

УДК 616.24-002.5-036.8

*Р.М. Ясінський, Д.О. Васильков, А.В. Поволоцька***ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ НЕВДАЧІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

Запорізький державний медичний університет

Резюме. Метою дослідження стало визначення факторів ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та встановлення ступеня ризику. Для досягнення мети проаналізовано 99 історій хвороб пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом. Основну групу склали 60 хворих на неефективно лікований туберкульоз, контрольну – 39 осіб із вперше діагностованим туберкульозом. Визначали статистичну значимість відмінностей між групами за допомогою критерію χ^2 квадратів, при кількості випадків менше 20 додатково користувалися правкою Сьєса. Також обчислювали відношення шансів і довірчий інтервал факторів ризику.

Результати та їх обговорення. Факторами ризику невдачі лікування хворих стали: вік старше 35 років, терміни проведення попереднього флюорографічного обстеження, що перевищували два роки, втрата маси тіла, задишка, наявність синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), поширений легеневиий туберкульоз,

наявність деструкцій у легенях, туберкульоз гортані, трахеї, головних бронхів, або ураження часткових бронхів зі стенозом, наявність бактеріовиділення, вентиляційна недостатність 2 і 3-го ступенів. За фактори ризику виставлялися бали, вони додавалися, у сумі можна було отримати від “0” до “23” балів. Якщо у хворого на початку лікування сума балів становила від “0” до “8”, то ризик невдачі лікування був мінімальний, при сумі балів від “14” до “23” балів – ризик високий, якщо сума балів становила від “9” до “13” – ризик середній (за певних умов можлива невдача лікування).

Висновок. При середньому і високому ризику невдачі лікування окрім протитуберкульозних препаратів необхідним є призначення комплексної патогенетичної терапії, при мінімальному ризику достатньо стандартної протитуберкульозної терапії.

Ключові слова: фактори ризику, невдача лікування, туберкульоз.

Вступ. Частка хворих на невдачу лікування серед пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (НЛТБ) сягає 22,6 %, і тільки 48 % із них успішно завершують курс лікування [7, 10]. Вітчизняними науковцями встановлено, що на зниження ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) впливають стійкість мікобактерій туберкульозу, недоліки організації лікування, пізні виявлення туберкульозу, безробіття, погані матеріально-побутові умови проживання, алкоголізм, безпритульність, перебування хворих у місцях позбавлення волі в анамнезі, наявність тяжкої супутньої патології, погана переносимість протитуберкульозних засобів, медикаментозна алергія [1, 2]. Припускається, що при гарному комплаєнсі, збереженні чутливості мікобактерій до лікарських засобів, відсутності супутніх захворювань і нормальній переносимості препаратів невдача лікування може бути пов'язана із розвитком вторинного імунodefіциту, наявності функціональних порушень органів і систем, що погіршує переносимість хіміотерапії та гальмує процеси репарації у легенях [2].

При аналізі вітчизняних і зарубіжних досліджень щодо факторів ризику невдачі лікування хворих на ВДТБ встановлено, що ефективність лікування ВДТБ залежить від поширеності туберкульозу, кількості та розмірів деструкцій у легенях (множинні деструкції та деструкції із розмірами 4 см і більше), резистентності до протитуберкульозних засобів і інтенсивності протитуберкульозної терапії [3]. Предикторами невдачі лікування ВДТБ виступають також вік старше 40 років [8], чоловіча стать [8, 9, 10], прийом протиту-

беркульозних засобів у минулому [8, 9], госпіталізація в стаціонар [10], збереження бактеріовиділення через два місяці від початку терапії [6, 8, 9, 10], пропуски прийому протитуберкульозних засобів та погана їх переносимість [4, 6, 9]. За одними даними [4, 6], супутні захворювання не мають впливу на ефективність лікування, за іншими [9] – захворювання печінки, нирок, бронхіальна астма, артеріальна гіпертензія виступають у ролі предикторів невдачі лікування. Також на ефективність лікування ВДТБ впливає стан генів детоксикації ксенобіотиків хворого [5].

Таким чином, спектр факторів, які впливають на ефективність лікування хворих на ВДТБ різноманітний, а в деяких роботах трапляються суперечливі дані, відсутні дані щодо ступеня ризику невдачі лікування, що зумовило проведення власного дослідження.

Мета дослідження. Визначити фактори ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та встановити ступінь ризику.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз 99 історій хвороб пацієнтів, які лікувалися у КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради у період з 01.01.2013 року (за датою початку лікування) до 01.03.2015 року (за датою виписки зі стаціонару). Основну групу склали 60 пацієнтів із невдачею лікування вперше діагностованого туберкульозу легень. Критерії включення в групу: наявність позитивних мазка мокротиння через три місяці чи до завершення основного курсу лікування у хворих, які лікувалися за I категорією. Критерії виключення: ВІЛ-інфекція,

онкологічне захворювання, наявність мультирезистентного туберкульозу. У групі було 46 (76,7 %) чоловіків, 14 жінок (23,3 %). Контрольну групу склали 39 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які лікувалися протягом визначеного терміну, завершили в подальшому основний курс лікування і були переведені до категорії 5.1. Відбір у контрольну групу здійснювався випадково з-поміж випадків вперше діагностованого туберкульозу (кожен 5-й), у подальшому виключалися хворі, у яких є ВІЛ-інфекція, онкологічне захворювання, невідомий результат лікування, смерть, рецидив туберкульозу, невдача лікування, мультирезистентний туберкульоз. Чоловіків серед них було 30 (76,9 %), жінок – 9 (23,1 %). Групи були репрезентативними за статтю.

Як можливі фактори ризику оцінювалися дані анамнезу (вік, давність профілактичного флюорографічного обстеження, шкідливі звички, тривалість скарг), клінічного обстеження (скарги, дані об'єктивного обстеження, наявність синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ)), рентгенологічного (клінічна форма туберкульозу легень, кількість і розміри деструкцій у легенях), бактеріологічного (наявність бактеріовиділення і його масивність) та інструментального (дані бронхологічного обстеження, ультразвукової діагностики, показники функції зовнішнього дихання) обстеження. Усі зазначені обстеження виконували за загальноприйнятими у фтизіатрії методиками. ССЗВ визначався за R. Bone et al., 1992.

Статистичну обробку інформації проводили з використанням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № АХХR712 D833214FAN5). Визначали статистичну значимість відмінностей між групами за допомогою критерію χ^2 квадрата, при кількості випадків менше 20 додатково користувалися правкою Єтса. Також обчислюва-

ли відношення шансів (ВШ) і довірчий інтервал (ДІ) факторів ризику. Якщо ДІ був більшим одиниці, то вважали, що фактор ризику мав вплив на невдачу лікування, якщо ДІ був меншим одиниці або містив одиницю, то вважали, що фактор ризику не мав впливу на невдачу лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Проаналізовані дані анамнезу та клінічні симптоми пацієнтів обох груп і обрано ряд показників для подальшого статистичного аналізу (табл. 1).

Факторами ризику невдачі лікування хворих на ВДТБ стали: вік старше 35 років, терміни проведення флюорографічного обстеження, що перевищували два роки, втрата маси тіла, задишка, наявність ССЗВ. За кожен із факторів ставили один бал. Додатковими факторами стали: терміни проведення флюорографічного обстеження, що перевищували п'ять років, втрата маси тіла понад 5 і 10 кг. За наявності даних показників додатково виставляли по одному балу за кожен.

Проаналізовані дані рентгенологічного, бронхологічного та функціонального обстеження і обрано наступні показники (табл. 2).

Факторами ризику стали: поширений легеневий туберкульоз (інфільтрація частки із засівом, або інфільтрація легені, поширена дисемінація обох легень), наявність деструкцій у легенях, туберкульоз гортані, трахеї, головних бронхів, або ураження часткових бронхів зі стенозом, наявність бактеріовиділення, визначеного одним із методів, вентиляційна недостатність 2 і 3-го ступенів. За кожен із цих факторів виставляли по одному балу.

Додатковими факторами ризику невдачі лікування хворих на ВДТБ стали: позитивний мазок мокротиння, ріст мікобактерій на поживних середовищах, наявність масивного бактеріовиділення. За кожен із показників додатково ставили по одному балу.

Таблиця 1

Фактори ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень серед анамнестичних і клінічних показників

Фактори ризику	У хворих на НЛТБ із ВДТБ		У хворих на ВДТБ		Відношення шансів	Довірчий інтервал	p
	Абс.	%	Абс.	%			
Всього	60	100	39	100			
Вік старше 35 років	49	81,7	20	51,3	4,23	1,7-10,5	0,0014
Попередня флюорографія > 2 роки тому	39	65	11	28,2	4,73	2,0-11,4	0,0004
Попередня флюорографія > 5 років тому	15	25	2	5,1	6,17	1,3-28,7	0,022
Втрата маси тіла взагалі	36	60	7	17,9	6,86	2,6-18,0	0,0001
Втрата маси тіла > 5 кг	19	31,7	1	2,6	17,61	2,2-138,0	0,0011
Втрата маси тіла > 10 кг	9	15	0	0	-	-	0,029
Задишка	44	73,3	8	20,5	10,66	4,1-28,0	<0,001
ССЗВ	23	38,3	5	12,8	4,23	1,4-12,4	0,012

Таблиця 2

Фактори ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень серед рентгенологічних, бронхологічних і функціональних показників

Фактори ризику	У хворих на НЛТБ		У хворих на ВДТБ		Відношення шансів	Довірчий інтервал	p
	Абс.	%	Абс.	%			
Всього	60	100	39	100			
Інфільтрація частки із засівом, або легені	29	48,3	7	17,9	4,28	1,6-11,2	0,0043
Дисемінація поширена	21	35	4	10,3	4,71	1,5-15,1	0,011
Наявність деструкції	58	96,7	28	71,8	11,39	2,4-54,9	0,0011
Кілька деструкцій > 2 см	32	55,2	7	25	3,69	1,4-10,0	0,016
Множинні деструкції	11	19	0	0	-	-	0,034
Максимальний розмір деструкції > 2 см	52	89,7	11	39,3	13,39	4,3-41,7	<0,001
Максимальний розмір деструкції > 3 см	32	55,2	4	14,3	7,39	2,3-24,0	0,0008
Максимальний розмір деструкції > 4 см	21	36,2	2	7,1	7,38	1,6-34,2	0,0095
Туберкульоз гортані, трахеї, головних бронхів, або часткових бронхів зі стенозом	9	27,3	1	3,4	10,5	1,2-89,0	0,028
Наявність бактеріовиділення	59	98,3	31	79,5	15,23	1,8-127,3	0,0047
Позитивний мазок мокротиння	56	94,9	25	80,6	4,48	1,0-19,4	0,026
Позитивна культура	58	98,3	27	87,1	8,59	1,0-80,6	0,027
Масивне бактеріовиділення	45	76,3	13	41,9	4,45	1,8-11,3	0,0027
Вентиляційна недостатність 2 і 3-го ступенів	29	48,3	7	17,9	4,28	1,6-11,2	0,0043

Таблиця 3

Число балів, залежно від кількості і розмірів деструкцій у легенях

Розміри деструкцій	Кількість деструкцій		
	одна	кілька	множинні
До 2 см	1	1	2
2-3 см	2	3	4
3-4 см	3	5	6
> 4 см	4	7	8

Залежно від кількості і розмірів деструкцій у легенях виставляли від одного до восьми балів (таблиця 3).

Таким чином, при додаванні балів за кожен із факторів можна отримати в сумі від 0 до 23 балів. Кількість балів у групах хворих та їх статистична значимість представлені у таблиці 4.

Більшість хворих (32 особи) на ВДТБ мали від 0 до 8 балів ($p < 0,05$), більшість пацієнтів (37) із НЛТБ мали від 14 до 23 балів ($p < 0,05$), тому для подальшого аналізу всіх хворих розподілили на три групи: пацієнти, які мали від 14 до 23 ба-

лів, пацієнти, що мали у сумі від 9 до 13 балів і хворі, що мали від 0 до 8 балів (табл. 5).

Якщо у хворого на ВДТБ на початку лікування сума балів становить від 0 до 8, то ризик невдачі лікування мінімальний, при сумі балів від 14 до 23 балів – ризик високий, якщо сума балів становить від 9 до 13 – ризик середній (за певних умов можлива невдача лікування). При середньому ризику невдачі лікування, окрім протитуберкульозних засобів, важливо застосовувати комплексну патогенетичну терапію з метою підвищення ефективності лікування.

Таблиця 4

Кількість балів у групах хворих та їх статистична значимість

Кількість балів	Кількість хворих на НЛТБ	Кількість хворих на ВДТБ	Відношення шансів	Довірчий інтервал	p
0	0	1	-	-	0,83
1	1	2	0,31	0,03-3,58	0,7
2	0	2	-	-	0,3
3	0	7	-	-	0,0027
4	0	1	-	-	0,83
5	0	3	-	-	0,11
6	1	6	0,09	0,01-0,81	0,028
7	1	1	0,64	0,04-10,61	0,67
8	1	9	0,06	0,01-0,47	0,0019
9	5	3	1,09	0,25-4,85	0,79
10	5	1	3,46	0,39-30,76	0,46
11	2	0	-	-	0,67
12	5	1	3,46	0,39-30,76	0,46
13	2	1	1,31	0,12-14,96	0,7
14	7	0	-	-	0,027
15	6	0	-	-	0,042
16	9	1	6,71	0,81-55,22	0,045
17	7	0	-	-	0,027
18	6	0	-	-	0,042
19	2	0	-	-	0,67
20	0	0	-	-	>0,05
21	0	0	-	-	>0,05
22	0	0	-	-	>0,05
23	0	0	-	-	>0,05

Таблиця 5

Кількість хворих у групах залежно від суми балів

Кількість балів	Кількість хворих на НЛТБ	Кількість хворих на ВДТБ	Відношення шансів	Довірчий інтервал	p
14-23	37	1	61,13	7,8-476,1	<0,001
9-13	19	6	2,55	0,9-7,1	= 0,11
0-8	4	32	0,02	0,004-0,058	<0,001

Висновок

На основі оцінки анамnestичних, клінічних, рентгенологічних, бактеріологічних, бронхологічних і функціональних показників визначається ризик невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз. Ризик оцінюється у балах. Якщо сума балів за фактори ризику не перевищує 8, то ризик невдачі лікування мінімальний, якщо сума балів становить 9-13, то ризик невдачі лікування середній, при сумі балів 14-23 ризик високий. При середньому і високому ризику невдачі лікування окрім протитуберкульозних засобів необхідне призначення комплексної патогенетичної терапії, при мінімальному ризику достатньо протитуберкульозної терапії.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому необхідно вивчати патогенетичні механізми, які впливають на перебіг захворюван-

ня у пацієнтів із високим і середнім ризиком невдачі лікування та визначити шляхи підвищення ефективності лікування.

Література

1. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз та чинники, які погіршують її в сучасних умовах / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич [та ін.] // Укр. пульмонол. ж. – 2008. – № 2. – С. 55-59.
2. Кузьмін М.М. Лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, ускладнений ренальною дисфункцією: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. н.: спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / М.М. Кузьмін. – К., 2006. – 23 с.
3. Литвиненко Н.А. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовидленням залежно від кількості та розмірів деструкцій : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / Н.А. Литвиненко. – К., 2006. – 17 с.

4. Behera D. Profile of treatment failure in tuberculosis – experience from as tertiary care hospital / D. Behera, T. Balamugesh // Lung India. – 2006. – № 23. – P. 103-105.
5. Geetha R. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review / R. Geetha, S. Soumya // Pharmacogenomics and personalized medicine. – 2012. – № 5. – P. 89-98.
6. Predictors of treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in Mulago hospital, Uganda / E. Namukwaya, F.N. Nakwagala, F. Mulekya [et al.] // African Health Sciences. – 2011. – № 11. – P. 105-111.
7. Prevalence of treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in Federal Medical Centre, Gombe, North-eastern Nigeria [Electronic resource] / Y.B. Jibrin, A.B. Ali, S.T. Saad [et al.] // International scholarly research notices. Infectious disease. – 2013. – Vol. 2013. Mode of access: <http://dx.doi.org/10.5402/2013/461704>.
8. Profile and determinants of treatment failure among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Ebonyi, Southeastern Nigeria / I. Alobu, D.C. Oshi, S.N. Oshi [et al.] // International J. of mycobacteriology. – 2014. – № 3. – P. 127-131.
9. Risk factors for tuberculosis treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in four health regions of Burkina Faso, 2009: case control study [Electronic resource] / B. Sawadogo, K.S. Tint, M. Tshimanga [et al.] // Pan African medical journal. – 2015. – Vol. 21. Mode of access: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/21/152/full/#.Vvh3eEO69qk>.
10. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco / K.E. Dooley, O. Lahlou, I. Ghali [et al.] // BMC public health. – 2011. – Vol. 11. – P. 140.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА НЕУДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Р.Н. Ясинский, Д.О. Васильков, А.В. Поволоцкая

Резюме. Целью исследования стало определение факторов риска неудачи лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и установления степени риска. Для достижения цели проанализировано 99 историй болезней пациентов с впервые диагностированным туберкулезом. В основную группу вошли 60 больных с неэффективно леченным туберкулезом, в контрольную – 39 человек с впервые диагностированным туберкулезом. Определяли статистическую значимость отличий между группами с помощью метода кси квадратов, при количестве случаев менее 20 дополнительно использовали правку Йетса. Также вычисляли отношение шансов и доверительный интервал факторов риска.

Результаты и их обсуждение. Факторами риска неудачи лечения стали: возраст старше 35 лет, сроки проведения предыдущего флюорографического исследования, которые превышали 2 года, потеря веса, одышка, наличие синдрома системного воспалительного ответа, распространенный легочной туберкулез, наличие деструкций в легких, туберкулез гортани, трахеи, главных бронхов или поражение долевых бронхов со стенозом, наличие бактериовыделения, вентиляционная недостаточность 2 и 3-ей степеней. За факторы риска выставляли баллы, они суммировались, в итоге можно было получить от “0” до “23” баллов. Если у больного в начале лечения сумма баллов составляла от “0” до “8”, то риск неудачи лечения минимальный, при сумме баллов от “14” до “23” баллов – риск высокий, если сумма баллов составляла от “9” до “13” – риск средний (при определенных условиях возможна неудача лечения).

Вывод. При среднем и высоком риске неудачи лечения кроме противотуберкулезных средств необходимо назначение комплексной патогенетической терапии, при минимальном риске достаточно назначение противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: факторы риска, неудача лечения, туберкулез.

DETERMINATION OF FAILURE RISK IN TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS PATIENTS

R.M. Yasinskiy, D.O. Vasylykov, A.V. Povolotska

Abstract. We aimed to determine risk factors for newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients' treatment failure and determine the degree of risk. 99 case histories of patients with newly diagnosed tuberculosis were analyzed. The main group included 60 patients with treatment failure, control - 39 people with newly diagnosed tuberculosis. We determined the statistical significance of differences between groups using χ^2 -method with Yeats correction when the number of cases was less than 20. The odds ratio and confidence interval of risk factors were also calculated.

Results and discussion. Treatment failure risk factors were: age over 35 years, the timing of previously fluorography examination that exceeds 2 years, weight loss, shortness of breath, the presence of systemic inflammatory response syndrome, multiple pulmonary tuberculosis, the presence of destruction in the lungs, tuberculosis of larynx, trachea, main bronchus, or partial bronchi with bronchial stenosis, bacterial excretion, ventilation failure of 2 and 3 degrees. We put scores for risk factors, they added, the amount you can get from “0” up to “23” score. If the total score was from “0” to “8” at the treatment beginning, the risk of treatment failure was minimal, if the total score from “14” to “23” - high risk, if the total score was from “9” to “13” - middle risk (in certain conditions treatment failure possible).

Conclusion. There is necessity of complex pathogenetic therapy appointment except for anti-tuberculosis drugs at the middle and high risk of treatment failure, in patients with minimal risk only anti-tuberculosis drugs treatment enough.

Key words: risk factors, treatment failure, tuberculosis.

State Medical University (Zaporizhzhia)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 178-182

Надійшла до редакції 04.04.2016 року