



КЛИНИЧЕСКИЙ АУДИТ СЛУЧАЕВ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Отчет об операционном исследовании



**КЛИНИЧЕСКИЙ АУДИТ СЛУЧАЕВ
ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА**



Отчет об операционном исследовании

В РАБОТЕ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ:

Валентина Вилк	разработка опросного листа и сбор, ввод и подтверждение данных
Стела Бивол	разработка опросного листа, метода исследования; анализ данных и подготовка отчета
Рита Сейкаш	организация и координирование исследования
Анна Чобану	разработка опросного листа
София Александру	организация сбора данных
Валериу Плешка	разработка программного обеспечения для ввода данных
Виорел Солтан	координирование исследования и подготовка отчета

Операционное исследование проведено при поддержке Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией. Методика исследования разработана сотрудниками Центра политики и исследований в здравоохранении (Центр PAS).

СОДЕРЖАНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ	5
ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ	7
ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ИЗМЕНЕНИЯ СИТУАЦИИ	12
КОНТЕКСТ	14
МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	16
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	19
Социально-демографические данные выборки	19
Факторы риска	19
Обнаружение и типы случаев МЛУ-ТБ	22
Диагностика ТБ	23
Лабораторная диагностика на момент постановки диагноза ТБ	24
Лечение МЛУ-ТБ	27
Лечение в условиях стационара	27
Лечение в амбулаторных условиях с 1-го дня	31
Продолжение лечения в амбулаторных условиях после госпитализации	32
Поддержка в лечении и поощрения на этапе амбулаторного лечения	33
Путь, пройденный пациентами с МЛУ-ТБ, и влияние его продолжительности на качество медицинской помощи	33
Результаты лечения	37

СПИСОК ТАБЛИЦ

- 20 Таблица 1. Социально-демографические характеристики выборки
- 21 Таблица 2. Распределение сопутствующих заболеваний в выборке
- 21 Таблица 3. Распространение факторов риска среди пациентов с МЛУ-ТБ
- 24 Таблица 4. Форма и фаза процесса ТБ на момент сообщения о случае
- 24 Таблица 5. Частота осложнений, в целом по выборке
- 25 Таблица 6. Лабораторная диагностика, в целом по выборке
- 26 Таблица 7. Исследование устойчивости традиционными и экспресс-методами, в целом по выборке
- 27 Таблица 8. Распределение случаев МЛУ-ТБ по учреждениям, где было начато лечение
- 28 Таблица 9. Распределение случаев МЛУ-ТБ по категориям лечения и типам пациентов
- 29 Таблица 10. Назначенные и примененные схемы лечения МЛУ-ТБ
- 29 Таблица 11. Распределение побочных реакций (включая подтвержденные и неподтвержденные)
- 30 Таблица 12. Распределение случаев МЛУ-ТБ по длительности интенсивной фазы и срока госпитализации
- 32 Таблица 13. Обеспечение контроля над лечением в условиях стационара, по учреждениям
- 33 Таблица 14. Распределение поощрений согласно количеству записей
- 34 Таблица 15. Время от первого обращения к врачу до определения диагноза ТБ
- 34 Таблица 16. Определение статуса МЛУ-ТБ от момента диагностирования ТБ
- 35 Таблица 17. Время от определения диагноза ТБ до начала схемы лечения МЛУ-ТБ
- 36 Таблица 18. Среднее время оценки и лечения нового случая МЛУ-ТБ
- 37 Таблица 19. Конверсия мокроты у пациентов с МЛУ-ТБ через 6, 12 и 18 месяцев
- 39 Таблица 20. Социально-демографические факторы и факторы риска, по результатам лечения МЛУ-ТБ
- 40 Таблица 21. Результаты лечения ТБ по типам пациентов
- 42 Таблица 22. Результаты лечения в зависимости от клинических факторов
- 44 Таблица 23. Ключевые факторы, связанные с моделью предоставления лечения МЛУ-ТБ и влияющие на результаты лечения

СОКРАЩЕНИЯ

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГМСУ	государственное медико-санитарное учреждение
ИСМО ТБ	информационная система мониторинга и оценки туберкулеза
ИФП	Институт фтизиопульмонологии им. Кирилла Драганюка
ЛЙ	среда Левенштейна-Йенсена
КУБ	кислотоустойчивые бактерии
DOT	лечение под непосредственным наблюдением (Directly Observed Treatment)
МБТ	микобактерия туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
МЗ РМ	Министерство здравоохранения Республики Молдова
МКБ	муниципальная клиническая больница
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НКП	Национальный клинический протокол
НТП	Национальная программа контроля над туберкулезом
НЦМЗ	Национальный центр менеджмента в здравоохранении
ОЗТ	опиоидная заместительная терапия
ПМП	первичная медицинская помощь
ПЦР	полимеразная цепная реакция
САМП	специализированная амбулаторная медицинская помощь
СЗ	статистическая значимость
ТБ	туберкулез
ТЛЧ	тестирование на лекарственную чувствительность
Центр PAS	Центр политики и исследований в здравоохранении
ШЛУ-ТБ	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследование были включены 318 человек, выявленные в ИСМО ТБ, соответствовавшие критериям аудита, уведомленные о наличии у них МЛУ-ТБ в 2012 году и получившие результаты лечения до декабря 2015 года.

Социальные детерминанты были определяющими у большого числа лиц с МЛУ-ТБ: большинство были мужчины (79,6%), средний возраст 41,2 года; более половины от общего числа были из сельской местности (61,0%), районных центров (13,5%), и только 18,2% из муниципиев Кишинэу и Бэлць и 6,3% без определенного места жительства; 53,8% были безработными, и только 26,4% трудоустроены, а у 31,4% не было источников дохода. Около трети (32,7%) пациентов злоупотребляли алкоголем, а у 22,0% была история тюремного заключения.

Большинство лиц с МЛУ-ТБ имели как минимум одно сопутствующее заболевание: у более чем двух третей (71,7%) были указаны сопутствующие заболевания, наиболее часто – инфекционный, токсический гепатит и цирроз печени (28,5%), алкоголизм (15,4%), ВИЧ/СПИД (10,1%), заболевания желудочно-кишечного тракта (9,7%) и сахарный диабет (7,0%). Из 65 случаев МЛУ-ТБ среди женщин, 5 человек, или 7,6%, были беременны в момент обнаружения МЛУ-ТБ. Четыре случая завершились родами и один – аборт по требованию.

В выборке преобладали случаи повторного лечения и противотуберкулезного лечения в анамнезе: 37,4% были новыми случаями, 26,4% рецидивами, 20,1% – лечение после потери из-под наблюдения, 6,6% – неудача первого лечения, 7,5% – неудача повторного лечения, и 1,6% – лечение, начатое за границей в момент уведомления. Около двух третей случаев (65,0%) имели записи о лечении туберкулеза в прошлом, из них 60,0% проходили лечение препаратами первого ряда, 24,9% – второго ряда (у 15,1% ряд не был указан). Результат предыдущего лечения: 23,4% выздоровление, 18,2% завершённое лечение, 34,9% потеря из-под наблюдения над лечением и 23,4% – неэффективность. В случае рецидивов (n=84), время развития рецидива составило более года с момента завершения предыдущего случая в 75,0% случаев, но были зарегистрированы и рецидивы в период менее 6 месяцев с момента завершения лечения у 4,8% пациентов, от 6 месяцев до одного года у 3,6% пациентов (у 16,7% не было отмечено время развития).

Отмечается пассивное и позднее обнаружение лиц с МЛУ-ТБ: в 55,8% новых случаев и 49,4% случаев повторного лечения. Пациенты, у которых было указано время появления симптомов, обратились к врачу спустя месяц и более после установления симптомов; в 69,5% новых случаев заболевание было обнаружено симптоматически, а в – а в 29,5% случаев – при профилактическом контроле. С точки зрения диагноза ТБ, самая распространенная форма – инфильтративная (81,4%), за которой следуют

фиброзно-кавернозная (10,7%) и диссеминированная (6,6%). Другие формы очень редки. Фаза процесса была чаще всего деструктивная (69,2%), инфильтративная составила только 29,6%. Это распределение по формам и фазам соотносится с высокой долей позднего обнаружения. Только в 42,1% случаев был обнаружен контакт с больным ТБ, в 46,2% случаев контакт не был обнаружен, у 11,6% таких записей не было.

Микробиологические и лабораторные исследования для подтверждения диагноза были основаны на традиционных методах. Все пациенты прошли микробиологическое исследование, подтвердившее диагноз МЛУ-ТБ. Микроскопическое исследование было положительным в 72,8% случаев, и у 96,2% был положительный результат посева. Метод Хpert MTB/RIF был применен только в 27,4% случаев (n=86), из них 95,4% получили положительный результат МБТ (в 2012 году было начато применение на национальном уровне экспресс-метода Хpert MTB/RIF, поэтому он еще только частично функционален). Тесты на чувствительность к лекарственным препаратам были основаны главным образом на золотом стандарте: традиционный метод Левенштейна-Йенсена (ЛИ) был применен в 83,5% случаев, и среди них устойчивость была подтверждена в 98,4%, а экспресс-метод ВАСТЕС был применен в 45,9% случаев. У 109 пациентов (34,3%) были применены молекулярно-генетические методы: GenoType MTB-DR-Plus или GenoType MTB-DR-sl, а среди них у 99,0% был подтвержден положительный комплекс МБТ и у 98,2% подтверждена устойчивая форма. Самая высокая устойчивость была обнаружена к изониазиду (97,2%), рифампицину (96,2%) и стрептомицину (92,1%), а также к этамбутолу (64,0%).

Преобладающим методом лечения МЛУ-ТБ была длительная госпитализация на период интенсивной фазы: 90,9% были госпитализированы, 9,1% не были госпитализированы и получили амбулаторное лечение с 1-го дня; большинство были госпитализированы в клинику ИФП им. Кирилла Драганюка в Ворниченъ (38,2%), за которой следуют МКБ фтизиопульмонологии Кишинэу (21,5%) и ИФП им. Кирилла Драганюка (ИФП) - (17,7%), 17,0% в отделение фтизиопульмонологии МКБ г. Бэлць. На пенитенциарную систему пришлось 5,6% случаев. Средний срок госпитализации составил 5,6 месяцев (стандартное отклонение 3,3 месяца). Из тех, кто был госпитализирован менее 6 месяцев, наиболее частыми причинами были отказ от госпитализации и лечения (потеря из-под наблюдения над лечением) и смерть, а среди тех, кто находился в больнице более 10 месяцев, чаще всего были пациенты из числа заключенных, или повторно госпитализированные после неэффективного лечения и утраты контроля над лечением.

Решения о режиме и схеме лечения были приняты с участием Комитета по менеджменту ЛУ ТБ. При госпитализации была инициирована схема для чувствительного ТБ в 78,0% новых случаев и в 31,3% случаев повторного

лечения. При уведомлении о МЛУ-ТБ, подавляющее большинство случаев (98,7%), были представлены Комитету по менеджменту ЛУ ТБ. 81,2% пациентов прошли стандартное лечение МЛУ-ТБ (70,4% стандартных схем и 10,8% стандартных схем + этамбутол) и 18,9% прошли лечение по индивидуальной схеме. В 39,4% случаев был изменен режим лечения; изменения, как правило, обосновывались возникновением побочных реакций (63,2%, из них чаще всего нарушения слуха и непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта) и в меньшей степени результатами теста на чувствительность к лекарственным препаратам (28,9%), прогрессированием процесса (4,4%), отказом пациента (2,6%). Следует отметить, что побочные реакции были подтверждены и зарегистрированы в 13,2% случаев (n=44) путем заполнения листа об уведомлении побочных реакциях. Продолжительность интенсивной фазы с инъекционными препаратами составила 6 месяцев, в среднем - 5,7 месяцев (медиана 6 месяцев). Среди тех, кто не получал 6 месяцев инъекционные препараты, наиболее частыми причинами были отказ от лечения, смерть или побочные реакции, а среди тех, кто получал более 9 месяцев, были клинические причины, связанные с обширными процессами или неэффективностью, которые привели к замене одного препарата.

Соблюдение лечения в условиях стационара было недостаточным: только в 62,7% случаев было документировано соблюдение лечения в условиях стационара и 20,6% пациентов не принимали противотуберкулезные препараты регулярно, а в 16,7% случаев отсутствовали записи в медицинской карте о соблюдении лечения. Следует отметить высокий уровень нерегулярного приема препаратов в ряде учреждений (например, 38,8% нерегулярного приема в МКБ Бэлць, 19,6% в клинике ИФП им. Кирилла Драганюка в Ворничень и 16,9% в МКБ фтизиопульмонологии Кишинэу) и большое число отсутствия записей об обеспечении лечения под непосредственным наблюдением (DOT) в стационарных картах.

Небольшое число пациентов (всего 27) получали амбулаторное лечение с 1-го дня. За лечением наблюдали семейные врачи в 12 случаях (44,4%), районные врачи фтизиатры в 9 случаях (33,3%), муниципальные фтизиатры в 6 случаях (22,2%). Среди тех, кто получал амбулаторное лечение с 1-го дня, 60,7% или 17 пациентов надлежащим образом придерживались лечения и 39,3% или 10 пациентов принимали препараты нерегулярно. Средняя продолжительность лечения составила 18 месяцев, а средняя продолжительность приема инъекционных препаратов – 6 месяцев.

Лечение на этапе продолжения в амбулаторных условиях показало аналогичную картину соблюдения лечения. Всего 72,9% госпитализированной выборки дошли до этапа продолжения в амбулаторном режиме, поскольку некоторые либо отказались от лечения на интенсивном этапе, еще находясь в стационаре, либо умерли, не дойдя

до амбулаторного наблюдения. За продолжением лечения наблюдали семейные врачи в 52,9% случаев. В 25,7% случаев за лечением наблюдал районный фтизиатр, муниципальные фтизиатры – в 14,3% случаев, а в 2,9% случаев наблюдение вели помощники в DOT. В среднем продолжительность амбулаторного лечения составила 12,9 месяцев (минимум – меньше месяца, максимум – 29 месяцев), а медиана – 17 месяцев.

Из тех, кто получал лечение на этапе продолжения в амбулаторных условиях, 64,3% пациентов надлежащим образом соблюдали лечение, 31,9% пациентов принимали препараты нерегулярно, а в 3,8% случаев из выборки нет соответствующих записей. Не во всех медицинских картах были записи о получении социальной и финансовой поддержки; тем не менее, почти в 24,1% карт были записи о помощи со стороны общественных центров, в 14,9% – о помощи от НПО, и в почти 49,1% – о получении поощрений (деньги, продукты питания, возмещение транспортных расходов) или психологической поддержки.

Анализ пройденного пути и периода между ключевыми событиями для новых случаев указывает на некоторые задержки и утраты. Как говорилось выше, по причине недостаточных действий по раннему обнаружению ТБ, было отмечено позднее обращение с симптоматическими случаями к врачу. С другой стороны, период от первого подозрения до подтверждения диагноза ТБ составил в среднем до 2 недель, а период от подтверждения ТБ до уведомления о МЛУ-ТБ был относительно оперативным – до одной недели, что указывает на относительно хорошее функционирование констатации статуса МЛУ-ТБ. Самым продолжительным был период от диагностирования ТБ до начала применения схемы для лечения МЛУ-ТБ. Только в 35,9% случаев подходящая схема была назначена в течение первого месяца госпитализации, и все это время большинство пациентов с МЛУ-ТБ принимали лечение по неподходящей схеме и находились в контакте с другими пациентами. Только в 7,7% новых случаев схема лечения МЛУ-ТБ применялась в течение одной недели и только в 35,9% совокупно в первый месяц от постановки диагноза. Большинство начинали схему лечения МЛУ-ТБ лишь спустя месяц после диагноза – 23,9% от одного до двух месяцев и 33,3% от 2 до 6 месяцев, в ожидании результатов исследования посевов на чувствительность (результат получали в среднем через 37 дней в случае ВАСТЕС и через 76 дней в случае классического метода). Серьезным препятствием для достижения результата лечения был переход от интенсивного этапа к началу амбулаторного лечения. В среднем, задержка составляла 5 дней между этими двумя этапами, с широким интервалом (стандартное отклонение 47 дней) и потерей 20% пациентов среди новых случаев, которые вообще не доходили до амбулаторного этапа.

Результаты лечения отражают препятствия в процессе, возникающие в период оказания вышеописанной медицинской помощи. В 55,3% случаев имело место успешное лечение, среди которых 54,0% – излеченные случаи, 1,3% – случаи завершенного лечения; 21,6% – контроль над лечением утрачен,

12,1% - случаи неэффективности, 11,1% пациентов умерли по причине прогрессирования туберкулеза (8,6%) или по другим причинам (2,5%).

С точки зрения социально-демографических характеристик, неработающие лица, жители муниципиев, бывшие заключенные показали более низкий уровень успеха и более высокий уровень утраты контроля над лечением и смерти, но различия не велики. Тип пациента определял степень успеха, в новых случаях составив 66,1% по сравнению с 47,6% в случаях повторного лечения.

Клинические факторы и факторы, связанные с лечением, ассоциируемые с более низким уровнем успеха, заключались в применении индивидуальной схемы лечения, изменении схемы, нерегулярном приеме препаратов в стационаре и особенно в амбулаторных условиях. Парадоксально: среди тех, у кого были побочные реакции, уровень успеха был выше, а наличие сопутствующих заболеваний не показало существенных различий (за исключением ВИЧ, но подвыборка маленькая).

Учреждение, в котором было начато лечение МЛУ-ТБ, и тип лечения в амбулаторных условиях показали существенные различия: самый высокий уровень успеха был отмечен среди пациентов, начавших лечение в ИФП им. Кирилла Драганюка (62,7%) и тюрьме № 16 (63,6%) (однако для небольшого числа случаев), за которыми следует клиника ИФП им. Кирилла Драганюка в Ворничень (61,5%), и самый низкий уровень в МКБ фтизиопульмонологии Кишинэу (41,9%), а в отделении фтизиопульмонологии МКБ Бэлць – 54,2%. В случаях, когда в наблюдении на этапе продолжения участвовали общественные центры, уровень успеха был выше: 72,4% по сравнению с 62,4% в других случаях, а уровень утраты контроля над лечением существенно ниже – 5,3% по сравнению с 21,4% ($p < 0,001$). Таким же образом, среди тех, у кого имелись записи о получении материальной поддержки от НПО, уровень успеха был значительно выше: 71,9% по сравнению с 61,4% (с ограничением в виде небольшого числа наблюдений). Нет статистически значимых отличий в зависимости от типа врача, наблюдавшего за лечением: результаты аналогичны в случае районных фтизиатров и семейных врачей, а худшие результаты отмечены в случаях, когда больного наблюдали муниципальные фтизиатры.

Результаты конверсии мокроты показали, что пациенты с МЛУ-ТБ не представляют серьезную опасность с точки зрения общественного здоровья даже при текущих результатах лечения: при подтверждении диагноза, положительный результат показали 96,2% проб на посев и около двух третей микроскопии (73,4%). Через 6 месяцев у большинства пациентов была конверсия мокроты, когда около 37 оставались положительными по результатам посева, 16 по результатам микроскопии, а через 18 месяцев только 15 из всех пациентов имели положительный результат по посеву и микроскопии, что составило 7-8% из тех, кому были выполнены эти исследования.

ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ИЗМЕНЕНИЯ СИТУАЦИИ

Выявленное препятствие: поздняя диагностика ТБ, включая МЛУ-ТБ.

Обеспечение ранней диагностики ТБ путем применения методов активного обнаружения, включая скрининг ключевых групп населения и контактировавших лиц в соответствии с действующими национальными рекомендациями. Активное и раннее обнаружение должно быть целью работы всех задействованных и ответственных субъектов. Механизмы финансирования поставщиков услуг должны включать более широкий набор инструментов, более эффективных, чем имеющиеся на данный момент, как для поощрения, так и для наказания.

Выявленное препятствие: чрезмерно длительное время между подозрением о наличии ТБ и подтверждением диагноза МЛУ-ТБ.

Время между первым подозрением о наличии ТБ и началом противотуберкулезного лечения будет сокращено при помощи мер по сотрудничеству в сфере профилактики и контроля ТБ и более эффективной совместной работы ПМП, САМП, Национальной программы контроля ТБ и службами общественного здоровья, в соответствии с положениями действующих рекомендаций, сопровождаемых механизмами финансирования, моделирующими желаемые результаты.

Выявленное препятствие: длительное время между подтверждением МЛУ-ТБ и получением результатов анализов на чувствительность к препаратам и назначением адекватного лечения пациентам с МЛУ-ТБ.

Необходимо сократить время между подтверждением МЛУ-ТБ и началом лечения в зависимости от обнаруженного типа устойчивости. Это время между получением результата Xpert и приемом первой дозы соответствующей схемы для МЛУ-ТБ можно рассматривать как показатель качества и внимательно следить за ним.

Выявленное препятствие: низкий уровень амбулаторного лечения, большой разрыв в переходе от стационарного на амбулаторное лечение.

Чрезмерная госпитализация, как с точки зрения числа пациентов, так и чрезмерного периода госпитализации, представляется препятствием в обеспечении оптимальной модели предоставления услуг по лечению ТБ. Необходимо обеспечить оптимальное лечение ТБ с поощрением начала лечения ТБ в амбулаторных условиях, ограничением госпитализации только для тяжелых случаев и усовершенствованием ведения пациентов, медицинских и психосоциальных услуг на амбулаторном уровне.

Существенная часть случаев утраты контроля над лечением имеет

место в условиях стационара, поэтому необходимо обеспечить условия оценки потребностей, в том числе немедицинских, пациентов с ТБ для предоставления соответствующих услуг, которые увеличили бы шансы на продолжение лечения.

Текущие методы стимулирования пациентов с МЛУ-ТБ (помощь общественных центров, НПО, поощрения) показали существенные различия и более успешные результаты лечения, поэтому их применение можно распространить и на территории, где такие модели отсутствуют, а также на муниципии.

Выявленное препятствие: недостаточная результативность лечения в случаях пациентов из муниципиев Кишинэу и Бэлць.

Действующая модель лечения в случае стационаров и САМП в муниципиях Кишинэу и Бэлць дает худшие результаты, чем в среднем по стране, и требует более глубокого анализа для определения причин большого числа случаев утраты контроля над лечением, а также для нахождения местных решений, установления показателей качества и целей для каждого из муниципиев.

Выявленное препятствие: неудовлетворительное ведение пациентов.

Все лица, которым поставлен диагноз МЛУ-ТБ, должны получать интегрированные услуги профилактики, диагностирования, лечения и ухода, предусмотренные для ТБ. Необходимы системные решения по организации этих интегрированных услуг, удовлетворяющие неохваченные потребности и обеспечивающие непрерывное наблюдение за лечением. Эти решения связаны с организацией услуг, а также с методами финансирования услуг ПМП и САМП, включающими надлежащие стимулы для поощрения оптимальной модели предоставления услуг, которые были бы связаны с результатами.

Необходимо учредить на уровне стационарных и амбулаторных учреждений систему менеджмента социальных случаев. Она может быть реализована при участии социальной и общественной службы, существующей в медицинских учреждениях, либо через привлечение общественных организаций и активных НПО для предоставления психосоциальной поддержки и социальных услуг.

Выявленное препятствие: несовершенная система регистрации и отчетности, расхождения между системами отчетности.

Систему регистрации и отчетности, в том числе контроль качества медицинских документов, необходимо улучшить. Было бы уместно перейти на интегрированные электронные системы, сокращающие расхождения между системами регистрации и улучшающие качество и точность заполнения электронных карт.

КОНТЕКСТ

Республика Молдова входит в число 18 стран с высоким бременем ТБ в мире и 27 стран в Европейском регионе ВОЗ с высоким бременем МЛУ-ТБ. Несмотря на все меры, принятые Молдовой в рамках национальных программ контроля туберкулеза, эта патология остается серьезной проблемой общественного здоровья.

По оценкам ВОЗ, в 2014 году распространенность ТБ в Молдове должна была составить 154 случая на 100 тысяч человек населения, тогда как фактически сообщалось о 99,7 случаях на 100 тысяч человек. Соответственно, было зарегистрировано 2 907 новых случаев и рецидивов, что на 38% случаев меньше, чем в 2011 году (4 673, или 114,3 случая на 100 тысяч человек), и на 50% меньше случаев, чем в 2005 году, когда было сообщено о 5 742 новых случаях и рецидивах ТБ (или 133,9 случая на 100 тысяч человек). Несмотря на меры по раннему обнаружению ТБ, в том числе применение новых методов и экспресс-методов диагностики ТБ, доля зарегистрированных случаев ТБ, устойчивого к рифампицину (МЛУ-ТБ/РР), составила всего 62%, по сравнению с предполагаемыми ВОЗ 85%.¹

Бремя МЛУ-ТБ является основной проблемой Национальной программы контроля туберкулеза и преградой для эффективного контроля заболевания. Согласно оценкам, ежегодно в Молдове должно диагностироваться около 1 500 случаев МЛУ-ТБ, но фактически сообщается об около 1 000 случаев МЛУ-ТБ. Доля успеха лечения среди новых случаев легочного ТБ, подтвержденного бактериологически, для пациентов, начавших лечение в 2013 году, составила 76%, а среди случаев МЛУ-ТБ, начавших лечение в 2012 году, – 60%. Доля пациентов, за лечением которых был утрачен контроль, варьируется от 7% для чувствительного ТБ до 20% для устойчивых форм ТБ.²

По данным отчета ВОЗ «Global Tuberculosis 2016», оценочное количество случаев МЛУ-ТБ/РР среди случаев легочного ТБ в Молдове, о которых было сообщено в 2015 году, составило 1 700, из которых 32% – новых случаев и 69% – ранее леченых случаев. Доля успешного лечения новых случаев и случаев рецидива, зарегистрированных в 2014 году, составила 79%, а ранее леченых случаев, за исключением рецидивов – 47%. Доля успешного лечения случаев МЛУ-ТБ/РР, для лечения которых с самого начала использовались противотуберкулезные препараты 2-го ряда в 2013 году (943 случая), составила 57%.³ В настоящее время клинический режим лечения МЛУ-ТБ описан в национальном клиническом протоколе, разработанном в 2012 году и скорректированном в 2015 году, и соответствует последним международным рекомендациям.

¹ Министерство здравоохранения Республики Молдова. Национальная программа по контролю туберкулеза на 2016-2020 годы.

² Там же.

³ ВОЗ 2016. Global Tuberculosis 2016.

Наиболее частыми факторами, упоминающимися в связи с высоким бременем ТБ, являются низкий уровень жизни, нерациональное питание населения, алкоголизм, миграция, рост числа бездомных, ухудшение экологии и вредные факторы по месту жительства и т.д.⁴ Факторы, перечисленные в Национальной программе, определяют ограниченность мер, ориентированных на нужды пациента и направленных на его поддержку в течение всего периода лечения: отсутствие материальных средств для обеспечения надлежащего режима питания и закупки дополнительных препаратов для лечения побочных эффектов, связанных с применением противотуберкулезных препаратов, отсутствие консультаций и социальной поддержки, необходимой для успешного завершения лечения, и т. д. Потребности пациентов с ТБ многогранны, а медицинские услуги и помощь, предусмотренные законодательством, недостаточны для их удовлетворения. Функциональное исследование эффективности лечения пациентов с ТБ, получавших поощрение, проведенное в 2013 году, показывает, что предоставление поощрения в ходе лечения увеличило долю успеха на 10%.⁵

В то же время, текущая статистика не предоставляет комплексную и систематическую информацию о качестве медицинских услуг и о факторах, влияющих на успех лечения ТБ с лекарственной устойчивостью. До настоящего времени не были проведены исследования, систематически анализирующие качество услуг для МЛУ-ТБ и оценивающие клиническое ведение пациентов, качество и постоянство мониторинга, и соответствие НКП.

Данное операционное исследование проводится в связи с рекомендациями миссий Green Light Committee о принятии мер для улучшения результатов лечения пациентов с МЛУ-ТБ и о том, чтобы вся значимая информация об истории болезни пациента, сопутствующих заболеваниях, побочных реакциях, результатах тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), изменениях в схемах лечения собиралась и передавалась в Комитет по менеджменту ЛУ-ТБ для всех пациентов, которые будут пересмотрены с целью мониторинга и оценки Национальной программы контроля ТБ. Исследование является частью плана по внедрению гранта Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, представляя собой обязательство Министерства здравоохранения и Национального координационного совета.

⁴ Министерство здравоохранения Республики Молдова. Национальный клинический протокол 123. Туберкулез у взрослых. Кишинэу 2015.

⁵ Министерство здравоохранения Республики Молдова. Национальная программа по контролю туберкулеза на 2016-2020 годы.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования

Получение стратегической информации о качестве клинического ведения пациентов с МЛУ-ТБ с последующим ее использованием в процессе принятия решений для продления жизни и улучшения качества жизни этих пациентов.

Задачи

- Количественная оценка качества медицинских услуг, предоставляемых пациентам с МЛУ-ТБ;
- Определение факторов риска для пациентов, которые связаны с низким уровнем успешного лечения МЛУ-ТБ;
- Определение и систематизация возможных недостатков в качестве лечения пациентов с МЛУ-ТБ;
- Разработка рекомендаций для улучшения клинического ведения пациентов с МЛУ-ТБ.

Методология

Исследование является ретроспективным, на основе выборки с простым систематическим отбором, в слоях, с применением структурированного инструмента сбора данных.

Критерии включения в исследование

- Случай МЛУ-ТБ, зарегистрированный в период 01.01.2012 – 31.12.2012;
- Возраст не менее 18 лет на момент регистрации;
- Прописка на правом берегу реки Днестр, и предоставление медицинских услуг также на Правобережье;
- Результат лечения зарегистрирован на момент сбора данных (декабрь 2015 года).

Не были включены лица, проживающие в приднестровском регионе, и лица, проживающие на правом берегу реки Днестр, но получившие медицинские услуги в приднестровском регионе.

Для сбора данных использовались следующие источники:

- а. Национальная база номинальных данных ИСМО ТБ, управляемая НЦМЗ и ИФП им. Кирилла Драганюка;

- б. Стационарные карты пациентов с ТБ из районных и муниципальных ГМСУ, а также из ИФП им. Кирилла Драганюка и клиники ИФП им. Кирилла Драганюка в Ворниченъ;
- с. Амбулаторные карты пациентов с ТБ из районных и муниципальных ГМСУ и из ИФП им. Кирилла Драганюка

Если у какого-либо лица было диагностировано/сообщено и зарегистрировано несколько случаев ТБ в период 2012-2014 годов, в анализе оценивался и отражался последний случай.

На первом этапе из номинальной базы данных ИСМО ТБ были выбраны случаи, соответствующие критериям отбора. Из общего числа 787 подходящих случаев методом простого случайного выбора было отобрано 350 случаев. После вторичного анализа степени соответствия критериям и правильности заполнения медицинских документов финальная выборка составила 318 человек. После отбора для каждого пациента с МЛУ-ТБ был создан анонимный идентификатор, при составлении которого не были использованы критерии, допускающие прямую или косвенную идентификацию человека. После изъятия карт с номинальными данными пациентов с ТБ и присвоения анонимного единого идентификатора каждому пациенту, к ним был прикреплен пароль с доступом только для старшего медицинского оценщика, имеющего право доступа к номинальным данным пациентов.

По каждому случаю ТБ был заполнен опросный лист, разработанный специально для данного исследования. Опросный лист включает следующие компоненты:

- Социально-демографические данные, факторы риска и сопутствующие заболевания;
- Диагностика и сообщение о ТБ и статусе МЛУ-ТБ;
- Лечение пациента с ТБ и результаты лечения.

Для заполнения опросного листа были изучены стационарные карты, амбулаторные карты, форма ТВ01 и данные, включенные в ИСМО ТБ. Для сбора документов и заполнения опросных листов, как стационарных, так и амбулаторных, были проведены выезды на места. На национальном уровне закодированные опросные листы были проверены редактором. Оценщик был ответственным за ввод данных в базу данных. Данные были проверены и подтверждены с точки зрения полноты, правильности и согласованности независимым лицом.

Анализ данных

Анализ данных был выполнен с применением SPSS версии 20, с составлением отчетов о частоте и двумерных данных, описательного анализа данных и уместных статистических анализов.

Ограничения

1. Качество заполнения медицинских документов. Учитывая ретроспективный характер сбора данных и тот факт, что он основывается на изучении клинических карт, использование стандартного опросного листа выявило отсутствие данных и неточность информации. Для минимизации этих эффектов и во избежание ошибочного толкования отсутствующих данных, результаты представлены с указанием отсутствующих данных как «нет записей» или «не указано», и указанием абсолютных значений для правильного толкования результатов выборки. В анализах, сопоставимых со статистическими тестами, где представлен результат статистического значения, результаты, основанные менее чем на 30 наблюдениях, указываются в скобках.

2. Расхождения между клиническими записями и записями в базах данных. В процессе сбора данных был отмечен ряд расхождений между записями в стационарных и амбулаторных клинических картах пациентов с ТБ и данными в ИСМО ТБ. В представленной ниже таблице указывается число случаев, когда были замечены подобные расхождения. Виды расхождений: различные результаты лечения в ИСМО ТБ и в клинической карте; схемы лечения в ИСМО ТБ отличаются от схем, указанных в амбулаторных картах; данные разных клинических этапов на 2-3 дня отличаются между ИСМО ТБ и клинической картой. Во всех этих случаях, медицинская карта была основным источником для сбора данных.

Расхождения	Количество	%
Не были отмечены расхождения	98	30,8
Между стационарной и амбулаторной картой	14	4,4
Между стационарной картой и ИСМО ТБ	58	18,2
Между амбулаторной картой и ИСМО ТБ	122	38,4
Между стационарной картой и формой ТВ 01	6	1,9

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Социально-демографические данные выборки

В исследованную выборку вошли 318 человек, отобранных из базы данных ИСМО ТБ как случаи МЛУ-ТБ в 2012 году, результат лечения которых был зарегистрирован до 31 декабря 2015 года.

Всего мужчин было 79,6%, и женщин – 20,4%. Возраст на момент сообщения о ТБ составлял от 21 года до 69 лет, в среднем 41,2 года и со стандартным отклонением в 11,5 лет. Только 18,2% случаев были зарегистрированы в Кишинэу и Бэлць, 13,5% в районных центрах, 61,0% в сельской местности, и 6,3% у бездомных (у 0,9% место жительства указано не было).

С точки зрения рода деятельности, в выборку вошли большей частью безработные (53,8%), лица с инвалидностью (11,6%), 4,1% пенсионеры, 2,8% студенты, и только 26,4% были трудоустроены. В то же время, 68,2% указали источниками доходов зарплату, пенсии, пособия, а 31,4% не имели официальных источников дохода (у 0,9% записи отсутствуют).

С точки зрения образования, у большинства было среднее образование (53,8%), среднее специальное (11,6%) или начальное (26,4%), а 2,8% были без образования (у 1,3% записи отсутствуют). Только 4,1% были с высшим образованием (см. табл. 1).

Факторы риска

У трети пациентов (32,7%) было указано употребление алкоголя во время заболевания ТБ, и у еще 11,6% было злоупотребление алкоголем в анамнезе (у 26,4% не было злоупотребления алкоголем в анамнезе, а у 29,2% не было записей). У каждого четвертого (22,0%) в прошлом было тюремное заключение, из них 16,4% были в заключении до заболевания ТБ и 5,7% находились в заключении во время заболевания ТБ. Всего 4,4% употребляли инъекционные наркотики на момент сообщения о ТБ или употребляли наркотики в прошлом (у 52,5% не было истории употребления и у 43,1% не было записей).

Более двух третей (71,7%) имели как минимум одно сопутствующее заболевание. Наиболее частыми из указанных сопутствующих заболеваний были инфекционные, токсические гепатиты и цирроз печени (28,5%), алкоголизм (15,4%), ВИЧ/СПИД (10,1%), другие заболевания желудочно-кишечного тракта (9,7%) и сахарный диабет (7,0%) (см. табл. 2).

Далее, из 65 случаев МЛУ-ТБ среди женщин, 5 человек, или 7,6%, были беременными в момент обнаружения МЛУ-ТБ: 4 случая завершились родами и 1 – аборт по требованию.

Таблица 1. Социально-демографические характеристики выборки

Параметры	Количество	%
Пол		
Мужской	253	79,6
Женский	65	20,4
Возраст, лет		
18-24	14	4,4
25-29	50	15,7
30-39	89	28,0
40-49	86	27,0
50-59	56	17,6
60+	22	6,9
Нет записей	1	0,3
Регион		
Кишинэу и Бэлць	58	18,2
Районный центр	43	13,5
Сельская местность	194	61,0
Без определенного места жительства	20	6,3
Нет записей	3	0,9
Род деятельности		
Трудоустроен	84	26,4
Безработный	171	53,8
Инвалид	37	11,6
Пенсионер	13	4,1
Студент	9	2,8
Нет записей	4	1,3
Образование		
Начальное	84	26,4
Среднее	171	53,8
Среднее специальное	37	11,6
Высшее	13	4,1
Без образования	9	2,8
Нет записей	4	1,3
Всего, абсолютные цифры	318	100,0

В выборке 17,6% не входили в группы повышенного риска, 5,7% были заключенными, 56,6% входили в «Другие категории», 2 человека (0,6%) – медработники, 0,6% - сотрудники пенитенциарных учреждений, 1 – сотрудник приюта для пожилых или бездомных.

Пациенты с МЛУ-ТБ составляют относительно стабильную группу населения, поскольку 76,1% из них не были мигрантами, у 23,3% была история миграции до заболевания ТБ, и только 0,6% мигрировали после того как заболели ТБ (см. табл. 3).

Таблица 2. Распределение сопутствующих заболеваний в выборке

Сопутствующие заболевания	Количество	%
Гепатиты и цирроз	65	28,5
Алкоголизм	35	15,4
Другое	32	14,0
ВИЧ/СПИД	23	10,1
Желудочно-кишечные заболевания	22	9,7
Диабет	16	7,0
Психические заболевания и энцефалопатия	11	4,8
Метаболические и эндокринные	8	3,5
Сердечно-сосудистые	7	3,1
Болезни органов дыхания	6	2,63
Неоплазии	3	1,3
Всего	228	100

Таблица 3. Распространение факторов риска среди пациентов с МЛУ-ТБ

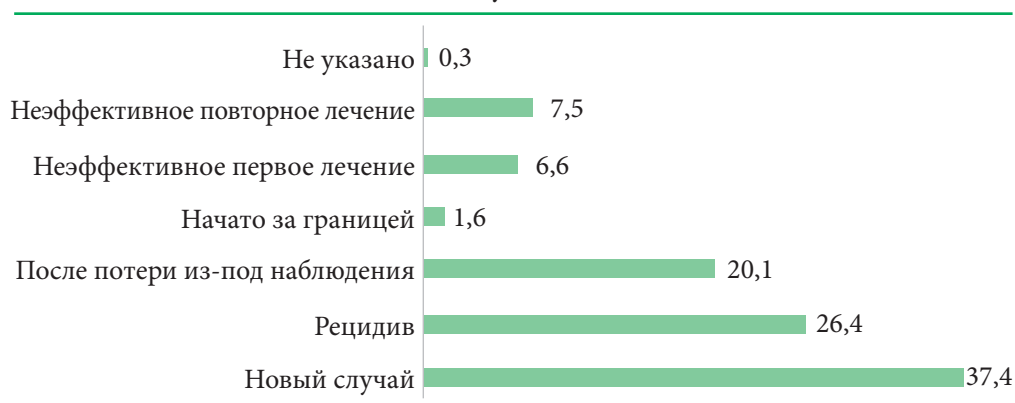
Факторы риска	Количество	%
Злоупотребление алкоголем в анамнезе		
Да, во время случая ТБ	104	32,7
Да, в анамнезе	37	11,6
Нет	84	26,4
Нет записи	93	29,2
Употребление наркотиков в анамнезе		
Да, во время случая ТБ	9	2,8
Да, в анамнезе	5	1,6
Нет	167	52,5
Пациент в опиоидной заместительной терапии		
Да, во время лечения ТБ	1	0,3
Да, в прошлом	1	0,3
Нет	1	0,3
Нет записи	192	60,4
Неприменимо	123	38,7
Заклученный в тюрьме		
Нет	244	76,7
Менее года до заболевания ТБ	5	1,6
1-3 года до заболевания ТБ	27	8,5
Более 3 лет до заболевания ТБ	20	6,3
Во время болезни ТБ	18	5,7
Нет записи	4	1,3
Миграция в анамнезе		
Да, до ТБ	74	23,3
Да, после ТБ	2	0,6
Нет	242	76,1
Всего	318	100,0

Вероятный источник заражения: дом (19,8%), тюрьма (14,8%), другие источники (31,8%). Медицинские учреждения с особым режимом или ТБ указаны в 3 единичных случаях, в 32,7% источник заражения остался неизвестным/ незарегистрированным. 27,5% новых случаев и рецидивов происходили из очага.

Обнаружение и типы случаев МЛУ-ТБ

Среди случаев МЛУ-ТБ, включенных в выборку, 37,4% были новыми случаями, 26,4% - рецидивами, 20,1% - лечение после потери из под наблюдения, 6,6% - неудача первого лечения, 7,5% - неудача повторного лечения, и 1,6% - лечение начато за границей в момент сообщения о МЛУ-ТБ.

Рис. 1. Типы случаев МЛУ-ТБ, %



Время проявления симптомов не было указано у 44,5% пациентов. С точки зрения типа пациентов, проявление симптомов не было указано у 26,5% новых случаев и у 54,9% случаев повторного лечения. Из тех, у кого был указан период проявления симптомов (n=176), у 22,7% он составил 2 недели, у 24,4% – до одного месяца, у 35,8% – 1-3 месяца, у 10,2% – 3-6 месяцев, и у 6,8% от 6 месяцев до 1 года. Эти данные свидетельствуют о позднем обнаружении заболевания в 52,8% случаев (55,8% среди новых случаев и 49,4% среди случаев повторного лечения).

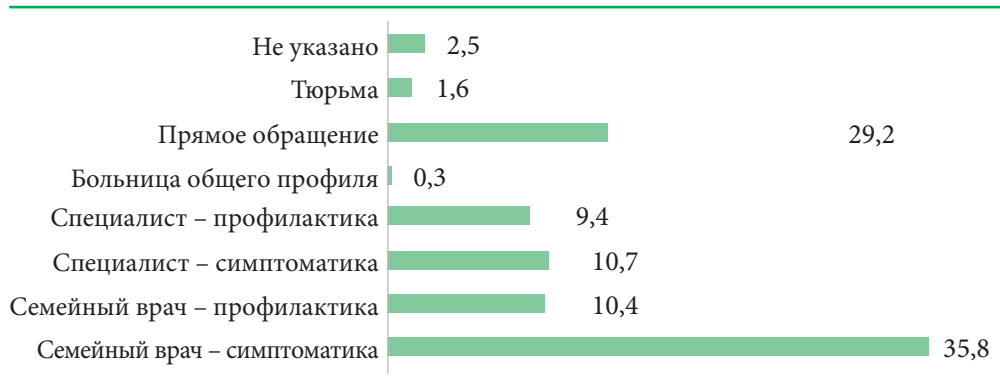
Всего, у 205 (65,0%) случаев имелись записи о противотуберкулезном лечении в прошлом (в 97,9% случаев повторного лечения имелись записи о ТБ в анамнезе). Из них, 60,0% прошли лечение препаратами первого ряда, 24,9% - второго ряда, и у 15,1% не был указан ряд. Результат предыдущего лечения был указан в 192 случаях. Из них, 23,4% завершились выздоровлением, 18,2% - завершенным лечением, 34,9% - были потеряны из-под наблюдения, и в 23,4% случаев лечение было неэффективным.

В случае рецидивов (n=84), время развития рецидива составило более одного года с момента завершения предыдущего случая для 75,0% случаев, но были зарегистрированы и рецидивы менее 6 месяцев с момента

завершения лечения у 4,8% пациентов, от 6 месяцев до 1 года у 3,6% пациентов, и у 16,7% не был зарегистрирован период развития.

О случаях ТБ чаще всего сообщали семейные врачи в результате симптоматического обнаружения (35,8%) или профилактической проверки (10,4%), еще 20,1% были обнаружены непосредственно специалистами, и 29% - в результате прямого обращения, что ожидаемо, учитывая, что 64,5% пациентов имели в анамнезе противотуберкулезное лечение на момент сообщения. В зависимости от типа случая (новый случай, рецидив или повторное лечение), места обнаружения варьируются: через ПМП было обнаружено 64,4% новых случаев, 46,4% рецидивов, и только 27,2% случаев повторного лечения, и наоборот, в результате прямого обращения – 12,7% новых случаев, 22,6% рецидивов и 50,9% случаев повторного лечения. Из числа новых случаев (n=118), 69,5% были обнаружены симптоматически и 29,5% в результате профилактической проверки.

Рис. 2. Тип поставщика услуг, сообщившего о случае МЛУ-ТБ



Только в 42,1% случаев был обнаружен контакт с больным ТБ, а в 46,2% не было обнаружено (у 11,6% не было записей). Из тех, у кого был отмечен тип контакта (n=134), у 53,7% был указан контакт в семье или по месту жительства, 17,9% - родственники, 8,2% - друзья/близкие, 16,0% - в тюрьме.

Диагностика ТБ

В момент сообщения, наиболее распространенной формой была инфильтративная (81,4%), затем следовали фиброзно-кавернозная (10,7%), диссеминированная формы (6,6%), и очень редко другие: нодулярный ТБ (один случай, или 0,3%), плеврит (два случая, или 0,6%), и генерализованная форма (один случай, или 0,3%). Фаза процесса чаще всего была деструктивной (69,2%), а инфильтративная составила всего 29,6%. Это распределение по формам и фазам свидетельствует о позднем обнаружении большего числа случаев, чем документировано.

Таблица 4. Форма и фаза процесса ТБ на момент сообщения о случае

Форма	Новый случай	Рецидив	Повторное лечение	Всего
Нодулярный	0	0	0,3	0,3
Инфильтративный	89,7	92,9	64,0	81,3
Диссеминированный	6,0	3,6	9,6	6,7
Фиброзно-кавернозный	2,6	3,6	24,6	10,8
Плеврит	1,7	0	0	0,6
Генерализованный	0	0	0,9	0,3
Фаза				
Инфильтрация	29,7	38,1	22,8	29,4
Деструкция	69,5	60,7	75,4	69,3
Нет записей	0,8	1,2	1,8	1,3
Всего случаев	119	84	114	316

В 72,6% случаев (более 2/3 всех случаев) не было зарегистрировано осложнений. В случаях с осложнениями наиболее частыми были: гемоптизис (6,9%), плеврит (5,3%), легочное сердце (3,8%), легочное кровотечение (3,1%), другие осложнения в 6,6% случаев. Из данных табл. 5 видно, что доля многих осложнений увеличилась в случаях повторного лечения по сравнению с новыми случаями вдвое или более для гемоптизиса, легочного кровотечения, легочной недостаточности, легочного сердца.

Таблица 5. Частота осложнений, в целом по выборке

Осложнения	Новый случай	Повторное лечение	Всего	%
Гемоптизис	3,4	9,3	22	6,9
Легочное кровотечение	1,7	4,1	10	3,1
Пневмоторакс	0,8	1,6	4	1,3
Легочная недостаточность	2,5	9,8	22	7,0
Легочное сердце	0,8	5,7	12	3,8
Недостаточность пораженных органов	0,8	0,5	2	0,6
Менингит	0,8	0,5	2	0,6
Плеврит	7,6	4,1	17	5,3
Другое	4,2	7,8	21	6,6
Нет осложнений	...	...	231	72,6
Всего			318	100

Лабораторная диагностика на момент постановки диагноза ТБ

Во всех случаях, диагноз был аргументирован и подтвержден микробиологическим исследованием. Результаты микроскопии

были получены почти во всех случаях (в 5 случаях результат не был зарегистрирован), и результат микроскопии был положительным в 72,8% случаев.

На момент постановки диагноза ТБ, у 312 человек (98,1%) были записи о сборе мокроты на посев, и у 96,2% из них был положительный результат посева (у 3,8% - отрицательный). Из тех, у кого был положительный результат посева, у 91,8% человек была обнаружена устойчивость к препаратам (292 случая), в 6 случаях (1,9%) не было обнаружено устойчивости, и у 5,7% записи отсутствовали.

Методом Xpert MTB/RIF было исследовано 27,4% случаев (n=86), и у 95,4% из них был положительный результат на МБТ, у 96,5% подтверждена устойчивость к рифампицину, а у 3 случаев (3,6%) результат был RIF-чувствительный.

На момент постановки диагноза МЛУ-ТБ, результат микроскопии был положительным в 70,6% случаев и отрицательным в 29,4% случаев (12 случаев были исключены по причине отсутствия записей). Сбор пробы на посев по традиционному методу Левенштейна-Йенсена (ЛЙ) был выполнен у 83,5%, и среди них устойчивость была подтверждена у 98,4%. Примерно такой же части пациентов, что и на этапе подтверждения ТБ, был применен метод XpertMTB/RIF (27,3%), и положительный результат был в 94,4% случаев. Следует отметить, что в 2012 году метод XpertMTB/RIF был введен в Республике Молдова на национальном уровне.

Таблица 6. Лабораторная диагностика, в целом по выборке

Параметр	На момент постановки диагноза ТБ		На момент постановки диагноза МЛУ-ТБ	
	№	%	№	%
Посев по классическому методу				
Сбор пробы на посев ЛЙ	312	98,1	310	92,0
Положительный результат на посев ЛЙ	300	94,3	259	83,5
Подтверждена устойчивость на посев ЛЙ	292	97,3	255	98,4
XpertMTB/RIF				
Сбор пробы для XpertMTB/RIF	86	26,1	89	27,3
Результат RIF «устойчивый»	83	96,5	84	94,4

В 45,9% случаев имелись записи о посеве экспресс-методом (ВАСТЕС), и положительный результат был зарегистрирован в 96,6% случаев. Из этих случаев с положительным результатом (n=141), у 95,7% была подтверждена устойчивость.

Традиционный метод посева показал наибольшую устойчивость на изониазид (97,2%), рифампицин (96,2%) и стрептомицин (92,1%). Высокий

уровень был зарегистрирован и для этамбутола (64,0%) и этионамида (22,9%) на этапе подтверждения диагноза. Следует отметить, что уровень устойчивости снижался на этапе подтверждения МЛУ-ТБ для изониазида, рифампицина, стрептомицина, и увеличивался для этамбутола, этионамида, а также капреомицина, офлоксацина, левофлоксацина, циклосерина и PASER, с учетом того, что была оценена устойчивость на препараты второго ряда (см. табл. 7).

Таблица 7. Исследование устойчивости традиционными и экспресс-методами, в целом по выборке

Параметр		Традиционный анализ при диагностике ТБ		Анализ при диагностике МЛУ-ТБ		Экспресс-анализ	
		№	%	№	%	№	%
1	Изониазид	285	97,2	242	94,9	131	97,0
2	Рифампицин	281	96,2	239	93,7	131	97,0
3	Стрептомицин	269	92,1	229	89,8	127	94,1
4	Этамбутол	187	64,0	181	71,0	79	58,5
5	Пиразинамид	2	0,7	3	1,2	3	2,2
6	Канамицин	14	4,8	24	9,4	5	3,7
7	Этионамид	67	22,9	86	33,7	19	14,1
8	Амикацин	0	0	1	0,4	1	0,7
9	Капреомицин	1	0,3	6	2,4	1	0,7
10	Офлоксацин	14	4,8	17	6,7	3	2,2
11	Левофлоксацин	4	1,4	19	7,5	2	1,5
12	Моксифлоксацин	0	0	0	0	0	0
13	Циклосерин	2	0,7	6	2,4	1	0,7
14	PASER	3	1,0	6	2,4	0	0
15	Кларитромицин	0	0	0	0	0	0
16	Амоксициллин	0	0	0	0	0	0
	Всего	293	-	255	-	135	

109 пациентам (34,3%) были проведены молекулярно-генетические методы, GenoType MTB-DR-Plus или GenoType MTB-DR-sl, и из них у 99,0% был подтвержден положительный МБТ комплекс и у 98,2% была подтверждена устойчивая форма. Результаты на устойчивость показали: 97,2% на изониазид, 96,2% на рифампицин, и с большим отрывом 8,4% на этамбутол, 3,7% на группу фторхинолонов и 0,9% на группу аминогликозидов.

Лечение МЛУ-ТБ

Лечение в условиях стационара

Из всех пациентов 90,9% были госпитализированы, 9,1% не были госпитализированы и получали лечение в амбулаторных условиях с 1-го дня. Из тех, кто был госпитализирован (n=288), большинство были помещены в клинику ИФП им. Кирилла Драганюка в Ворниченъ (38,2%), МКБ фтизиопульмонологии Кишинэу (21,5%), ИФП им. Кирилла Драганюка (17,7%) и отделение фтизиопульмонологии МКБ Бэлць (17,0%), а на пенитенциарный сектор пришлось 5,6% случаев.

Всего, в 29,4% новых случаев и в 31,3% в случаях повторного лечения, лечение было начато по стандартной схеме для новых случаев лекарственно-чувствительного ТБ, а в 38,0% случаев – по схеме лечения МЛУ-ТБ. С точки зрения типов пациентов, схема для лекарственно-чувствительного ТБ была начата в 78,0% новых случаев.

В случае повторного лечения, распределение начала лечения по схеме для лекарственно-чувствительного ТБ было следующим:

- 78,8% случаев рецидивов,
- 27,0% случаев повторного лечения после утраты контроля над лечением,
- 42,9% случаев неэффективного первого лечения,
- 20,8% случаев неэффективного повторного лечения.

Данное явление говорит о значимости экспресс-методов определения устойчивости для применения правильной схемы.

Таблица 8. Распределение случаев МЛУ-ТБ по учреждениям, где было начато лечение

Учреждение	№	%
ИФП им. Кирилла Драганюка	51	17,7
МКБ фтизиопульмонологии Кишинэу	62	21,5
Клиника ИФП им. Кирилла Драганюка, Ворниченъ	110	38,2
Отделение фтизиопульмонологии МКБ Бэлць	49	17,0
Тюрьма № 16, Прункул	11	3,8
Тюрьма № 13, Кишинэу	4	1,4
Тюрьма № 5, Кахул	1	0,3
Всего	288	100

Всего, в 29,4% новых случаев и в 31,3% в случаях повторного лечения, лечение было начато по стандартной схеме для новых случаев лекарственно-чувствительного ТБ, а в 38,0% случаев – по схеме лечения МЛУ-ТБ. С точки зрения типов пациентов, схема для лекарственно-чувствительного ТБ была начата в 78,0% новых случаев.

В случае повторного лечения, распределение начала лечения по схеме для лекарственно-чувствительного ТБ было следующим:

- 78,8% случаев рецидивов,
- 27,0% случаев повторного лечения после утраты контроля над лечением,
- 42,9% случаев неэффективного первого лечения,
- 20,8% случаев неэффективного повторного лечения.

Данное явление говорит о значимости экспресс-методов определения устойчивости для применения правильной схемы.

Таблица 9. Распределение случаев МЛУ-ТБ по категориям лечения и типам пациентов

Категория лечения	Новый случай		Повторное лечение								Лечение начато за грани- цей		Всего	
			Рецидив		Повторное лечение после потери из под набл.		Неудача первого лечения		Неудача повтор- ного лечения					
	№	%									№	%	№	%
Новый случай чувствитель- ного ТБ	92	78,0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	20	93	29,4
Повторное лечение чувствитель- ного ТБ	0	0	67	78,8	17	27,0	9	42,9	5	20,8	1	20	99	31,3
МЛУ-ТБ	23	19,5	18	21,2	45	71,4	12	57,1	19	79,2	3	60	120	38,0
Нет записей	3	2,5	0	0	0	1,6	0	0	0	0	0	0	4	1,3
Всего	118	100	85	100	63	100	21	100	24	100	5	100	316	100

Абсолютное большинство случаев, а именно 98,7%, было представлено Комитету по менеджменту ЛУ ТБ; по 4 случаям отсутствовали записи, и только 2 случая не были представлены. Что касается режима лечения пациентов, к которым была применена схема для лечения МЛУ-ТБ и которые имели записи о типе схемы лечения (n=297), 81,2% таких пациентов получили стандартный режим лечения (из них 70,4% стандартные схемы и 10,8% стандартная схема + этамбутол) и 18,9% получали индивидуальное лечение (см. табл. 10).

У 124 пациентов (39,4% случаев) режим лечения был изменен. Из них, у 70,1% схема была изменена по рекомендации Комитета по менеджменту ЛУ ТБ, и у 29,8% изменение произошло по инициативе врача. Из тех, у кого лечение было изменено, чаще всего изменение было одно (80,7%); в 16,8% случаев изменений было два, и в 2,5% случаев –

три. В 86,0% случаев все изменения были аргументированы, в 8,3% были аргументированы некоторые изменения, и в 5,8% случаев изменения не были аргументированы.

Таблица 10. Назначенные и примененные схемы лечения МЛУ-ТБ

Примененные схемы лечения	№	%
Стандартная схема	209	70,4
7Am6EtOfCsZ	23	7,7
7Am6EtLfxCsZ	177	59,6
7Cm6EtOfCsZ	1	0,3
7Cm6EtLfxCsZ	8	2,7
Стандартная схема плюс Э	32	10,8
Индивидуальная схема	56	18,9
Всего	297	100

В 114 случаях была описана причина изменения режима лечения МЛУ-ТБ. Из них, по причине побочных реакций изменения были сделаны в 63,2% случаев (или 72 случая), по причине результата теста на чувствительность к лекарственным препаратам – 28,9%, прогрессирования процесса – 4,4%, отказа пациента – 2,6%, отсутствия одного препарата – 0,3%.

Таблица 11. Распределение побочных реакций (включая подтвержденные и неподтвержденные)

Тип побочных реакций	№	%
Нарушения слуха	48	46,6
Психотические реакции	7	6,8
Желудочно-кишечная непереносимость	31	30,1
Гиперпигментация	4	3,9
Головная боль	5	4,9
Бессонница	3	2,9
Артралгия	5	4,9
Всего упоминаний	103	100

Побочные реакции были подтверждены и зарегистрированы в 13,2% случаев (n=44), с заполнением формы сообщения о побочных реакциях. В остальных случаях побочные реакции были отмечены в стационарной или амбулаторной карте (n=88), без сообщения о них в соответствии с действующим регламентом. В табл. 11 приведены данные о распределении и типе побочных реакций, на основании которых был изменен режим лечения. Чаще всего это нарушения слуха (46,6%) и желудочно-кишечная непереносимость (30,1%).

Средний срок госпитализации составил 5,6 месяцев (стандартное отклонение 3,3 месяцев), с минимальным показателем менее одного месяца и максимальным 21 месяц. Распределение показывает, что срок госпитализации чаще всего составляет 4-6 месяцев и связан с интенсивной фазой лечения. Тем не менее, значительная часть (12,6%) оставались в больнице и на этапе продолжения. Из тех, кто находился в больнице менее 6 месяцев, наиболее частыми причинами были отказ от госпитализации и лечения (потеря из под наблюдения) и смерть, а из тех, кто оставался в больнице более 10 месяцев, чаще всего были пациенты из тюрем или случаи повторной госпитализации после неэффективного лечения и утраты контроля над лечением.

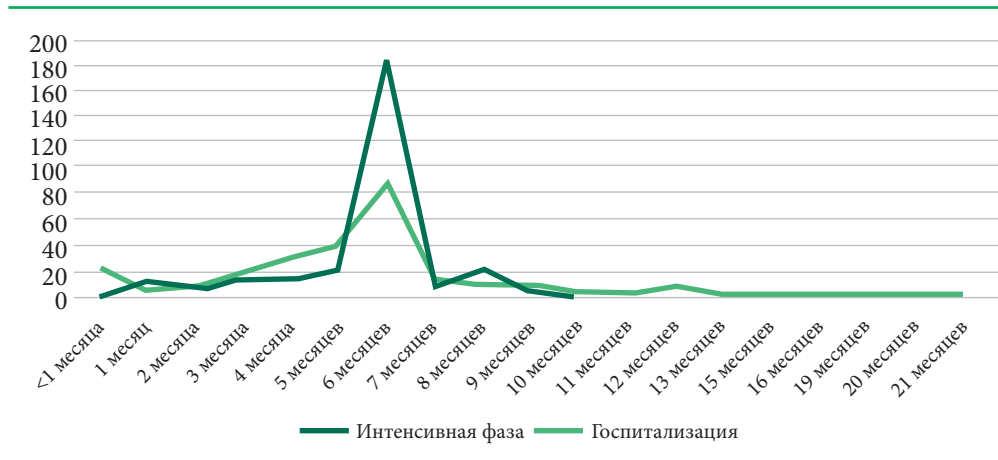
Таблица 12. Распределение случаев МЛУ-ТБ по длительности интенсивной фазы и срока госпитализации

	Интенсивная фаза		Госпитализация	
	№	%	№	%
<1 месяца	2	0,7	23	8,0
1-3 месяца	33	11,0	37	12,9
4-6 месяцев	221	73,4	163	57,0
7-8 месяцев	34	11,3	28	9,4
9-21 месяц	11	3,7	36	12,6
Всего	301	100	287	100

Средний срок госпитализации был со статистически значимыми отличиями в зависимости от учреждения. Так, самый долгий срок госпитализации был отмечен в тюрьмах: 14 месяцев (стандартное отклонение 5,5 месяцев) в тюрьме № 16 Прункул, 11,5 месяцев (стандартное отклонение 4,1 месяцев) в тюрьме № 13 Кишинэу. В гражданском секторе самый длительный срок госпитализации был зарегистрирован в отделении фтизиопульмонологии МКБ Бэлць – 6,1 месяцев (стандартное отклонение 3,0 месяцев), затем следуют МКБ фтизиопульмонологии Кишинэу – 5,7 месяцев (стандартное отклонение 2,6 месяцев), и самый короткий в ИФП им. Кирилла Драганюка – 5,3 месяцев (стандартное отклонение 2,4 месяца) и в клинике ИФП им. Кирилла Драганюка в Ворничень – 5,3 месяцев (стандартное отклонение 2,1 месяца).

Относительно интенсивной фазы с инъекционными препаратами, медиана составила 6 месяцев, средняя 5,7 месяцев, с интервалом от менее одного месяца и до 15 месяцев. Среди тех, кто не получал 6 месяцев инъекционные препараты, наиболее частыми причинами были отказ от лечения, смерть или побочные реакции, а среди тех, кто получал более 9 месяцев, основанием были клинические причины, связанные с широкими процессами или с неэффективностью, приведшей к замене одного препарата.

Рис. 3. Распределение случаев МЛУ-ТБ по длительности интенсивной фазы лечения и срока госпитализации



Из тех, у кого имеются записи о степени обеспечения контроля над лечением, в 62,7% случаев документировано надлежащее соблюдение лечения в условиях стационара. 20,6% пациентов не принимали противотуберкулезные препараты регулярно в условиях стационара, а в 16,7% случаев отсутствуют записи в медицинской карте о соблюдении лечения. Следует отметить высокий уровень нерегулярного приема в ряде учреждений (например, 38,8% нерегулярного приема препаратов в отделении фтизиопневмологии МКБ Бэлць, 19,6% в клинике ИФП им. Кирилла Драганюка в Ворниченъ и 16,9% в МКБ фтизиопульмонологии Кишинэу) и большую долю отсутствия записей об обеспечении лечения под непосредственным наблюдением в стационарных картах.

Лечение в амбулаторных условиях с 1-го дня

Всего 27 пациентов получили полный объем лечения в амбулаторных условиях с 1-го дня. Лечение проводилось под контролем семейных врачей в 12 случаях (44,4%), районных фтизиатров в 9 случаях (33,3%), муниципальных фтизиатров в 6 случаях (22,2%). Среди случаев, лечение которых проводилось в амбулаторных условиях с 1-го дня, 60,7% надлежащим образом соблюдали лечение (n=17), и 39,3% (n=10) принимали препараты нерегулярно. Средняя продолжительность лечения составила 18 месяцев, а средняя продолжительность приема инъекционных препаратов – 6 месяцев.

Таблица 13. Обеспечение контроля над лечением в условиях стационара, по учреждениям

Учреждение, в которое госпитализирован пациент	Непрерывный прием препаратов		Нерегулярный прием препаратов		Нет записей		Всего
	№	%	№	%	№	%	
ИФП им. Кирилла Драганюка	43	84,3	2	3,9	6	11,8	51
МКБ фтизиопульмонологии Кишинэу	45	76,3	10	16,9	4	6,8	59
Клиника ИФП им. Кирилла Драганюка в Ворничень	66	61,7	21	19,6	20	18,7	107
Отделение фтизиопульмонологии МКБ Бэлць	25	51,0	19	38,8	5	10,2	49
Тюрьма №16, Прункул	5	45,5	6	54,5	0	0	11
Тюрьма № 13, Кишинэу	1	25,0	3	75,0	0	0	4
Тюрьма № 5, Кахул	0	0	1	100	0	0	1
Всего	187	65,6	62	22,0	35	12,4	282

Продолжение лечения в амбулаторных условиях после госпитализации

Всего у 72,9% госпитализированных пациентов, имелась амбулаторная карта для пациентов с ТБ, в которой указывалось лечение в амбулаторных условиях на этапе продолжения. Из них у 89,2% была указана продолжительность амбулаторного этапа, которая в среднем составила 12,9 месяцев (минимум меньше одного месяца, максимум 29 месяцев), а медиана – 17 месяцев.

Амбулаторный этап лечения проходил под наблюдением семейных врачей в 52,9% случаев, районных фтизиатров в 25,7% случаев, муниципальных фтизиатров в 14,3% случаев, и помощников в DOT в 2,9% случаев. В 4,3% случаев записи отсутствовали.

Из случаев, когда лечение продолжалось в амбулаторных условиях, 64,3% надлежащим образом соблюдали лечение и 31,9% принимали препараты нерегулярно, а для 3,8% случаев в данной выборке не было записей о соблюдении лечения. У 45 пациентов (14,2%) имелись записи о прерывании лечения, с медианой в 2 прерывания, и 2,9 прерываний в среднем (минимум 1, максимум 10).

Поддержка в лечении и поощрения на этапе амбулаторного лечения

Записи о помощи общественного центра имелись в 76 случаях (24,1%), 32,1% пациентов не получали помощи общественных центров, а у 43,8% записи отсутствовали. Еще у 47 пациентов были записи об участии НПО (14,9%), у других 3,2% участие НПО было подтверждено врачами-фтизиатрами, в 13,9% случаев НПО не участвовали, и у 68% записи отсутствовали.

У 50,9% пациентов не было записей о получении поощрений. Из всех записей о поощрениях (n=246), где указывались виды поощрений, наиболее часто упоминались денежные поощрения (43,9%), продуктовые пакеты (28,0%), возмещение транспортных расходов (17,1%) и психологическая поддержка (11,0%). Происхождение поощрений было указано только в 123 записях: в 72,4% записей указывались поощрения от Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, в 19,5% записей – от НКМС, и в 8,1% записей – от местных органов власти.

Таблица 14. Распределение поощрений согласно количеству записей

Вид поощрения	№	%
Деньги	108	43,9
Питание	69	28,0
Транспорт	42	17,1
Психологическое	27	11,0
Общение на равных	0	0
Всего упоминаний	246	100

Путь, пройденный пациентами с МЛУ-ТБ, и влияние его продолжительности на качество медицинской помощи

Из лиц, у которых указывалась дата первого обращения к врачу (n=185), большинство прошли путь от первого обращения к врачу до диагноза за 2 недели – 80,2% новых случаев и 61,2% случаев повторного лечения, другие 6,3% новых случаев и 8,2% случаев повторного лечения – за период от 2 недель до одного месяца, и 10,4% новых случаев и 11,8% случаев повторного лечения – за период от одного до 3 месяцев.

Таблица 15. Время от первого обращения к врачу до определения диагноза ТБ

	Новый случай		Повторное лечение		Начато за границей		Всего	
	№	%	№	%	№	%	№	%
2 недели	77	80,2	52	61,2	2	50,0	131	70,8
2 недели - месяц	6	6,3	7	8,2	0		13	7,0
1-3 месяца	10	10,4	10	11,8	1	25,0	21	11,4
3-6 месяцев	3	3,1	6	7,1	0		9	4,9
6-12 месяцев	0	0	6	7,1	0		6	3,2
12 месяцев	0	0	4	4,7	1	25,0	5	2,7
Всего	96		85		4		185	

Моменту определения МЛУ-ТБ предшествовала постановка диагноза ТБ в 44,8% случаев (22,9% новых случаев и 59,4% случаев повторного лечения), он был определен в тот же день у 11,9% пациентов (16,1% новых случаев и 9,1% повторного лечения), в 20% случаев был определен с разницей до одной недели (32,2% новых случаев и 11,8% повторного лечения), а для 12,6% разница составила от более одной недели до одного месяца (18,6% новых случаев, 10,7% повторного лечения), и еще для 10,6% - более одного месяца.

Таблица 16. Определение статуса МЛУ-ТБ от момента диагностирования ТБ

	Новый случай		Повторное лечение		Начато за границей		Всего	
	№	%	№	%	№	%	№	%
До диагноза	27	22,9	111	59,4	1	20	139	44,8
В тот же день	19	16,1	17	9,1	1	20	37	11,9
В течение 1 недели	38	32,2	22	11,8	2	40	62	20,0
От более одной недели до 1 месяца	22	18,6	17	9,1	0		39	12,6
Более одного месяца	12	10,2	20	10,7	1	20	33	10,6
Всего, n	118		187		5		310	

С другой стороны, хотя статус МЛУ был установлен достаточно быстро у большинства пациентов (71,2% до одной недели и 89,2% до одного месяца), в большинстве новых случаев момент применения надлежащей схемы лечения для МЛУ-ТБ наступил намного позже. Так, только в 7,7% новых случаев схема лечения МЛУ-ТБ была применена в течение недели, в 35,9% случаев в целом - в первый месяц с момента определения диагноза; большинство начало схему лечения МЛУ-ТБ лишь спустя один месяц от диагноза - в период от одного до двух месяцев (23,9%), и 33,3% - в период

от 2 до 6 месяцев - время, необходимое для определения чувствительности классическими методами анализа.

Таблица 17. Время от определения диагноза ТБ до начала схемы лечения МЛУ-ТБ

	Новый случай		Повторное лечение		Начато за границей		Всего	
	№	%	№	%	№	%	№	%
До диагноза	0	0	6	3,1	1	20	7	2,2
В тот же день	3	2,6	18	9,4	0		21	6,7
В течение одной недели	6	5,1	38	19,9	1	20	45	14,4
От одной недели до одного месяца	33	28,2	40	20,9	2	40	75	24,0
> 1 месяц – 2 месяца	28	23,9	33	17,3	0	0	61	19,5
> 2 месяца – 6 месяцев	39	33,3	39	20,4	1	20	79	25,2
> 6 месяцев – 1 год	7	6,0	12	6,3	0	0	19	6,1
> 1 год	1	0,9	5	2,6	0	0	6	1,9
Всего	117	37,4	191	61,0	5	1,6	313	100

Для анализа пути пациента с МЛУ-ТБ было рассчитано время между основными клиническими событиями только новых случаев МЛУ-ТБ (n=118), учитывая, что в случае повторного лечения логика между различными ключевыми моментами может быть нарушена и может исходить из предыдущих событий:

- время от первого обращения к врачу с подозрением на ТБ до окончательного подтверждения диагноза ТБ составило 13 дней;

- время от подтверждения ТБ до определения статуса МЛУ-ТБ составило 8 дней;

- время от подтверждения диагноза ТБ до результата экспресс-метода ВАСТЕС составило 36,8 дня;

- время от подтверждения диагноза ТБ до результата классического анализа составило 76,2 дня;

- время от подтверждения диагноза ТБ до начала лечения по схеме для МЛУ-ТБ составило 62 дня;

- в случае проведения МТВ/RIF/Xpert (n=46), время от получения результата до применения схемы МЛУ-ТБ составило в среднем 37,9 дня (статистическое отклонение 36,4 дня);

- в среднем, один пациент находился в больнице около 5,1 месяца (только 7 случаев из 118 новых лечились в амбулаторных условиях с первого дня), что практически совпадает с интенсивным этапом лечения, средний срок которого составил 5,9 месяца;

- время между выпиской из больницы и началом амбулаторного лечения прерывается в среднем на 5,1 дня. Более того, из 111 новых случаев, начатых в условиях больницы, 89 (80,2%) дошли до этапа продолжения в амбулаторных условиях, то есть в 20% случаев был утерян контроль над лечением или была зарегистрирована смерть еще при пребывании в стационаре;

- средняя продолжительность этапа продолжения составила 13,8 месяца;

- средняя продолжительность от диагностики ТБ до регистрации результата лечения составила 21,3 месяца.

Таблица 18. Среднее время оценки и лечения нового случая МЛУ-ТБ

Время	Единица измерения	№	В среднем	Стандартное отклонение
От первого обращения к врачу с симптомами ТБ до подтверждения диагноза ТБ	Дни	96	13,0	22,6
От подтверждения диагноза ТБ до определения МЛУ-ТБ	Дни	118	8,0	29,4
Подтверждение диагноза ТБ и результат классического анализа	Дни	80	76,2	61,1
От подтверждения диагноза ТБ до результата экспресс-метода Bactec	Дни	67	36,8	37,0
От определения диагноза ТБ до начала схемы МЛУ-ТБ	Дни	117	70,0	90,0
Средний срок госпитализации	Месяцы	106	5,1	2,75
Продолжительность интенсивной фазы	Месяцы	114	5,9	1,5
От выписки до начала амбулаторного лечения	Дни	106	5,1	2,75
Средний срок на этапе продолжения лечения	Месяцы	105	13,8	5,9
Средний срок от диагноза до результата	Месяцы	115	21,3	7,3

Результаты лечения

Результаты конверсии мокроты показали следующие тенденции: сначала, 96,2% проб на посев и почти две трети микроскопии (73,4%) были с положительным результатом. Через 6 месяцев у большинства пациентов была конверсия мокроты, и около 37 остались положительными на посев и 16 положительными по микроскопии, а через 18 месяцев – только 15 из всех пациентов получили положительный результат посева и микроскопии, составив 7-8% из тех, кому были проведены эти анализы.⁶

Таблица 19. Конверсия мокроты у пациентов с МЛУ-ТБ через 6, 12 и 18 месяцев

Положительный результат мокроты	Первый результат		6 месяцев		12 месяцев		18 месяцев	
	№	%	№	%	№	%	№	%
Микроскопия	230	73,4	16	5,9	16	6,8	15	7,2
Посев	300	96,2	37	14,0	33	14,9	15	7,8

Согласно результатам, записанным в медицинских картах пациентов (n=315), у 55,3% пациентов с ТБ лечение было успешным, из них 54,0% излечены и 1,3% лечение было завершено. Каждый пятый (21,6%) был утерян для контроля над лечением (в том числе 14,6% различных мотивов, 5,7% временный уход и 1,3% окончательный уход). У других 12,1% пациентов лечение оказалось неэффективным. Было зарегистрировано 35 смертей (11,1%) по причине прогрессирования ТБ (8,6%) или по другим причинам (2,5%).

Рис. 4. Результаты лечения МЛУ-ТБ, в целом по выборке



⁶ Процентное соотношение конверсии рассчитано из общего числа тех, кому были проведены или у которых был указан результат микроскопии или посева.

Из всех умерших пациентов (n=35), в 20 случаях было проведено вскрытие. В целом, в случае умерших пациентов, сообщалось в среднем об 11,9 месяцах от определения диагноза до смерти, а в случае утраты контроля над лечением, в среднем 11,5 месяца от диагностики ТБ до сообщения об утрате контроля. Следует отметить, что дата сообщения о результате не обязательно совпадает с датой регистрации ухода от лечения. С точки зрения успешности лечения, средняя продолжительность составила 24,5 месяца для случаев успешного лечения и 21,8 месяца для случаев неэффективного лечения.

Анализ социально-демографических характеристик по группам с точки зрения результатов лечения ТБ (см. табл.20) показал существенные различия в большинстве из них: возраст, наличие места работы, место проживания, и история тюремного заключения. Так, средний возраст был самым маленьким среди случаев утраты контроля над лечением (36,1 лет) и самым большим среди умерших (47,7 лет), тогда как в случаях успешного лечения средний возраст был 41,4 года, а неэффективного лечения – 44,0 лет. С точки зрения пола, обнаруженные различия не были существенными по причине небольшого числа женщин в выборке (n=65), хотя была отмечена разница в уровне успешного лечения – 61,5% у женщин и 53,6% у мужчин.

Наличие рабочего места ассоциировалось с более высоким уровнем успеха – 81,5% по сравнению с 54,8% среди нетрудоустроенных, 40,6% среди инвалидов и 54,7% среди лиц, не получающих зарплату, по сравнению с лицами, получающими зарплату или социальные пособия (56,0%), что указывает на социальные детерминанты, связанные с ТБ, и на их влияние на результаты лечения.

С точки зрения места проживания, наиболее высокий уровень успешного лечения зарегистрирован среди жителей районных центров (69,8%), за которыми следуют сельские жители (56,5%) и жители муниципиев (43,1%). Также, самый высокий уровень случаев утраты контроля над лечением был зарегистрирован в муниципиях (32,8%), и самый низкий – в районных центрах (16,3%), а уровень смертности составил 17,2% в муниципиях и 7,5% в районных центрах.

Среди лиц с историей тюремного заключения результаты были более низкими: 42,7% случаев успешного лечения и 35,3% утраты контроля над лечением. Злоупотребление алкоголем в документированном анамнезе показало более низкие результаты, но без существенной статистической разницы, и уровень успешного лечения составил менее 50%.⁷

⁷ В табл. 20 и в следующих сравнительных таблицах в скобках указываются результаты, основанные на менее 30 случаев в абсолютных цифрах.

Таблица 20. Социально-демографические факторы и факторы риска, по результатам лечения МЛУ-ТБ

		Результат лечения, %				Всего №	СЗ
		Успешное	Неудача	Потеря из-под набл.	Смерть		
Возраст	В среднем, лет	41,4	44,0	36,1	47,7		***
	статистич. отклон.	12,2	10,1	8,2	10,5		
	n	173	38	68	35	314	
Пол	Мужской	53,6	12,0	21,2	13,2	250	
	Женский	61,5	(12,3)	(23,1)	(3,1)	65	
Занятость	Работает	(81,5)	(3,7)	(11,1)	(3,7)	27	***
	Не работает	54,8	10,2	27,7	7,3	206	
	Инвалид	(40,6)	(20,3)	(10,9)	(28,1)	64	
	Пенсионер	(63,6)	(0,27)	0	(0,9)	11	
Получает зарплату или социальные пособия	Да	56,0	(17,0)	(8,0)	(19,0)	100	***
	Нет	54,7	(9,8)	28,0	(7,5)	214	
Место проживания	Муниципии	(43,1)	(6,9)	(32,8)	(17,2)	58	***
	Районный центр	(69,8)	(9,3)	(16,3)	(4,7)	43	
	Село	56,5	14,1	(17,8)	(11,5)	191	
Тюремное заключение	Да	(42,7)	(8,8)	(35,3)	(13,2)	68	
	Нет	58,4	(13,2)	17,7	(10,7)	243	
Употребление алкоголя	Да	48,2	(10,8)	27,3	(13,7)	139	
	Нет	60,2	(15,7)	(14,5)	(9,6)	83	
Всего		174	38	68	35	315	

С точки зрения того, является случай новым или повторным лечением (см. табл. 21), существуют статистически существенные различия ($p < 0,001$) в результатах: среди новых случаев уровень успеха составил 66,1%, а среди случаев повторного лечения – 47,6%. Неэффективность лечения составила 10,2% новых случаев и 13,6% случаев повторного лечения, потеря из под наблюдения – 17,8% новых случаев и 24,1% случаев повторного лечения, и смертность – 5,9% новых случаев и 14,7% случаев повторного лечения.

Таблица 21. Результаты лечения ТБ по типам пациентов

	Результат лечения, %			Всего	
	Новый случай	Повторное лечение	Лечение начато за границей	№	%
Успешное лечение	66,1	47,6	(100)	174	55,4
Неудача лечения	(10,2)	(13,6)	0	38	12,1
Потеря из-под наблюдения	(17,8)	24,1	0	67	21,3
Смерть	(5,9)	(14,7)	0	35	11,2
Всего, %	37,6	60,8	1,6	314	100
№	118	191	5		

С точки зрения клинических факторов и факторов лечения, наиболее существенными статистическими различиями в результате лечения были: тип случая, тип примененной схемы, изменение схемы лечения, соблюдение лечения в стационаре и в амбулаторных условиях, сообщение о побочных реакциях (см.табл.22):

- **Тип случая:** наиболее низкий уровень успешного лечения был зарегистрирован в случаях повторного лечения после потери из-под наблюдения(успешное 32,3%, потеря из-под наблюдения 41,9%) и неэффективного лечения (успех 16,7%, неудача 37,5%, смертность 33,3%, потеря из под наблюдения 12,5%).
- **Примененная схема:** применение индивидуальной схемы ассоциировалось с более низкими результатами – 39,3% успеха, 23,2% неэффективности, 16,1% смертности и 21,4% утраты контроля над лечением, в отличие от 59,6% случаев успешного лечения при применении стандартной схемы.
- **Тип случая:** наиболее низкий уровень успешного лечения был зарегистрирован в случаях повторного лечения после потери из-под наблюдения(успешное 32,3%, потеря из-под наблюдения 41,9%) и неэффективного лечения (успех 16,7%, неудача 37,5%, смертность 33,3%, потеря из-под наблюдения 12,5%).
- **Примененная схема:** применение индивидуальной схемы ассоциировалось с более низкими результатами – 39,3% успеха, 23,2% неэффективности, 16,1% смертности и 21,4% утраты контроля над лечением, в отличие от 59,6% случаев успешного лечения при применении стандартной схемы.
- **Изменение схемы лечения:** аналогично, в случае изменения схемы лечения, при схожем уровне успеха, неэффективность лечения была почти в 3 раза выше (18,5% по сравнению с 6,8%).
- **Побочные реакции:** сообщение о побочных реакциях ассоциировалось с более высокими результатами – 60,2% успеха по сравнению с 55,9% среди пациентов без сообщений о побочных

реакциях. Среди случаев, когда не сообщалось о побочных реакциях, смертность была почти вдвое выше – 22,1% по сравнению с 11,4%.

- **Соблюдение лечения:** в условиях стационара, различие в успешности лечения было существенным – 60,0% среди соблюдающих лечение и 41,3% среди не соблюдающих. С другой стороны, еще большим было различие в результатах при соблюдении лечения в амбулаторных условиях, то есть в долгосрочной перспективе, где уровень успеха среди тех, кто принимал лечение регулярно и нерегулярно, составил 78,5% и 37,2%, соответственно, то есть с разницей более чем в два раза, являясь наибольшим различием среди всех факторов, перечисленных выше.
- **Количество дней применения препаратов:** среднее количество дней с применением препаратов было намного меньше в случае умерших пациентов (244 дня) и пациентов, контроль над лечением которых был утрачен (214 дней), чем в случаях успеха (627 дней) и неэффективного лечения (554 дня).
- **Сопутствующие заболевания:** с другой стороны, наличие сопутствующих заболеваний не показало существенного различия в результатах, поскольку уровень успеха был схожим. Единственным исключением был положительный ВИЧ-статус, где различие было большим (среди пациентов с ВИЧ успех лечения составил 43,5% и смертность 26,1%), однако небольшое число пациентов с ВИЧ в выборке (n=23) делает его недостаточно существенным для статистики.

Анализ результатов с точки зрения модели предоставления услуг для МЛУ-ТБ также показал важные и некоторые статистически значимые тенденции (см. табл. 23):

- **Учреждение,** в которое был госпитализирован пациент с МЛУ ТБ: самый высокий уровень успеха был зарегистрирован в случае ИФП им. Кирилла Драганюка (62,7%) и тюрьмы № 16 (63,6%) (но для небольшого числа случаев), за которыми следует клиника ИФП им. Кирилла Драганюка в Ворничень (61,5%); самый низкий уровень – в МКБ фтизиопульмонологии Кишинэу (41,9%) и в отделении фтизиопульмонологии МКБ Бэлць – 54,2%.
- **Срок госпитализации:** существенные различия были отмечены и в среднем сроке госпитализации. Так, в случаях утраты контроля над лечением он был самым коротким (4,4 месяца), в случаях смерти – 5,2 месяца, а в случаях успеха – 5,85 месяца, тогда как самым длительным он был в случае неэффективного лечения (6,6 месяца).

Таблица 22. Результаты лечения в зависимости от клинических факторов

		Результат лечения, %				Всего #	СЗ
		Успешное	Неудача	Смерть	Потеря из-под набл.		
Тип случая	Новый случай	66,1	(10,2)	(5,9)	(17,8)	118	***
	Рецидив	64,3	(7,1)	(11,9)	(16,7)	84	
	Повторное лечение после потери из под наблюдения	(32,3)	(12,9)	(12,9)	(41,9)	62	
	Неудача первого лечения	(61,9%)	(14,3)	(9,5)	(14,3)	21	
	Неудача повторного лечения	(16,7)	(37,5)	(33,3)	(12,5)	24	
Сопутствующие заболевания	Да	55,9	(10,3)	19,5	(14,4)	195	***
	Нет	53,8	(15,1)	25,2	(5,9)	119	
Сопутствующий ВИЧ/СПИД	Да	(43,5)	(4,3)	(26,1)	(26,1)	23	
	Нет	56,2	12,7	21,2	(9,9)	292	
Примененная схема	Стандартная	59,6	(8,8)	(10,0)	(21,7)	240	***
	Индивидуальная	(39,3)	(23,2)	(16,1)	(21,4)	56	
Побочные реакции	Да	60,2	(10,2)	(11,4)	(18,2)	88	***
	Нет	55,9	(11,3)	22,1	(10,8)	213	
	Не указано	(15,4)	(38,5)	(15,4)	(30,8)	13	
Изменение режима лечения	Да	55,6	(18,5)	(9,7)	(16,1)	124	***
	Нет	56,5	(6,8)	(12,4)	(24,3)	177	
Прерывание лечения	Да	(13,3)	(10,5)	(8,8)	(22,1)	45	***
	Нет	66,5	(42,1)	(23,5)	(8,8)	145	
	Не указано	28,7	(14,8)	(18,0)	38,5	12	
Соблюдение лечения в условиях стационара	Да	60,0	(9,7)	(12,3)	(17,9)	195	***
	Нет	(41,3)	(12,7)	(14,3)	(31,7)	63	
	Нет записей	(53,8)	(21,2)	(3,8)	(21,2)	52	
Соблюдение лечения в амбулаторных условиях	Да	78,5	(9,4)	(6,7)	(5,4)	149	***
	Нет	(37,2)	(20,5)	(7,7)	(34,6)	78	
	Нет записей	(31,0)	(9,2)	(21,8)	(37,9)	87	
Количество дней применения препаратов	Дни	626,8	553,7	244,4	213,5	489,3	***
Положительный посев	Через 6 месяцев	95,4	(47,4)	(34,3)	44,8	226	***
	Через 12 месяцев	94,8	(23,7)	(14,3)	(14,9)	189	***
	Через 18 месяцев	90,8	(23,7)	(17,1)	(7,5)	178	***

- **Участие общественных центров:** из тех, кто продолжал лечение по месту жительства и имел соответствующие записи, уровень успеха среди пациентов, получавших помощь от общественных центров, был существенно выше: 72,4% по сравнению с 64,0% в других случаях, а уровень утраты контроля над лечением был существенно ниже: 5,3% по сравнению с 21,4%, со статистически значимой разницей ($p < 0,001$).
- **Участие НПО:** опять же, среди тех, у кого имелись записи об участии НПО с материальной поддержкой, уровень успеха у пациентов, получивших помощь от НПО, был существенно выше: 71,9% по сравнению с 61,4%, однако по причине небольшого числа лиц с подобными записями в выборке, статистическая значимость недостаточна для доказательства различий.
- **Начало лечения в амбулаторных условиях:** по причине небольшого числа случаев амбулаторного лечения с 1-го дня ($n=27$), нет возможности заметить существенные различия с теми, кто был госпитализирован, и проанализировать социально-демографические, клинические и прочие различия, способные привести к решению начать лечение в амбулаторных условиях с 1-го дня.
- **Тип поставщика услуг, обеспечившего лечение под непосредственным наблюдением:** нет статистически значимых различий в зависимости от врача, наблюдавшего за лечением; результаты были схожими для районных фтизиатров и семейных врачей, а худшие результаты зарегистрированы в случаях, когда пациент находился под наблюдением муниципальных фтизиатров.

**Таблица 23. Ключевые факторы, связанные с моделью предоставления
лечения МЛУ-ТБ и влияющие на результаты лечения**

		Результат лечения, %				Всего №	СЗ
		Успеш- ное	Неудача	Смерть	Потеря из-под набл.		
Был госпитализирован	Да	55,7	11,5	11,8	20,9	287	
	Нет	(51,8)	(18,5)	(3,7)	(25,9)	27	
Срок госпитализации	В среднем, месяцы	5,85	6,61	5,2	4,4	285	***
Учреждение, в которое был госпитализирован для прохождения интенсивной фазы	ИФП им. Кирилла Драганюка	62,7	(17,6)	(9,8)	(9,8)	51	***
	МКБ фтизиопу- льмонологии Кишинэу	(41,9)	(11,3)	(17,7)	(29,0)	62	
	Клиника ИФП им. Кирилла Драганюка Ворниченъ	61,5	(11,9)	(6,4)	(20,2)	109	
	Отделение фтизио- пульмонологии МКБ Бэлць	(54,2)	(8,3)	(20,8)	(16,7)	48	
	Тюрьма №16, Прункул	(63,6)	0	0	(36,4)	11	
	Тюрьма № 13, Кишинэу	(25,0)	(25,0)	0	(50,0)	4	
	Тюрьма № 5, Кахул	0	0	0	(100,0)	1	
Тип поставщика услуг DOT на амбулаторном этапе	ПМП	65,6	(13,9)	(5,7)	(14,8)	122	
	Районный фтизиатр	69,8	(15,9)	(4,8)	(9,5)	63	
	Муниципаль- ный фтизиатр	(61,1)	(5,6)	(8,3)	(25,0)	36	
	Помощник в DOT	(66,7)	(16,7)	(16,7)	0	6	
Помощь общественного центра	Да	72,4	(17,1)	(5,3)	(5,3)	76	
	Нет	64,0	(7,0)	(8,0)	(21,0)	100	
	Не указано	39,9	(13,0)	(16,7)	30,4	138	
Участие НПО	Да	71,9	(10,5)	(5,3)	(12,3)	57	
	Нет	(61,4)	(9,1)	(9,1)	(20,5)	44	

Пример 1. Клинический случай успешного лечения с госпитализацией

Мужчина 38 лет, из городской местности, муниципий Кишинэу, трудоустроен. Контакт с больным ТБ не обнаружен. Сопутствующих заболеваний в момент диагностики ТБ не было. В конце 2011 года в результате прямого обращения к врачу-специалисту был симптоматически обнаружен инфильтративный ТБ легких, прогрессирующая фаза (инфильтрация).

Исходные лабораторные исследования: микроскопия мокроты на КУБ – отрицательная; посев классическим методом ЛЙ – отрицательный.

Исходное лечение: получил лечение для нового случая, интенсивная фаза в условиях стационара, фазу продолжения проходил в амбулаторных условиях, согласно форме ТВ01, принимал регулярно.

Лабораторные исследования после 5 месяцев лечения:

- микроскопия мокроты на КУБ – отрицательная;
- посев классическим методом ЛЙ – положительный, устойчивость к HRES (результат получен через 34 дня);
- посев экспресс-методом ВАСТЕС – положительный, устойчивость к HRES (результат получен через 15 дней).

Спустя почти 6 месяцев лечения объявлен результат: неудача лечения.

Пациент получил лечение для случаев повторного лечения в результате неэффективного первого лечения. После получения результата посева, пациент еще 2 месяца продолжал лечение противотуберкулезными препаратами 1-го ряда. В течение 2,5 месяца находился в стационаре, затем представлен Комитету по менеджменту ЛУ ТБ и была назначена стандартная схема лечения МЛУ-ТБ с 7Am6EtLfxCsZ. Через 3 месяца лечения по рекомендациям Комитета по менеджменту ЛУ ТБ, амикацин был исключен из-за нарушений слуха и заменен на PASER. Всего пациент получил 24 месяца лечения, включая 6 месяцев в стационаре.

Результат лечения: излечен.

Пример 2. Случай успешного лечения без госпитализации

Женщина 40 лет, из городской местности, не трудоустроена. Контакт дома с больным МЛУ-ТБ. Сопутствующих заболеваний в момент диагностики ТБ не было.

В 2011 году перенесла ТБ, получила лечение противотуберкулезными препаратами 1-го ряда, результат – завершённое лечение. Через 10 месяцев, в 2012 году в результате прямого обращения симптоматически обнаружен инфильтративный ТБ легких, прогрессирующая фаза – деструкция.

Пример 2. Случай успешного лечения без госпитализации (окончание)

При диагностике в 2012 году:

- микроскопия мокроты на КУБ – положительная;
- XpertMTB/RIF – МБТ положительный, устойчивость к рифампицину;
- посев классическим методом ЛЙ – отрицательный (результат получен через 65 дней после сбора мокроты);
- GenoType®MTBDRplus – положительный комплекс M.tuberculosis, устойчивость к HR.

Через 2 дня после получения результата XpertMTB/RIF – положительный, устойчивость к рифампицину, пациентка представлена Комитета по менеджменту ЛУ ТБ и была начата стандартная схема лечения МЛУ-ТБ – 7Am6EtLfxCsZ.

Принимала лечение всего 24 месяца, интенсивная фаза с амикацином – 6 месяцев, и фаза продолжения – 18 месяцев. Все лечение получено регулярно, без прерываний (по данным из формы ТВ01) в амбулаторных условиях, под наблюдением семейного врача. Побочные реакции не были отмечены, схема лечения не изменялась. Пациентка получала помощь от общественного центра.

Результат лечения: излечена.

Пример 3. Случай потери из-под наблюдения, завершившийся смертью в стационаре

Мужчина 40 лет, из сельской местности, не трудоустроен. Контакт дома с больным ТБ. Сопутствующие заболевания в момент диагностики – хронический токсический гепатит. Злоупотребление алкоголем в анамнезе. Находился за пределами РМ более 12 месяцев до обнаружения ТБ. В 2012 году семейным врачом обнаружен симптоматически рассеянный ТБ легких, прогрессирующая фаза (деструкция), новый случай.

При обнаружении:

- микроскопия мокроты на КУБ – положительная;
- XpertMTB/RIF – МБТ положительный, устойчивость к рифампицину;
- GenoType®MTBDRplus – положительный комплекс M.tuberculosis, устойчивость к HR;
- посев классическим методом ЛЙ – положительный, устойчивость к HRSEt (положительный результат получен через 2 месяца после сбора мокроты).

Несмотря на МБТ-положительный результат XpertMTB/RIF, с

устойчивостью к рифампицину, пациент в течение одного месяца получал противотуберкулезные препараты 1-го ряда для новых случаев (согласно форме ТВ01 принимал регулярно). Затем пациент был представлен Комитету по менеджменту ЛУ ТБ, и была начата стандартная схема лечения МЛУ-ТБ – 7Am6EtLfxCsZ.

Пациент был госпитализирован в стационар, где находился в течение 6 дней и умер. По данным из формы ТВ01, в стационаре лечение принимал регулярно. Побочные реакции не были зарегистрированы, схема лечения не менялась.

Результат лечения: смерть по причине прогрессирования ТБ.

Вскрытие не проводилось.

Пример 4. Случай потери из-под наблюдения, завершившийся смертью после ухода из стационара

Мужчина 44 лет, из сельской местности, не трудоустроен. Контакт с больными ТБ не обнаружен. Сопутствующих заболеваний в момент диагностики ТБ нет. Злоупотребление алкоголем во время случая ТБ. В 2009 году перенес ТБ, получил противотуберкулезное лечение – препараты неизвестного ряда. Результат лечения – потеря из-под наблюдения. В 2012 году семейным врачом обнаружен симптоматически рассеянный ТБ легких, прогрессирующая фаза (деструкция), после потери из-под наблюдения.

При обнаружении:

- микроскопия мокроты на КУБ – положительная;
- посев экспресс-методом ВАСТЕС – положительный, устойчивость к HRES (результат получен через 8 дней после сбора мокроты);
- посев классическим методом ЛИ – положительный, устойчивость к HRES (положительный результат получен через месяц после сбора мокроты).

Через 6 дней после получения результата посева экспресс-методом ВАСТЕС – положительный, устойчивость к HRES, пациент был представлен Комитету по менеджменту ЛУ ТБ, и была начата стандартная схема лечения МЛУ-ТБ – 7Am6EtLfxCsZ.

Пациент был помещен в стационар, где находился в течение 3 месяцев, затем ушел из стационара. По данным из формы ТВ01, в стационаре принимал лечение нерегулярно. Побочные реакции не были зарегистрированы, схема лечения не менялась.

После ухода из стационара, пациент не обращался к районному фтизиатру. Результат лечения был оценен как потеря из-под наблюдения/ другое. Более за медицинской помощью пациент не обращался.

Пример 5. Случай неэффективного лечения МЛУ-ТБ

Мужчина 40 лет, из сельской местности, не трудоустроен. Контакт с больными ТБ не обнаружен. Сопутствующие заболевания – гепатит В, гепатит С. Перенес ТБ в 19 лет. В 2008 году – рецидив, МЛУ-ТБ, получил лечение противотуберкулезными препаратами 1-го ряда, результат – излечен. В конце 2011 года при профилактическом обследовании обнаружен инфильтративный ТБ легких, прогрессирующая фаза (деструкция).

При обнаружении:

- микроскопия мокроты на КУБ – положительная;
- посев экспресс-методом ВАСТЕС – положительный, устойчивость к HRES (результат получен через 21 день после сбора мокроты).
- Получил лечение в амбулаторных условиях как случай повторного лечения – рецидива в течение 8 месяцев. Согласно форме ТВ01, лечение принимал нерегулярно.
- Через 5 месяцев лечения:
- микроскопия мокроты на КУБ – положительная;
- посев классическим методом ЛЙ – положительный, устойчивость к HRES (положительный результат получен через 34 дня, чувствительность через 58 дней).

Через 8 месяцев лечения:

- микроскопия мокроты на КУБ – положительная;
- посев классическим методом ЛЙ – положительный, устойчивость к HRESKmEt (результат получен через 24 дня).

Пациент получал лечение для случаев повторного лечения – рецидива в течение 8 месяцев, затем был представлен Комитету по менеджменту ЛУ ТБ и была назначена стандартная схема лечения МЛУ-ТБ, 7Am6EtLfxCsZ. Пациент был госпитализирован 2 раза за время случая МЛУ-ТБ, всего 12 месяцев. Через 2 месяца лечения по инициативе врача из стационара был приостановлен пиразинамид по причине побочных реакций (сыпь, токсический гепатит). Согласно форме ТВ01, пациент принимал лечение МЛУ-ТБ нерегулярно, прервал лечение на месяц. Всего пациент получил 18 месяцев лечения, из которых 12 месяцев в стационаре.

Результат лечения: неэффективное лечение.



Республика Молдова, MD-2012,
г. Кишинэу, ул. Василе Александри 99/1
Тел: +373 22 22 63 43
Факс: +373 22 22 63 87
E-mail: office@pas.md
www.pas.md