

*Исмаилов Ж.К., Берикова Э.А., Жапаркулова М.А., Ким Б.В.*

**КАЗАХСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАГЫ КУРГАК УЧУК ООРУСУНУН КАЙРА  
КАЙТАЛАНУУСУНУН СЕБЕПТЕРИН ИЗИЛДӨӨ**

*Исмаилов Ж.К., Берикова Э.А., Жапаркулова М.А., Ким Б.В.*

**АНАЛИЗ ПРИЧИН И СРОКОВ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА В  
РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН**

*Z. Ismailov, E.A. Berikova, M.A. Zhaparkulova, B.V. Kim*

**ANALYSIS OF THE REASON AND TIMING OF THE DEVELOPMENT OF  
TUBERCULOSIS RELAPSES IN REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

УДК:616-022.5-036.87 (574)

*Макалада Казакстандагы кургак учуктун кайра кайталануусунун пайда болуу себептеринин жыйынтыктары келтирилди. Улуттук кургак учук боюнча каттоолордун маалыматтары, 1911 бейтаптарын амбулатордук карталары жана рентген архивдери бааланды.*

*Кайра кайталанган оорулардын негизги себептери болуп: көп даарыларга туруктуу кургак учукту туура эмес даарылоо (кургак учукка каршы дарыларды ичүүнү өткөрүп жиберүү), оорулуу менен байланышта болуусу, кургак учуктун жайылган түрлөрү жана уулуу гепатиттин айынан дарылардын токтотулушу болуп эсептелинди.*

*Негизги сөздөр:* кургак учуктун кайталануулары, себептер, көп дарыга туруктуулук

*В статье приводятся результаты анализа причин и сроков возникновения рецидивов туберкулеза в Казахстане.*

*Оценивались данные Национального регистра больных туберкулезом, амбулаторные карты и рентгенологический архив у 1911 больных.*

*Основными причинами развития рецидивов признаются: неадекватное лечение туберкулеза при множественной лекарственной устойчивости (пропуски приема противотуберкулезных препаратов), наличие контакта, распространенные формы туберкулеза и отмена препаратов из-за развития токсического гепатита.*

*Ключевые слова:* рецидивы туберкулеза, причина, множественная лекарственная устойчивость.

*In the article presents the results of the analysis of the cause's emergence of tuberculosis relapses in Kazakhstan. Evaluated the data of the national registry of tuberculosis patients with tuberculosis, outpatient cards and X-ray archive of 1911 of patients.*

*Basic reasons of growth of relapse recognized: inadequate treatment of tuberculosis in detection multiple drug resistance (skip antituberculosis drugs), contacts, spread of the form of tuberculosis and cancellation of drugs due to toxic hepatitis.*

*Key words:* tuberculosis relapse, cause, multiple drug resistance.

**Актуальность темы.**

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, туберкулез остается наиболее распространенным инфекционным и в то же время социально значимым заболеванием. К настоящему времени

около трети населения нашей планеты инфицированы *Mycobacterium tuberculosis*. Как причина смерти туберкулез занимает второе место среди всех инфекционных болезней.

Необходимо отметить, что в целом в мире, в том числе и в Казахстане, в последние годы наблюдается стабилизация и даже снижение показателя заболеваемости туберкулезом, что можно объяснить объединением усилий по контролю туберкулеза стран в тесном сотрудничестве ВОЗ и международными партнерами.

Однако, несмотря на эти положительные моменты, остается много проблем, в первую очередь - это высокий уровень распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ). Эффективность организации борьбы с туберкулезом, планирование и проведение мероприятий по сокращению основных резервуаров туберкулезной инфекции зависит от распространенности лекарственно-устойчивых популяций микобактерий туберкулеза. Казахстан относится к странам мира с высоким уровнем распространения МЛУ ТБ.

Контроль за распространением туберкулеза также невозможен без осуществления мероприятий, направленных на профилактику рецидивов у лиц, ранее перенесших туберкулез.

Рецидивы пополняют и без того значительный резервуар туберкулезной инфекции, который поддерживает высокий уровень инфицированности. Рецидивы туберкулеза легких по отношению к впервые выявленным больным составляют ежегодно 20-25%. Удельный вес рецидивов у больных, перенесших активный туберкулез, не только высок, но и имеет выраженную тенденцию к росту.

Учитывая, что по данным ВОЗ, показатель рецидивов входит в общую заболеваемость туберкулезом, характеризующую эпидемиологическую ситуацию в стране, наиболее актуальной проблемой на текущий момент является профилактика рецидивов туберкулеза, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью, путем разработки оптимальных профилактических мероприятий эпидемиологического и клинического плана.

**Цель:** Изучить причины и сроки возникновения рецидивов туберкулеза легких в Республике Казахстан.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ причин возникновения рецидивов у 1911 пациентов туберкулезом легких, пролеченных в 2012 году в Казахстане. Изучены данные Национального регистра больных туберкулезом Республики Казахстан, амбулаторные карты и рентгенологический архив. Статистическая обработка достоверности определялась при помощи программы SPSS 16.0. За основу были взяты следующие статистические величины: так изучение связи между признаками, а также сравнение совокупностей по количественным (параметрический анализ) и качественным признакам рассчитывалось при помощи парного t-критерия Стьюдента для зависимых совокупностей и

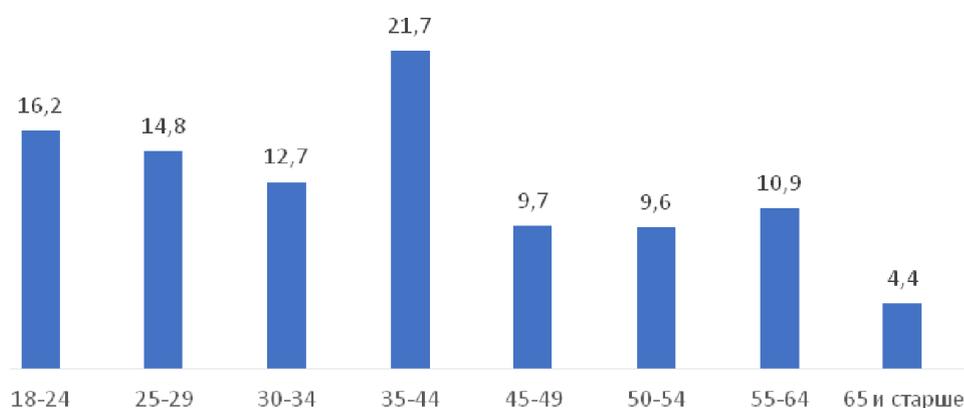
расчета отношения шансов с 95% доверительным интервалом.

**Результаты исследования.**

При анализе выявлено, что у большинства лиц – 1626(85,1%) пациентов, рецидив был зарегистрирован впервые, после вылеченного туберкулеза в режиме 1 категории и 285(14,9%) человек с повторным эпизодом рецидива.

Также, чаще рецидив отмечен среди мужчин – 1236(64,7%) человек, что объясняется наличием у них отягчающих факторов: курение, алкоголизм, наркомания, нахождение в местах лишения свободы, трудовой миграцией. При этом, как среди мужчин, так и женщин, преобладали лица молодого трудоспособного возраста – до 45 лет – 1250(65,4%) человек.

На рис. 1 представлен возрастной состав больных с рецидивами.



**Рис. 1** – Распределение больных с рецидивами по возрасту (%)

Рецидив заболевания чаще регистрировался у городских жителей –1162 (60,8%) человек, что связано с внутренней миграцией. Ниже представлен статанализ по половозрастному признаку в группах сравнения (таб.1-2):

**Таблица 1** - Результаты расчета отношения шансов развития рецидивов по половому признаку (с 95% ДИ).

Шанс риска в основной группе (муж.)	1.828
Шанс риска в контрольной группе (жен.)	0.545
Отношение шансов (OR)	3.357
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.100
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2.759
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4.085

Из таблицы 1 видно, как при сравнении совокупностей по качественным признакам шанс развития рецидивов туберкулеза в 1,8 раза выше в основной группе (мужчин) по сравнению с группой женщин и составил 1,828 против 0,545 соответственно. Стандартная ошибка отношения шансов (S) составила 0,100, следовательно, доверительный интервал риска возникновения

рецидивов туберкулеза в группе мужчин составил 95%, т.к. доверительный интервал больше 1 (>2.759 и <4.085).

**Таблица 2** - Результаты расчета отношения шансов развития рецидивов по возрастному признаку (с 95% ДИ).

Шанс риска в основной группе (18-49 лет)	3.022
Шанс риска в контрольной группе (50 и более)	0.327
Отношение шансов (OR)	9.248
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.123
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	7.270
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	11.764

Таким образом, данная часть исследования показала, что шансы развития рецидива туберкулеза среди пациентов в возрасте от 18-49 лет в 3 раза

выше, чем среди лиц в возрасте от 50 лет и выше. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% доверительный интервал не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1.

По социальному статусу преобладали безработные лица—885(46,3%). Работающих было 515(26,9%), лиц пенсионного возраста – 171(8,9%) (рис.2)

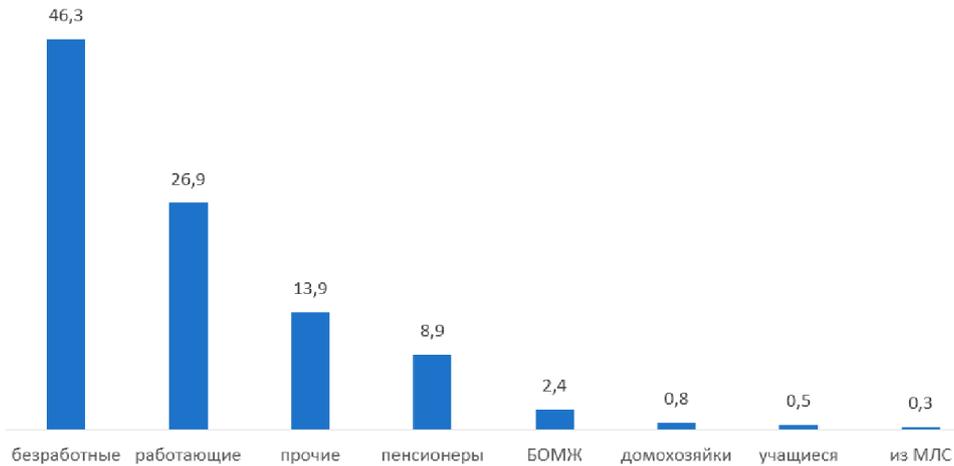


Рис. 2 – Распределение больных с рецидивами по социально-профессиональным факторам (%)

Статистический анализ распределения больных с рецидивами по социально-профессиональным факторам показал, что критическое значение t-критерия Стьюдента для зависимых совокупностей при данном числе степеней свободы составляет 2.131, а соотношение « $t_{набл} > t_{крит}$ », изменения признака статистически значимы ( $p < 0,05$ ), следовательно, социально неадаптированные, малоимущие и лица с социально отягощающими факторами чаще подвержены возникновению рецидивов туберкулеза по сравнению с остальными группами населения.

По факторам риска пациенты распределялись следующим образом: 710 (37,2%) пациентов с рецидивами имели контакт с больным туберкулезом, 246(12,9%) - злоупотребляли алкоголем, 89(4,7%) - страдали сахарным диабетом, у 80(4,2%) отмечалась сопутствующая ВИЧ-инфекция, 38(2,0%) - бывшие заключенные, 25(1,3%) женщины послеродового периода, 20(1%) - потребители инъекционных наркотиков, 703(36,8%) - прочие (с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, курильщики и др.) (рис. 3).

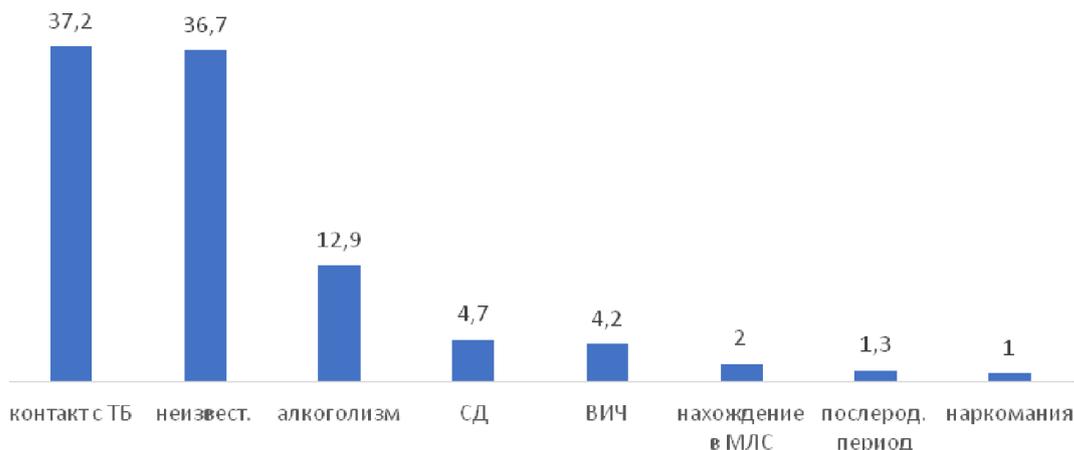


Рис. 3 – Распределение больных ТБ по факторам риска (%)

Анализ сроков возникновения рецидивов показал, что они регистрировались преимущественно в течение первых 2-х лет – 1201 (62,8%). При этом, чаще всего рецидив возникал через 1 год после предыдущего успешного курса лечения – в 510(26,7%) случаев, через полгода – у 356(18,6%), через 2 года – у 335(17,5%) (рис. 4).

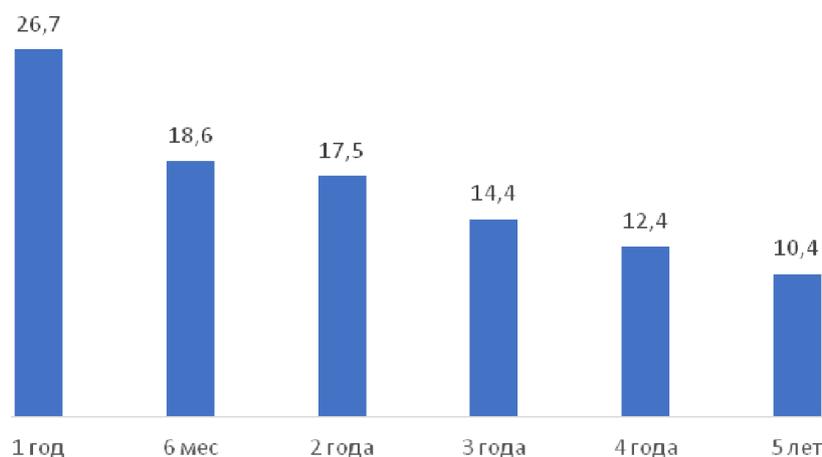


Рис. 4 – Сроки возникновения рецидивов (%)

Раннее возникновение рецидива заболевания может говорить о неэффективно проведенном предыдущем лечении, наличии пропусков приема препаратов, наличии лекарственной устойчивости. Статанализ распределения больных по срокам возникновения рецидивов показал, что критическое значение t-критерия Стьюдента для зависимых совокупностей, соотношение комплекса « $t_{набл} > t_{крит}$ », изменения признака статистически значимы ( $p < 0,05$ ) в сторону возникновения ранних рецидивов, следовательно, рецидивы туберкулеза чаще возникали в сроки от 6 мес. до 2-х лет.

По клиническим формам среди рецидивов преобладали инфильтративная форма туберкулеза – у 1173(61,4%) и фиброзно-кавернозная – у 587(30,7%) (рис. 5).

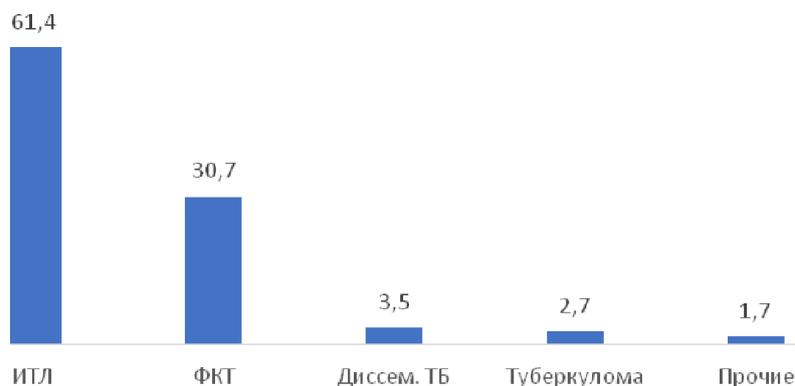


Рис. 5 – Распределение больных с рецидивами по клиническим формам (%)

Распад легочной ткани по рентгенологическим данным отмечался у 1089(57%), а бактериовыделение – у 1178(61,6%) пациентов. При расчете критерия корреляции Пирсона между 2-мя величинами, установлено, что значение коэффициента составило 0.97. Данная корреляционная связь является статистически значимой ( $p < 0.01$ ). Следовательно, у больных с рецидивами туберкулеза наблюдалась весьма высокая тесная связь между распадом легочной ткани и бактериовыделением.

Всем больным с рецидивами на предыдущих этапах лечения проводилось микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты с тестированием лекарственной чувствительности (далее - ТЛЧ).

Анализ показал, что среди 1626 больных (85,1%), получавших ранее лечение по 1 категории, у 659(40,5%) результаты микроскопии мазка мокроты и посевов были отрицательными до начала лечения, а диагноз туберкулеза был выставлен только на основании рентгенологических данных. Положительный результат посевов МБТ был выявлен у 610(37,5%), у 185(11,4%) пациентов лабораторные данные были не известны и у 172 (11,1%) пациентов отрицательный результат посева при КУБ положительном мазке.

Из 610 больных с положительным ростом МБТ данные ТЛЧ были следующими: чувствительность ко всем ПТП 1-го ряда была сохранена у 255(41,8%) больных, устойчивость кНS – у 67(11,0%), кНI отмечалась у 60(9,8%), S – у 45 (7,4%), SE – у 30 (4,9%), E – у 13(2,1%), HE – у 5(0,8%), ZE – у 4(0,6%) больных. Еще у 75 (12,3%) была обнаружена множественная лекарственная устойчивость (далее - МЛУ) (рис. 6). При этом все эти

пациенты продолжили лечение препаратами первого ряда, т.к. у них отмечалась положительная клинико-рентгенологическая и лабораторная динамика.

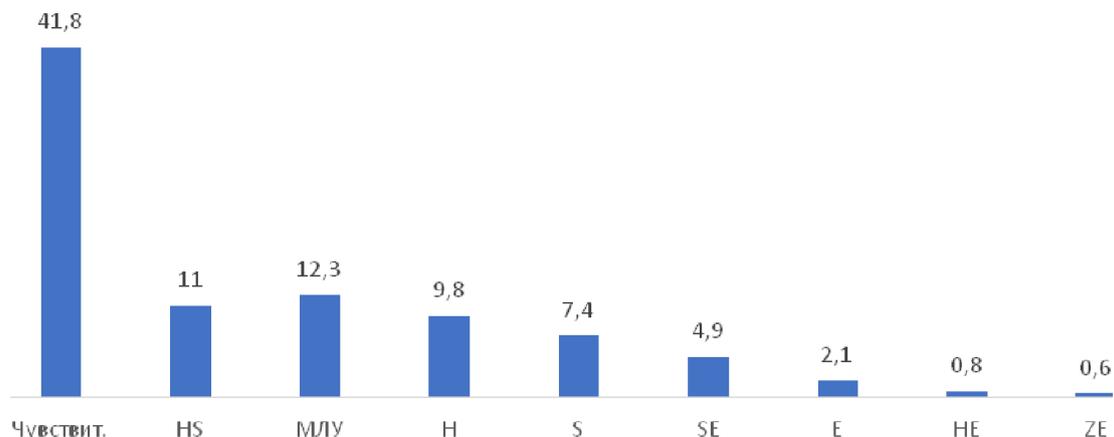


Рис.6 – Устойчивость к ПТП 1-го ряда у больных, получавших лечение по 1 категории (%)

Обращает внимание то, что среди 1626 больных, получавших лечение по 1 категории, у 142(8,7%) были периодические пропуски приема препаратов, которые могли привести к развитию рецидива.

Из 1626 больных при определении лекарственной чувствительности до начала лечения по 2 категории(рецидив) уже у 747(45,9%)больных была выявлена МЛУ и начато лечение препаратами второго ряда.

В целом, среди 285(14,9%) больных с предыдущим эпизодом лечения рецидива, у 139(48,8%) результаты микроскопии мазка мокроты и посевов были отрицательными, а диагноз рецидива выставлялся только на основании рентгенологических данных. У 15 больных (5,3%) результат микроскопии мазка мокроты был положительным, но посевы мокроты оказались отрицательными.

Положительный результат посева на МБТ выявлен у 131 (45,9%) из 285 больных, из них ТЛЧ был проведен 112(85,4%). Результаты ТЛЧ оказались следующими: чувствительность ко всем ПТП 1-го ряда была сохранена у 23(20,5%) больных, устойчивость кН отмечалась у 7(6,2%), HSE – у 18(16,1%), HZE – у 9(8%%). МЛУ наблюдалась у 55(49,1%) больных (рис. 7). Пациенты с МЛУ ТБ (55 человек) также продолжили лечение препаратами первого ряда, т.к. отмечалась положительная динамика в лечении.

У этих больных во время повторного рецидива МЛУ была выявлена уже у 164(57,5%) больных.

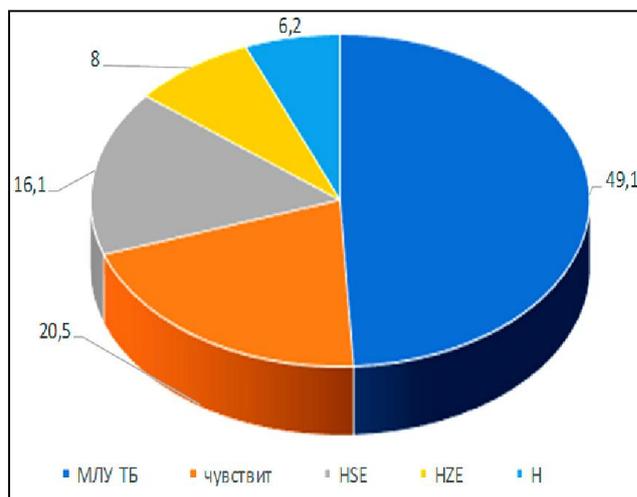


Рис.7 – Удельный вес устойчивости к ПТП 1-го ряда у больных с предыдущим эпизодом рецидива

Таким образом, метод оценки связи помог установить тесную взаимосвязь возникновения лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам от соблюдения адекватных схем противотуберкулезной терапии посредством критерия корреляции Пирсона, где критическое значение t-критерия при установленном числе степеней свободы и уровне значимости  $p \leq 0.01$ . Рассчитанное значение  $t_r(7.0)$  больше  $t_{крит}(5.84)$ , следовательно, связь является статистически значимой.

**Выводы.**

Таким образом, проведенный анализ показал:

- рецидивы в большинстве случаев возникали в течение первых 2-х лет – 62,8%. При этом, чаще всего рецидив возникал через 1 год после предыдущего успешного курса лечения – в 26,7% случаев, через полгода – у 18,6%, через 2 года – у 17,5%;

- у 12,3% новых случаев было продолжено неадекватное лечение при наличии множественной лекарственной устойчивости;

- при повторных случаях заболевания удельный вес случаев МЛУ ТБ возрастает до 57,7% в результате наличия нозокомиальной передачи инфекции и пропусков приема препаратов.

В целом, меры, направленные на предупреждение нозокомиальной передачи резистентных штаммов микобактерий туберкулеза (раздельная госпитализация пациентов по бактериологическому статусу, расширение амбулаторного лечения), обеспечение полного доступа к ускоренным методам диагностики МЛУ ТБ и своевременное назначение адекватного лечения, в рамках интегрированного контроля ТБ, в будущем положительно повлияют на снижение уровня рецидивов.

**Литература:**

1. Паролина Л.Е. Особенности течения туберкулеза среди социально-дезадаптированных в современных условиях: Дис.... д-ра мед. наук. Саратов, 2002. 291 с.
2. Рублева Н.В. Оценка приверженности лечению больных туберкулезом лёгких / Н.В. Рублева, Н.В. Рачина, А.В. Гаранин // Научные стремления - 2013: сб. материалов IV Междунар. науч.-практ. молодёж. конф. (3-6 дек. 2013 г.). - Минск, 2013. - С. 140-144.
3. Freeman R, Use of rapid genomic deletion typing to monitor a tuberculosis outbreak within an urban homeless population / R. Freeman et al. // J. Clin. Microbiol. 2005. - Vol. 43. N. 11. - P. 5550-5554.
4. Haddad M.S. Tuberculosis and homelessness in the United States, 1994-2003 I M.B. Haddad et al. // JAMA. 2005. - Vol. 293, N. 22, - P. 2762-2766.
5. Hwang S.W, Interventions to improve the health of the homeless: a systematic review / S.W, Hwang // Am. J. Prev. Med. 2005, Vol. 29t N. 4. - P, 311-319.
6. Лукина А.М. Организация диспансерного наблюдения и лечения социально-дезадаптированных больных туберкулезом органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2007. - 27 с.
7. Кибрик Б.С., Формирование групп риска заболевания туберкулезом при совместной работе учреждений здравоохранения, МВД и бюро по трудоустройству населения / Б.С., Кибрик» В.Ф. Писарев, В.О.Соловьев // Пробл. туберкулеза. 1994. № 2. - С. 14-15.
8. Рачина Н. В. Особенности специализированной медицинской помощи при туберкулезе в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний: Автореф. дис. . канд. мед.наук. Москва, 2015. – С.27.
9. Визель А.А. Туберкулез / А.А. Визель, М.Э. Гурьева. Издательство Гэотар. Медицина. Москва, 1999.
10. Асамбаев А.А. Частота и особенности реактивации туберкулеза легких после длительной химиотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1969.- 14 с.
11. Белянин И.И. Растворенный озон и гемокарбоперфузия в лечении больных туберкулезом легких, сочетающимся с сахарным диабетом и поражениями печени: Автореф. дис. . д-ра.мед.наук. –Москва, 1997. - с.33-33.

**Рецензент: д.м.н., профессор Ракишев А.С.**