

ПРИЧИНЫ ОТРЫВОВ ОТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

А. А. ТОКТОГОНОВА

Национальный центр фтизиатрии МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Статья посвящена изучению причин отрывов от лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Кыргызской Республике, получавших лечение в 2005-2012 гг.

Ключевые слова: отрывы от лечения, множественная лекарственная устойчивость возбудителя ТБ.

CAUSES OF TREATMENT DEFAULTS IN THOSE SUFFERING FROM MULTIPLE DRUG RESISTANCE TUBERCULOSIS IN KYRGYZSTAN REPUBLIC

A. A. TOKTOGONOVA

National Phthisiology Center, Bishkek, Kyrgyzstan

The article is devoted to studying the causes of treatment defaults in those suffering from multiple drug resistance tuberculosis in Kyrgyzstan Republic, treated in 2005-2012.

Key words: treatment defaults, multiple drug resistant tuberculosis.

Кыргызская Республика входит в число 18 стран Европейского региона ВОЗ, в которых проблема туберкулеза имеет высокий приоритет, а также является одной из 27 стран мира с высоким бременем мультилекарственного устойчивого туберкулеза (ТБ МЛУ). По данным Европейского бюро ВОЗ 2009 г., расчетное число заболеваемости туберкулезом в Кыргызстане оценивается на уровне 131, распространенность – 132,7 и смертность – 8,2 на 100 тыс. населения; распространенность ТБ МЛУ среди новых случаев туберкулеза составляет 26%, а среди ранее леченных случаев – 55% [2, 3]. Показатель заболеваемости в республике в 2014 г. по сравнению с 2009 г. незначительно снизился – со 100,9 до 98,8 на 100 тыс. населения. Главной причиной, препятствующей уменьшению заболеваемости, является ТБ МЛУ. С 2005 г. было начато лечение больных препаратами второго ряда. Лечение пациентов с ТБ МЛУ показало невысокие результаты: прекращение бактериовыделения – 42,6%, а отрывы от лечения – 33,8% в когорте 2009 г., а также 53,5 и 23,1% соответственно – в когорте 2010 г. [1].

Цель: исследование причин отрывов от лечения больных ТБ МЛУ.

Материалы и методы

Изучены результаты лечения больных ТБ МЛУ, получавших лечение в 2005-2012 гг. (табл. 1).

Весь материал подвергался компьютерному анализу по программе SPSS – 16.0 (статистический пакет для социальных наук – Statistical Package for the Social Science).

При сравнении средних значений выборок предполагалось, что обе выборки подчиняются нормальному распределению (З. Гаусса). Если значения были нормально распределены ($> 0,05$) и 2 выборки связанные, то сравнение – парным тестом (Paired-Samples T Test), а если выборки несвязанные, то использовали тест Independent Samples T Test. Если не было нормального распределения ($< 0,05$), то вычисляли медианы и для сравнения выборок использовали непараметрические тесты. При этом в случае связанных выборок считался 2 Related-Samples Tests (test type-Wilcoxon), а при несвязанных – 2 Independent Samples T Test (U-test Mann-Whitney). Если в результате сравнений $R < 0,05$, то это свидетельствует о значимой разнице.

Корреляции между двумя переменными и силу связи определяли при помощи некоторого критерия взаимосвязи, который получил название коэффициент корреляции. Этот коэффициент может принимать значения между -1 и +1, причем если значение находится ближе к 1, то это означает наличие сильной связи, а если ближе к 0, то слабой.

Если коэффициент корреляции отрицательный, то означает наличие противоположной связи: чем выше значения одной, тем ниже значения другой. Для словесного описания величины коэффициента корреляции использовали следующие градации: до 0,2 – очень слабая корреляция, до 0,5 – слабая корреляция, до 0,7 – значительная (средняя) корреляция, до 0,9 – высокая корреляция, свыше 0,9 – очень высокая корреляция. Если переменные нормально распределены, применяли коэффициент корреляции Пирсона, если хотя бы одна из переменных

Таблица 1. Распределение больных ТБ МЛУ, прервавших лечение, по возрастным группам и полу**Table 1. Distribution of MDR TB patients defaulting from treatment as per age and sex**

Пол	Возраст (годы)							Всего
	0-14	15-17	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	
Мужчины	0	0	38	43	21	11	6	119
Всего мужчин с ТБ МЛУ	1	9	136	145	86	39	12	428
%	0	0	27,9	29,6	24,4	28,2	50,0	27,8
Женщины	0	2	21	11	6	1	1	42
Всего женщин с ТБ МЛУ	5	15	109	51	24	9	3	216
%	0	13,3	19,3	21,6	25,0	11,1	33,3	19,4
Всего прервавших лечение	0	2	59	54	27	12	7	161
%	0	0,3	24,1	27,6	24,5	25,0	46,6	25,0
Всего больных ТБ МЛУ	6	24	245	196	110	48	15	644
%	0	0,3	24,1	27,6	24,5	25,0	46,6	25,0

нормально не распределена, то коэффициент корреляции Спирмана или Кендала.

При лечении препаратами второго ряда по программе DOTS plus из 644 больных ТБ МЛУ прервал лечение 161 (25,0%) больной на разных сроках химиотерапии.

Результаты исследования

Среди больных, прервавших лечение, преобладали лица мужского пола – 27,8% (119 чел.) от общего числа мужчин, больных ТБ МЛУ (428 чел.), что достоверно в 1,4 раза больше, чем среди женщин – 19,4% (42 чел., всего женщин 216) ($R = 0,021$).

Возраст больных, прервавших химиотерапию, варьировал от 15 до 69 лет (табл. 1).

Среднее значение для данной выборки было $34,44 \pm 0,90$ ($\pm 11,43$). Медиана – 33 года (25% и 75% процентиля были равны 26 лет и 41 год). Среднее значение для мужчин – $35,61 \pm 1,02$ ($\pm 11,10$), Ме – 34 года, процентиля 25% и 75% – 28 лет и 42 года, а для женщин – $30,40 \pm 1,78$ ($\pm 11,52$) и Ме 28 лет (21,75 и 39 лет соответственно 25% и 75% квартилям). Таким образом, в основном досрочно прерывали курс лечения лица трудоспособного,

репродуктивного возраста как среди мужчин, так и среди женщин.

Анализ показал, что чем старше возраст, тем выше доля прервавших лечение лиц (от 24,1% в возрасте 18-29 лет до 46,6% – 60-69 лет) (рис. 1). Корреляционная связь отрывов от лечения выявлена только в возрастной группе больных 30-39 лет, $p = 0,029$. Но это не исключает наличия других причин, располагающих к отрывам от лечения в данной возрастной группе больных.

У лиц обоего пола с возрастом доля прервавших лечение также увеличивается, но у женщин к возрасту 50-59 лет наблюдается его снижение до 11,1%.

Длительность химиотерапии больных, прервавших лечение, варьировала от 1 до 17 мес. Среднее значение выборки было равно $6,84 \pm 0,33$ ($\pm 4,17$), при этом Ме – 6 мес., а разброс, оцененный в 25% и 75% квартилях, 3 и 10 мес. соответственно.

Чаще всего больные прерывали лечение в первые 3-6 мес. (29,2% – 47 чел. и 27,3% – 44 чел. соответственно) (рис. 2). По мере увеличения длительности терапии число прервавших лечение больных уменьшается: если на 7-9-м мес. терапии прервали лечение 28 (17,4%) больных, то на 10-12-м мес. химиотерапии – 21 (13,0%) пациент. На 13-15-й мес. лечения число прервавших стало меньше – 19 (11,8%) боль-

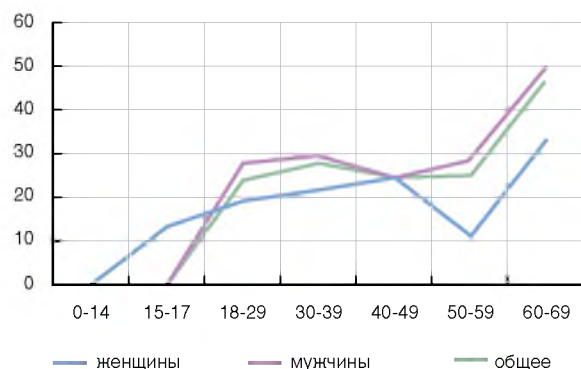


Рис. 1. Доля больных, прервавших лечение, по возрастным группам, %

Fig. 1. The part of patients defaulting from treatment divided by age groups, %



Рис. 2. Доля прервавших лечение больных в зависимости от длительности химиотерапии, %

Fig. 2. The part of patients defaulting from treatment depending on the duration of chemotherapy, %

ных, а на 16-18-й мес. таковых было всего 2 (1,2%). Корреляционная сильная причинно-следственная связь между отрывами от лечения и сроками химиотерапии выявлена в сроки лечения больных ТБ МЛУ до 9 мес., при этом $R = 0,001$, т. е. вероятность прерывания больными лечения в этот период времени наиболее высока.

Таким образом, больные досрочно прекращают курс лечения в период от 1 до 17 мес. терапии и при этом их число в процессе лечения постепенно уменьшается. Большая часть больных прерывают лечение в первые 9 мес. химиотерапии (73,9%).

В процессе химиотерапии не у всех прервавших лечение больных были побочные реакции на прием препаратов. Так, из 161 больного плохая переносимость препаратов наблюдалась только у 57 (35,4%) пациентов, остальные 104 (64,6%) переносили лечение удовлетворительно. Если переносимость лечения больными рассмотреть в целом от общего числа больных ТБ МЛУ (644 чел.), то складывается такая картина: из 302 больных с удовлетворительной переносимостью препаратов прервали лечение 104 (34,4%), а из 342 пациентов с различными побочными реакциями на прием препаратов их оказалось 57 (16,7%). Между отрывами от лечения и удовлетворительной переносимостью лечения существует сильная корреляционная связь, $R = 0,001$. Следовательно, не всегда плохая переносимость хи-

миотерапии больными является одной из частых причин отрывов их от лечения, могут быть и другие, такие как низкая медицинская грамотность пациентов, отсутствие у них мотивации к лечению.

Для выяснения причин отрывов от лечения провели анализ причинно-следственной связи их с наличием сопутствующих туберкулезу заболеваний у больных. Из 161 больного с отрывами от лечения 54 (33,5%) имели различные сопутствующие туберкулезу заболевания (табл. 2).

Как видно из табл. 2, перечень сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом разнообразен и их доля по возрастным группам различна. Среди них наиболее часто встречалась алкогольная зависимость (27,3%), при этом выявлена сильная достоверная прямая коррелятивная связь его с отрывами больных от лечения ($R = 0,001$).

Этим недугом в 50% случаев страдали лица в возрасте 30-39 лет, чем и объясняется установленная причинно-следственная корреляционная связь отрывов от лечения с этой возрастной группой больных. Лица, злоупотребляющие алкоголем, в силу особенностей поведения склонны уклоняться от лечения и обследования. Второй по частоте сопутствующей патологией у больных туберкулезом явилась ВИЧ-инфекция – 19,7%. Между отрывами от лечения и наличием у больных ВИЧ-инфекции существует определенная взаимосвязь, но связь

Таблица 2. Сопутствующие туберкулезу заболевания у больных, прервавших лечение, по возрастным группам

Table 2. Concurrent conditions of tuberculosis patients defaulting from treatment, divided by age groups

Заболевания	Возрастные группы (годы)							Всего
	15-17	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
Наркомания	0	2	2	3	1	0	0	8
%	0,0	25,0	25,0	37,5	12,5	0,0	0,0	12,1
ВИЧ-инфекция	0	5	3	4	1	0	0	13
%	0,0	38,5	23,1	30,8	7,7	0,0	0,0	19,7
Алкогольная зависимость	0	2	9	5	1	1	0	18
%	0,0	11,1	50,0	27,8	5,5	5,5	0,0	27,3
Сахарный диабет	0	0	0	1	3	2	0	6
%	0,0	0,0	0,0	16,7	50,0	33,3	0,0	9,1
Болезни ЖКТ	0	0	0	2	1	0	1	4
%	0,0	0,0	0,0	50,0	25,0	0,0	25,0	6,1
Вирусные гепатиты	0	4	1	0	0	0	0	5
%	0,0	80,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,6
Психоневрологические болезни	1	0	0	4	0	0	0	5
%	20,0	0,0	0,0	80,0	0,0	0,0	0,0	7,6
Коллагенозы	0	0	0	0	0	1	0	1
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	1,5
ХОБЛ	0	1	0	0	0	1	1	3
%	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	33,3	33,3	4,5
Болезни МПС	0	1	0	0	1	1	0	3
%	0,0	33,3	0,0	0,0	33,3	33,3	0,0	4,5
Всего	1	15	15	19	8	6	2	66*

Примечание: * – общее число превышает число больных с сопутствующими заболеваниями, т. к. у некоторых пациентов отмечались по две патологии.

недостоверна ($R = 0,177$) и можно объяснить низкую достоверность малой выборкой. По-видимому, больные уклоняются от лечения из-за нежелания раскрыть свой ВИЧ-статус. Наркомания (12,1%), как и чрезмерное употребление спиртных напитков, несомненно, оказывает определенное воздействие на поведенческий образ жизни больных и связанное с этим несоблюдение ими режима химиотерапии. Наркомания, алкогольная зависимость, ВИЧ-инфекция в основном встречались в возрасте от 18 до 49 лет. В возрастной группе 18-29 лет в 80% случаев больные туберкулезом страдали еще и вирусными гепатитами, что, возможно, в какой-то степени вызвало плохую переносимость препаратов второго ряда и тем самым предрасполагало больных к преждевременному прекращению лечения. У больных в возрасте 50 лет и старше в основном встречались болезни желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет и ХОБЛ, что усугубляло течение основного заболевания, а также влияло на переносимость ими лечения. По нашим данным, в 33,5% случаев наличие сопутствующей туберкулезу патологии явилось одной из немаловажных причин отрыва больных от лечения и при этом между ними обнаружена достоверная причинно-следственная корреляционная связь, $R = 0,03$.

Из 161 больного (все досрочно прервали химиотерапию) 137 (85,1%) относились к социально незащищенным и дезадаптированным лицам. При этом 96 (70,1%) пациентов не имели постоянного источника дохода, 33 (24,1%) – находились или побывали в местах лишения свободы, 8 (5,8%) больных были пенсионерами или имели инвалидность по болезни или не имели постоянного места жительства. Корреляционная связь между отрывами от лечения и данной категорией больных была сильная, $R = 0,001$. Следовательно, социальный статус больных имеет большое значение в формировании низкой приверженности пациентов лечению.

Наиболее часто прерывали лечение те больные, которые ранее получали лечение по поводу тубер-

кулеза (табл. 3). Однако причинно-следственная связь отрывов от лечения с эпизодами лечения туберкулеза в прошлом не выявлена, $R = 0,235$, такая связь обнаружена с группой «новые случаи» заболевания, но при этом она была недостоверной, $R = 0,729$. Это можно объяснить тем, что при повторных эпизодах химиотерапии у больных усиливается желание излечиться от туберкулеза из-за снижения качества жизни (изменение отношения к ним окружающих и близких и т. д.). Но, тем не менее, нельзя полагаться только на больных. Необходимо «привязать» больных к лечению, например, оказанием социальной помощи, психологической поддержки и т. д.

Результаты проведенных исследований показали, что среди прервавших лечение мужчин достоверно больше, чем женщин, в 1,4 раза ($R = 0,021$). В основном прерывают курс лечения лица трудоспособного, репродуктивного возраста независимо от половой принадлежности. Чем старше возраст больных, тем больше доля прекративших лечение (от 24,1% в возрасте 18-29 лет до 50% в возрасте старше 60 лет), но корреляционная связь отрывов от лечения с возрастными группами больных выявлена только в группе 30-39 лет ($R = 0,029$). В этой возрастной группе в 50% случаев больные страдали чрезмерным употреблением алкоголя. Больные досрочно прекращают курс лечения в период от 1 до 18 мес. терапии, при этом их число в процессе лечения постепенно уменьшается. Большая часть больных (73,9%) прерывают лечение в первые 9 мес. химиотерапии ($R = 0,000$). При анализе причин отрывов от лечения выявлена причинно-следственная связь этого показателя с наличием у больных сопутствующих туберкулезу заболеваний ($R = 0,03$) и принадлежностью их к социально незащищенным и дезадаптированным слоям общества ($R = 0,001$). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалось чрезмерное употребление алкогольных напитков (27,3%), при этом выявлена сильная достоверная прямая коррелятивная связь его с отрывами от лечения ($R = 0,001$). Лица, злоупотребляющие алкоголем, в силу особенностей поведения склонны уклоняться от лечения и обследования. Между отрывами от лечения и наличием у больных ВИЧ-инфекции также существует взаимосвязь, но она недостоверна ($R = 0,177$). Причинно-следственная связь отрывов от лечения с эпизодами химиотерапии в прошлом и плохой переносимостью лечения не выявлена, такая сильная связь выявлена у больных с удовлетворительной переносимостью противотуберкулезных препаратов ($R = 0,001$).

Заключение

Полученные данные указывают на необходимость постоянного проведения всего комплекса мероприятий по повышению приверженности

Таблица 3. Распределение прервавших лечение больных по группам регистрации

Table 3. Distribution of those defaulting from treatment as per registration groups

Характеристика больных по группам регистрации	Число больных, взятых на лечение	Число больных, прервавших лечение	Число больных, прервавших лечение, в %
Новый случай	121	25	20,7
Рецидив	78	17	21,8
Лечение после перерыва	30	9	30,0
Неудача лечения после 1-й категории	102	29	28,4
Неудача лечения после 2-й категории	209	54	25,8
Другие	104	27	26,0
Всего	644	161	

больных лечению; повышение информированности больных о заболевании, оказание различных видов социальной и психологической помощи,

своевременная диагностика и лечение сопутствующих туберкулезу заболеваний, а также устранение побочного действия химиопрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Отчетные данные центра информатики и эпидемиологии Национального центра фтизиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, 2015 г.
2. Рекомендации ВОЗ по лечению ТБ, 4-е издание (ВОЗ, 2009).
3. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого ТБ, 2011 (ВОЗ, 2011).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Токтогонова Атыркүл Акматбековна
 Национальный центр фтизиатрии МЗ КР,
 кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, Ахунбаева ул., 90-А.
 E-mail: atyrkul17@gmail.com

Поступила 07.04.2016

REFERENCES

1. Otchetnye dannye tsentra informatiki i epidemiologii Natsionalnogo tsentra ftiziatrii Ministerstva zdravookhraneniya Kyrgyzskoy Respubliki. [Reports by the Epidemiology and Information Technology Center of National Phthisiology Center by Kyrgyzstan Ministry of Health]. Bishkek, 2015.
2. Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition, WHO, 2009. (In Russ.)
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011, WHO. (In Russ.)

FOR CORRESPONDENCE

Atyrkul A. Toktogonova
 National Phthisiology Center,
 Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
 90-A, Akhunbaeva St., Bishkek, Kyrgyzstan Republic, 720020
 E-mail: atyrkul17@gmail.com

Submitted as of 07.04.2016