

БЕЗПОСЕРЕДНІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ, ЯКІ НЕ ЗАВЕРШИЛИ ОСНОВНИЙ КУРС ХІМІОТЕРАПІЇ

В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко, О.Є. Бегоулев, М.В. Погребна

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, Київ

Резюме. Проведено ретроспективний аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування 599 хворих із вперше діагнованим деструктивним туберкульозом легень залежно від тривалості основного курсу хіміотерапії (ОКХТ). Ефективного лікування досягнуто у достовірно більшої кількості хворих за умови завершення ОКХТ. У той же час неефективне лікування та смерть від туберкульозу констатовано у більшій кількості хворих із незавершеним ОКХТ. Основними факторами ризику неефективного лікування хворих із незавершеним ОКХТ є його тривалість менше 3 міс та наявність у легенях множинних великих деструкцій. У разі тривалості ОКХТ не менше 6 міс ефективним лікуванням було у 94,7% хворих за безпосередніми результатами та у 85,9% — за віддаленими, за тривалості ОКХТ менше 3 міс — відповідно у 67,3 та 70,2% хворих.

Ключові слова: туберкульоз, тривалість лікування, результати лікування.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, КОТОРЫЕ НЕ ЗАВЕРШИЛИ ОСНОВНОЙ КУРС ХИМИОТЕРАПИИ

**В.М. Петренко, С.А. Черенько, Н.А. Литвиненко,
О.Е. Бегоулев, М.В. Погребная**

Резюме. Проведен ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 599 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в зависимости от длительности основного курса химиотерапии (ОКХТ). Эффективного лечения достигли у достоверно большего количества больных при условии завершения ОКХТ. Неэффективное лечение и смерть от туберкулеза констатирована в большем числе больных с незавершенным ОКХТ. Основными факторами риска неэффективного лечения больных с незавершенным ОКХТ являются его длительность менее 3 мес и наличие в легких множественных больших деструкций. В случае длительности ОКХТ не менее 6 мес эффективным лечение было у 94,7% больных по непосредственным результатам и у 85,9% — по отдаленным, при длительности ОКХТ меньше 3 мес — у 67,3 и 70,2% больных, соответственно.

Ключевые слова: туберкулез, длительность лечения, результаты лечения.

IMMEDIATE AND FOLLOW-UP RESULTS IN PATIENTS WITH FIRST DIAGNOSED DESTRUCTIVE LUNG TUBERCULOSIS, WITH INCOMPLETION COURSE OF CHEMOTHERAPY

**V.M. Petrenko, S.O. Cherenko, N.A. Litvinenko,
O.E. Begoulev, M.B. Pogrebna**

Summary. In retrospective study of 599 cases of first-diagnosed destructive lung tuberculosis the immediate and follow-up results were analyzed in dependence of duration of main chemotherapy course. Rate of effective treatment results was significantly higher in patients with completed chemotherapy course and accordingly lower in patients with uncompleted course. Poor prognosis was in patients with duration of chemotherapy course less than 3 months and a lot of large cavernae. If duration of chemotherapy course was not less than 6 months, rate of effective treatment results was 94,7% at the end of course of chemotherapy and 85,9% in follow up period. If duration of chemotherapy course was not less 3 months — accordingly — 67,3 and 70,2%.

Key words: tuberculosis, duration of treatment, treatment results.

Адреса для листування:

Черенько Світлана Олександрівна
03680, Київ, вул. М. Амосова, 10,
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

Однією з причин зростання захворюваності та смертності від туберкульозу впродовж останнього десятиріччя є недостатня ефективність лікування

хворих [4, 9, 10]. Значна частина (15–20%) хворих із вперше діагнованим туберкульозом припиняє антибактеріальне лікування до завершення основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) через низь-

кий рівень комплаєнтності [3, 5, 8]. Перерване лікування та неефективність терапії призводять до формування контингенту хворих, у яких, як правило, визначають резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) [8]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ хворому, який перервав лікування на 2 міс та більше, призначають повторний курс хіміотерапії за стандартним режимом. Якщо пацієнт перервав лікування менше ніж на 2 міс, основний курс продовжують на термін перерви лікування для того, щоб пацієнт отримав необхідну кількість доз препаратів згідно зі стандартною схемою лікування [11]. Однак переважна частина хворих, які перервали курс хіміотерапії, належить до контингенту з ризиковою поведінкою (особи, які зловживають алкоголем, наркомани, особи з низьким рівнем ставлення до власного здоров'я) і їх важко залучити до повторного лікування [7]. У хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень, що завершили ОКХТ, за умови інтенсивної поліхіміотерапії від її початку, ефективність лікування як за безпосередніми, так і віддаленими результатами лікування становить близько 100% [1, 2]. У доступній зарубіжній та вітчизняній літературі наявні нечисленні публікації щодо безпосередніх та віддалених результатів лікування осіб, які не завершили ОКХТ, оскільки за критеріями когортного аналізу, їх враховують як осіб, що перервали лікування. Встановлена наявність більшої частоти рецидиву туберкульозу у пацієнтів, які мали перерву в лікуванні [1, 2]. Тому метою дослідження було визначення впливу факторів ризику неефективної терапії на безпосередні та віддалені результати лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень, що не завершили ОКХТ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами проведено ретроспективний аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування, за даними стаціонарних та амбулаторних історій хворих, 599 пацієнтів із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень, яких лікували та спостерігали в клініці Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України та в протитуберкульозному диспансері № 6 м. Києва протягом 1993–2003 рр.

Критеріями включення у дослідження були наявність у хворих із вперше діагностованим туберкульозом деструктивних змін у легенях та виділення МБТ.

У більшості (401 — 66,9%) хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень лікування розпочинали за стандартною схемою для І клінічної категорії. Від початку лікування призначали, як правило, комбінацію ПТП для щоденного прийому: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин або етамбутол. У разі визначення резистентності МБТ до ПТП або за

наявності у хворих непереносимості деяких з них переходили до індивідуалізованого лікування за собою I, II ряду та резервними. Корекцію лікування проводили після отримання нових даних щодо чутливості МБТ, через 2, 4 та 6 міс лікування (у разі визначення МБТ). ОКХТ складався з інтенсивної та підтримувальної фаз. Інтенсивну фазу завершували після припинення бактеріовиділення, але не раніш ніж через 2 міс. Підтримувальну фазу лікування проводили до повного розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, але не менше 4 міс. Основний принцип вибору схеми лікування полягав у тому, що, з урахуванням чутливості МБТ до ПТП, в інтенсивну фазу хіміотерапії (до припинення бактеріовиділення) застосовували не менше 4 препаратів, до яких МБТ чутливі, у підтримувальну — 2–3. ОКХТ вважали завершеним у разі проведення як інтенсивної, так і підтримувальної фази, за умови його загальної тривалості не менше 6 міс, незавершеним — у разі його припинення раніше цього терміну.

Ефективність лікування оцінювали відповідно до рекомендацій Наказу МОЗ України № 499 від 28.10.2003 [6].

Безпосередні результати лікування визначали на момент завершення або припинення ОКХТ за показниками когортного аналізу:

1. Ефективне лікування (виліковування — припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій; припинення бактеріовиділення — за умови збереження деструкцій у легенях).
2. Неефективне лікування (продовжується бактеріовиділення за умови як загоєння деструкцій, так і їх збереження в легенях).
3. Смерть від туберкульозу.

Віддалені результати лікування визначали на підставі спостереження за хворими протягом 2–10 років після завершення або дострокового припинення ними ОКХТ за наступними показниками:

1. Ефективне лікування.
2. Неефективне лікування (рецидив захворювання — «спалах» туберкульозу, як правило, із поновленням бактеріовиділення, після виліковування; загострення туберкульозу — «спалах» туберкульозного процесу, що виник після ефективного лікування в період до завершення основного курсу хіміотерапії; невдача лікування — бактеріовиділення не припиняється впродовж всього періоду спостереження).
3. Смерть від туберкульозу.

Результати дослідження зберігали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Порівняння групових значень та оцінку достовірності відмінностей проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стюдента–Фішера, U-критерію Уїлкоксона–Манна–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із 599 включених у дослідження хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень, ОКХТ завершили 436 (72,8 %) пацієнтів, не завершили — 163 (17,2 %), в основному, недисципліновані пацієнти, що самовільно переривали лікування, як правило, внаслідок зловживання алкоголем або прийому наркотиків.

При визначенні безпосередніх результатів лікування (табл. 1) ефективним лікуванням констатували у 413 (94,7%) хворих із завершеним ОКХТ та у 84 (51,5%) — із незавершеним, в тому числі досягли виліковування — відповідно у 330 (75,7%) та у 55 (33,7%) хворих ($p < 0,05$). Отже, у разі тривалості ОКХТ не менше 6 міс, на момент завершення ОКХТ можливо досягти і навіть перевищити рекомендований ВООЗ показник ефективності лікування — припинення бактеріовиділення у 85% хворих. У той же час, за умови незавершення ОКХТ, кількість хворих із виліковуванням та ефективним лікуванням була значно (на 22 та 23,2%, відповідно) меншою і рівня показника ефективності лікування, рекомендованого ВООЗ, не досягнуто. Крім того, неефективним лікуванням було у 20 (4,6%) та у 77 (47,2%) хворих, відповідно із завершеним та незавершеним ОКХТ ($p < 0,05$). Таким чином, у випадку незавершення ОКХТ лише в половини хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень можливо досягти ефективного лікування.

При аналізі віддалених результатів лікування (табл. 2), визначили таку ж різницю між хворими

із завершеним або незавершеним ОКХТ: ефективним лікуванням було відповідно у 372 (85,9%) та у 98 (60,9%) хворих ($p < 0,05$); неефективним — відповідно у 48 (11,1%) та у (30,4%) хворих ($p < 0,05$). Крім того, між хворими із завершеним або незавершеним ОКХТ була суттєва різниця в кількості померлих від туберкульозу — відповідно 13 (3,0%) та 14 (8,7%) хворих ($p < 0,05$).

Таким чином, за умови завершення ОКХТ, ефективних безпосередніх і віддалених результатів лікування можна досягти в достовірно більшій кількості хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ніж у разі його незавершення.

У хворих, які переривали лікування та не завершили ОКХТ, ми визначили вплив факторів ризику неефективного лікування (резистентність МБТ до ПТП; наявність 1 великої або множинних невеликих деструкцій; наявність множинних великих деструкцій; призначення лише 3 ПТП в інтенсивну фазу лікування, до яких МБТ чутливі; тривалість ОКХТ менше 3 міс) на віддалені результати лікування.

Усіх хворих з незавершеним ОКХТ (161 пацієнт) розподілили на 2 групи — з позитивними віддаленими результатами (ефективне лікування — 98 хворих) та негативними віддаленими результатами (неефективне лікування, смерть від туберкульозу — 63 хворих).

В групі хворих з позитивними віддаленими результатами було достовірно ($p < 0,05$) менше пацієнтів з множинними великими деструкціями

Таблиця 1

Безпосередні результати лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень залежно від тривалості ОКХТ

Показник ефективності лікування	Завершений ОКХТ (n=436)		Незавершений ОКХТ (n=163)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Ефективне лікування:	413	94,7±1,1*	84	51,5±3,9
виліковування	330	75,7±2,1*	55	33,7±3,7
припинення бактеріовиділення	83	19,0±1,9	29	17,8±3,0
Неефективне лікування	20	4,6±1,0*	77	47,2±3,9
Смерть від туберкульозу	3	0,7±0,4	2	1,2±0,9

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з таким у хворих, які не завершили ОКХТ.

Таблиця 2

Віддалені результати лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень залежно від тривалості ОКХТ

Показник ефективності лікування	Завершений ОКХТ (n=433)		Незавершений ОКХТ (n=161)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Ефективне лікування	372	85,9±1,7*	98	60,9±3,8
Неефективне лікування	48	11,1±1,5*	49	30,4±3,6
Смерть від туберкульозу	13	3,0±0,8*	14	8,7±2,2

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з таким у хворих, які не завершили ОКХТ.

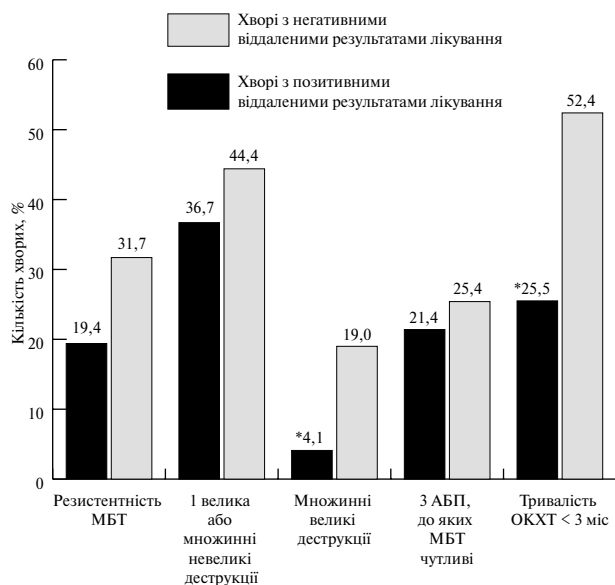


Рисунок. Частота факторів ризику неефективного лікування у хворих із незавершеним ОКХТ (* $p < 0,05$ в порівнянні з таким у хворих, що мали негативні віддалені результати лікування)

(4 (4,1%) проти 12 (19,0%)) та тих, у котрих тривалість ОКХТ була менше 3 міс (25 (25,5%) проти 33 (52,4%)) (рисунок). У той же час, решта факторів ризику (резистентність МБТ до ПТП; одна велика або множинні невеликі деструкції; засто-

сування менше 3 ПТП в інтенсивну фазу лікування, до яких МБТ чутливі) були однаково поширені в обох групах. Отже, наявність у легенях множинних великих деструкцій та тривалість ОКХТ менше 3 міс є основними факторами ризику негативних віддалених результатів лікування у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із незавершеним ОКХТ.

Цей факт спонукав нас до визначення впливу тривалості застосування ПТП — менше 3 міс та 3–5 міс — на безпосередні та віддалені результати лікування цих пацієнтів.

Дані аналізу безпосередніх результатів лікування свідчать, що ефективним лікування (за рахунок виліковування) було у більшій кількості хворих (відповідно на 43,6 та 34,3%) за умови тривалості ОКХТ 3–5 міс, $p < 0,05$ (табл. 3). У той же час, неефективне лікування констатували у більшій кількості хворих (на 40,2%) із тривалістю ОКХТ менше 3 міс.

При аналізі віддалених результатів, ефективним лікування визначили у 43,9% хворих із тривалістю ОКХТ менше 3 міс та у достовірно більшій кількості (70,2%) хворих із тривалістю ОКХТ 3–5 міс (табл. 4). У той же час, неефективне лікування та смерть від туберкульозу констатували в більшій кількості (відповідно у 26,3 та у 19,3%) хворих із

Таблиця 3

Безпосередні результати лікування у хворих залежно від тривалості незавершеного ОКХТ

Показник ефективності лікування	Тривалість ОКХТ			
	менше 3 міс (n=59)		3–5 міс (n=104)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Ефективне лікування:				
виліковування	14	23,7±5,5	70	67,3±4,6*
припинення бактеріовиділення	7	11,9±4,2	22	21,2±4,0
Неефективне лікування	43	72,9±5,8	34	32,7±4,6*
Смерть від туберкульозу	2	3,4±2,4	0	0

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з таким у хворих з тривалістю ОКХТ менше 3 міс.

Таблиця 4

Віддалені результати лікування хворих залежно від тривалості незавершеного ОКХТ

Показник ефективності лікування	Тривалість ОКХТ			
	менше 3 міс (n=59)		3–5 міс (n=104)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Ефективне лікування	25	43,9±6,6	73	70,2±4,5*
Неефективне лікування:	21	35,8±6,3	28	26,9±4,3
рецидив та загострення туберкульозу	6	10,5±4,1	14	13,5±3,3
невдача лікування	15	26,3±5,8	14	13,5±3,3*
Смерть від туберкульозу	11	19,3±5,2	3	2,9±1,6*

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з таким у хворих з тривалістю ОКХТ менше 3 міс.

тривалістю ОКХТ менше 3 міс, ніж у хворих з його тривалістю 3–5 міс (відповідно у 13,5 та у 2,9%) ($p < 0,05$). Показник неефективного лікування хворих обох груп вірогідно не відрізнявся (відповідно у 36,8 та у 26,9%), за рахунок того, що в обох групах була велика кількість пацієнтів із рецидивом туберкульозу.

Отже, аналіз безпосередніх і віддалених результатів лікування хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень свідчить, що для досягнення ефективного лікування тривалість ОКХТ повинна становити не менше 5 міс.

ВИСНОВКИ

1. У хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень безпосередні та віддалені результати хіміотерапії залежать від тривалості ОКІТ — ефективного лікування, в тому числі виліковування, досягнуто в достовірно більшій кількості хворих за умови його завершення. Незавершення ОКХТ призводить до збільшення частоти неефективного лікування та смерті від туберкульозу.

2. Основними факторами ризику неефективного лікування у хворих із незавершеним ОКХТ є його тривалість менше 3 міс та наявність у легенях множинних великих деструкцій.

3. У хворих із незавершеним ОКХТ частота виліковування значно збільшується за умови тривалості ОКХТ 3–5 міс.

4. Найбільш суттєвим фактором, що визначає ефективність лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень, є тривалість ОКХТ не менше 5 міс, що дозволяє досягти ефективного лікування у 94,7% хворих за безпосередніми результатами та у 85,9% — за віддаленими. У недисциплінованих пацієнтів з наявністю шкідливих звичок тривалість ОКХТ повинна бути не менше 3 міс, що дозволяє досяг-

ти ефективного лікування у 67,3% таких хворих за безпосередніми результатами та у 70,2% — за віддаленими.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бялик Й.Б., Циганкова Л.М., В'ялих Ж.Є. та ін. (2002) Віддалені результати 5-місячної поліхіміотерапії із 5 препаратів в день у хворих з вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень. Укр. пульмонолог. журн., 3: 42–46.
2. Бялик Й.Б., Циганкова Л.М., В'ялих Ж.Є., Литвиненко Н.А. (2003) Возможности режимов полихимиотерапии в предупреждении лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и повышение результатов лечения больных деструктивным туберкулезом легких. Укр. пульмонолог. журн., 2: 84–87.
3. Гавриленко В.С. (2001) Критерии и сроки излечения больных туберкулезом легких. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 8: 10–14.
4. Мельник В.П., Леоненко О.М., Колос Л.А. (2003) Туберкулез и синдром приобретенного иммунодефицита. Укр. пульмонолог. журн., 3: 13–14.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Вылежанин С.В. (2001) Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 7: 13–18.
6. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. (2003) «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень», Київ, 102 с.
7. Риекстиня В., Торп Л., Леймане В. (2005) Факторы риска ранних рецидивов туберкулеза в Латвии. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 1: 43–47.
8. Черенько С.О., Бегоулев О.Є., Погребна М.В. (2004) Безпосередні і віддалені результати лікування хворих на туберкульоз легень, які лікувались у стаціонарі протитуберкульозного диспансеру протягом одного року. Укр. пульмонолог. журн., 2: 55–60.
9. Феценко Ю.І., Мельник В.М. (2002) Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. Здоров'я, Київ, 904 с.
10. Феценко Ю.І., Мельник В.М. (2004) Фтизіоепідеміологія. Здоров'я, Київ, 624 с.
11. World Health Organization (2003) Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmers. Geneva, WHO, 313 p.