

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

С.Н. Кондаков, М.К. Винокурова

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

УДК 616-058.001.3:616-002.5.52

У больных с впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) изучение медико-социальной характеристики выявило высокую частоту факторов, осложняющих социальный портрет пациентов и течение туберкулезного процесса, которые создают определенные трудности в организации лечения, диспансерного наблюдения и реабилитации. Составлен портрет впервые выявленного больного с МЛУ МБТ. Разработанный алгоритм ведения впервые выявленных больных с МЛУ МБТ с централизованным комиссионным контролем для повышения эффективности лечения позволяет систематизировать регистрацию этих больных для своевременного назначения адекватной химиотерапии в профильных стационарных отделениях. При этом сокращаются сроки диагностики и регистрации данной категории пациентов, повышается частота эффективных исходов химиотерапии, уменьшается частота хронизации специфического процесса.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, заболеваемость, множественная лекарственная устойчивость, режимы химиотерапии, исходы лечения, химиотерапия.

In patients having newly identified pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant *M.tuberculosis* (MDR MTB), the study of sociomedical data showed high incidence of factors aggravating the patients' social profile and the course of tuberculosis infection. These factors created obstacles in the organization of treatment, regular medical checkup, and rehabilitation. A social profile of a newly identified patient with MDR MTB has been compiled. We have developed case management algorithm for patients with MDR MTB, which involves a centralized commission control to improve treatment effectiveness, and allows timely prescription of adequate chemotherapy in the settings of a specialized in-patient hospital. As a result, time to diagnosis and time to notification of this patient group have been reduced, the percent of cured outcomes after chemotherapy has increased, less cases have progressed into chronic disease form.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis, incidence, multidrug resistance, chemotherapy regimen, treatment outcomes, chemotherapy.

В настоящее время лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) по своей актуальности является одной из основных проблем фтизиатрии. Для правильной организации борьбы с туберкулезом, планирования и проведения мероприятий по сокращению резервуара туберкулезной инфекции необходимо иметь четкое представление о распространенности ЛУ штаммов возбудителя среди бактериовыделителей, состоящих на диспансерном учете [1-4, 6].

Экономические и эпидемические условия предопределили модернизацию организации противотуберкулезной помощи населению России, которая коснулась дифференцирования статистических показателей при туберкулезе, внедрения новых подходов к регистрации больных для лечения, изменения групп диспансерного наблюдения, стандартизации режимов этиотропной химиотерапии и других аспектов [1, 5]. В этот же период ве-

дущие фтизиатры России отмечают снижение эффективности лечения больных туберкулезом, основной причиной которой называют ухудшение организации лечения [1, 4, 5].

Наиболее важными проблемами организации лечения больных туберкулезом являются получение достоверных сведений о характере процесса и адекватная оценка результатов самого лечения. До 2004 г. результат лечения анализировали по интегральному показателю клинического излечения, основанному на «движении» контингентов противотуберкулезных диспансеров из группы в группу, и отражающему итог многолетнего наблюдения за ними. Приказом Минздрава России от 13 февраля 2004 г. № 50 «О введении в действие учетно-отчетной документации мониторинга туберкулеза» регламентирован когортный метод регистрации больных с квартальной и годовой отчетностью по итогам основного курса противотуберкулезной химиотерапии. Такой подход позволяет оценивать результаты стандартных режимов химиотерапии как для контроля регулярности приёма ПТП, так и для определения пациентов, которым требуется индивидуальная коррекция лечебной тактики, особенно при выявлении у них множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ,

т.е. одновременной устойчивости к основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину [1,6].

В большинстве случаев бактериовыделители с хроническим течением туберкулезного процесса формируются за счет больных, имеющих исходную первичную МЛУ, накопление неэффективно пролеченных больных способствует дальнейшему распространению штаммов с лекарственной устойчивостью среди населения и крайнему осложнению эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения и диспансерного наблюдения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью на основе разработки централизованного алгоритма ведения данной категории больных.

**Материал и методы исследования.** В разработку взяты 147 взрослых больных туберкулезом легких, впервые выявленных в г. Якутске, у которых в период 2006-2010 гг. установлена первичная МЛУ МБТ. Все больные ВИЧ-отрицательные. Все новые случаи разделены на две группы по времени постановки на учет: 1-я группа состоит из 79 чел., взятых на учет в 2006-08 гг. (контрольная группа), 2-я – 68 чел., за-

**КОНДАКОВ Семен Николаевич** – участковый фтизиатр диспансерного отделения ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», ksn\_76@mail.ru; **ВИНОКУРОВА Мария Константиновна** – д.м.н., зам. директора по науке ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия», mkvin61@mail.ru.

болевших в 2009-10 гг. (основная группа). Разделение по группам проведено с учетом этапов реализации новых требований мониторинга туберкулеза в связи с изменениями в учетно-отчетной документации. Использованы выписки из историй болезни, амбулаторных карт по ф-025/у, ф-30-4/у, данные персонифицированной базы контингентов больных диспансерного учета. Проведен углубленный анализ медико-социальной характеристики больных: возрастно-половой, этнический и социальный состав, данные рентгено-томографического исследования в динамике, количественные и качественные показатели бактериологических исследований мокроты на МБТ с проведением тестов на лекарственную чувствительность по традиционным культуральным исследованиям на твердых средах Левенштейна-Йенсена, на жидких средах автоматизированной системы BACTEC MGIT -960 и молекулярно-генетическими методами по GХpert и ПЦР в реальном времени.

**Результаты и обсуждение.** Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких частота первичной МЛУ МБТ за исследуемый период возросла в 2,4 раза: в 2006 г. – 10%, в 2010 г. – 24,0% (рис. 1), и в последующие годы не имеет тенденции к снижению.

В группах наблюдения по половому составу значительно преобладают мужчины – 68,7% (101 чел). При распределении больных по возрасту как среди женщин, так и у мужчин установлено превалирование лиц наиболее трудоспособного возраста – от 20 до 39 лет – 53,7% (79 чел.).

По семейному положению также не отмечено существенных различий, в обеих группах преобладают лица, не имеющие постоянной семьи: холостые и незамужние, также разведенные – 71,4% (105 чел.).

По этнической характеристике среди групп больных существенной разницы не наблюдается: коренные жители составляют 45,5% (67 чел.), приезжие – 54,5% (80 чел.).

При оценке социальных особенностей больных с МЛУ МБТ обращает на себя внимание то, что большая часть лиц трудоспособного возраста не имела постоянного места работы – 50,3%, рабочие составили 12,3%, доля служащих – 18,3, студенты – 9,5, пенсионеры – 2,1 и инвалиды по соматическим заболеваниям составили 7,5%. Также отмечены факторы, осложняющие особенности социального портрета больных туберкулезом: в половине

случаев встречается злоупотребление алкоголем, у 1/4 пациентов в анамнезе пребывание ранее в пенитенциарных учреждениях.

В клинической структуре у больных с первичной МЛУ МБТ преобладают распространенные деструктивные формы: инфильтративный туберкулез – до 60%, диссеминированный – 20%, имеются случаи казеозной пневмонии и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

При проведении углубленного анализа спектра лекарственной резистентности к отдельным препаратам основного и резервного ряда установлено, что наибольшая частота сочетания устойчивости к изониазиду и рифампицину отмечается со стрептомицином (95,9%), канамицином (44,9), этамбутолом (34,7) и капреомицином (10,2%) (табл. 1).

Таким образом, медико-социальная характеристика впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью свидетельствует о высокой частоте факторов, осложняющих социальный портрет пациентов и течение туберкулезного процесса, которые создают определенные трудности в организации лечения, диспансерного наблюдения и реабилитации. Портрет впервые выявленного в г. Якутске больного с МЛУ-ТБ: одинокий, склонный к злоупотреблению алкоголем, неработающий мужчина средних лет, страдающий распространенным деструктивным туберкулезом легких, выделяющий микобактерии туберкулеза с лекарственной устойчивостью к сочетанию основных и резервных противотуберкулезных препаратов.

Нами разработан алгоритм централизованного ведения впервые выявленного больного туберкулезом легких с МЛУ МБТ (рис. 2).

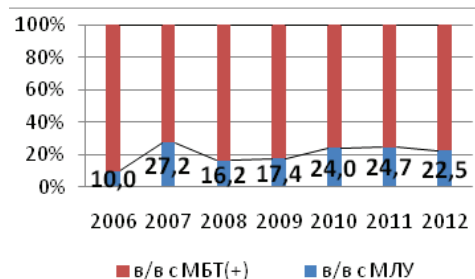


Рис. 1. Распространенность МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных ТОД г. Якутска за 2006-2012 гг.

При выявлении больного после полного клинического, лабораторного и рентгенологического исследований решением Центральной врачебно-контрольной комиссии (ЦВКК) проводится постановка больного на диспансерный учет. На комиссии на основании анамнеза и клинико-лабораторных, бактериологических методов исследования устанавливается категория больного, режим химиотерапии и место лечения.

При получении результатов культуральных исследований мокроты об определении резистентности возбудителя туберкулеза больной представляется на специализированную ЦВКК по МЛУ МБТ, регистрируется в отдельном персонифицированном журнале и ему назначается IV режим химиотерапии (РХТ) с рекомендуемым переводом в профильное отделение для лечения больных соответствующей категории. На данном этапе с больным проводится беседа и ему предоставляется для ознакомления и подписи информированное согласие о постановке на диспансерный учет по МЛУ МБТ и согласие на лечение в профильном отделении.

На этапе стационарного лечения на 3-м и 6-м мес. интенсивной фазы (ИФ) проводится консультация врачом-фтизиохирургом для определения возможностей хирургического вмешательства.

Таблица 1

Лекарственная устойчивость к отдельным ПТП у больных с МЛУ МБТ

| ПТП, к которым имела<br>устойчивость | 1-я группа |      | 2-я группа |      | Всего |      |
|--------------------------------------|------------|------|------------|------|-------|------|
|                                      | абс.       | %    | абс.       | %    | абс.  | %    |
| Всего МЛУ: Н+R                       | 79         | 100  | 68         | 100  | 147   | 100  |
| +S                                   | 73         | 92,4 | 68         | 100  | 141   | 95,9 |
| +K                                   | 47         | 59,4 | 19         | 28,0 | 66    | 44,9 |
| +E                                   | 29         | 36,7 | 22         | 32,3 | 51    | 34,7 |
| +Cap                                 | 8          | 10,1 | 7          | 10,3 | 15    | 10,2 |
| +Et                                  | 3          | 3,8  | 3          | 4,4  | 6     | 4,1  |
| +PAS                                 | 3          | 3,8  | 1          | 1,5  | 4     | 2,7  |
| +Fq                                  | 6          | 7,6  | 7          | 10,3 | 13    | 8,8  |

\*Н – изониазид; R – рифампицин; S – стрептомицин; K – канамицин; E – этамбутол; Cap – капреомицин; Et – этионамид; PAS – ПАСК; Fq – фторхинолоны.

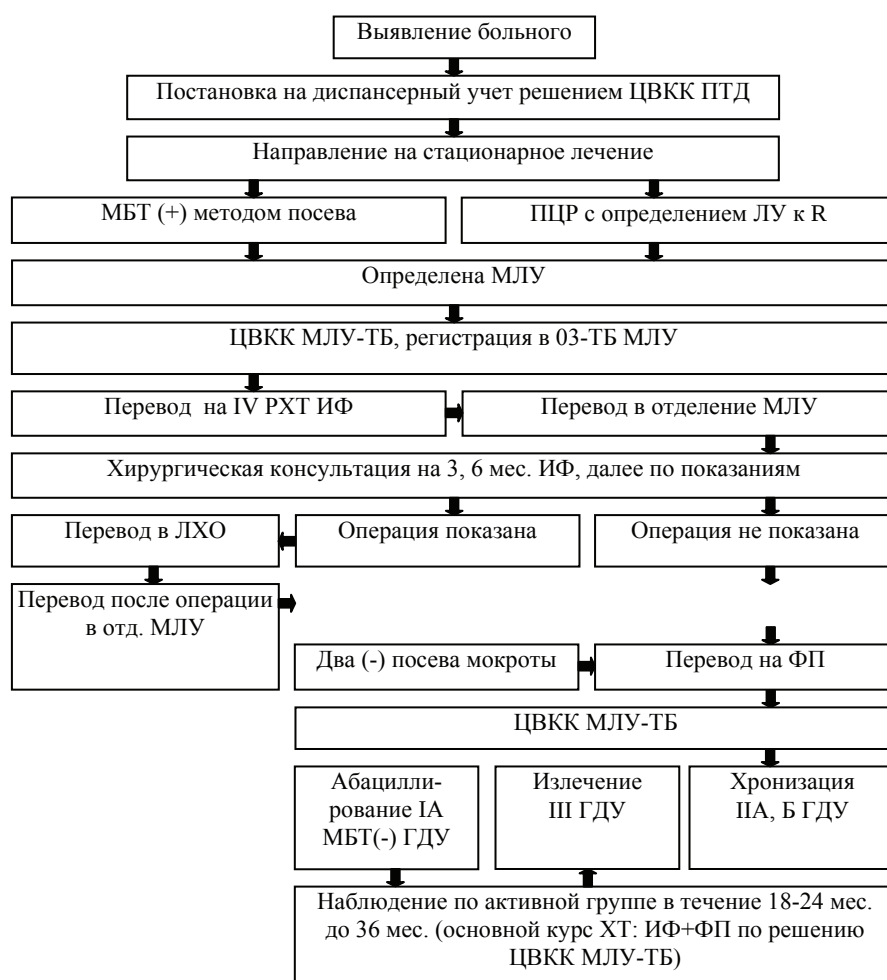


Рис. 2. Алгоритм ведения впервые выявленного больного с МЛУ МБТ

ства. При отборе на хирургическое лечение больной переводится в легочно-хирургическое отделение. После оперативного вмешательства пациент переводится обратно в отделение для продолжения ИФ-терапии: не менее 90 суточных доз при радикальной и 180 доз при паллиативной операции.

Перевод на фазу продолжения (ФП) делается на заседании ЦВКК по МЛУ МБТ при наличии двух последовательных отрицательных посевов мокроты с учетом продолжительности интенсивной фазы, переносимости ПТП и приверженности больного к лечению для определения контроля приема препаратов (в условиях дневного стационара, амбулаторно в процедурном кабинете или в пункте наблюдаемого лечения).

На пересмотр группы диспансерного учета, снятие с учета бациллярности больной представляется участковым фтизиатром также централизованно в сроки не ранее 18 мес. от начала регистрации.

Определение исхода химиотера-

пии проводится через 24 мес. от начала регистрации, к данному времени больной должен завершить основной курс лечения, в журнале должны быть заполнены в соответствующие сроки результаты бактериологических и лучевых исследований.

Эффективность использования метода изучена у 68 впервые выявленных взрослых больных, зарегистрированных по когортному методу учета в 2009-10 гг. – основная (2-я) группа наблюдения.

В контрольной (1-й) группе при постановке больного на учет назначался преимущественно I стандартный режим химиотерапии, часть больных (36,4%) в стационаре по результатам полного обследования и показаниям переводились на IIБ режим, в среднем больные переведены на IV РХТ после приема  $117,1 \pm 34,8$  доз по другим режимам. В основной (2-й) группе при постановке больного на учет назначался преимущественно IIБ режим, срок до назначения IV РХТ составил в среднем  $71,4 \pm 21,2$  дозы. Таким образом, в

среднем сроки перерегистрации больных с МЛУ МБТ с коррекцией химиотерапии по результатам культурального исследования мокроты сократились в 1,6 раза.

Анализ охвата исследованных больных хирургической консультацией и оперативным лечением показал следующее: в 1-й группе из 79 больных хирургическая консультация проведена у 69 (87,3%), операция показана 34 (43,0), оперировано 26 (32,9), что составляет 76,5% из числа показанных к операции. Во 2-й группе из 68 больных хирургическая консультация проведена у 59 (86,7%), показана операция 36 (61), оперировано 33 (48,5) пациента, что составляет 91,6% из числа показанных к операции.

В целом прекращение бактериовыделения методом посева среди впервые выявленных больных с МЛУ МБТ через 3 мес. достигнуто у 65 (44,2%), через 5 – у 114 (77,5), через 12 мес. – у 117 (79,6%). В течение года умерли 12 (8,2%) чел., бактериовыделение сохраняется у 18 (12,2%) пациентов. Между группами наблюдения статистически достоверных различий не выявлено, но установлено, что частота прекращения бактериовыделения выше в основной группе – 83,8% против 75,8 в контрольной.

Полости распада на момент регистрации выявлены всего у 70,7% больных, в 1-й группе – у 63,3, во 2-й – у 79,4%. Закрытие полости распада на 3 мес. наблюдалось у 33 (31,7%) впервые выявленных больных, из них у 2/3 с хирургическим лечением, на 5 мес. в динамике – у 57 (54,8), в т.ч. 3/4 с хирургическим лечением, в целом за 12 мес. достигнуто 73,1% (76 чел.) ликвидации деструктивных изменений в легких, в преобладающем большинстве со своевременным хирургическим лечением в ранние сроки. Установлено, что частота закрытия полостей распада выше в основной группе – 81,6% против 64,0 в контрольной.

В табл.2 приведены полные данные об исходах лечения годовых когорт по наблюдаемым группам за 24 мес. В результате выполнения новых требований по срокам наблюдения по сравнению с когортами 2006-2008 гг. уменьшилась частота переведенных в 3-ю группу учета с клиническим излечением за счет увеличения числа больных, снятых с учета бациллярности. В целом при использовании разработанного алгоритма ведения больных эффективный исход комплексного лечения установлен в основной группе



Таблица 2

Исходы лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ

| Категория групп больных                               | 1-я группа |      | 2-я группа |      | Всего |      |
|-------------------------------------------------------|------------|------|------------|------|-------|------|
|                                                       | абс.       | %    | абс.       | %    | абс.  | %    |
| Всего больных                                         | 79         | 100  | 68         | 100  | 147   | 100  |
| Всего эффективный курс химиотерапии:                  | 53*        | 67,1 | 54*        | 79,4 | 107   | 72,9 |
| Стойко абациллированные                               | 14**       | 26,4 | 34**       | 63,0 | 48    | 44,8 |
| Клинически излеченные – переведенные в 3-ю группу     | 39**       | 73,6 | 20**       | 37,0 | 59    | 55,2 |
| в т.ч. с применением хирургических методов            | 26         | 49,0 | 33         | 61,1 | 59    | 55,2 |
| Неэффективный исход ХТ – перешедшие во 2-ю МБТ(+) ГДУ | 9*         | 11,4 | 5*         | 7,3  | 14    | 9,4  |
| Выбывшие                                              | 5          | 6,3  | 1          | 1,5  | 6     | 4,2  |
| Умершие (от туберкулеза)                              | 5          | 6,3  | 4          | 5,9  | 9     | 6,1  |
| Умершие (от других причин)                            | 2          | 2,6  | 1          | 1,5  | 3     | 2,1  |
| Оторвавшиеся                                          | 5          | 6,3  | 3          | 4,4  | 8     | 5,3  |

\* Хи-квадрат (без поправки Йетса) = 1,078, при  $p > 0,05$  ( $df=1$ ). Статистической значимости различий групп нет.

\*\* Хи-квадрат (без поправки Йетса) = 14,444, при  $p < 0,005$  ( $df=1$ ). Статистическая значимость различий групп выражена значительно.

на 12,3% выше, чем в контрольной, и уменьшена частота перевода больных во 2-ю группу учета с хронизацией туберкулезного процесса.

**Заключение.** При использовании разработанной комплексной методики организации лечения, диспансерного учета и наблюдения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью наблюдается систематизация регистрации и определения результатов химиотерапии в соответствии с новыми требованиями. Разработанный алгоритм ведения впервые выявленных больных с МЛУ МБТ с централизованным комиссионным контролем позволяет поэтапно определять тактику диспансерного учета и наблюдения, организацию лечения в профильных отделениях специализи-

рованного учреждения, оптимизирует сроки диагностики и регистрации данной категории пациентов, повышает частоту эффективных исходов химиотерапии со своевременным этапным консервативно-хирургическим лечением и снижает распространенность эпидемиологически опасного лекарственно-устойчивого туберкулеза.

### Литература

1. Богородская Е.М. Пути совершенствования организации лечения больных туберкулезом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Богородская Е.М. – М., 2009. – 45 с.  
Bogorodskaya E.M. Ways of improving management of tuberculosis cases]. Synopsis of Dr.Med.Sc.(MD) Thesis / E.M. Bogorodskaya. – М., 2009. – 45 p. (Russian).
2. Винокурова М.К. Значение определения региональной устойчивости микобактерий ту-

беркулеза для выбора оптимальных режимов химиотерапии / М.К. Винокурова, Л.П. Яковлева, А.Ф. Кравченко // Бюл. Вост.-Сиб. НЦ Сиб.отд. РАМН. – 2011. – № 2. – С. 19-22.

3. Казенный Б.Я. Клиническое и эпидемиологическое значение первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б.Я. Казенный. – М., 2004. – 28 с.

Kazennyy B.Ya. Clinical and epidemiological consequence of primary drug resistance of M.tuberculosis. Synopsis of Cand.Med.Sc.(PhD) Thesis / B.Ya. Kazennyy. – М., 2004, 28 p. (Russian).

4. Краснов В.А. Проблемы медико-социальной помощи больным туберкулезом на современном этапе / В.А. Краснов, И.В. Калачев, О.В. Ревякина, Д.В. Степанов // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: материалы 1-го Конгр. национальной ассоц. фтизиатров. – С-Пб., 2012. – С. 311-313.

Krasnov V.A. Current problems of social and medical care for tuberculosis patients / V.A. Krasnov, I.V. Kalachev, O.V. Revyakina, D.V. Stepanov // Important problems and prospects for development of tuberculosis control service in the Russian Federation. Proceedings of the 1st congress of the National Association of Phthisiologists. – Saint-Petersburg. – 2012. – P. 311-313. (Russian).

5. Мишин В.Ю. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, И.А. Васильева // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 12. – С. 18-23.

Mishin V.Yu. Treatment effectiveness of pulmonary tuberculosis caused by multidrug resistant mycobacteria / V.Yu. Mishin, V.I. Chukanov, I.A. Vasil'eva // Problemy Tuberkuleza. – 2002. – № 12. – P. 18-23. (Russian).

6. Vinokurova M. Monitoring of diagnostics of tuberculosis in the Republic of Sakha (Yakutia) / M. Vinokurova, A. Burnasheva, S. Kondakov // International Journal of Circumpolar Health. Proceedings of the 15th International Congress on Circumpolar Health (August 5-10, 2012, Fairbanks, Alaska, USA) / Edited by Neil Murphy and Alan Parkinson. – 2013. – Vol. 72, Suppl. 1. – 1032 p. – P. 729-730.

## С.М. Тарабукина, А.М. Соломонова АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ НАМСКОГО РАЙОНА РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 615(571.56 -37)

Проведены исследования факторов риска в лекарственном обеспечении в Намском районе Республики Саха (Якутия). Оценена доступность фармацевтической помощи картографическим методом. Рассчитано оптимальное количество аптечных организаций для повышения доступности лекарственной помощи. Систематизированы факторы риска.

**Ключевые слова:** лекарственные средства и изделия медицинского назначения, лекарственное обеспечение, фармацевтическая помощь, среднелюдское потребление лекарственных средств, факторы риска, внутренняя и внешняя среды системы лекарственного обеспечения.

**ТАРАБУКИНА Сардана Макаровна** – к.фарм.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, первый зам. ген. директора ОАО «Сахафармация», tcmx@mail.ru; **СОЛОМОНОВА Анжелика Михайловна** – студентка 5 курса МИ СВФУ, sakhafarm@mail.ru.

Research on risk factors in drug provision in Namsky district of the republic was held. Availability of pharmaceutical care was evaluated through mapping method. Optimal number of pharmacy organizations aid has been calculated to increase the availability of drug assistance. Risk factors have been systematized.

**Keywords:** drugs and medical products, provision of medicines, pharmaceutical care, consumption of drugs per capita, risk factors, internal and external environment of drug supply.