разработку и внедрение сокращенных режимов ХТ.

Ключевые слова: туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, прекращение бактериовыделения, эффективное лечение.

Yu.I. Feshchenko¹, N.A. Lytvynenko¹, M.V. Pogrebna¹, Yu.O. Senko¹, L.M. Protsyk¹, N.V. Grankina²

¹SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²«Dnipropetrovsk Regional Tuberculosis Dispansery», Dnipropetrovsk, Ukraine

Efficacy of treatment MDR and XDR tuberculosis: the main reasons for poor results

Objective — to determine the efficacy of treatment MDR and XDR tuberculosis at the end of the initial phase of chemotherapy (IP) and treatment outcome and to determine the main reasons for poor results.

Materials and methods. Retrospective cohort study included 440 patients with MDR TB and 158 with XDR TB. The efficacy of treatment were analyzed at the end of the initial phase of chemotherapy and primary treatment. The patients were divided into groups (new cases of tuberculosis, patients who received treatment only I line of antiTB drugs and received I—II line of antiTB drugs). The patient were compare on age, sex, prevalence of infiltrations in lung, the number and size of destruction, regimens of chemotherapy. The regimens has been included 4 effective antiTB drugs daily in medium therapeutic doses; if it wasn't possible to includ 4 effective antiTB drugs, administered drugs from 5th group.

Results and discussion. Among patients with MDR TB (without XDR TB) were achieved: «successful treatment» in 62.0 % of patients with new cases of tuberculosis and in 53.7 % of patients who were treated only I line of antiTB drugs ($p > 0.05$), in comparison 38.1 % of patients who had a history of previous treatment with II line of antiTB drugs ($p < 0.05$). At the end of IP were achieved: sputum conversion at 88.0 % and 79.3 % patients against 63.1 % patients, respectively ($p < 0.05$). LTFU lower among patients who are not previouses treated late. Term of culture conversion in patients with MDRTB on 1 month shorter in new cases and received I line of antiTB drugs in comparison patients received I—II line of antiTB drugs ($p < 0.05$). Established trend among patients with XDR TB that efficacy of treatment is higher in patient with new cases of tuberculosis and who was treated only I line of antiTB drugs in comparison who was treated with II line of antiTB drugs: «successful treatment» were in 53.3, 38.7 % in comparison 28.5 % ($p > 0.05$); at the end of IP culture conversion were at 66.7, 64.5 % in comparison 50.9 % of patients, respectively ($p > 0.5$). Term of culture conversion in patients with XDRTB exceeded an average of 3.5 months and don't depend of previous treatment.

Conclusions. Evaluation of the treatment outcome should be done separately in patients with MDR and XDR, and separately in patients who treated or not in the past II line of antiTB drugs. Due to lowest treatment efficacy among patients with MDR TB to XDR TB especially among patients treated in previous II line of antiTB drugs, for them as appropriate: include at the regimen of chemotherapy drugs 5th group or new antiTB drugs (bedakvilin, delamanid). Considering the high level of LTFU in those patients, we recommended to provide full social support for them. Given that the loss of efficacy of treatment occurs at the continuational phase of treatment, the main efforts should be directed at improving the quality of care for ambulatory phase of treatment, and the development and implementation of new shorter chemotherapy regimens.

Key words: multidrugresistens tuberculosis, extensively drugresistens tuberculosis, sputum conversion, effective treatment.

Контактна інформація:

Литвиненко Наталія Анатоліївна, ст. наук. співр. відділу хіміорезистентного туберкульозу
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
E-mail: dr.n.lytvynenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 20 квітня 2016 р.