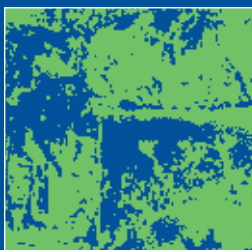


# ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА рекомендации

ЧЕТВЁРТОЕ ИЗДАНИЕ



Всемирная организация  
здравоохранения

Лечение туберкулёза  
**РЕКОМЕНДАЦИИ**

Четвёртое издание



Всемирная организация  
здравоохранения

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data:

Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.

WHO/HTM/TB/2009.420

1. Antitubercular agents – administration and dosage. 2. Tuberculosis, Pulmonary – drug therapy. 3. National health programs. 4. Patient compliance. 5. Guidelines. I. World Health Organization. Stop TB Dept.

ISBN 978 92 4 454783 0

(NLM classification: WF 360)

© **Всемирная организация здравоохранения, 2011 г.**

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения имеются на веб-сайте ВОЗ ([www.who.int](http://www.who.int)) или могут быть приобретены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел. +41 22 791 3264; факс +41 22 791 4857; эл. почта: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Запросы на получение разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ – как для продажи, так и для некоммерческого распространения – следует направлять в Отдел прессы ВОЗ через веб-сайт ВОЗ ([http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Перевод и издание русской версии осуществлено Европейским региональным бюро ВОЗ.

Напечатано в России.



# Содержание

Список сокращений	7
Выражение признательности	8
Предисловие	9
<b>Краткое содержание</b>	<b>12</b>
<b>1. Введение</b>	<b>29</b>
1.1 Содержание главы	29
1.2 Цель Рекомендаций	29
1.3 Для кого предназначены Рекомендации	29
1.4 Область рассматриваемых проблем	29
1.5 С какой целью разработано новое издание Рекомендаций	29
1.6 Методология	33
1.7 Международные стандарты лечения больных туберкулёзом	35
1.8 Сроки действия Рекомендаций	35
<b>2. Случаи заболевания туберкулёзом. Определения</b>	<b>39</b>
2.1 Содержание главы	39
2.2 Необходимость определения случаев заболевания туберкулёзом	39
2.3 Случаи заболевания туберкулёзом. Определения	40
2.4 Локализация туберкулёзного процесса	41
2.5 Результаты бактериологических исследований	41
2.6 Предшествующее лечение: группы пациентов для регистрации	44
2.7 ВИЧ-статус	44
<b>3. Стандартные режимы лечения</b>	<b>47</b>
3.1 Содержание главы	47
3.2 Цели лечения	47
3.3 Противотуберкулёзные препараты первого (основного) ряда	47
3.4 Стандартные режимы лечения для определённых групп больных туберкулёзом	50
3.5 Новые случаи заболевания туберкулёзом	50
3.6 Ранее лечившиеся больные туберкулёзом и множественная лекарственная устойчивость	55
3.7 Стандартные режимы химиотерапии ранее лечившихся больных туберкулёзом	57
3.8 Общие положения, касающиеся выбора стандартных режимов лечения в стране	62

<b>4. Мониторинг лечения</b>	<b>73</b>
4.1 Содержание главы	73
4.2 Мониторинг лечения	73
4.3 Оценка ответа на лечение у новых и ранее лечившихся больных туберкулёзом лёгких и действия в соответствии с полученными данными	73
4.4 Внелёгочный туберкулёз	78
4.5 Регистрация исходов стандартного лечения	78
4.6 Когортный анализ результатов лечения	78
4.7 Ведение больных, допускающих перерывы в лечении	80
4.8 Предупреждение нежелательных побочных реакций на препараты	80
4.9 Мониторинг и регистрация нежелательных побочных реакций	81
4.10 Симптоматический подход в практике ведения больных с побочными реакциями на противотуберкулёзные препараты	81
<b>5. Ведение больных активным туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией</b>	<b>87</b>
5.1 Содержание главы	87
5.2 Обследование на ВИЧ-инфекцию и консультирование всех пациентов с подтверждённым диагнозом или подозрением на туберкулёз	88
5.3 Профилактика ВИЧ-инфекции у больных туберкулёзом	90
5.4 Лечение больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией	90
5.5 Профилактическая терапия ко-тримоксазолом	92
5.6 Антиретровирусная терапия	92
5.7 Тесты на определение лекарственной чувствительности	94
5.8 Мониторинг лечения больных туберкулёзом	95
5.9 Факторы, которые нужно принимать во внимание в случае выявления туберкулёза у лиц с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ	95
5.10 Профилактика, лечение, оказание помощи и поддержки больным туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией	96
<b>6. Контроль и поддержка больных туберкулёзом</b>	<b>99</b>
6.1 Содержание главы	99
6.2 Роли пациента, персонала НПТ, местных сообществ и поставщиков медицинских услуг	99
6.3 Контролируемое лечение	101
6.4 Применение ориентированного на пациента подхода к лечению больных туберкулёзом	103
6.5 Профилактика перерывов в лечении	105

<b>7. Лечение больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом</b>	<b>109</b>
7.1 Содержание главы	109
7.2 Инициатива «Комитет зелёного света»	110
7.3 Группы лекарственных препаратов для лечения больных МЛУ-ТБ	110
7.4 Общие принципы разработки режимов лечения больных МЛУ-ТБ	112
7.5 Программные стратегии лечения больных МЛУ-ТБ	113
7.6 Выбор стандартного режима лечения МЛУ-ТБ в стране	116
7.7 Выбор индивидуальных режимов лечения МЛУ-ТБ	118
7.8 Мониторинг больных МЛУ-ТБ	119
7.9 Продолжительность лечения больных МЛУ-ТБ	120
7.10 Лечение больных туберкулёзом с другими формами устойчивости к противотуберкулёзным препаратам	120
7.11 Регистрация и отчётность о случаях лекарственно-устойчивого туберкулёза, оценка результатов лечения	121
<b>8. Лечение внелёгочного туберкулёза и туберкулёза при особых состояниях</b>	<b>123</b>
8.1 Содержание главы	123
8.2 Лечение больных с внелёгочными формами туберкулёза	123
8.3 Основные виды лекарственного взаимодействия	124
8.4 Режимы лечения при особых состояниях	125
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	<b>129</b>
1. Противотуберкулёзные препараты первого (основного) ряда	131
2. Краткое изложение доказательств и доводов, положенных в основу Рекомендаций	143
3. Результаты лечения туберкулёза	163
4. Выполнение и оценка рекомендаций, представленных в 4-м издании	165
5. Предложения по вопросам, связанным с проведением дальнейших исследований	173
6. Состав группы по подготовке руководства	177



---



## Список сокращений

АРТ	антиретровирусная терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВКК	внешний контроль качества
ВЛТБ	внелёгочный туберкулёз
КЗС	Комитет зелёного света
КПФД	комбинированные препараты с фиксированными дозами
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
МБТ	микобактерия туберкулёза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью
НИОТ	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НПТ	национальная программа борьбы с туберкулёзом
СПИД	синдром приобретённого иммунодефицита (человека)
ТБ	туберкулёз
ТБ/ВИЧ	туберкулёз, сочетанный с ВИЧ-инфекцией
ТЛЧ	тестирование на лекарственную чувствительность
ШЛУ-ТБ	туберкулёз с широкой лекарственной устойчивостью
DOT	лечение под непосредственным наблюдением
DOTS	рекомендованная для использования на международном уровне стратегия борьбы с туберкулёзом
Е	этамбутол
GDF	глобальная система обеспечения противотуберкулёзными препаратами
Н	изониазид
R	рифампицин
S	стрептомицин
Z	пиразинамид



## Выражение признательности

Департамент «Остановить ТБ» Всемирной организации здравоохранения выражает признательность членам группы по подготовке нового издания «Лечение туберкулёза: рекомендации», включая руководителя группы Jeremiah Muhwa Chakaya. Список членов группы представлен в Приложении 6.

Richard Menzies (McGill University, Montreal, Canada), Karen Steingart и Phillip Hopewell (University of California, San Francisco, USA) руководили работой групп по сбору, анализу и оценке доказательств, положенных в основу Рекомендаций.

Suzanne Hill и Holger Schönemann участвовали в подготовке заседаний группы по разработке Рекомендаций.

Полезная информация была получена от членов группы внешних рецензентов (список представлен в Приложении 6).

Дополнительная информация и поддержка были также получены от членов Комитета по подготовке Рекомендаций (председатель комитета – Suzanne Hill, секретарь комитета – Faith McLellan).

Издание этой книги частично финансировалось Глобальным фондом по борьбе со СПИДом, туберкулёзом и малярией.

Документ подготовили к печати Sarah Royce и Malgorzata Grzemska при поддержке секретариата в лице Dorris Ortega.

---



## Предисловие

Департамент «Остановить туберкулёз» Всемирной организации здравоохранения подготовил данное четвёртое издание Рекомендаций «Лечение туберкулёза: рекомендации» в полном соответствии с новой процедурой ВОЗ по подготовке руководств на основе доказательной базы. В настоящем издании представлен ряд важных рекомендаций.

Во-первых, предоставлена рекомендация по прекращению использования режима лечения с применением рифампицина в течение только двух месяцев (2HRZE/6HE) и переход к режиму, основывающемуся на полных шести месяцах лечения рифампицином (2HRZE/4HR), что уменьшит число рецидивов и неудач лечения. Это облегчит страдания пациентов вследствие повторного случая заболевания ТБ и сохранит средства пациента и ресурсы программы.

Во-вторых, четвёртое издание подтверждает прежние рекомендации ВОЗ по тестированию всех ранее леченных больных на лекарственную чувствительность в начале лечения. Выявление и лечение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) у ранее леченных больных поможет улучшить весьма слабые результаты лечения этих больных. Новые рекомендации по быстрому выявлению и надлежащему лечению случаев МЛУ-ТБ также расширят доступ к жизнесохраняющей медицинской помощи. Режим химиотерапии для случаев повторного лечения препаратами первого ряда (ранее известный как «категория 2») при МЛУ-ТБ неэффективен; тем более крайне важно быстро выявлять МЛУ-ТБ с целью назначения эффективного режима лечения.

В-третьих, выявление МЛУ-ТБ потребует расширения возможности проведения тестирования на лекарственную чувствительность в контексте всеобъемлющих планов по укреплению лабораторных служб с учетом специфики каждой страны. Данное издание даёт разъяснения по подходам к лечению в рамках продвижения лабораторных технологий и достижений страны в укреплении потенциала лабораторной службы. В странах, которые используют новые быстрые методы диагностики, результаты тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к рифампицину/изониазиду будут доступны в течение 1–2 дней и могут быть использованы при принятии решения о назначении режима лечения на индивидуальной основе. Быстрые методы диагностики позволяют избежать лечения «вслепую» во время долгого ожидания результатов ТЛЧ другими методами (несколько недель при методах с использованием жидких сред или месяцев при методах с использованием твердых сред).

Принимая во внимание задержку с получением результатов, данное издание рекомендует странам, использующим традиционные методы ТЛЧ, начинать лечение с эмпирических режимов. При высокой вероятности МЛУ-ТБ рекомендуется эмпирическое лечение с режимом для МЛУ-ТБ до получения результатов теста на лекарственную чувствительность. Данные эпиднадзора за лекарственной устойчивостью или надзорных исследований могут быть рекомендованы для определения подгрупп больных ТБ с наибольшей распространенностью МЛУ-ТБ, в частности больных с неудачными результатами предыдущего лечения. Осуществление этих рекомендаций потребует от каждой страны включения режима лечения МЛУ-ТБ в свои стандарты лечения в сотрудничестве с Инициативой «Комитет зелёного света».

В-четвёртых, диагностика случаев МЛУ-ТБ среди ранее леченных больных и обеспечение эффективного лечения в значительной степени помогут остановить распространение МЛУ-ТБ. Это издание также рассматривает возможности предотвращения приобретённого МЛУ-ТБ, особенно среди впервые выявленных больных ТБ, у которых в начале лечения уже была выявлена устойчивость *M. Tuberculosis* к изониазиду. Метаанализ, лежащий в основе доказательной базы данного издания, показал, что впервые выявленные больные ТБ, устойчивые к изониазиду, имеют повышенный риск приобретения дополнительной лекарственной устойчивости. Для предотвращения роста амплификации имеющейся лекарственной устойчивости данное издание предусматривает возможность включения этамбутола в фазе продолжения лечения для новых больных в группах населения с высокой распространённостью устойчивости к изониазиду. Также ежедневная дозировка, рекомендуемая в интенсивной фазе лечения, может способствовать снижению приобретённой лекарственной устойчивости, особенно у больных с устойчивостью к изониазиду до начала лечения.

Наконец, данное издание решительно подтверждает прежние рекомендации по контролируемому лечению, а также по использованию противотуберкулёзных комбинированных препаратов с фиксированными дозировками и наборов препаратов для пациентов как дополнительные меры по предотвращению приобретения лекарственной устойчивости.

Следование новой процедуре ВОЗ по разработке рекомендаций на основе доказательной базы выявило много вопросов, которые остались без ответа. Как наилучшим образом лечить устойчивый к изониазиду ТБ и предотвратить МЛУ? Какова оптимальная продолжительность лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией? У каких больных наиболее вероятен рецидив и каким образом их нужно выявлять и лечить? Постановка таких важных вопросов для будущих исследований явилась значимым результатом работы над данным изданием и потребует дальнейшей тщательной работы с целью получения ответов, которые будут способствовать совершенствованию оказания противотуберкулёзной помощи.

С восполнением пробелов в знаниях новыми исследованиями, с внедрением новых лабораторных технологий и появлением новых лекарственных препаратов

данные рекомендации будут пересматриваться и обновляться. До тех пор ВОЗ обязуется оказывать полную поддержку странам в реализации и оценке четвёртого издания при лечении ТБ с использованием наработок для обеспечения высококачественной жизнесохраняющей противотуберкулёзной помощи.

*Dr Mario Raviglione,*  
директор  
департамент «Остановить туберкулёз»

---



## Краткое содержание

В результате широкого внедрения рекомендованной для применения на международном уровне стратегии DOTS удалось добиться значительного прогресса в глобальной борьбе с ТБ. Стратегия «Остановить ТБ», начало которой было положено в 2006 г., ориентирована на широкое внедрение и закрепление успехов, достигнутых благодаря DOTS. К числу новых задач на современном этапе относятся обеспечение доступности лечения больных ТБ с учётом интересов пациента и защита населения от ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Стратегия «Остановить ТБ» и Глобальный план по реализации этой новой стратегии диктуют необходимость пересмотра документа «Лечение туберкулёза. Рекомендации для национальных программ» (третье издание), опубликованного в 2003 г.

Работа над четвёртым изданием проводилась с учётом новых требований, предъявляемых ВОЗ к подготовке руководств. При содействии группы внешних экспертов, входящих в группу по подготовке настоящего издания, ВОЗ определила семь ключевых вопросов, по каждому из которых были проведены системные исследования. Группа по подготовке издания представила рекомендации, разработанные с учётом качества и степени доказательности (определяемых на основе метода оценки УРОВНЯ научной доказанности предлагаемых рекомендаций), а также с учётом интересов пациентов, стоимости лечения и соотношения между ожидаемой пользой и потенциальными рисками. Приведённые рекомендации оценивались как настоятельные или условные.

Сведения о доказательной базе и доводах, положенных в основу каждой рекомендации, кратко изложены в Приложении 2.

*Настоятельные рекомендации* – это рекомендации, при применении которых желаемый положительный эффект со всей очевидностью перевешивает нежелательные последствия. В настоящем издании таким рекомендациям соответствует категория долженствования («должны»/ «не должны» или «следует»/«не следует»). При этом альтернативные подходы к применению таких рекомендаций не предлагаются.

*Условные рекомендации* – это рекомендации, при применении которых желаемый положительный эффект может, вероятно, перевешивать нежелательные последствия, но соотношение между ожидаемой пользой и потенциальными рисками не столь очевидно.

Причины неочевидности соотношения между желаемым положительным эффектом и нежелательными последствиями следующие:

- отсутствие качественных доказательств, подтверждающих рекомендацию;
- недостаточность положительного эффекта при применении рекомендации;

- несоразмерность стоимости лечения и положительного эффекта;
- недостаточно точная оценка положительного эффекта.

*Слабые* рекомендации – это рекомендации с недостаточным доказательным обоснованием, базирующимся лишь на практическом опыте и мнении экспертов. В отношении рекомендаций, качество доказательной базы которых не оценивалось, градация соответствующей рекомендации не указывается.

В настоящем издании условным и слабым рекомендациям соответствует категория возможности (слова «может»/«не может»). В отношении применения на практике нескольких условных рекомендаций предлагаются альтернативные подходы.

Рекомендации, касающиеся семи вопросов, представленных ниже, выделены жирным шрифтом в главе 3 («Стандартные режимы лечения»), главе 4 («Мониторинг лечения») и главе 5 («Ведение больных активным туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией»). Проблематика, выходящая за пределы этих семи вопросов, а также материалы, представленные в остальных главах, получили освещение в соответствии с текущей политикой ВОЗ в области борьбы с ТБ и новейшими публикациями. Однако эти материалы не являлись объектом систематических обзоров публикаций или новых рекомендаций, представленных группой экспертов при подготовке настоящего издания.

### **Вопрос 1. Продолжительность курса с применением рифампицина при лечении новых случаев заболевания туберкулёзом**

Следует ли при лечении новых больных ТБ лёгких назначать 6-месячный режим химиотерапии с применением рифампицина (2HRZE/4HR) или 2-месячный режим с применением рифампицина (2HRZE/6HE)?

#### **■ Рекомендация 1.1**

**При лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких следует назначать 6-месячный режим лечения с применением рифампицина (2HRZE/4HR).**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

*Примечание а.* Рекомендация 1.1 распространяется также на случаи внелёгочного ТБ за исключением случаев ТБ центральной нервной системы, костей и суставов, в отношении которых некоторые группы экспертов предлагают проводить более продолжительные курсы терапии (см. главу 8).

*Примечание б.* ВОЗ рекомендует национальным программам борьбы с туберкулёзом (НПТ) обеспечивать надлежащий контроль и поддержку пациентов, чтобы все больные ТБ завершали полный курс лечения.

*Примечание в.* ВОЗ рекомендует использовать выборочные исследования или систему надзора для мониторинга эффективности программы лечения ТБ, включая эффективность используемых стандартных режимов лечения.

#### **■ Рекомендация 1.2**

**Режим лечения 2HRZE/6HE следует исключить.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

## Вопрос 2. Частота приёма препаратов при лечении новых случаев заболевания туберкулёзом

Если национальная программа использует режим 2HRZE/4HR, то в интенсивной фазе лечения назначается ежедневный приём или приём три раза в неделю?

### ■ Рекомендация 2.1

Рекомендуется, если это возможно, назначать при лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких ежедневный приём на протяжении всего курса химиотерапии.

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

Имеется два возможных подхода к выполнению рекомендации 2.1.

### ■ Рекомендация 2.1А

При лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких можно назначать ежедневный приём в течение фазы интенсивного лечения с последующим приёмом три раза в неделю в фазе продолжения лечения [2HRZE/4(HR)<sub>3</sub>] при условии приёма препаратов под непосредственным наблюдением.

(Условная рекомендация / высокая и средняя степени доказательности)

### ■ Рекомендация 2.1Б

В качестве альтернативного подхода к применению рекомендации 2.1 можно назначать приём три раза в неделю на протяжении всего курса химиотерапии [2(HRZE)<sub>3</sub>/4(HR)<sub>3</sub>] при условии, что каждая доза препарата принимается под непосредственным наблюдением, а также если у больного нет ВИЧ-инфекции и больной не проживает в регионе с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции.

(Условная рекомендация/высокая и средняя степени доказательности)

*Примечание а.* Схемы лечения больных ТБ с ВИЧ-инфекцией, а также больных, живущих в регионах с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции, рассмотрены в рекомендации 4 и главе 5.

*Примечание б.* Что касается частоты приёма противотуберкулёзных препаратов больными, не имеющими ВИЧ-инфекции, то результаты систематических обзоров не показали значительных расхождений в частоте неблагоприятных исходов лечения и рецидивов между схемами, предусматривающими приём препаратов ежедневно и три раза в неделю (см. Приложение 2). Тем не менее при приёме препаратов три раза в неделю на протяжении всего курса отмечалась более высокая частота случаев приобретённой лекарственной устойчивости по сравнению с ежедневным приёмом на протяжении всего курса лечения. Более того, у больных с устойчивостью к изониазиду до лечения приём препаратов три раза в неделю в интенсивной фазе приводил к значительно более высокому риску неудачного исхода лечения и развития лекарственной устойчивости по сравнению с больными, принимавшими препараты ежедневно в интенсивной фазе лечения.

### ■ Рекомендация 2.2

Больным с впервые выявленным ТБ не следует назначать приём препаратов два раза в неделю на протяжении всего курса химиотерапии за исклю-

чением тех случаев, когда такая схема официально предписывается с исследовательскими целями.

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

*Примечание.* Данные исследований свидетельствуют, что ежедневный приём препаратов в интенсивной фазе с последующим приёмом два раза в неделю в фазе продолжения лечения столь же эффективен. Однако назначение препаратов два раза в неделю нецелесообразно с точки зрения организации лечебного процесса, поскольку лишь один пропуск приёма препаратов приводит к тому, что пациент получает только половину назначенных лекарственных препаратов.

### Вопрос 3. Режим лечения в странах с высоким уровнем устойчивости к изониазиду

Следует ли в странах с высоким уровнем устойчивости к изониазиду у впервые выявленных больных в фазе продолжения лечения с применением изониазида и рифампицина изменять стандартную схему лечения для всех новых больных, чтобы предотвратить развитие множественной лекарственной устойчивости?<sup>1</sup>

#### ■ Рекомендация 3

**В регионах с подтверждёнными или предполагаемыми высокими уровнями устойчивости к изониазиду в качестве приемлемого альтернативного подхода в фазе продолжения лечения новым больным ТБ можно назначать HRE вместо HR.**

(Слабая рекомендация / недостаточный уровень доказательности, экспертное мнение)

*Примечание а.* Несмотря на острую потребность в профилактике множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), наиболее эффективная схема лечения ТБ, устойчивого к изониазиду, до настоящего времени не известна. Имеющиеся данные о «защитной функции» этамбутола в отношении рифампицина у больных, имевших устойчивость микобактерий туберкулёза (МБТ) до начала лечения, недостаточны для количественной оценки этой функции. Кроме того, при подготовке настоящего издания не проводился систематический анализ данных о токсическом влиянии этамбутола на зрение, хотя риск развития слепоты существует. Всё это диктует необходимость безотлагательного проведения дополнительных исследований (см. Приложение 5) для определения распространённости устойчивости к изониазиду, что позволит обосновать добавление этамбутола (или других препаратов) в схему химиотерапии в фазе продолжения лечения у лиц, впервые заболевших ТБ, в частности в тех странах, где ТЛЧ до фазы продолжения лечения не проводятся или результаты таких тестов отсутствуют.

*Примечание б.* Ежедневный (не три раза в неделю) приём препаратов в интенсивной фазе может предотвратить развитие приобретённой лекарственной

<sup>1</sup> Данный вопрос относится к странам, в которых до начала фазы продолжения лечения новых больных не проводятся тесты на чувствительность к изониазиду или результаты таких тестов отсутствуют.



устойчивости у больных с устойчивостью к изониазиду перед началом курса лечения. Результаты систематического обзора (см. Приложение 2) показывают, что у больных с устойчивостью к изониазиду, которые принимали препараты три раза в неделю в интенсивной фазе лечения, наблюдался гораздо более высокий риск неудачного исхода лечения и развития приобретённой лекарственной устойчивости по сравнению с больными, принимавшими препараты ежедневно в интенсивной фазе лечения.

#### **Вопрос 4. Лечение больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией**

Следует ли применять прерывистую схему приёма препаратов для больных ТБ с ВИЧ-инфекцией? Какой должна быть продолжительность курса лечения больных ТБ с ВИЧ-инфекцией?

*Примечание.* Настоятельно рекомендуется срочно внедрить в практику текущие рекомендации ВОЗ по расширенному применению антиретровирусной терапии (АРТ) больных ТБ с ВИЧ-инфекцией.

##### **■ Рекомендация 4.1**

**Больным ТБ с ВИЧ-инфекцией, а также всем больным ТБ, живущим в регионах с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции, следует назначать ежедневный приём препаратов, по крайней мере в течение интенсивной фазы лечения.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

*Примечание.* К регионам (территориям) с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции относятся страны, административно-территориальные единицы внутри стран, а также отдельные медицинские учреждения, в которых распространённость ВИЧ-инфекции среди беременных женщин  $\geq 1\%$  и среди больных ТБ  $\geq 5\%$ .

##### **■ Рекомендация 4.2**

**В фазе продолжения лечения таких больных оптимальным также следует считать ежедневный приём препаратов.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

##### **■ Рекомендация 4.3**

**Если не представляется возможным обеспечить ежедневный приём препаратов для таких больных, то в качестве приемлемой альтернативы можно рассматривать приём три раза в неделю в фазе продолжения лечения.**

(Условная рекомендация / высокая и средняя степени доказательности)

##### **■ Рекомендация 4.4**

**Для больных ТБ с ВИЧ-инфекцией продолжительность курса химиотерапии должна быть по крайней мере такой же, как и у больных ТБ без ВИЧ-инфекции.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

*Примечание а.* Некоторые эксперты считают (см. главу 5), что для больных ВИЧ-инфекцией курс лечения должен быть более продолжительным.

*Примечание б.* Больные ТБ с ВИЧ-инфекцией, проходившие ранее лечение от ТБ, должны проходить те же курсы повторного лечения, что и больные ТБ, не имеющие ВИЧ-инфекции.

Таблица А. СТАНДАРТНЫЕ РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЧАСТОТА ПРИЁМА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Интенсивная фаза лечения	Фаза продолжения лечения	Примечания
HRZE – 2 месяца <sup>1</sup>	HR – 4 месяца	
HRZE – 2 месяца	HRE – 4 месяца	Применяется только в странах с высокой распространённостью устойчивости к изониазиду среди впервые выявленных больных ТБ, а также в случае, если среди впервые выявленных больных до начала фазы продолжения лечения не проводятся тесты на лекарственную чувствительность (или результаты таких тестов не известны)

<sup>1</sup> ВОЗ больше не рекомендует исключать этамбутол из схемы химиотерапии в интенсивной фазе лечения больных ТБ лёгких без полостей распада и с отрицательными результатами микроскопии, а также больных внелёгочным ТБ (ВЛТБ), не имеющих ВИЧ-инфекции.

**Частота приёма противотуберкулёзных препаратов**

Интенсивная фаза лечения	Фаза продолжения лечения	Примечания
Ежедневно	Ежедневно	Оптимальная частота приёма
Ежедневно	3 раза в неделю	Допустимый альтернативный подход для всех впервые выявленных больных ТБ, проходящих лечение под непосредственным наблюдением.
3 раза в неделю	3 раза в неделю	Допустимый альтернативный подход при условии, если больной ТБ проходит курс лечения под непосредственным наблюдением, НЕ ИМЕЕТ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ и НЕ ПРОЖИВАЕТ в регионе с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции (см. главу 5)

*Примечание.* Ежедневный (не три раза в неделю) приём противотуберкулёзных препаратов может способствовать снижению риска развития приобретённой лекарственной устойчивости у больных ТБ с устойчивостью к изониазиду до начала курса лечения (см. Приложение 2).

Рекомендации 1–4, относящиеся к впервые выявленным больным ТБ, кратко изложены в табл. А, а также представлены в главе 3 (табл. 3.2 и 3.3).

## **Вопрос 5. Мониторинг бактериоскопии мокроты при лечении больных туберкулёзом лёгких с положительным результатом микроскопии мокроты**

Насколько эффективен мониторинг мокроты в прогнозировании неудачных исходов лечения, рецидивов, изначальной устойчивости к изониазиду у больных ТБ лёгких с положительным результатом микроскопии мокроты до начала курса химиотерапии?

См. главу 4, рис. 4.1 и 4.2, иллюстрирующие рекомендации 5.1–5.3.

### **■ Рекомендация 5.1**

**У больных ТБ лёгких с положительным результатом микроскопии мокроты, проходящих курс химиотерапии препаратами первого ряда, микроскопия может проводиться по завершении интенсивной фазы лечения.**

(Условная рекомендация / высокая и средняя степени доказательности)

*Примечание а.* Данная рекомендация распространяется на впервые выявленных больных, проходящих 6-месячные курсы лечения с применением рифампицина, а также на больных, проходящих после перерыва или рецидива 8-месячные курсы повторного лечения (2HRZES/1HRZE/5HRE). Следует отметить, что интенсивная фаза лечения может завершиться по истечении двух или трёх месяцев курса химиотерапии в зависимости от режима лечения.

*Примечание б.* Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что результаты микроскопии мокроты по завершении интенсивной фазы лечения являются недостаточным прогностическим фактором неудачного исхода лечения, рецидива и изначальной устойчивости к изониазиду. Тем не менее ВОЗ по-прежнему рекомендует проводить микроскопию мокроты на данной стадии, поскольку положительный результат микроскопии мокроты свидетельствует о необходимости дополнительной оценки состояния больного и проведения контроля результатов бактериоскопии в дальнейшем (см. рекомендации 5.2 и 5.3). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом микроскопии мокроты по завершении интенсивной фазы лечения, служит показателем эффективности программы борьбы с ТБ.

### **■ Рекомендация 5.2**

**Если у впервые выявленного больного в конце интенсивной фазы лечения (2-й месяц) микроскопия мокроты имеет положительный результат, микроскопию следует провести повторно по завершении 3 месяцев с начала курса лечения.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

### **■ Рекомендация 5.3**

**Если у впервые выявленного больного микроскопия мокроты имеет положительный результат по завершении 3-го месяца с начала курса лечения, следует провести культуральное исследование и тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ).**

*Примечание.* Национальным программам борьбы с туберкулёзом (НПТ) следует придерживаться текущей рекомендации ВОЗ в отношении проведения микроскопии мокроты по завершении 5-го и 6-го месяцев химиотерапии у всех новых больных ТБ лёгких, которые имели положительный результат микроскопии мокроты перед началом курса лечения. Больные, имеющие положительный результат микроскопии мокроты по завершении 5-го или 6-го месяцев, а также больные, у которых обнаружены штаммы МЛУ-ТБ на любой стадии лечебного процесса, должны проходить повторную регистрацию как больные с неудачным исходом химиотерапии с последующим лечением в соответствии с приведённой ниже рекомендацией 7.

■ **Рекомендация 5.4**

**Если у ранее лечившегося больного микроскопия мокроты имеет положительный результат по завершении интенсивной фазы лечения (3 мес.), следует провести культуральное исследование и тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ).**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

**Вопрос 6. Увеличение продолжительности лечения впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких**

Насколько эффективно увеличение продолжительности лечения в профилактике неудачных исходов и рецидивов у впервые выявленных больных ТБ лёгких?

■ **Рекомендация 6**

**Если у больного, которому назначено лечение с применением рифампицина на протяжении всего курса химиотерапии, получен положительный результат микроскопии мокроты по завершении интенсивной фазы лечения, прибегать к увеличению интенсивной фазы не рекомендуется.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

*Примечание.* В случае положительного результата микроскопии мокроты по завершении интенсивной фазы ВОЗ рекомендует провести тщательный анализ соблюдения предписанного режима и поддержки больного, обеспечив при этом необходимое вмешательство (см. главу 4). Рекомендуется также провести дополнительные лабораторные исследования мокроты в соответствии с рекомендациями 5.2, 5.3 и 5.4.

**Вопрос 7. Ранее лечившиеся больные**

Какие группы пациентов должны проходить повторные курсы лечения препаратами первого ряда?

См. главу 3, таблицу 3.5, где содержатся сведения по рекомендациям 7.1–7.4.

■ **Рекомендация 7.1**

**До начала или в начале курса лечения у всех ранее лечившихся больных ТБ необходимо проводить культуральные исследования и тесты на лекар-**

ственную чувствительность (ТЛЧ). ТЛЧ должны проводиться как минимум на чувствительность к изониазиду и рифампицину.

*Примечание а.* ТЛЧ можно проводить как традиционными методами, так и ускоренными методами молекулярной диагностики. При этом осуществляется отбор мокроты, а также соответствующего биоматериала для диагностики внелёгочных форм заболевания в зависимости от локализации.

*Примечание б.* При отборе проб для культуральных исследований и ТЛЧ не следует откладывать начало лечения. Необходимо немедленно проводить эмпирическую терапию, в особенности при тяжёлом состоянии больного и при быстром прогрессировании заболевания.

#### ■ **Рекомендация 7.2**

Если имеется возможность использовать молекулярные методы проведения ТЛЧ, при выборе режима лечения следует руководствоваться результатом ТЛЧ.

#### ■ **Рекомендация 7.3**

Если возможность применения молекулярных методов проведения ТЛЧ для ведения индивидуальных больных отсутствует, следует приступать к эмпирической химиотерапии<sup>1</sup> в следующем порядке.

##### ■ **Рекомендация 7.3.1**

Больным после *неудачного исхода* предыдущего лечения<sup>2</sup>, а также другим группам больных с высоким риском ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), начать эмпирический режим лечения МЛУ.

*Примечание а.* Если отсутствуют результаты культуральных исследований и ТЛЧ, перед тем как начать эмпирический режим лечения МЛУ, необходимо провести клиническую оценку состояния больного.

*Примечание б.* К другим группам больных с высоким риском МЛУ-ТБ относятся пациенты с рецидивами заболевания и больные после прерванного второго или последующих курсов лечения (см. раздел 3.8.2).

##### ■ **Рекомендация 7.3.2**

Больным, зарегистрированным после прерванного лечения, или больным с рецидивом после первого курса лечения можно назначать режимы повторного лечения препаратами первого ряда 2HRZES/1HRZE/5HRE при условии, что среди данных категорий больных в целом по стране регистрируются низкие и средние уровни МЛУ, а также если такие данные отсутствуют.

<sup>1</sup> В настоящих Рекомендациях под эмпирической терапией подразумевается проведение лечения вне зависимости от того, известны или не известны результаты ТЛЧ.

<sup>2</sup> При правильно организованной работе НПТ и при отсутствии МЛУ-ТБ неудачные результаты лечения встречаются нечасто. Однако если такие случаи имеют место, то они могут быть связаны с наличием МЛУ-ТБ, а также с плохо организованным ДОТ или низким качеством противотуберкулёзных препаратов. Если имеются результаты ТЛЧ у больных после неудачных исходов предыдущего лечения, указывающие на низкий или средний уровень МЛУ, то таким больным назначается схема повторного лечения, указанная в разделе 7.3.2. При этом необходимо провести анализ программных факторов, которые могли служить причиной неудачных исходов лечения.

*Примечание.* По мере поступления результатов ТЛЧ лечебные режимы должны корректироваться.

■ **Рекомендация 7.4**

Там, где результаты ТЛЧ все еще недоступны для проведения мониторинга лечения, назначается эмпирический режим лечения на весь курс химиотерапии.

■ **Рекомендация 7.5**

НПТ следует руководствоваться национальными данными о распространённости лекарственной устойчивости в группах больных с неудачными исходами лечения, с рецидивами и прерванным лечением.

*Примечание.* В национальные данные о лекарственной устойчивости следует включать сведения, стратифицированные по типам лечебных режимов для больных, проходящих первый курс лечения от ТБ (т. е. по результатам после 2-го месяца по сравнению с результатами 6-го месяца с применением рифампицина).

В приведённой ниже таблице В представлены основные изменения, внесённые в данное издание Рекомендаций по сравнению с пересмотренной версией третьего издания (2004)<sup>1</sup>.

ТАБЛИЦА Б. ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВНЕСЁННЫЕ В НАСТОЯЩЕЕ ИЗДАНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО СРАВНЕНИЮ С ТРЕТЬИМ ИЗДАНИЕМ

## ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ

- Четвёртое издание включает только информацию по лечению взрослых больных. Из него исключены следующие разделы:
  - выявление случаев и диагностика ТБ;
  - диагностика и лечение ТБ у детей (опубликовано отдельное руководство ВОЗ по ведению детей, больных ТБ);
  - управление запасами лекарственных средств.
- Вместо «Диагностических категорий 1–4» в данном издании используются те же регистрационные группы больных, что и в учётно-отчётной документации, т. е. с отделением новых случаев заболевания от ранее лечившихся больных с указанием причины повторного лечения.
- Приводятся перекрёстные ссылки с соответствующими стандартами, указанными в Международных стандартах оказания медицинской помощи больным ТБ.
- Указаны сроки действия Рекомендаций.

## ГЛАВА 2. СЛУЧАИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗОМ. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- В настоящем издании используется введённое недавно ВОЗ стандартное определение случая заболевания ТБ лёгких с положительным результатом

<sup>1</sup> [http://www.who.int/tb/publications/cds\\_tb\\_2003\\_313/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/cds_tb_2003_313/en/index.html)

микроскопии мокроты<sup>1</sup> на основе *одного* положительного результата исследования на КУМ, принятого в качестве определения случая заболевания в странах с внедрённой системой внешнего контроля качества (ВКК). В третьем издании указывалось, что для подтверждения диагноза необходимо было получить *два* положительных результата исследования на КУМ).

- Бактериологические исследования в настоящее время включают культуральные исследования и новые методы определения *M. tuberculosis*.
- Стандартные определения случая ТБ включают новые компоненты регистрации и учёта больных, в частности статус по ВИЧ и МЛУ-ТБ.
- В стандартных определениях случая ТБ более не учитывается тяжесть протекания заболевания.
- В настоящем издании стандартные определения случая ТБ с отрицательной микроскопией мокроты основаны на политике ВОЗ, предусматривающей снижение количества проб с трёх до двух при обследовании пациентов с подозрением на ТБ. Данный подход может применяться только при условии надлежащего функционирования системы ВКК, полной рабочей нагрузке персонала и при ограниченности трудовых ресурсов<sup>2</sup>.
- В регионах с распространённостью ВИЧ-инфекции >1% среди беременных женщин или ≥5% среди больных ТБ с отрицательным результатом микроскопии мокроты в целях диагностики необходимо проводить культуральные исследования на выявление *M. tuberculosis*.
- Более не рекомендуется применять антибиотики широкого спектра действия с диагностическими целями у больных ТБ лёгких с отрицательным результатом микроскопии и ВИЧ-инфекцией.
- В данном издании Рекомендаций в отношении лиц, не имеющих ВИЧ-инфекции, указывается, что при применении с диагностическими целями антибиотиков широкого спектра действия для диагностики ТБ лёгких с отрицательными результатами микроскопии мокроты следует исключить использование противотуберкулёзных препаратов и фторхинолонов.
- Больные ТБ лёгких, у которых отсутствуют результаты микроскопии мокроты, более не классифицируются как случаи с отрицательным результатом микроскопии мокроты. Теперь такие пациенты в журналах учёта больных ТБ и ежегодных публикациях данных ВОЗ по странам относятся к категории случаев, обозначаемых словами «микроскопия мокроты не проводилась».
- В соответствии со Стандартом 3 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» рекомендуется проводить культуральные и гистологические исследования проб, полученных из тканей с подозрением на внелёгочный ТБ. В случае наличия изменений в лёгких рекомендуется проводить лабораторные исследования мокроты и рентгенографию.

<sup>1</sup> <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index1.html>

<sup>2</sup> <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index2.html>

- При регистрации в группе больных «Прочие» более не включаются хронические больные. Вместо этого больные с положительным результатом микроскопии мокроты в конце или после завершения второго и последующих курсов лечения относятся к соответствующим категориям повторного лечения: рецидив, перерыв в лечении, неудачный исход лечения.

### ГЛАВА 3. СТАНДАРТНЫЕ РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Необходимо представлять дополнительную информацию о дозах изониазида (максимальная дневная доза при режиме три раза в неделю) и стрептомицина (максимальная доза и корректировка режимов химиотерапии для больных старше 60 лет и весом менее 50 кг). Тиоацетазон более не относится к группе противотуберкулёзных препаратов первого ряда.
- Добавлен новый раздел о наборах лекарственных средств для больных ТБ.
- Рекомендуемая новая схема химиотерапии включает 6-месячный курс лечения с применением рифампицина. Ранее рекомендованный 2-месячный режим с применением рифампицина (с последующим применением изониазида и этамбутола в течение 6-месячной фазы лечения) более не применяется.
- В данной редакции Рекомендаций предусматривается, что приём препаратов три раза в неделю на протяжении всего курса может рассматриваться в качестве альтернативного подхода исключительно в том случае, если все дозы препаратов принимаются больным только под непосредственным наблюдением, а также если у больного подтверждён отрицательный статус по ВИЧ и если он не проживает на территории с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции. Приём противотуберкулёзных препаратов три раза в неделю в фазе интенсивного лечения не рекомендуется для больных ТБ с положительным ВИЧ-статусом и больных, проживающих на территориях с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции.
- В настоящее время ВОЗ не рекомендует применять схему лечения с двухразовым приёмом в неделю противотуберкулёзных препаратов в течение всего курса, за исключением тех случаев, когда такая схема официально предписывается с целью проведения исследований. В третьем издании Рекомендаций предусматривалась возможность исключения этамбутола в фазе интенсивного лечения больных лёгочным ТБ с отрицательным результатом микроскопии мокроты и без образования полостей распада, а также больных с внелёгочными формами ТБ с подтверждённым отрицательным статусом по ВИЧ. Четвёртое издание не рекомендует исключать этамбутол из схем лечения.
- В четвёртом издании Рекомендаций предусматривается также альтернативная схема химиотерапии в фазе продолжения лечения с применением этамбутола, рифампицина и изониазида при лечении новых случаев заболевания в популяциях с высокой резистентностью к изониазиду. Данная условная рекомендация применяется в том случае, если практика лечения таких больных не предусматривает проведения перед началом фазы продолжения лечения тестов на чувствительность к изониазиду или если результаты таких тестов не известны.



- Настоятельно рекомендуется проводить ТЛЧ перед или в начале курса лечения для всех больных с повторным лечением.
- Важно проводить оценку больных, проходящих повторные курсы лечения, на предмет вероятности развития у них МЛУ-ТБ, а рекомендации в отношении режимов лечения должны учитывать причины проведения повторного лечения (неудачное лечение, рецидив, прерванное лечение).
- В данном издании Рекомендаций обсуждаются вопросы проведения лабораторных тестов (на жидких средах и с использованием молекулярных методов гибридизации с ДНК-зондами) для быстрого выявления *M. tuberculosis* и проведения ТЛЧ на основе всесторонних планов укрепления материально-технического потенциала лабораторий.
- В настоящем издании содержатся рекомендации относительно начала курсов химиотерапии больных, ранее лечившихся от ТБ, с учётом наличия возможности обеспечить проведение молекулярных тестов, доступности традиционных методов проведения ТЛЧ, а также при отсутствии результатов ТЛЧ.
- В странах, использующих традиционные методы ТЛЧ, до получения результатов тестов у больных с высоким риском наличия МЛУ рекомендуется проводить стандартный эмпирический режим лечения МЛУ. По мере поступления результатов ТЛЧ следует вносить коррективы в схему лечения.
- В настоящее время рекомендуется, чтобы НПТ рассматривали схему лечения МЛУ-ТБ в качестве одного из принятых в странах стандартных режимов лечения больных с подтверждённым МЛУ-ТБ, а также больных с высокой вероятностью наличия МЛУ на стадии до получения результатов ТЛЧ. В настоящем издании также содержатся промежуточные рекомендации для стран, в которых ТЛЧ пока ещё не внедрены в широкую медицинскую практику при повторном лечении больных ТБ.
- Учитывая наличие финансирования через международные финансовые механизмы, недостаток средств на лечение МЛУ далее не может рассматриваться в качестве обоснования режима повторного лечения с применением препаратов первого ряда (ранее известного как «Категория II») при лечении больных с высоким риском наличия МЛУ.
- Предыдущее издание содержало рекомендацию применять 8-месячный курс химиотерапии препаратами первого ряда для всех больных ТБ при повторном лечении после прерванного лечения или рецидива заболевания. В данном издании Рекомендаций, напротив, допускается возможность того, что в некоторых странах среди таких больных могут отмечаться столь высокие уровни распространённости МЛУ-ТБ, что служит обоснованием для применения режима лечения для МЛУ ещё на стадии до получения результатов ТЛЧ.
- ВОЗ не устанавливает пороговые уровни низкой, средней и высокой вероятности МЛУ-ТБ или уровня распространённости МЛУ. Национальным программам борьбы с ТБ надлежит самостоятельно определить конкрет-

ные параметры низкого, среднего и высокого уровней с учётом распространённости МЛУ среди конкретных групп больных ТБ, а также с учётом других факторов, включая наличие имеющихся ресурсов для лечения МЛУ-ТБ, распространённости сопутствующих заболеваний (напр., ВИЧ-инфекции), которые в краткосрочной перспективе повышают риск смерти больных от МЛУ-ТБ.

- При принятии информированных решений по применению режимов лечения в каждой отдельно взятой стране для конкретных групп больных ТБ рекомендуется применять результаты проводимых на национальном уровне обзоров лекарственной устойчивости и расчётных данных ВОЗ об уровнях распространённости МЛУ, а также и другие источники данных.
- Прерывистая схема приёма препаратов более не рекомендуется к применению при химиотерапии ранее лечившихся больных, проходящих 8-месячный курс повторного лечения препаратами первого ряда.

#### ГЛАВА 4. МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ

- Учёт результата микроскопии мокроты по завершении интенсивной фазы лечения является условной, а не настоятельной рекомендацией, принимая во внимание тот факт, что согласно имеющимся доказательствам, положительные результаты микроскопии мокроты на этой стадии лечения являются очень ненадёжными показателями вероятности рецидива и устойчивости к изониазиду до начала курса химиотерапии (см. Приложение 2). Однако учёт результатов микроскопии является желательным для выявления проблем в организации лечения и контроля за приемом препаратов больными, а также для мониторинга эффективности программы борьбы с ТБ.
- Кроме того, в настоящем издании содержится рекомендация относительно того, что положительный результат микроскопии мокроты по завершении интенсивной фазы лечения новых случаев заболевания ТБ должен свидетельствовать о необходимости проведения микроскопии в конце третьего месяца. Если и в этом случае результат окажется положительным, следует провести культуральное исследование и тест на лекарственную чувствительность.
- В данном издании Рекомендаций не предлагается увеличивать продолжительность фазы интенсивного лечения больных с положительным результатом микроскопии в конце второго месяца химиотерапии.
- У ранее лечившихся больных, если результат микроскопии мокроты в конце интенсивной фазы лечения (3-й месяц) даёт положительный результат, в данном издании рекомендуется проводить культуральные исследования и ТЛЧ сразу, а не по истечении 5-го месяца с начала курса лечения (как рекомендовалось в третьем издании Рекомендаций).
- Исход лечения определяется результатами культуральных исследований.
- Больные, у которых обнаружены штаммы ТБ с МЛУ на любой стадии лечебного процесса, теперь должны регистрироваться как случаи с неудачным ис-

ходом лечения. Такие больные подлежат повторной регистрации и лечению по режиму для больных ТБ с МЛУ.

- В настоящем издании рекомендуется вести реестр больных МЛУ-ТБ и проводить когортный анализ случаев с МЛУ-ТБ.
- Пересмотрен симптоматический подход к оценке нежелательных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты.

#### ГЛАВА 5. ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

- Медицинским работникам рекомендуется проводить обследование на ВИЧ всех больных с подтверждённым диагнозом ТБ или с подозрением на ТБ независимо от эпидемической ситуации по ВИЧ в стране.
- В настоящем издании представлены текущие рекомендации ВОЗ, заключающиеся в том, чтобы больным ТБ/ВИЧ назначался курс лечения с применением ко-тримоксазола как можно раньше после диагностирования ТБ.
- Настоятельно рекомендуется ежедневный прием препаратов в интенсивной фазе лечения больных ТБ с подтверждённым положительным ВИЧ-статусом, а также больных, проживающих в регионах с высоким распространением ВИЧ-инфекции. Более не рекомендуется назначать приём препаратов три раза в неделю в интенсивной фазе лечения.
- Настоящие Рекомендации ВОЗ также включают сведения о порядке и продолжительности проведения антиретровирусной терапии (АРТ).
- Рекомендуется перед началом лечения больных ТБ проводить тесты на лекарственную чувствительность для всех пациентов с положительным ВИЧ-статусом.

#### ГЛАВА 6. КОНТРОЛЬ И ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

- В Рекомендациях описываются сферы ответственности самих больных, работников программы борьбы с ТБ и медицинских учреждений в обеспечении соблюдения предписанных режимов лечения. Для каждого больного необходимо определить лицо, которое будет оказывать ему поддержку: это может быть медицинский работник, специально подготовленный человек из местного сообщества или член семьи пациента при условии обеспечения контроля со стороны медицинского работника.
- Контроль за соблюдением режима лечения должен рассматриваться в контексте более широкого пакета услуг для удовлетворения нужд больного.

#### ГЛАВА 7. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

- Данный раздел Рекомендаций значительно изменен с учётом последних рекомендаций ВОЗ по программному ведению больных лекарственно-устойчивым ТБ.

**ГЛАВА 8. ЛЕЧЕНИЕ ВНЕЛЁГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА И ТУБЕРКУЛЁЗА ПРИ ОСОБЫХ СОСТОЯНИЯХ**

- Хотя ВОЗ по-прежнему рекомендует те же режимы лечения внелёгочных и лёгочных форм ТБ, в четвёртом издании излагаются новые рекомендации, касающиеся более продолжительного лечения больных туберкулёзным менингитом, а также ТБ костей и суставов.
- Для больных с заболеванием печени в настоящем издании рекомендуются курсы лечения с применением одного-двух препаратов и лекарственных средств, не обладающих гепатотоксическим эффектом. 9-месячный режим лечения рифампицином и этамбутолом более не рекомендуется к применению.
- Для больных с почечной недостаточностью в данном издании рекомендуется 6-месячный курс лечения с применением изониазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида, в то время как в предыдущем издании пиразинамид не был включён в режим лечения. Кроме того, в настоящем издании рекомендуется назначать приём этамбутола (15 мг/кг) и пиразинамида (25 мг/кг) три раза в неделю. Рекомендациями не предусмотрено применение стрептомицина для больных с почечной недостаточностью. Однако если применение стрептомицина диктуется показаниями, приём следует назначать по 15 мг/кг два или три раза в неделю, контролируя лекарственную нагрузку.

**ПРИЛОЖЕНИЯ****Приложение 1**

- Рифампицин: включая перечень препаратов, взаимодействующих с рифампицином.
- Стрептомицин: включая поправки в назначаемые дозы для пожилых больных и взрослых пациентов весом менее 50 кг.
- Этамбутол: клиренс креатинина <50 мл/мин более не является противопоказанием. Представлены данные о поправках в назначаемые дозы для больных с почечной недостаточностью.

**Приложение 2**

- Новое приложение, в котором излагаются доказательная база, а также вопросы, рассмотренные при разработке рекомендаций.

**Приложение 3**

- В приложении рассмотрены наиболее важные исходы лечения.

#### **Приложение 4**

- Новое приложение, в котором рассматриваются шаги по внедрению и оценке настоятельных рекомендаций.

#### **Приложение 5**

- В приложении представлены дальнейшие исследования по каждому из семи изложенных вопросов.

#### **Приложение 6**

- В этом новом приложении представлен список членов группы по подготовке Рекомендаций и группы внешних рецензентов.

# Введение

## 1.1 Содержание главы

В главе рассматриваются проблемы лечения больных ТБ, изложены цели нового, пересмотренного издания, раскрывается вопрос, кому адресовано четвёртое издание Рекомендаций. Также представлено обоснование появления переработанного издания и перспективы подготовки следующей версии.

## 1.2 Цель Рекомендаций

Главная цель настоящего издания состоит в том, чтобы оказать помощь национальным программам борьбы с ТБ в разработке политики и оптимизации лечебных мероприятий: излечение больных поможет сократить смертность, случаи рецидивов заболевания, снизить количество случаев приобретённой лекарственной устойчивости и предотвратить распространение ТБ в обществе (среди населения). Рекомендации предназначены для медицинских работников государственных и частных медицинских учреждений.

## 1.3 Для кого предназначены Рекомендации

Рекомендации адресованы в первую очередь менеджерам и работникам НПТ, а также другим работникам противотуберкулёзных служб, государственных и частных учреждений здравоохранения центрального, регионального и местного уровней.

В настоящем издании под менеджерами НПТ подразумеваются сотрудники министерств здравоохранения или же отвечающие за выполнение программы борьбы с ТБ представители, назначенные министерствами здравоохранения и подотчётные официальному лицу, отвечающему за выполнение национальной программы борьбы с ТБ.

## 1.4 Область рассматриваемых проблем

В новых Рекомендациях рассмотрены вопросы лечения взрослых больных с активными формами заболевания ТБ. Из него исключены темы, ранее подробно представленные в других изданиях, в частности по диагностике ТБ, лабораторным стандартам микроскопии мокроты, протоколам быстрых методов проведения ТЛЧ, лечению ТБ у детей, обеспечению лекарственными средствами, инфекционному контролю, активному выявлению ТБ среди ВИЧ-инфицированных лиц, а также по вопросам профилактической терапии изониазидом.

## 1.5 С какой целью разработано новое издание Рекомендаций

В результате широкого внедрения рекомендованной для применения на международном уровне стратегии DOTS удалось добиться значительного прогресса

са в глобальной борьбе с ТБ. Стратегия «Остановить ТБ», начало которой было положено в 2006 г., ориентирована на широкое внедрение и закрепление успехов, достигнутых благодаря DOTS [1]. К числу новых задач на современном этапе относятся обеспечение доступности лечения больных ТБ с учётом интересов пациента и защита населения от ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), и МЛУ-ТБ. Стратегия «Остановить ТБ» и Глобальный план [2] по реализации этой стратегии диктуют необходимость пересмотра прежней версии Рекомендаций [3] и подготовки их в новой 4-й редакции.

В историческом плане в борьбе с ТБ основной упор делался на лечении больных с наиболее заразными формами заболевания, в частности больных лёгочным ТБ с положительным результатом микроскопии мокроты [3]. Однако этот подход был изменён в рамках Стратегии «Остановить ТБ», в результате чего возникла необходимость уделять основное внимание обеспечению всеобщей доступности для больных ТБ высококачественного лечения, ориентированного на нужды пациента [1]. Однако и в этом случае больные с наиболее заразными формами заболевания по-прежнему остаются в центре внимания по другим направлениям борьбы с ТБ, включая такие как выявление случаев заболевания и инфекционный контроль. В Хартии пациентов о медицинской помощи больным ТБ подчёркивается, что все больные ТБ «имеют право на свободный и равный доступ к медицинской помощи с момента постановки диагноза до завершения курса лечения» [4].

Поэтому в четвёртом издании Рекомендаций не нашли отражения I–IV категории больных, в соответствии с которыми ранее определялись приоритеты при лечении больных ТБ<sup>1</sup>. В соответствии с ранее принятыми категориями больные ТБ с отрицательным результатом микроскопии мокроты относились к третьей по приоритетности категории, а больные МЛУ-ТБ – к четвёртой. Учитывая высокую смертность больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты среди ВИЧ-инфицированных лиц, в настоящее время при назначении лечения нет смысла относить таких больных к третьей по приоритетности категории. Точно так же больные МЛУ-ТБ не должны относиться к четвёртой категории, если принимать во внимание высокий уровень смертности таких больных и настоятельную необходимость профилактики распространения этой смертоносной формы заболевания.

Вместо I–IV категорий лечения в настоящем издании Рекомендаций больные ТБ и стандартные режимы лечения группируются с учётом вероятности наличия у них лекарственной устойчивости. Лекарственная устойчивость – один из главных факторов, определяющих успешное лечение, а проведённое ранее лечение ТБ увеличивает риск развития устойчивости [5, 6]. В данном издании применяются те же регистрационные группы больных, что и в учётно-отчётной документации, т. е. с разделением впервые выявленных больных и ранее лечившихся [7]. При этом регистрационные группы формируются с учётом резуль-

<sup>1</sup> Кроме того, с течением времени по мере изменения содержания категорий I–IV было утрачено ранее принятое однозначное соотношение между группами пациентов и лечебными режимами. Одни и те же схемы лечения были рекомендованы для больных, отнесённых к категориям I и III. После 2004 г. различные режимы лечения рекомендовались для больных категории II в зависимости от таких факторов, как эффективность программ борьбы с ТБ и лекарственная устойчивость.

татов предыдущего лечения: неудачного исхода, рецидива заболевания и прерванного лечения.

В данном издании Рекомендаций также объединены проблемы, связанные с выявлением и лечением больных с ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ, что должно способствовать успешной реализации Стратегии «Остановить ТБ» в отношении обеспечения всеобщего доступа к качественному лечению больных МЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ.

Что касается выявления случаев ВИЧ-инфекции, в новое издание включены недавно разработанные рекомендации ВОЗ, согласно которым медицинским работникам рекомендуется проводить обследование на ВИЧ всех больных с подтверждённым или подозреваемым заболеванием ТБ независимо от эпидемической ситуации по ВИЧ в стране (начальная, концентрированная или генерализованная эпидемия) [8]. Новые рекомендации по вопросам продолжительности лечения и роли прерывистых схем лечения больных ТБ/ВИЧ основаны на данных систематических обзоров (см. главу 5). Кроме того, в настоящем издании изложены новые рекомендации ВОЗ о проведении тестов на лекарственную чувствительность перед началом курса лечения всех больных ТБ с положительным ВИЧ-статусом [9], а также рекомендации относительно времени проведения и типов режимов АРТ [10].

Новые данные в отношении распространённости МЛУ-ТБ также побудили к пересмотру Рекомендаций. Основываясь на принципе обеспечения всеобщей доступности медицинской помощи для больных ТБ, *План ответных мер на угрозу МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ на 2007–2008 гг. (11)* содержит призыв ко всем странам обеспечить меры по диагностике и лечению больных МЛУ-ТБ к 2015 г. Даже в странах с невысокой распространённостью МЛУ есть больные ТБ, ранее уже проходившие лечение от ТБ; вероятность распространения МЛУ-ТБ в этой группе в 5 раз выше, чем среди впервые выявленных больных (см. раздел 3.6).

Для обеспечения всеобщего доступа к диагностике МЛУ-ТБ в новом издании содержатся действующие рекомендации ВОЗ [2] о том, что для ранее лечившихся больных должны проводиться культуральные тесты и тесты на лекарственную чувствительность ещё до начала лечения, чтобы выявлять случаи МЛУ-ТБ на возможно более ранней стадии<sup>1</sup>. Кроме того, данное издание включает рекомендацию ВОЗ о необходимости подтверждения случаев неудачного лечения на основе результатов культуральных исследований и ТЛЧ [9]. Для того чтобы выявить МЛУ как можно раньше, ещё до завершения пятого месяца лечения, данное издание содержит рекомендацию ВОЗ [9] о необходимости проведения культуральных тестов и ТЛЧ, если больной имеет положительный результат микроскопии мокроты в конце третьего месяца с начала курса лечения.

В главах 2–5 настоящего издания рассматривается исключительная важность раннего выявления *M. tuberculosis* и проведения ТЛЧ. Данное положение отличается от подхода, рекомендованного в предыдущем издании, в соответствии с которым при определении случая заболевания упор делался почти исключительно

<sup>1</sup> Данная рекомендация соответствует международным стандартам оказания медицинской помощи больным ТБ, утверждённым Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2007 г., которая призвала страны обеспечить всеобщую доступность ТЛЧ к 2015 г.



на результатах микроскопии мокроты, на назначении стандартных режимов лечения, а также на мониторинге ответа на лечение. Молекулярный метод исследования позволяет выявить МЛУ-ТБ уже через несколько часов, а тесты на жидких средах – в течение недель (в отличие от нескольких месяцев при проведении тестов на твёрдых средах) [12]. Новые методы диагностики должны внедряться в рамках конкретных планов стран по укреплению лабораторных служб.

В целях обеспечения всеобщего доступа больных к лечению МЛУ-ТБ настоящее издание предлагает новую адресованную всем странам рекомендацию ВОЗ включить режимы МЛУ в стандартные национальные схемы лечения ТБ. Применение режимов МЛУ необходимо начинать до получения результатов ТЛЧ у больных с высокой вероятностью наличия множественной лекарственной устойчивости (например, если ранее проведённый 6-месячный курс терапии с применением рифампицина оказался неудачным), а также у больных с подтверждённой устойчивостью к изониазиду и рифампицину. Учитывая наличие финансирования через международные финансовые механизмы<sup>1</sup>, недостаток средств на лечение МЛУ-ТБ более не может рассматриваться в качестве обоснования для применения 8-месячной схемы повторного лечения (ранее известной как категория II) с применением препаратов первого ряда при лечении больных с высоким риском наличия МЛУ, поскольку этот режим неэффективен при лечении МЛУ-ТБ и может привести к росту лекарственной устойчивости [5, 13].

Применение быстрых методов проведения ТЛЧ постепенно приведёт к устранению необходимости 8-месячных курсов химиотерапии препаратами первого ряда. Тем не менее эта схема лечения представлена в новом издании Рекомендаций, но её применение предусматривается только в двух случаях. Во-первых, в странах, где используются традиционные методы проведения ТЛЧ, 8-месячный режим лечения препаратами первого ряда может применяться до получения результатов ТЛЧ при рецидивах и после прерванного лечения (если, согласно национальным данным, среди таких больных наблюдается средняя степень вероятности наличия МЛУ или если такие данные отсутствуют). Во-вторых, в странах, в которых ТЛЧ не применяются в повседневной медицинской практике перед началом лечения ранее лечившихся больных (см. раздел 3.7.3), 8-месячные курсы повторного лечения препаратами первого ряда могут проводиться до тех пор, пока не будут развиты необходимые лабораторные службы.

В принципе, лечение МЛУ-ТБ может проводиться только в условиях хорошо функционирующих программ DOTS. Прежде чем приступить к лечению больных МЛУ-ТБ, необходимо устранить имеющиеся недостатки в работе DOTS, укрепить слабые звенья, чтобы не допустить распространения МЛУ. С этой целью в пересмотренном в 2004 г. разделе, посвящённом вопросам лечения ТБ<sup>2</sup>, указаны требования к качественной реализации национальной программы борьбы с ТБ в целом как неперемennomу условию применения лечебных режимов МЛУ при лечении больных с высокой вероятностью наличия МЛУ-ТБ. В новом издании Рекомендаций такое требование не выдвигается. В некоторых

<sup>1</sup> Такие как UNITAID и Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, ТБ и малярией.

<sup>2</sup> *Лечение туберкулёза. Рекомендации для национальных программ*, 3-е изд., глава 4, Стандартные режимы лечения. Данная глава была пересмотрена в 2004 г., о чём имеется информация на сайте ВОЗ.

странах с недостаточным охватом стратегией DOTS в рамках какого-либо региона может проводиться пилотный проект по борьбе с МЛУ-ТБ, который может использоваться в качестве модели и служить стимулом к расширению DOTS в других регионах. Однако в большинстве стран условия для проведения этого компонента борьбы с ТБ ещё недостаточно обеспечены, поскольку отсутствуют важные элементы стратегии DOTS.

## 1.6 Методология

Подготовка нового издания осуществлялась в соответствии с новыми принципами. ВОЗ определила сферу вопросов, требующих пересмотра, и создала группу внешних экспертов для участия в подготовке издания. Все члены группы заполнили декларацию конфликта интересов. По результатам работы конфликтов интересов зафиксировано не было. При участии группы по подготовке Рекомендаций ВОЗ определила семь ключевых вопросов, охватывающих проблематику лечения ТБ (см. Приложение 2):

- продолжительность курсов с применением рифампицина при лечении новых случаев заболевания;
- частота приёма препаратов при лечении новых случаев заболевания;
- начальная схема лечения при лечении новых случаев заболевания в странах с высокой распространённостью устойчивости к изониазиду;
- лечение ВИЧ-инфицированных больных ТБ;
- мониторинг результатов исследования мокроты в ходе лечения;
- увеличение продолжительности лечения;
- повторное лечение.

По каждому вопросу были проведены систематические обзоры литературы и сведены воедино имеющиеся доказательства<sup>1</sup> (см. Приложение 2).

В ходе подготовки издания сообщения членов группы по подготовке Рекомендаций поступали по электронной почте, полученная информация обсуждалась в ходе телеконференций и на трёхдневном совещании (21–23 октября 2008 г.), в результате чего окончательный текст рекомендаций был разработан по достижении консенсуса между членами группы. Рекомендации, представленные в данном издании, составлены с учётом качества доказательной базы, оценок и затрат, а также соотношения между ожидаемой пользой и потенциальными рисками.

Члены группы провели градацию рекомендаций с учётом степени достоверности данных, свидетельствующих о том, что желаемый положительный эффект каждой рекомендации перевешивает возможные нежелательные последствия. Хотя степени достоверности доказательств представляют собой определённый непрерывный ряд, было выделено три категории доказательств, а именно с высокой, условной и низкой степенью доказательности. Качество доказательств оценивалось на основе GRADE метода (метода оценки УРОВНЯ научной доказанности – GRADE methodology) [14].

<sup>1</sup> По состоянию на время подготовки 4-го издания доказательства по некоторым систематическим обзорам ещё не были опубликованы.

Средняя и низкая степени доказательств означают, что оцениваемый эффект вмешательства остаётся очень неопределённым, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований, чтобы определить степень достоверности оценки. Напротив, высокая степень доказательности свидетельствует о том, что желаемый положительный эффект применения рекомендации в полной мере компенсирует возможные нежелательные последствия.

К категории *настоятельных* относятся такие рекомендации, при применении которых желаемый положительный эффект со всей очевидностью перевешивает нежелательные последствия. Таким рекомендациям соответствует категория долженствования («должны»/«не должны» или «следует»/«не следует»). При этом альтернативные подходы не предлагаются.

К категории *условных* относятся такие рекомендации, при применении которых желаемый положительный эффект может перевешивать нежелательные последствия, но соотношение между ожидаемой пользой и потенциальными рисками остаётся не столь очевидным.

К причинам неочевидности соотношения между желаемым положительным эффектом и нежелательными последствиями могут относиться следующие факторы:

- отсутствие качественных доказательств, подтверждающих рекомендацию;
- недостаточность положительного эффекта при применении рекомендации;
- несоразмерность стоимости лечения и положительного эффекта;
- недостаточно точная оценка положительного эффекта.

В категорию *слабых* включены рекомендации с недостаточным доказательным обоснованием, базирующимся лишь на практическом опыте и мнении экспертов.

В настоящем издании условным и слабым рекомендациям соответствует категория возможности (слова «может»/«не может»). В нескольких условных рекомендациях предлагаются альтернативные подходы.

В табл. 1.1 показано, что настоятельные и условные рекомендации отличаются по форме изложения и факторам, которые принимаются во внимание при определении степени их достоверности. Настоятельные и условные рекомендации имеют также разное значение для организаторов противотуберкулёзных мероприятий, больных ТБ и медицинских работников. Эти отличия указаны в таблице.

План реализации и оценки настоятельных рекомендаций изложен в Приложении 4. Для решения проблем, связанных с недостатками доказательств, имеющих ключевое значение при принятии решений, членами группы по подготовке Рекомендаций подготовлен перечень вопросов, по которым предстоит провести дополнительные исследования. Эти вопросы представлены в Приложении 5. Приложение 6 содержит список членов группы по подготовке Рекомендаций.

Перечисленные выше семь основных вопросов отражены в рекомендациях по стандартным режимам лечения (глава 3), мониторингу (глава 4) и ВИЧ-инфекции (глава 5). Проблематика, выходящая за пределы этих вопросов, включает новые ссылки и сведения о политике ВОЗ в борьбе с ТБ, однако эта проблематика не стала предметом рассмотрения в систематических обзорах и при разработке новых рекомендаций членами группы.

Проект Рекомендаций был разослан группе внешних экспертов (список группы представлен в Приложении 6), в состав которой вошли менеджеры НПТ стран с высоким бременем ТБ, члены стратегической, технической и консультативной групп ВОЗ по ТБ (STAG-TB), шесть региональных советников ВОЗ по ТБ, а также медицинские специалисты по ТБ, работающие в странах с высоким бременем ТБ.

Комментарии и предложения членов группы внешних экспертов были внимательно рассмотрены, а незначительные расхождения во мнениях между внешними экспертами и членами группы по подготовке Рекомендаций оперативно решены по электронной почте.

### **1.7 Международные стандарты лечения больных туберкулёзом**

«Международные стандарты оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» содержат описание принятого международного уровня оказания медицинской помощи, к достижению которого должны стремиться все медицинские работники. В настоящем издании представлены перекрёстные ссылки на соответствующие международные стандарты, что поможет работникам государственных и частных медицинских организаций внедрять международные стандарты на практике.

### **1.8 Сроки действия Рекомендаций**

Департамент ВОЗ «Остановить ТБ» проведёт оценку и обновит Рекомендации через 3–5 лет или по мере необходимости в случае поступления новых доказательств, разработки новых лечебных режимов и диагностических тестов.

Таблица 1.1. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАСТОЯТЕЛЬНЫХ И УСЛОВНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

	Степени доказательности	
	Высокая	Условная
<b>Формулировки рекомендаций</b>	«Должны» / «Не должны» «Следует» / «Не следует» Отсутствуют альтернативные подходы	«Оптимальным является» или «Рекомендуется» / «Не рекомендуется» Часто предлагаются альтернативные подходы
<b>Факторы, принимаемые во внимание при оценке степени доказательности</b>		
Качество доказательства	Высокое качество доказательства	Низкое качество доказательства
Соотношение желательных и нежелательных последствий для больного и общественного здравоохранения	Высокая степень полезности вмешательства и/или высокое соотношение в пользу положительного эффекта по сравнению с нежелательными последствиями	Незначительное и/или неопределённое соотношение
Потребность в ресурсах	Низкая стоимость (или незначительная степень неопределённости в отношении целесообразности использования ресурсов)	Высокая стоимость (или значительная степень неопределённости в отношении целесообразности использования ресурсов)
Неопределённость оценок и предпочтений; неодинаковое значение факторов в отношении разных категорий больных	Незначительная неопределённость оценок и предпочтений или незначительные отличия в значении факторов для разных категорий больных	Значительная неопределённость оценок и предпочтений и значительные отличия в значении факторов для разных категорий больных
<b>Рекомендация предназначена</b>		
<b>Для лиц, принимающих решения</b> (включая менеджеров НПТ)	Рекомендация должна безусловно учитываться при определении политики в области борьбы с ТБ	Рекомендация принимается во внимание при определении политики в области борьбы с ТБ после её детального обсуждения
<b>Для пациентов</b>	Большинство пациентов должны следовать рекомендации	В рекомендуемый курс лечения можно вносить поправки с учётом возможности и применимости данной рекомендации на практике
<b>Для медицинских работников</b>	Большинству пациентов следует назначать лечение в соответствии с данной рекомендацией. Следование данной рекомендации является необходимым условием обеспечения качественной медицинской помощи	

## Библиография

1. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new stop TB strategy. *Lancet*, 2006, 367: 952–955.
2. *The global plan to stop TB, 2006–2015*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
4. *Patients' charter for tuberculosis care: patients' rights and responsibilities*. Geneva, World Care Council, 2006 (доступно на сайте: [www.who.int/tb/publications/2006/patients\\_charter.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2006/patients_charter.pdf)).
5. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283: 2537–2545.
6. Aziz MA et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet*, 2006, 368: 2142–2154.
7. *Revised TB recording and reporting forms and registers – version 2006*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373; доступно на сайте: [www.who.int/tb/dots/r\\_and\\_r\\_forms/en/index.html](http://www.who.int/tb/dots/r_and_r_forms/en/index.html)).
8. *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*. Geneva, World Health Organization, 2007.
9. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
10. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006.
11. *The global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007–2008*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.387).
12. *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of MDR TB: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2008 (доступно на сайте: [www.who.int/tb/features\\_archive/policy\\_statement.pdf](http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf)).
13. Espinal MA. Time to abandon the standard retreatment regimen with first-line drugs for failures of standard treatment. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7: 607–608.
14. Guyatt GH et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, 2008, 336: 924–926.
15. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.



# Случаи заболевания туберкулёзом. Определения

## 2.1 Содержание главы

В настоящей главе описываются следующие вопросы:

- почему необходимо иметь определения случаев заболевания ТБ;
- представление определений случаев заболевания ТБ, включая подтверждённые случаи и случаи с подозрением на ТБ;
- описание дополнительных характеристик заболевания ТБ, которые необходимо принимать во внимание при лечении больных, а также для оценки эффективности программ и мониторинга распространения заболевания.

Диагностика ТБ подразумевает выявление медицинскими работниками (врачами, медицинскими сёстрами, парамедицинским персоналом и др.) больных с проявлениями заболевания, обусловленного *M. tuberculosis*. Роль НПТ заключается в ином: сотрудники НПТ отвечают за то, чтобы диагностированные случаи заболевания ТБ подлежали регистрации и уведомлению в установленном порядке [1] в соответствии с принятыми определениями случаев или подтверждённых случаев и подлежали соответствующему лечению с последующей оценкой результатов лечения<sup>1</sup>.

Все медицинские учреждения обязаны направлять уведомления о зарегистрированных случаях заболевания ТБ и результатах лечения в местные органы здравоохранения в полном соответствии с действующими нормативными требованиями (Стандарт 21 Международных стандартов оказания медицинской помощи больным ТБ [5]). Кроме того, НПТ должны обеспечить условия, при которых все основные данные о случаях заболевания ТБ регистрируются и сообщаются в органы здравоохранения, что позволит обеспечить надлежащее лечение больных и поступление ответной информации лечащим врачам [6]. Анализ поступивших отчётов помогает менеджерам НПТ проследить тенденции и оценить эффективность противотуберкулёзных мероприятий на всех уровнях.

## 2.2 Необходимость определения случаев заболевания туберкулёзом

Стандартные определения случая заболевания необходимы для:

- обеспечения правильной регистрации и извещения о случаях заболевания;
- назначения надлежащих стандартных режимов лечения (см. главу 3);

<sup>1</sup> НПТ также призваны способствовать выявлению больных посредством исследования мокроты пациентов с кашлем с подозрением на ТБ, обращающихся в медицинские учреждения [2], а также скрининг контактов [3] и лиц, имеющих ВИЧ/СПИД [4].



- стандартизации процедур сбора данных с целью контроля над ТБ;
- оценки соотношения числа больных ТБ в соответствии с бактериологическим статусом и историей лечения;
- проведения когортного анализа результатов лечения;
- обеспечения чётко налаженного мониторинга тенденций и оценки эффективности программы борьбы с ТБ как внутри, так и между районами, регионами, странами и на международном уровне.

## 2.3 Случаи заболевания туберкулёзом. Определения

Приведённые ниже критерии определения случаев заболевания ТБ основаны на надёжности результатов диагностики и с учётом того, имеется ли возможность лабораторного подтверждения заболевания.

- **Пациент с подозрением на туберкулёз.** Любое лицо с симптомами или признаками заболевания ТБ. Наиболее распространённым симптомом ТБ лёгких является кашель с мокротой в течение более 2 недель<sup>1</sup>, который может сопровождаться другими респираторными (одышка, боли в груди, кровохарканье) и/или общими симптомами (снижение аппетита, потеря веса, лихорадка, потливость в ночное время, чувство усталости)<sup>2</sup>.
- **Больной туберкулёзом.** Больной ТБ с установленным диагнозом (см. определение ниже по тексту) или больной, у которого ТБ был диагностирован медицинским работником (врачом или другим сотрудником из числа персонала медицинского учреждения) и было принято решение о прохождении больным полного курса лечения от ТБ.

*Примечание.* Любой пациент, получающий лечение от ТБ, должен быть зарегистрирован как случай заболевания ТБ. Неполный (пробный) курс лечения не может быть рекомендован в качестве метода диагностики заболевания.

- **Больной туберкулёзом с подтвержденным диагнозом.** Пациент с положительным тестом на *M. tuberculosis*, полученным в результате культурального исследования или с применением более современного метода (напр., посредством молекулярного метода). В странах, где нет возможности для проведения лабораторных исследований на выявление *M. tuberculosis* одним из указанных методов, больной лёгочным ТБ с однократным или более обнаружением кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) может также считаться больным с достоверно установленным диагнозом при наличии надёжно функционирующей системы внешнего контроля качества (ВКК) с двукратным подтверждением диагноза слепым методом<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Стандарт 1 Международных стандартов оказания медицинской помощи больным ТБ [5] предусматривает, что все лица с кашлем неясной этиологии с мокротой, продолжающимся в течение 2–3 недель и более, подлежат обследованию на ТБ.

<sup>2</sup> Определение случая «с подозрением на ТБ» зависит от других местных факторов, включая возраст пациента, ВИЧ-статус, распространённость ВИЧ-инфекции в стране или регионе, распространённость ТБ среди населения и т. д.

<sup>3</sup> См. <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index1.html>

Случаи заболевания ТБ также подлежат классификации по следующим параметрам:

- локализация ТБ;
- результаты бактериологических исследований (включая тесты на лекарственную устойчивость);
- история предыдущего лечения;
- ВИЧ-статус больного.

Все перечисленные характеристики заболевания ТБ более подробно обсуждаются ниже по тексту.

## 2.4 Локализация туберкулёзного процесса

Как правило, рекомендуемые режимы лечения сходны и не зависят от локализации ТБ (см. раздел 8.2). Определение локализации имеет значение главным образом для регистрации и отчётности, а также для выявления больных с более тяжёлыми формами заболевания, включая поражение лёгких. Больные ТБ лёгких далее классифицируются по результатам исследования мокроты (см. раздел 2.5).

**Туберкулёзом лёгких** называют такое заболевание (см. определение выше), при котором в патологический процесс вовлечена паренхима лёгкого. Милиарный ТБ классифицируется как лёгочный, поскольку он поражает лёгочную ткань. В то же время туберкулёзные поражения внутригрудных лимфатических узлов (средостения и/или корней лёгких), а также туберкулёзный экссудативный плеврит без рентгенологически определяемых изменений в лёгочной ткани следует считать случаями *внелёгочного* ТБ. Пациента с сочетанием лёгочной и внелёгочной локализации относят к больным *лёгочным* ТБ.

**Внелёгочным туберкулёзом** называют ТБ органов (см. определение выше), отличных от лёгких, например, плевры, лимфатических узлов, брюшной полости, мочеполовой системы, кожи, суставов и костей, оболочек головного и/или спинного мозга. Диагноз ставят на основании по крайней мере одного положительного результата посева диагностического материала, по результатам гистологического исследования либо на основании клинически доказанных данных, указывающих на активный внелёгочный ТБ. Диагнозу должно сопутствовать решение лечащего врача о проведении полного курса противотуберкулёзной химиотерапии. Больной внелёгочным ТБ с поражением нескольких органов регистрируется в соответствии с наиболее тяжёлой локализацией процесса. Если заболевание внелёгочным ТБ не подтверждено культуральным методом как действительный случай *M. tuberculosis*, то это не может быть отнесено к категории случаев с достоверно установленным диагнозом согласно определению, приведённому в разделе 2.3 выше по тексту.

## 2.5. Результаты бактериологических исследований

Понятие «результат бактериологического исследования» относится к статусу больного лёгочным ТБ по результатам микроскопии и выявлению *M. tuberculosis*

посевом или с использованием более современных методов. Вопросы проведения культуральных исследований и тестов на лекарственную чувствительность обсуждаются в разделе 3.8.1. Определения случаев МЛУ-ТБ представлены в отдельной публикации [7].

В Стандарте 2 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [5] указано, что у всех пациентов с подозрением на ТБ лёгких необходимо проводить не менее двух микроскопических исследований проб мокроты в лабораториях, имеющих сертификат качества. Если представляется возможным, то следует собрать хотя бы одну пробу рано утром, поскольку мокрота, полученная в это время, содержит наибольшее количество микроорганизмов. В Стандарте 4 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» констатируется, что все лица, у которых результаты рентгенографического обследования грудной клетки указывают на возможное заболевание ТБ, должны сдать пробы мокроты для проведения микробиологического исследования [5].

Больные с положительным результатом микроскопии мокроты наиболее заразны и служат источником распространения инфекции. Именно такие больные должны находиться в центре внимания при проведении мероприятий по инфекционному контролю [2] и выявлению контактов [3]. Бактериологический мониторинг хода лечения таких больных наиболее осуществим с практической точки зрения (см. главу 4).

В то же время необходимо выявлять случаи заболевания с отрицательным результатом микроскопии мокроты, в особенности среди ВИЧ-инфицированных больных, поскольку среди таких больных показатели смертности выше по сравнению с больными ТБ лёгких с положительным результатом микроскопии мокроты [4]. Диагностические алгоритмы больных ТБ/ВИЧ с отрицательным результатом микроскопии мокроты подробно обсуждаются в отдельной публикации ВОЗ [4].

У больного ТБ лёгких регистрируется *положительный* результат микроскопии мокроты, если одна или более проб перед началом лечения имеют положительный результат на КУБ (если имеется действующая система внешнего контроля качества с проверкой результатов двойным слепым методом<sup>1</sup>).

Определение нового случая заболевания ТБ лёгких с положительным результатом микроскопии мокроты основано на получении по крайней мере одной кислотоустойчивой микобактерии (КУМ+) в одной пробе мокроты (для стран с

<sup>1</sup> В странах, где отсутствуют системы внешнего контроля качества, применяется определение, приведённое в третьем издании Рекомендаций, а именно: случай лёгочного ТБ с положительным результатом микроскопии мокроты определяется как:

- а) не менее чем двукратное обнаружение кислотоустойчивых бактерий (КУБ) при микроскопии мокроты до проведения лечения;
- б) однократное обнаружение КУБ при микроскопии мокроты и патологические изменения при рентгенологическом исследовании, сходные по заключению врача с активным ТБ лёгких;
- в) одновременное обнаружение КУБ при микроскопии мокроты и выделение *M. tuberculosis* при культуральном исследовании.

удовлетворительно функционирующей системой внешнего контроля качества – см. [www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index1.html](http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index1.html)).

*Больные ТБ лёгких с отрицательным результатом микроскопии мокроты*

А) должны иметь отрицательный результат микроскопии, но положительный результат культурального исследования на *M. tuberculosis*:

- случай заболевания ТБ лёгких считается случаем с *отрицательным результатом микроскопии мокроты* при исследовании не менее двух проб мокроты перед началом курса лечения с отрицательным результатом на КУМ<sup>1</sup> в странах с эффективно функционирующей системой внешнего контроля качества, высокой рабочей нагрузкой на лабораторный персонал и при ограниченном кадровом потенциале (см. <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index2.html>);
- во всех регионах с распространённостью ВИЧ-инфекции >1% среди беременных женщин и ≥5% среди больных ТБ для подтверждения диагноза необходимо проводить культуральные исследования у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты [4].

*или*

Б) должны соответствовать следующим диагностическим критериям [6–8]:

- наличие решения лечащего врача приступить к проведению полного курса противотуберкулёзной химиотерапии;
- наличие рентгенологических данных, свидетельствующих об активном ТБ легких; а также
  - лабораторное или клиническое подтверждение ВИЧ-инфекции

*или*

- отрицательный ВИЧ-статус у больного (или отсутствие данных о ВИЧ-статусе в районах с низкой распространённостью ВИЧ-инфекции), отсутствие положительного эффекта при лечении антибиотиками широкого спектра действия (исключая противотуберкулёзные препараты, фторхинолоны и аминогликозиды).

При отсутствии результатов микроскопии мокроты у больных ТБ лёгких такие случаи более не рассматриваются как отрицательные по результатам микроскопии [4]. Вместо этого указывается «микроскопия не сделана» как в журналах регистрации больных ТБ [6], так и в годовых обзорах ВОЗ по ТБ.

У больных с подозрением на внелёгочный ТБ (ВЛТБ) пробы отбираются из органов, в отношении которых имеются подозрения на развитие патологического процесса (Стандарт 3 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом»). При возможности необходимо проводить культуральные и гистологические исследования, а также рентгенографию грудной клетки и исследования мокроты, в особенности у ВИЧ-инфицированных больных.

<sup>1</sup> При отсутствии положительного результата микроскопии мокроты.

## 2.6 Предшествующее лечение: группы пациентов для регистрации

Во время регистрации каждый больной, соответствующий определению случая заболевания, подлежит также классификации с учётом предыдущего лечения и его результата (если он известен). Очень важно выявить ранее лечившихся больных, поскольку именно такие больные подвержены наиболее высокому риску развития лекарственной устойчивости, включая МЛУ-ТБ (см. раздел 3.6). Перед началом лечения у всех ранее леченных больных необходимо отобрать пробы для проведения культурального исследования и ТЛЧ. Лечение зависит от того, отмечается ли у больного рецидив, или больной возобновляет лечение после прерванного лечения, или лечение возобновляется после неудачного исхода предыдущего курса химиотерапии (см. раздел 3.7). Кроме того, распределение больных на «новые случаи заболевания» и на «случаи ранее лечившихся» имеет большое значение для эпидемиологического мониторинга распространения ТБ и оценки эффективности программы борьбы с ТБ.

**Новый больной.** Больной, никогда ранее не получавший противотуберкулёзной терапии или принимавший противотуберкулёзные препараты менее одного месяца. Новые больные могут иметь как положительные, так и отрицательные результаты бактериологического исследования. У них также может диагностироваться ТБ различной локализации.

**Ранее лечившийся больной.** Больной, ранее принимавший противотуберкулёзные препараты в течение одного месяца и более. Ранее лечившиеся больные могут иметь как положительные, так и отрицательные результаты бактериологического исследования. У них также может диагностироваться ТБ различной локализации. Ранее лечившиеся больные подлежат дальнейшей классификации в соответствии с результатом последнего курса химиотерапии, как указано в табл. 2.1.

Больные, у которых сохраняется положительный по микроскопии результат к концу (или после прохождения) второго или последующих курсов химиотерапии, более не классифицируются как «хронические больные». Вместо этого они подлежат классификации по результату последнего курса противотуберкулёзной терапии: рецидив, прерванное лечение или неудачный исход лечения.

## 2.7 ВИЧ-статус

Определение ВИЧ-статуса больных ТБ имеет исключительно важное значение при принятии решений о тактике лечения (см. главы 3 и 5), а также для мониторинга и оценки эффективности программ борьбы с ТБ. Пересмотренные ВОЗ версии медицинской карты лечения больного ТБ и журнала регистрации больных ТБ включают даты проведения тестов на ВИЧ, начала курса химиотерапии ко-тримоксазолом и начала курса АРТ. Эти важные вопросы рассматриваются более подробно в главе 5.

Таблица 2.1. ГРУППЫ РЕГИСТРАЦИИ БОЛЬНЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПОСЛЕДНЕГО КУРСА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ТЕРАПИИ

Группы регистрации больных (при любой локализации ТБ)		Бактериологическое исследование <sup>а</sup>	Результат последнего курса лечения (см. табл. 4.1)
<b>Новые больные</b>		+ или –	–
<b>Ранее лечившиеся больные</b>	<b>Рецидив</b>	+	Вылечен Лечение завершено
	<b>Неудача</b>	+	Неудачный исход лечения
	<b>После прерванного лечения</b>	+	Прерванное лечение
<b>Больной, переведённый из другого медицинского учреждения для продолжения лечения</b>		+ или –	Продолжение лечения
<b>Прочие больные</b>		+ или –	Все больные ТБ, которые не могут быть отнесены к приведённым выше группам, больные, в отношении которых нет данных о проведённом ранее лечении; которые ранее проходили курс лечения, но результаты его неизвестны или нет данных о схеме проведённого ранее лечения <sup>б</sup> [3, 8]; и/или больные ТБ лёгких с отрицательным результатом микроскопии мокроты или больные с внелёгочными формами ТБ с отрицательным результатом бактериологического исследования <sup>б</sup> [3], зарегистрированные для повторного курса лечения

<sup>а</sup> + означает положительный результат микроскопии мокроты, культурального теста или результата, полученного с использованием более современного метода выявления *M. tuberculosis*;

<sup>а</sup> – означает, что во всех пробах получен отрицательный результат;

<sup>б</sup> означает «другие случаи повторного лечения» в процитированных выше документах ВОЗ.

## Библиография

1. *Engaging all health care providers in TB control: guidance on implementing public-private mix approaches*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.360).
2. *WHO policy on TB infection control in health care facilities, congregate settings and households*. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419).
3. *Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.40).
4. *Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.379; WHO/HIV/2007.1).

5. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
6. *Revised TB recording and reporting forms and registers – version 2006*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373; available at: [www.who.int/tb/dots/r\\_and\\_r\\_forms/en/index.html](http://www.who.int/tb/dots/r_and_r_forms/en/index.html)).
7. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
8. *Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009*. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411).

# Стандартные режимы лечения

## 3.1 Содержание главы

В главе представлено описание следующих вопросов:

- цели лечения;
- рекомендуемые дозы противотуберкулёзных препаратов первого ряда для взрослых больных;
- режимы лечения новых и ранее лечившихся больных;
- факторы, которые принимаются во внимание при выборе режимов лечения для определённых групп больных ТБ;
- обоснование выбранных режимов лечения для определённых групп больных ТБ.

Вопросы, связанные с выбором схем лечения в особых ситуациях (при беременности, одновременном приёме пероральных противозачаточных средств, заболеваниях печени, почечной недостаточности), рассматриваются в главе 8, а лечение ВИЧ-инфицированных больных – в главе 5.

## 3.2 Цели лечения

Лечение больных ТБ направлено на достижение следующих целей:

- излечение больных ТБ и восстановление качества жизни и трудоспособности;
- предупреждение летальных исходов от ТБ в активной форме или тяжёлых отдалённых последствий заболевания;
- предупреждение рецидивов ТБ;
- снижение частоты передачи ТБ окружающим;
- предотвращение развития и распространения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза (МБТ).

## 3.3 Противотуберкулёзные препараты первого (основного) ряда

В табл. 3.1 представлены противотуберкулёзные препараты первого ряда и рекомендуемые дозы с учётом веса больного.

Рекомендуемые ВОЗ лекарственные формы противотуберкулёзных препаратов и комбинированные препараты с фиксированным дозами (КПФД) включены в разработанный ВОЗ «Примерный перечень основных лекарственных средств» (*WHO Model List of Essential Medicines*) – см. на сайте [www.who.int/medicines/pu-](http://www.who.int/medicines/pu-)



blications/essentialmedicines/en. Имеющиеся в разных странах препараты для лечения ТБ и комбинации таких препаратов должны соответствовать этому Перечню (см. также «Типовой формуляр ВОЗ» (*WHO Model Formulary*) на сайте [www.who.int/selection\\_medicines/list/en](http://www.who.int/selection_medicines/list/en)).

Для облегчения процедур закупок, распределения и назначения противотуберкулёзных препаратов дневные дозы можно стандартизировать с учётом веса больных (например, 30–39 кг, 40–54 кг, 55–70 кг, более 70 кг). Такой подход рекомендуется Глобальной системой обеспечения противотуберкулёжными препаратами (GDF) при применении лекарственных наборов для больных ТБ [1].

Таблица 3.1. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ

Препараты	Рекомендуемые дозы			
	Ежедневный приём		Приём 3 раза в неделю	
	Дозы и рекомендуемые границы (мг/кг)	Максимум (мг)	Дозы и рекомендуемые границы (мг/кг)	Максимум в день (мг)
Изониазид	5 (4–6)	300	10 (8–12)	900
Рифампицин	10 (8–12)	600	10 (8–12)	600
Пиразинамид	25 (20–30)	–	35 (30–40)	–
Этамбутол	15 (15–20)	–	30 (25–35)	–
Стрептомицин <sup>a</sup>	15 (12–18)		15 (12–18)	1000

<sup>a</sup> Для больных в возрасте старше 60 лет ежедневный приём препаратов в дозах 500–750 мг может вызывать избыточную медикаментозную нагрузку, поэтому в некоторых руководствах предлагается для пациентов этой возрастной группы снижать дозы до 10 мг/кг в день [2]. Для пациентов весом менее 50 кг ежедневный приём свыше 500–750 мг также может быть связан с высокой медикаментозной нагрузкой («Типовой формуляр ВОЗ – 2008» / *WHO Model Formulary 2008*, см. [www.who.int/selection\\_medicines/list/en/](http://www.who.int/selection_medicines/list/en/)).

В Приложении 1 содержится дополнительная информация о противотуберкулёзных препаратах первого ряда, в том числе сведения о противопоказаниях, мерах предосторожности, применении при беременности, о побочных эффектах и взаимодействии с другими лекарственными средствами. Приём препаратов по прерывистой схеме освещается в разделе 3.5.1.

### 3.3.1 Комбинированные противотуберкулёзные препараты с фиксированными дозами

Хотя при подготовке этого издания систематический обзор доказательств в пользу применения КПФД не проводился, ВОЗ по-прежнему рекомендует их применение в соответствии со Стандартом 8 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [3]. Имеются данные о том, что применение КПФД способствует снижению числа случаев развития лекарственной устойчивости в отличие от раздельного приёма препаратов. Кроме того, применяя КПФД, больные лишены возможности принимать препараты выборочно, по своему усмотрению. Снижается вероятность ошибок при назначении благодаря более чётким рекомендациям по дозировке препарата и упрощается корректировка дозировки в соответствии с весом пациента. И, наконец,

сокращается число принимаемых таблеток, что способствует лучшему соблюдению пациентом назначенного режима лечения.

Несмотря на очевидные преимущества КПДФ в отношении профилактики лекарственной устойчивости, что подтверждалось более ранними исследованиями в рамках программ DOTS, в настоящее время отсутствуют данные, непосредственно свидетельствующие об улучшении соблюдения больными предписанных режимов лечения при приёме КПДФ [4]. Результаты недавно проведённого многоцентрового исследования показывают, что эффективность лечения КПДФ не превышает эффективности лечения при раздельном приёме препаратов, а приём КПДФ не является более приемлемым и предпочтительным для пациентов [5]. Однако следует иметь в виду, что в ходе этого исследования количественная оценка случаев излечения и рецидивов проводилась на основе результатов микроскопии мокроты, а не культуральных тестов. Недавно было завершено проведение многоцентрового исследования (The Union Study C) по оценке эффективности лечения, токсичности и предпочтительности четырёхкомпонентного КПДФ по сравнению с раздельным приёмом препаратов в фазе интенсивного лечения. Результаты этого исследования будут получены в ближайшее время. Кроме того, в рамках программы ВОЗ по научным исследованиям в области тропических болезней скоро будет завершено многоцентровое исследование, в том числе по оценке фармакокинетики КПДФ.

Обеспечение качества – неперемное условие адекватной биологической ценности компонентов КПДФ<sup>1</sup>. Применение КПДФ в лечебной практике не исключает потребности в раздельном приёме препаратов, в частности для больных, у которых имеются признаки токсического действия или противопоказания в отношении отдельных компонентов КПДФ.

#### 3.3.2 Наборы препаратов для больных туберкулёзом

Набор противотуберкулёзных препаратов содержит лекарственные средства для одного больного ТБ на весь курс лечения. Применение наборов лекарственных средств помогает обеспечить постоянное наличие препаратов индивидуально для каждого больного. Наборы находятся у медицинского работника в виде ёмкостей, содержащих все требующиеся препараты в необходимых дозировках и нужном количестве. Использование наборов помогает избежать ошибок при приёме препаратов больным и их нерациональное использование, а также даёт возможность контролировать регулярность приёма лекарственных средств, избегать дефицита препаратов и поддерживает в больном уверенность в успешном исходе курса лечения. Кроме того, у больного возникает чувство «владения» собственным набором препаратов, что позволяет укрепить в нём мотивацию к лечению. Во время посещения лечебного учреждения больной может видеть то количество препаратов, которые необходимо принять, чтобы излечиться от заболевания [1].

Следует отметить, что применение наборов препаратов для индивидуальных больных ни в коей мере не исключает проведения лечения под непосредственным наблюдением (DOT).

<sup>1</sup> См. Global Drug Facility, [www.stoptb.org/gdf/drugsupply/quality\\_sourcing\\_process.asp](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/quality_sourcing_process.asp)

### 3.4 Стандартные режимы лечения для определённых групп больных туберкулёзом

Стандартное лечение предполагает, что всем больным определённой группы назначается одинаковый лечебный режим. По сравнению с индивидуально подобранными схемами лечения стандартные режимы имеют следующие преимущества:

- сокращается число ошибок при назначении схем лечения, вследствие чего уменьшается риск развития лекарственной устойчивости МБТ;
- облегчается расчёт потребности в противотуберкулёзных препаратах, процедура их закупки, распределения и контроля их использования;
- упрощается подготовка персонала;
- сокращаются затраты;
- при переезде пациента в другую местность обеспечивается бесперебойное обеспечение препаратами;
- упрощается оценка и сравнение результатов лечения.

При назначении стандартных схем лечения больные распределяются по тем же группам регистрации, которые используются в учётно-отчётной документации, что позволяет разделить новых больных и ранее лечившихся пациентов. Группы регистрации больных, включающие ранее лечившихся пациентов, формируются с учётом результата ранее проведённого лечения: неудачный исход лечения, рецидив или прерывание лечения (см. главу 2).

Рекомендуемые схемы лечения для различных групп больных представлены в табл. 3.2, 3.3 и 3.5. Более подробные сведения относительно доказательной базы и принципов разработки рекомендуемых режимов лечения изложены в Приложении 2.

### 3.5 Новые случаи заболевания туберкулёзом

К новым случаям относятся больные, никогда ранее не получавшие противотуберкулёзные препараты или принимавшие противотуберкулёзные препараты менее одного месяца. Новые больные могут иметь как положительные, так и отрицательные результаты микроскопии мокроты и культуральных исследований (см. раздел 2.6).

#### 3.5.1 Новые больные с подтверждённой или предполагаемой чувствительностью к противотуберкулёжным препаратам

Предполагается, что новые больные чувствительны к противотуберкулёжным препаратам за исключением двух случаев:

- если среди новых больных наблюдается высокая резистентность к изониазиду (см. раздел 3.5.2)

*или*

- если у новых больных наблюдается развитие ТБ в активной форме после подтверждённого контакта с больным с лекарственно-устойчивым ТБ; у та-

ких больных наблюдается развитие лекарственной устойчивости, схожей по спектру с лекарственной устойчивостью у источника инфекции [6]. До начала лечения необходимо провести ТЛЧ. До получения результатов ТЛЧ следует приступить к курсу лечения в соответствии с режимом лечения больного, являющегося предполагаемым источником заражения.

Частота рецидивов и летальных исходов более высока при 2-месячной схеме лечения с применением рифампицина (2HRZE/6HE), чем при 6-месячном курсе с применением рифампицина (2HRZE/4HR) [7]. Поэтому ВОЗ рекомендует применять следующие режимы лечения новых больных ТБ с предполагаемой и подтверждённой лекарственной чувствительностью (см. также Стандарт 8 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [3]).

#### ■ Рекомендация 1.1

**При лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких следует назначать 6-месячный курс лечения с применением рифампицина: 2HRZE/4HR.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

*Примечание а.* Рекомендация 1.1 распространяется также на случаи внелёгочного ТБ за исключением случаев ТБ центральной нервной системы, костей и суставов, в отношении которых некоторые группы экспертов предлагают проводить более продолжительные курсы терапии (см. главу 8).

*Примечание б.* ВОЗ рекомендует национальным программам борьбы с ТБ обеспечивать надлежащий контроль и поддержку пациентов, чтобы все больные ТБ завершали полный курс лечения.

*Примечание в.* ВОЗ рекомендует использовать выборочные исследования или систему надзора для мониторинга эффективности программы лечения ТБ, включая эффективность используемых стандартных режимов лечения.

#### ■ Рекомендация 1.2

**Схему лечения 2HRZE/6HE следует исключить.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

Что касается частоты приёма противотуберкулёзных препаратов больными с отрицательным ВИЧ-статусом, то результаты систематических наблюдений не показали значительных различий между схемами, предусматривающими приём препаратов ежедневно или три раза в неделю, и частотой исходов лечения «неудача» и «рецидив» [7]. Тем не менее при приёме препаратов три раза в неделю на протяжении всего курса отмечалась более высокая частота случаев приобретённой лекарственной устойчивости по сравнению с ежедневным приёмом на протяжении всего курса лечения. Кроме того, у больных с устойчивостью к изониазиду до лечения приём препаратов три раза в неделю в фазе интенсивного лечения приводил к значительно более высокому риску неудачного исхода лечения и развития приобретённой лекарственной устойчивости по сравнению с больными, принимающими препараты ежедневно в фазе интенсивного лечения (схемы лечения больных ТБ с ВИЧ подробно рассматриваются в главе 5).

**■ Рекомендация 2.1**

Рекомендуется, если это возможно, назначать при лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких ежедневный приём на протяжении всего курса химиотерапии.

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

Имеется два возможных подхода к выполнению Рекомендации 2.1.

**■ Рекомендация 2.1А**

При лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких можно назначать ежедневный приём препаратов в течение интенсивной фазы с последующим приёмом три раза в неделю в фазе продолжения лечения [2HRZE/4(HR)<sub>3</sub>] при условии приёма препаратов под непосредственным наблюдением.

(Условная рекомендация/высокая или средняя степень доказательности)

**■ Рекомендация 2.1Б**

В качестве альтернативного подхода к применению рекомендации 2.1 можно назначать приём препаратов три раза в неделю на протяжении всего курса химиотерапии [2(HRZE)<sub>3</sub>/4(HR)<sub>3</sub>] при условии, что каждая доза препарата принимается под непосредственным наблюдением, а также если у больного определён ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ВИЧ-статус и больной не проживает в регионе с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции.

(Условная рекомендация / высокая или средняя степень доказательности)

*Примечание а.* Схемы лечения больных ТБ с ВИЧ-инфекцией, а также больных, проживающих в регионах с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции, рассмотрены в рекомендации 4 и главе 5.

*Примечание б.* Что касается частоты приёма противотуберкулёзных препаратов больными с отрицательным ВИЧ-статусом, то результаты систематических наблюдений не показали значительных различий в частоте исходов лечения «неудача» и «рецидив» между схемами, предусматривающими приём препаратов ежедневно и три раза в неделю [7]. Тем не менее при приёме препаратов три раза в неделю на протяжении всего курса отмечалась более высокая частота случаев приобретённой лекарственной устойчивости по сравнению с ежедневным приёмом на протяжении всего курса лечения. Кроме того, у больных с устойчивостью к изониазиду до лечения приём препаратов три раза в неделю в фазе интенсивного лечения приводил к значительно более высокому риску неудачного исхода лечения и развития приобретённой лекарственной устойчивости по сравнению с больными, принимающими препараты ежедневно в фазе интенсивного лечения.

Есть некоторые доказательства в поддержку приёма препаратов два раза в неделю в течение всего курса лечения [7].

**■ Рекомендация 2.2**

Больным с впервые выявленным ТБ *не следует* назначать приём препаратов два раза в неделю за исключением тех случаев, когда такая схема официально предписывается с исследовательскими целями.

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности)

*Примечание.* Данные исследований свидетельствуют о равной эффективности химиотерапии при ежедневном приёме препаратов в фазе интенсивного лечения с последующим приёмом два раза в неделю в фазе продолжения лечения [7]. Однако назначение приёма препаратов два раза в неделю нецелесообразно с точки зрения организации лечебного процесса, поскольку лишь один пропуск приёма препаратов приводит к двукратному сокращению предписанного режима, т. е. пациент получает вдвое меньше лекарств.

Таблицы 3.2а и 3.2б содержат сведения о стандартных режимах лечения и частоте приёма препаратов больными с впервые выявленным ТБ.

Таблица 3.2а. СТАНДАРТНЫЕ РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ (С ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ ИЛИ ПОДТВЕРЖДЁННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ)

Интенсивная фаза лечения	Фаза продолжения лечения
2-месячный курс HRZE <sup>а</sup>	4-месячный курс HR

<sup>а</sup> ВОЗ более не рекомендует исключать этамбутол из схемы химиотерапии в фазе интенсивного лечения больным ТБ лёгких без наличия полости распада с отрицательным результатом микроскопии мокроты, больных внелёгочным ТБ с подтверждённым отрицательным ВИЧ-статусом. При лечении больных туберкулёзным менингитом этамбутол следует заменять стрептомицином.

H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин.

ТАБЛИЦА 3.2б. ЧАСТОТА ПРИЁМА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Частота приёма препаратов		Примечания
Интенсивная фаза	Фаза продолжения	
Ежедневно	Ежедневно	Оптимальная частота приёма
Ежедневно	3 раза в неделю	Допустимый альтернативный подход для всех впервые выявленных больных ТБ, проходящих лечение под непосредственным наблюдением
3 раза в неделю	3 раза в неделю	Допустимый альтернативный подход при условии, если больной ТБ проходит курс лечения под непосредственным наблюдением, имеет отрицательный ВИЧ-статус и не проживает в регионе с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции (см. главу 5)

*Примечание.* Ежедневный (не три раза в неделю) приём противотуберкулёзных препаратов во время интенсивной фазы лечения может способствовать снижению риска развития приобретённой лекарственной устойчивости у больных ТБ с устойчивостью к изониазиду до начала курса лечения (см. раздел 3.5.2).

### 3.5.2 Регионы с высокими уровнями устойчивости к изониазиду среди новых больных

Результаты лечения новых больных с изначальной устойчивостью к изониазиду хуже по сравнению с изониазид-чувствительными пациентами даже в слу-

чае 6-месячного курса лечения с применением рифампицина [7]. В настоящее время в мире распространённость лекарственной устойчивости к изониазиду у новых больных (включая случаи МЛУ) составляет в среднем 7,4% [8]. Поэтому во многих регионах мира высок риск неудачного исхода химиотерапии среди значительной части новых больных ТБ с устойчивостью к изониазиду до лечения.

Представленная ниже рекомендация, основанная на недостаточном уровне доказательности, предназначена для стран, в которых проведение тестов на лекарственную чувствительность к изониазиду перед фазой продолжения лечения ещё не внедрено в медицинскую практику (или результаты таких тестов отсутствуют).

### ■ Рекомендация 3

**В регионах с подтверждёнными или предполагаемыми высокими уровнями устойчивости к изониазиду в качестве приемлемого альтернативного подхода впервые выявленным больным ТБ в фазе продолжения лечения можно назначать HRE вместо HR.**

(Слабая рекомендация / недостаточный уровень доказательности, экспертное мнение)

Учитывая потенциальный положительный эффект [9] и относительно низкий риск токсичного действия этамбутола, возрастает роль этой рекомендации в профилактике МЛУ. Однако сама рекомендация обеспечена недостаточной доказательной базой, в связи с чем этот вопрос более подробно рассматривается в Приложении 2. Достаточно эффективные схемы лечения больных с изониазид-устойчивыми МБТ до настоящего времени не разработаны.

Имеющиеся данные о «защитной функции» этамбутола в отношении рифампицина у больных с изониазид-резистентными МБТ недостаточны для количественной оценки такой функции. Кроме того, до подготовки данного издания отсутствовали результаты систематического обзора данных о токсическом влиянии этамбутола на зрение, хотя риск развития слепоты существует. Это диктует необходимость безотлагательного проведения дополнительных исследований (см. Приложение 5) для определения распространённости устойчивости к изониазиду, что позволит подтвердить обоснованность применения этамбутола (или других препаратов) в фазе продолжения лечения у лиц, впервые заболевших ТБ, в частности в тех странах, в которых тесты на лекарственную чувствительность перед началом фазы продолжения лечения не проводятся или результаты таких тестов отсутствуют.

Ежедневный (не три раза в неделю) приём препаратов в интенсивной фазе лечения может также помочь в профилактике развития приобретённой лекарственной устойчивости у больных с устойчивостью к изониазиду до начала курса химиотерапии. Результаты систематического исследования [7] показывают, что у больных, которые принимали препараты три раза в неделю в интенсивной фазе лечения, наблюдался более высокий риск развития приобретённой лекарственной устойчивости по сравнению с больными, лечившимися по схеме с ежедневным приёмом препаратов в интенсивной фазе лечения.

В табл. 3.3 представлены стандартные режимы лечения впервые выявленных больных в регионах с высоким уровнем распространённости устойчивости к изониазиду.

Таблица 3.3. **СТАНДАРТНЫЕ РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ**

(для регионов с высокой распространённостью устойчивости к изониазиду среди впервые выявленных больных ТБ, а также для регионов, в которых перед началом фазы продолжения лечения тесты на устойчивость к изониазиду не проводятся или их результаты неизвестны)

Интенсивная фаза лечения	Фаза продолжения лечения
2-месячный курс HRZE	4-месячный курс HRE

### 3.6 Ранее лечившиеся больные туберкулёзом и множественная лекарственная устойчивость

Ранее проводимое лечение больных ТБ в значительной мере влияет на развитие лекарственной устойчивости [10], и ранее лечившиеся больные составляют значительную часть регистрируемых случаев ТБ в мире (13% в 2007 г.).

Из всех существующих форм лекарственной устойчивости наибольшую опасность представляет множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), поскольку лечение больных МЛУ-ТБ препаратами первого ряда гораздо менее эффективно [11], а устойчивость к противотуберкулёзным препаратам у таких больных может усилиться [12]. Быстрое выявление МЛУ и своевременное начало лечения препаратами второго ряда дают больше шансов на излечение и способствуют профилактике дальнейшего распространения МЛУ. В силу важности клинических причин далее в этом разделе рассматриваются случаи именно множественной лекарственной устойчивости, а не устойчивости к одному противотуберкулёзному препарату, при описании больных, лечащихся повторно.

По данным мировой статистики, у 15% больных, ранее лечившихся от ТБ, развивается МЛУ [8], т. е. в 5 раз чаще, чем у впервые выявленных больных (3%) – см. рис. 3.1. Даже в странах Африканского региона, по данным ВОЗ, в которых, как считается, наблюдается наиболее низкий уровень развития МЛУ среди больных на повторном лечении, у значительной части таких больных ТБ (6%) регистрируется МЛУ-ТБ [8]<sup>1</sup>. Если таких больных не выявлять своевременно и не приступать к лечению препаратами второго ряда, то это приведёт к значительному росту числа неудачных исходов и распространению МЛУ среди населения.

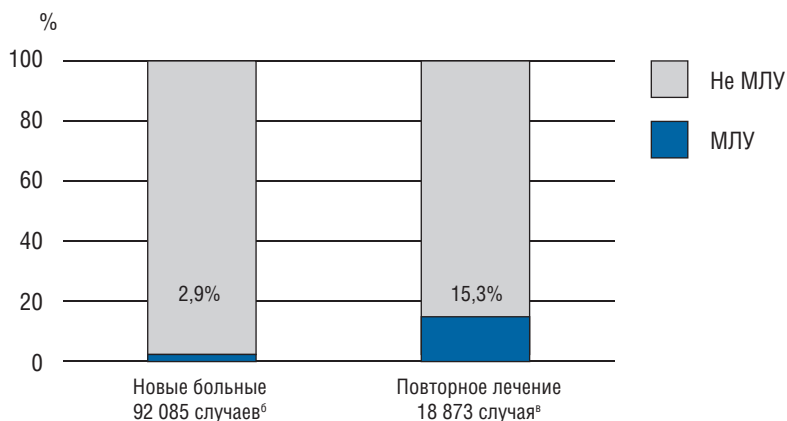
Данные ВОЗ по надзору за ТБ, полученные на основе материалов 10 стран, свидетельствуют о том, что распространённость МЛУ среди больных после прерванного лечения и рецидивов составляет 32%, а среди больных с неудачным исходом предыдущего лечения ещё выше – 49% – см. рис. 3.2<sup>2</sup>. Результаты ряда

<sup>1</sup> Из 46 стран Африки 6 предоставляют данные о лекарственной устойчивости с 2002 г.; 22 страны (формирующие 72% случаев заболевания ТБ в регионе) отчитываются с 1994 г. [5, С. 90].

<sup>2</sup> Сюда входят только те 10 стран, которые с 1997 г. представляют данные о лекарственной устойчивости по больным на повторном лечении.



Рис. 3.1. СРЕДНИЕ УРОВНИ МЛУ-ТБ СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ И ПАЦИЕНТОВ, ПРОХОДИВШИХ ПОВТОРНЫЕ КУРСЫ ЛЕЧЕНИЯ (ПО ДАННЫМ ОБЗОРОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ, 1994–2007 гг.)<sup>а</sup>

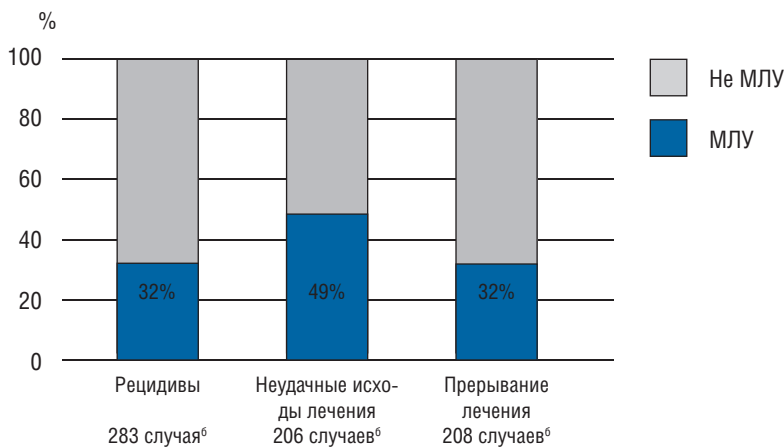


<sup>а</sup> Источник: *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: forth global report*. Geneva, World Health Organization (2008) [8].

<sup>б</sup> Данные из 105 стран, или 127 регионов.

<sup>в</sup> Данные из 94 стран, или 109 регионов.

Рис. 3.2. МЛУ СРЕДИ РАНЕЕ ЛЕЧИВШИХСЯ БОЛЬНЫХ (ПО ДАННЫМ ОБЗОРОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В 10 СТРАНАХ, 1997–2007 гг.)<sup>а</sup>



<sup>а</sup> Источник: *van Gemert W et al. MDR among sub-categories of previously treated TB cases: an analysis in 12 settings*. Presented at 40<sup>th</sup> World Conference on Lung Health, 3–7 December 2009, Cancun, Mexico.

<sup>б</sup> Данные по 12 регионам в 10 странах.

других исследований показывают, что уровни МЛУ среди больных с неудачными исходами предыдущего лечения могут достигать 80–90% [10–16]. Модели, представленные в Приложении 2, показывают, что при неудачном 6-месячном курсе химиотерапии с применением рифампицина МЛУ имеется у 50–94% больных (по сравнению с соответствующим показателем на уровне 4–56% у больных, имевших неудачный исход лечения при 2-месячном применении рифампицина).

На частоту развития МЛУ у ранее лечившихся больных влияют многие факторы, в то время как уровни распространения МЛУ могут значительно отличаться в разных регионах. Поэтому отнесение больных к категориям среднего и высокого риска развития МЛУ должно проводиться с учётом конкретной ситуации в стране в отношении соответствующих категорий больных, а также с учётом других факторов, которые рассматриваются более подробно в разделе 3.8.

### 3.7 Стандартные режимы химиотерапии ранее лечившихся больных туберкулёзом

Глобальным планом «Остановить ТБ» (2006–2015 гг.) определена цель обеспечить к 2015 г. проведение ТЛЧ к началу лечения для всех ранее лечившихся больных [17]. Задача состоит в том, чтобы обеспечить по возможности наиболее раннее выявление больных с МЛУ и назначить необходимое лечение (см. также Стандарт 11 «Международных стандартов оказания помощи больным туберкулёзом» [3]).

#### ■ Рекомендация 7.1

**До начала или в начале курса лечения у всех ранее лечившихся больных ТБ необходимо проводить культуральные исследования и ТЛЧ. ТЛЧ должны проводиться как минимум на чувствительность к изониазиду и рифампицину.**

Данный подход предполагает, что начало повторного лечения зависит от потенциала лабораторий в стране, в частности вопросов о том, *когда* могут (или могут ли) быть получены результаты ТЛЧ для каждого больного в соответствии с действующей медицинской практикой. В странах, в которых применяются молекулярные методы быстрой диагностики [18, 19], результаты ТЛЧ на рифампицин/изониазид могут быть получены в течение 1–2 дней, после чего полученные результаты ТЛЧ можно использовать при принятии решений о назначении режима лечения применительно к каждому больному (см. раздел 3.7.1).

В случае если ТЛЧ проводятся традиционными методами, результаты могут быть получены в течение нескольких недель (на жидких средах) или месяцев (на твёрдых средах). Учитывая столь продолжительные сроки, страны, использующие традиционные методы проведения ТЛЧ, вынуждены внедрять в практику эмпирические режимы лечения до получения результатов лабораторных тестов. Вопрос о выборе эмпирических режимов при повторном лечении рассматривается в разделе 3.7.2.

Если ТЛЧ в текущей медицинской практике не проводятся, то рекомендуется использовать промежуточный подход до тех пор, пока в стране не будут созданы соответствующие лабораторные службы.

Данные постоянно действующих систем надзора над лекарственной устойчивостью или проводимых исследований показывают, что во многих странах среди ранее лечившихся больных с неудачным исходом предыдущего лечения наблюдается повышенный риск развития МЛУ (в особенности при 6-месячном курсе химиотерапии с применением рифампицина – см. Приложение 2). Поэтому таким больным следует предписывать эмпирический режим лечения МЛУ-ТБ. Данные исследований и действующих систем надзора часто свидетельствуют о том, что у больных с рецидивами заболевания, а также при повторном лечении после прерывания, наблюдаются средняя и низкая степени вероятности наличия МЛУ. Таким больным можно предписывать схему повторной химиотерапии препаратами первого ряда. Однако уровни распространённости МЛУ среди различных категорий больных могут значительно отличаться в разных регионах<sup>1</sup>.

Однако следует отметить, что эффективность повторного лечения препаратами первого ряда не подтверждается данными клинических исследований. Схема лечения препаратами первого ряда изначально предназначалась для регионов с низкой распространённостью первичной лекарственной устойчивости, а также для больных, ранее проходивших лечение рифампицином в течение первых 2 месяцев [20].

Таким образом, положение о том, что больные с неудачным исходом лечения подвержены высокому риску МЛУ (а больные с рецидивами заболевания и после перерыва в лечении – среднему риску МЛУ), может потребовать пересмотра с учётом как конкретных уровней распространённости МЛУ среди этих категорий пациентов, так и соображений, изложенных в разделе 3.8.

Ряд других положений, которые также изложены в разделе 3.8, призваны помочь в проведении мероприятий при высоких, по данным НПТ, уровнях МЛУ в соответствующих странах (см. также Стандарт 12 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [3]).

Следует применять комбинированные подходы в тех странах, которые не во всех регионах имеют возможности проведения ТЛЧ или в одних регионах используют традиционные методы, а в других – современные молекулярные методы ТЛЧ.

### 3.7.1 Диагностика МЛУ у ранее лечившихся больных в регионах, где используются быстрые методы ТЛЧ

Благодаря применению молекулярных методов гибридизации с ДНК-зондами наличие МЛУ может быть подтверждено<sup>2</sup> или исключено в течение 1–2 дней<sup>3</sup>, что позволяет по полученным результатам определить режим лечения в начале терапии.

<sup>1</sup> Если результаты анализа распространённости лекарственной устойчивости показывают, что у больных с рецидивами и после прерывания лечения отмечаются высокие уровни МЛУ, следует применять режимы лечения МЛУ. Равным образом, если эпидемиологические данные по стране показывают низкий уровень распространённости МЛУ среди больных с неудачами лечения, НПТ может принять решение о назначении препаратов первого ряда при повторном лечении. Более подробная информация изложена в разделе 3.8.

<sup>2</sup> С помощью молекулярных методов гибридизации с ДНК-зондами можно выявлять устойчивость только к рифампицину или к рифампицину в комбинации с изониазидом. Надёжность выявления МЛУ сохраняется в случае, если в качестве маркера МЛУ используется устойчивость только к рифампицину [19].

<sup>3</sup> Посредством исследования образцов мокроты или бактериальных культур из отобранных проб.

#### ■ **Рекомендация 7.2**

Если имеется возможность использовать молекулярные методы проведения ТЛЧ, при выборе режима лечения следует руководствоваться их результатом.

Применение быстрых методов молекулярной диагностики подробно обсуждается в разделе 3.8.1.

#### 3.7.2 Ведение ранее лечившихся больных в условиях, когда получение результатов ТЛЧ традиционным методом внедрено в повседневную практику лечения каждого больного

Отбор проб для проведения культуральных тестов на жидких и твёрдых средах и ТЛЧ, а также ожидание результатов тестов не должны служить основанием для откладывания начала лечения. В таких случаях необходимо немедленно приступить к применению эмпирических режимов лечения, основанных на данных контроля лекарственной устойчивости<sup>1</sup>. Это тем более необходимо, если больной находится в тяжёлом состоянии или заболевание быстро прогрессирует. Назначение эмпирического режима в ожидании результатов ТЛЧ предназначено для того, чтобы избежать ухудшения клинической картины у таких больных. Кроме того, назначение эмпирического режима химиотерапии способствует снижению вероятности распространения инфекции через контакт больного с окружающими.

ВОЗ рекомендует назначать эмпирический режим лечения МЛУ<sup>2</sup> до получения результатов ТЛЧ для категорий больных с высокой вероятностью наличия МЛУ и повторное лечение с применением препаратов первого ряда для категорий больных со средней и низкой вероятностью наличия МЛУ (см. табл. 3.4).

#### ■ **Рекомендация 7.3**

Если возможность применения молекулярных методов проведения ТЛЧ для ведения каждого больного отсутствует, следует приступить к эмпирическим режимам лечения в следующем порядке.

##### ■ **Рекомендация 7.3.1**

Больным после *неудачного исхода предыдущего лечения*<sup>3</sup>, а также другим категориям больных с высоким риском наличия ТБ с множествен-

<sup>1</sup> У некоторых больных, ранее лечившихся несколько раз, ожидание результатов ТЛЧ до начала лечения может быть оправданным с учётом стабильной клинической картины состояния больного и при условии предотвращения распространения инфекции. Однако во многих странах должные меры инфекционного контроля пока ещё не внедрены в повседневную практику.

<sup>2</sup> Руководство по разработке стандартных эмпирических режимов лечения МЛУ представлено в главе 7 настоящего издания, а также в главе 7 *Руководства по программному ведению больных лекарственно-устойчивым ТБ* [6].

<sup>3</sup> При правильно организованной работе НПТ и при отсутствии МЛУ-ТБ неудачные результаты лечения встречаются нечасто. Однако если такие случаи имеют место, то они могут быть связаны с наличием МЛУ-ТБ, а также с плохой организацией DOT или низким качеством противотуберкулёзных препаратов. Если имеются результаты тестов на лекарственную устойчивость после неудачного предыдущего лечения при низком или среднем уровне МЛУ у данной группы больных, тогда назначается режим повторного лечения, указанный в разделе 7.3.2. При этом необходимо провести анализ программных факторов, которые могли служить причиной неудачного исхода лечения.

**ной лекарственной устойчивостью, назначается эмпирический МЛУ-режим.**

*Примечание а.* Если отсутствуют результаты культуральных исследований и ТЛЧ, перед тем как приступить к эмпирической терапии МЛУ-ТБ, необходимо провести оценку состояния больного.

*Примечание б.* К другим категориям больных с высоким риском развития МЛУ-ТБ относятся пациенты с рецидивами заболевания и после прерванного второго или последующих курсов лечения (см. раздел 3.8.2).

### ■ **Рекомендация 7.3.2**

**Больным после прерванного лечения или рецидива после первого курса лечения можно назначать режимы повторного лечения препаратами первого ряда 2HRZES/1HRZE/5HRE при условии, что среди данных категорий больных в целом по стране регистрируются низкие и средние уровни МЛУ, а также если такие данные отсутствуют.**

*Примечание.* По мере поступления результатов ТЛЧ лечебные режимы должны корректироваться.

### 3.7.3 Ведение ранее лечившихся больных в условиях, когда получение результатов ТЛЧ не внедрено в повседневную практику для лечения каждого больного

Во многих странах, где отсутствуют лаборатории для ежедневного проведения ТЛЧ для каждого отдельного случая заболевания (или где результаты ТЛЧ поступают слишком поздно для назначения терапии), необходимо предпринять срочные меры по укреплению потенциала лабораторий. Страны, не располагающие собственными финансовыми возможностями, могут получить финансовую помощь Глобального фонда для борьбы со СПИДом, ТБ и малярией, а также от Международного финансового агентства UNITAID или посредством другого международного финансового механизма. Техническая помощь в вопросах укрепления лабораторного потенциала может быть оказана Всемирной организацией здравоохранения, Глобальной лабораторной инициативой и другими партнёрскими организациями.

Если ТЛЧ в стране не проводятся на регулярной основе, менеджеры НПТ могут получить определённую информацию об уровнях МЛУ-ТБ среди ранее лечившихся больных, используя для этих целей данные обзоров лекарственной устойчивости, сведения национальных и международных референс-лабораторий, а также консультативных и исследовательских центров (см. раздел 3.8.2). Такие данные исключительно важны для оценки уровней МЛУ среди ранее лечившихся пациентов<sup>1</sup>. Например, результаты репрезентативных обзоров лекарственной устойчивости могут помочь определить категорию больных с высокой вероятностью наличия МЛУ, что может послужить основанием для применения режима лечения МЛУ у всех больных данной категории даже при отсутствии

<sup>1</sup> Такая информация также необходима для выяснения характера распространения МЛУ, который должен учитываться при определении стандартной схемы лечения при эмпирической химиотерапии больных с высоким риском наличия МЛУ.

результатов ТЛЧ у отдельных пациентов [6]. Кроме того, менеджеры НПТ могут получить техническую помощь «Комитета зелёного света» (см. раздел 3.8.3).

Если получены документально подтверждённые данные о наличии очень высокого уровня МЛУ у какой-либо категории пациентов (например, среди больных с неудачными результатами повторного лечения), менеджер НПТ должен сделать всё возможное для безотлагательного получения результатов ТЛЧ у всех таких больных до начала повторного лечения. Это даст возможность подтвердить или исключить вероятность распространения МЛУ. Если получение результатов ТЛЧ невозможно в национальных лабораториях, то менеджеру НПТ следует направлять пробы, полученные от таких больных, в супранациональную референс-лабораторию или в другую зарубежную лабораторию до тех пор, пока в стране не будут созданы условия для проведения ТЛЧ.

Кроме того, могут иметь место опоздания с получением из национальных или международных лабораторий результатов исследования проб больных, относящихся к категории пациентов с высоким уровнем МЛУ-ТБ. В подобных исключительных случаях НПТ может временно рекомендовать непосредственное применение эмпирической схемы лечения МЛУ-ТБ до получения результатов тестов на устойчивость к изониазиду и рифампицину (см. нижнюю строку в табл. 3.4) [6]. Эта *временная мера* должна применяться только в том случае, если результаты культуральных тестов и ТЛЧ могут быть получены в течение первых месяцев лечения каждого отдельного больного с МЛУ. Необходимо также подтвердить наличие МЛУ и провести мониторинг ответа на лечение. (Больным, относящимся к категориям с низкой и средней вероятностью наличия МЛУ, следует назначать 8-месячный курс химиотерапии препаратами первого ряда.)

#### ■ **Рекомендация 7.4**

**Если результаты ТЛЧ в ведении каждого (отдельного) пациента отсутствуют, режимы эмпирической терапии должны назначаться на весь курс лечения.**

*Примечание.* При поступлении результатов ТЛЧ лечебные режимы должны соответствующим образом корректироваться.

#### ■ **Рекомендация 7.5**

**НПТ следует руководствоваться национальными данными о множественной лекарственной устойчивости у категорий больных с неудачными исходами лечения, рецидивами и у больных после прерванного лечения для определения распространённости МЛУ.**

*Примечание.* Национальные данные о лекарственной устойчивости должны включать сведения, стратифицированные по типам лечебных режимов для больных, проходящих первый курс лечения от ТБ (т. е. по результатам после 2-го месяца по сравнению с результатами после 6-го месяца химиотерапии с применением рифампицина).

### 3.8 Общие положения, касающиеся выбора стандартных режимов лечения в стране

Национальные программы борьбы с ТБ должны иметь три стандартных режима:

- «режим лечения новых больных»: 6-месячная схема химиотерапии с применением рифампицина – 2HRZE/4HR<sup>1</sup>;
- «режим для повторного лечения препаратами первого ряда»: 2HRZES/1HRZE/5HRE<sup>2</sup>;
- «режим лечения МЛУ».

Для внедрения этих режимов лечения НПТ следует принять во внимание следующие факторы:

- доступность результатов традиционных или быстрых молекулярных методов проведения ТЛЧ для назначения лечения каждого больного;
- уровень лекарственной устойчивости в стране среди новых и ранее лечившихся больных;
- количество больных МЛУ-ТБ, которое НПТ имеет возможность включить в программу лечения;
- риск быстрого летального исхода от МЛУ-ТБ в связи с сопутствующими состояниями (в особенности ВИЧ-инфекции, см. главу 5);
- наличие возможностей для поддержки и контроля лечения больных (см. главу 6).

Многие из этих факторов зависят от наличия ресурсов в стране, в частности возможности для проведения ТЛЧ и лечения больных МЛУ-ТБ. Так как эти ключевые компоненты Стратегии «Остановить ТБ» ещё не внедрены повсюду в мире, в данной главе предлагаются рекомендации относительно временных подходов к этой проблеме.

В табл. 3.4 представлены рекомендации относительно порядка учёта менеджерами НПТ перечисленных выше факторов при выборе стандартных режимов лечения для определённых групп больных.

#### 3.8.1 Наличие результатов ТЛЧ для назначения индивидуального лечения больным: традиционные и современные быстрые методы проведения ТЛЧ

**Как правило, ТЛЧ должны проводиться для всех больных до начала лечения. Такой подход позволяет определить наиболее подходящую схему лечения для каждого больного.** Однако доступность ТЛЧ для всех больных ТБ ещё не обеспечена в большинстве стран мира. До тех пор пока страны укрепляют и расширяют потенциал лабораторной службы и внедряют быстрые методы ТЛЧ (см. далее по тексту), ВОЗ рекомендует проводить исследования мокроты на лекарственную чувствительность к изониазиду и рифампицину до начала лечения для следующих категорий больных:

- Все ранее лечившиеся больные [17, 21, 22]. Наиболее высокие уровни МЛУ характерны для больных, у которых ранее проведённые курсы лечения завершились неудачно [6].

<sup>1</sup> С включением или без включения этамбутола в фазе продолжения лечения (см. раздел 3.5.2).

<sup>2</sup> В странах, применяющих молекулярный метод проведения ТЛЧ, в данной схеме нет необходимости.

Таблица 3.4. СТАНДАРТНЫЕ РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ДЛЯ РАНЕЕ ЛЕЧИВШИХСЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

в зависимости от наличия возможности получения результатов ТЛЧ для принятия решений о лечении индивидуальных больных

ТЛЧ	Вероятность наличия МЛУ (группы регистрации больных <sup>а</sup> )	
Применяется в повседневной практике для ранее лечившихся больных	Высокая вероятность (больные с неудачным предыдущим лечением) <sup>б</sup>	Средняя и низкая степени вероятности (больные с рецидивами, после прерывания лечения)
Быстрый молекулярный метод	Результаты ТЛЧ могут быть получены в течение 1–2 дней для подтверждения или исключения МЛУ и руководства в выборе режима лечения	
Традиционный метод	До получения результатов ТЛЧ <sup>в</sup>	
	Эмпирический режим лечения МЛУ (режим подлежит корректировке после получения результатов ТЛЧ)	2HRZES/HRZE/5HRE (режим подлежит корректировке после получения результатов ТЛЧ)
Не проводится (временное решение)	Эмпирический режим лечения МЛУ (режим подлежит корректировке после получения результатов ТЛЧ или данных исследования лекарственной устойчивости)	2HRZES/HRZE/5HRE на протяжении всего курса лечения (режим подлежит корректировке после получения результатов ТЛЧ или данных исследования лекарственной устойчивости)

<sup>а</sup> Предположение о том, что у больных с неудачным исходом предыдущего лечения отмечается высокая степень вероятности наличия МЛУ (или средняя степень вероятности у больных с рецидивом или после прерывания лечения), может потребовать пересмотра с учётом распространённости МЛУ в этой группе больных, а также с учётом положений, рассмотренных в разделе 3.8.

<sup>б</sup> Также другие больные, относящиеся к категориям с высокой вероятностью наличия МЛУ. Например, больной, у которого развился ТБ в активной форме в результате подтверждённого контакта с больным с ранее зарегистрированным заболеванием МЛУ-ТБ. Возможно, высокая вероятность наличия МЛУ характерна также для больных с рецидивами и для пациентов, приступающих к повторному лечению после прерывания во втором и последующих курсах лечения.

<sup>в</sup> Схема лечения может быть скорректирована после получения результатов ТЛЧ (не позднее 2–3 месяцев после начала лечения).

**Примечания:**

1. Национальный стандартный режим лечения больных с МЛУ должен быть основан на данных лекарственной устойчивости в стране в сходных группах больных (см. главу 7).
2. В национальных стандартных режимах лечения 8-месячные режимы повторной химиотерапии не следует «дополнять» применением фторхинолонов и инъекционных препаратов второго ряда. Подобная практика противоречит правилам назначения препаратов второго ряда, которые являются критичными для лечения больных с МЛУ. Препараты второго ряда следует использовать только для МЛУ-режимов при условии применения препаратов подтверждённого качества. Лечение должно проводиться под непосредственным наблюдением на протяжении всего курса химиотерапии. Кроме того, в странах должны быть лаборатории, способные проводить культуральные исследования для мониторинга лечения. До того как приступить к лечению больных МЛУ-ТБ, должна быть внедрена система выявления и лечения нежелательных побочных реакций (см. раздел 3.8.3 об Инициативе «Комитет зелёного света»).



- Все лица с ВИЧ-инфекцией, у которых диагностирован ТБ в активной форме, особенно если они проживают в районах со средней или высокой распространённостью МЛУ-ТБ. Очень важно как можно раньше выявлять МЛУ среди больных с ВИЧ-инфекцией, учитывая высокую смертность от МЛУ-ТБ у этой категории больных. Некоторые национальные программы рекомендуют проведение ТЛЧ для больных ТБ/ВИЧ при показателе CD4 клеток ниже 200 кл/мм<sup>3</sup> [6].
- Больные, у которых развивается ТБ в активной форме после подтверждённого контакта с больным, у которого ранее был диагностирован МЛУ-ТБ.
- Все вновь выявленные больные в странах, где уровень распространённости МЛУ-ТБ среди новых больных >3% [23].

Кроме перечисленных показаний для проведения ТЛЧ *до начала лечения* (или повторного лечения) ВОЗ рекомендует проводить ТЛЧ *во время лечения* в следующем случае:

- Новые и ранее лечившиеся больные с положительным результатом микроскопии мокроты в конце интенсивной фазы лечения должны сдать повторные пробы на микроскопию мокроты в течение следующего месяца. Если и эта проба даст положительный результат, необходимо провести культуральное исследование и ТЛЧ (см. рекомендацию 5.3 в главе 4). Такой подход позволяет получить результаты тестов до окончания 5-го месяца с начала курса лечения.

Наличие системы управления качеством лабораторных служб, включая внутренний и внешний контроль качества лабораторных исследований, является обязательным условием. Работу лабораторий необходимо вести в соответствии со стандартными протоколами надлежащей лабораторной практики, а технические процедуры и меры биологической безопасности должны соответствовать международным стандартам [6]. Важно также обеспечить систему документального подтверждения надёжности проводимых тестов на лекарственную чувствительность, равно как и наладить постоянные контакты с супранациональной референс-лабораторией для проверки качества ТЛЧ. Кроме того, необходимо обеспечить условия для быстрого получения и оперативной доставки образцов в лабораторию. Учитывая, что возможны ошибки при проведении лабораторных тестов и/или расхождение результатов, при интерпретации результатов ТЛЧ *in vitro* следует принимать во внимание данные клинических исследований.

### *Традиционные методы проведения ТЛЧ*

ВОЗ рекомендует применять посевы на жидкие среды и методы быстрой идентификации микроорганизмов в противоположность использованию только методов посева на твёрдые среды. Применение жидких сред и методов быстрой идентификации микроорганизмов должно быть положено в основу всестороннего национального плана укрепления потенциала лабораторий и внедряться постепенно. Жидкие среды более чувствительны при выявлении микобактерий и дают возможность увеличить на 10% количество идентифицированных ми-

кроорганизмов по сравнению с твёрдыми средами. Кроме того, жидкие среды позволяют получить результаты тестов менее чем за 10 дней, в то время как соответствующий показатель для обычных твёрдых сред составляет 28–42 дня<sup>1</sup>.

Более продолжительные сроки получения результатов тестов ведут к увеличению продолжительности эмпирической терапии, что приводит к значительным недостаткам в лечении больных:

- применение эмпирического режима химиотерапии при повторном лечении препаратами первого ряда тех больных ТБ, у которых ТЛЧ подтвердит наличие МЛУ, будет означать, что эти больные проходили неэффективный курс лечения в ожидании результата ТЛЧ; в результате возрастёт риск распространения МЛУ и усилится лекарственная устойчивость, включая устойчивость к этамбутолу;
- при эмпирическом режиме лечения против МЛУ пациенты, у которых ТЛЧ не подтвердит наличие МЛУ, будут подвергаться токсическому воздействию противотуберкулёзных препаратов, в которых они фактически не нуждались в течение всего времени, потраченного на ожидание результатов ТЛЧ.

#### *Быстрые методы проведения ТЛЧ*

В противоположность традиционным методам современные методы молекулярной амплификации, включая метод молекулярной гибридизации, позволяют выявлять устойчивость к рифампицину (отдельно или в комбинации с изо니아зидом) в течение нескольких дней после отбора пробы у пациента. Этот метод может применяться на культурах, полученных на быстрых жидких средах. Поэтому в случае применения современных молекулярных методов проведения ТЛЧ больным МЛУ-ТБ можно раньше приступить к лечению по режиму МЛУ, а больные, у которых результат ТЛЧ не подтвердит наличия МЛУ, будут избавлены от необходимости принимать препараты второго ряда. В силу этих причин ВОЗ настоятельно рекомендует применять быстрые молекулярные методы проведения ТЛЧ (или на основе жидких сред) при лечении больных с ВИЧ-инфекцией с положительным результатом микроскопии мокроты.

ВОЗ также рекомендует министерствам здравоохранения принять соответствующие решения о применении молекулярных методов гибридизации для быстрого выявления случаев МЛУ-ТБ. Соответствующие решения необходимо включить в национальные планы по организации ведения больных МЛУ-ТБ. Планы должны предусматривать перечень национальных алгоритмов по выявлению таких больных наряду со своевременным обеспечением доступа к противотуберкулёжным препаратам второго ряда подтверждённого качества [24].

Молекулярные методы ТЛЧ прошли испытания посредством прямого тестирования проб мокроты с положительным результатом микроскопии, а также на изолятах комплекса *M. tuberculosis*, выращенных из проб с положительными и отрицательными результатами микроскопии. Не рекомендуется применять методы молекулярной гибридизации непосредственно на пробах мокроты с от-

<sup>1</sup> См. [www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index3.html](http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index3.html)

рицательным результатом микроскопии. Кроме того, применение этих новейших методов не исключает необходимости использования традиционных культуральных методов и тестов на лекарственную чувствительность. Культуральные исследования по-прежнему необходимы для уточнения диагноза у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты, традиционные методы проведения ТЛЧ требуются для определения лекарственной чувствительности к другим, помимо рифампицина и изониазида, противотуберкулёзным препаратам. Более подробная информация о выборе и порядке применения быстрых тестов на лекарственную чувствительность представлена на сайте ВОЗ [www.who.int/tb/features\\_archive/mdrtb\\_rapid\\_tests/en/index.html](http://www.who.int/tb/features_archive/mdrtb_rapid_tests/en/index.html).

### 3.8.2 Уровни лекарственной устойчивости у новых и ранее лечившихся больных туберкулёзом

В странах, на которые приходится приблизительно половина случаев заболевания ТБ в мире, с 1994 г. было проведено по крайней мере по одному исследованию распространённости лекарственной устойчивости [8]. Результаты этих исследований наряду с оценками ВОЗ в отношении уровней распространённости МЛУ-ТБ во всех странах см. на сайте ВОЗ [www.who.int/tb/features\\_archive/drsreport\\_launch\\_26feb08/en/index.html](http://www.who.int/tb/features_archive/drsreport_launch_26feb08/en/index.html).

#### *Новые больные туберкулёзом*

Данные о лекарственной устойчивости исключительно важны для эффективного ведения новых больных ТБ и выбора стандартных национальных режимов их лечения:

- Если согласно данным страны (или оценкам ВОЗ) указывается, что в стране имеется более 3% новых больных с МЛУ, необходимо проводить ТЛЧ перед началом лечения всех новых больных (см. раздел 3.8.1).
- Во многих странах отмечаются высокие уровни устойчивости МБТ к изониазиду среди новых больных, но отсутствует возможность проведения тестов на устойчивость к изониазиду до начала фазы продолжения лечения. В таких странах НПТ могут рекомендовать стандартный режим лечения, включающий изониазид/рифампицин/этамбутол для всех новых больных в фазе продолжения лечения, как указано в разделе 3.5.2.

#### *Ранее лечившиеся больные туберкулёзом*

В соответствии с рекомендациями, изложенными в разделе 3.6, НПТ следует учитывать результаты национальных исследований лекарственной устойчивости для проверки или корректировки отнесения больных с неудачными исходами предыдущего лечения к категории пациентов с высокой вероятностью наличия МЛУ (см. табл. 3.4), а больных с рецидивами заболевания и после прерывания лечения – к категории пациентов со средней или высокой вероятностью наличия МЛУ. Во врезках 3.1–3.3 показаны примеры того, как эти данные могут учитываться.

## ВРЕЗКА 3.1

## ПРИМЕР ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЯ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ С УЧЁТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ НАЦИОНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

В стране А результаты национального исследования лекарственной устойчивости у ранее лечившихся больных показали следующие уровни распространённости МЛУ у пациентов:

- с неудачными исходами предыдущего лечения – 90%;
- с рецидивом заболевания – 85%;
- возобновивших лечение после прерывания – 30%.

Поскольку у больных с рецидивами заболевания отмечается почти столь же высокий уровень МЛУ, что и у больных с неудачными исходами предыдущего лечения, в стране А принято решение, что до получения результатов ТЛЧ больные с рецидивами ТБ должны получать стандартный эмпирический режим лечения МЛУ. В принятой в стране версии табл. 3.4, представленной в руководстве, изданном НПТ этой страны, больные с рецидивами перемещаются из категории больных со средней вероятностью наличия МЛУ в категорию больных с высокой вероятностью наличия МЛУ, с тем чтобы эти больные проходили курс лечения по той же схеме, что и больные с неудачными исходами предыдущего лечения. При этом больные, возобновившие лечение после прерывания, проходят 8-месячный курс повторного лечения с применением препаратов первого ряда.

Хотя согласно рекомендациям ВОЗ рекомендуется проводить ТЛЧ у всех ранее лечившихся больных [22], большинству стран пока ещё не удалось внедрить системы, способные обеспечить эту важную информацию. До тех пор, пока в таких странах не будет завершена работа по обеспечению необходимого потенциала лабораторий и мониторинга лекарственной устойчивости, информацию об уровнях распространённости МЛУ среди ранее лечившихся больных можно получить из нескольких других источников.

В частности, Глобальный проект по надзору за лекарственной устойчивостью разработал ряд фактических и оценочных уровней МЛУ среди ранее лечившихся больных в целом, хотя размеры статистической выборки, как правило, были слишком незначительны для проведения достаточно точных оценок [8]. Кроме того, с 1994 г. только в 10 странах были проведены количественные измерения уровней МЛУ в подгруппах ранее лечившихся больных (см. рис. 3.2).

В качестве альтернативных источников информации можно рассматривать национальные лаборатории, супранациональные референс-лаборатории, медицинские центры и исследовательские проекты. Однако сведения, полученные из этих источников, следует интерпретировать с известной осторожностью, поскольку они основаны только на данных о больных, обратившихся за медицинской помощью, а также на информации, полученной из учреждений, в которых проводятся тесты. Например, данные, полученные в столичном центре, который принимает наиболее сложных больных, могут свидетельствовать о более высоком уровне МЛУ по сравнению с данными, полученными в отношении произвольно выбранных больных в каком-либо районном медицинском учреждении.

### *Примечание о других факторах риска МЛУ в зависимости от конкретного пациента*

Порядок отнесения ранее лечившихся больных к категориям с высокой и средней вероятностью наличия МЛУ, представленный в табл. 3.4, основан на Стандарте 11 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [3]. В соответствии с этим стандартом рекомендуется, чтобы оценка наличия лекарственной устойчивости проводилась для всех больных перед прохождением ими курса лечения.

Наиболее важным фактором риска МЛУ-ТБ, связанным с конкретными больными, является предыдущее лечение от ТБ [13, 14].

Подтверждённый контакт с больным, у которого установлен МЛУ-ТБ, – это ещё один важный фактор, который необходимо принимать во внимание при регистрации больных. В некоторых регионах к числу других больных, у которых установлены высокие уровни МЛУ, относятся следующие категории пациентов [6]:

- больные ТБ, получающие лечение в условиях недостаточно эффективно функционирующих программ борьбы с ТБ;
- больные, ранее принимавшие противотуберкулёзные препараты низкого или невыясненного качества;
- пациенты, у которых сохраняется положительный результат микроскопии по завершении 2-го или 3-го месяца химиотерапии;
- лица, имевшие неудовлетворительные результаты лечения в медицинских учреждениях частного сектора;
- лица, находящиеся в учреждениях, в которых отмечались вспышки или высокие уровни распространения МЛУ (например, некоторые тюрьмы или шахты);
- больные с сопутствующими состояниями, связанными с синдромом малой абсорбции или обильной диареей;
- лица с ВИЧ (в некоторых регионах);
- больные, у которых предыдущая схема лечения включала рифампицин на протяжении всего курса (см. Приложение 2);
- больные сахарным диабетом 2-го типа [25].

Желательно, чтобы НПТ имели данные результатов ТЛЧ больных из некоторых перечисленных выше групп пациентов, чтобы оценить уровни МЛУ среди данных групп.

### **3.8.3 Количество больных МЛУ-ТБ, которые могут быть включены в программу с учётом её возможностей**

«Комитет зелёного света» (КЗС) предоставляет странам возможность получить доступ к противотуберкулёжным препаратам второго ряда с подтверждённым качеством<sup>1</sup> по ценам значительно ниже рыночных. Кроме того, КЗС предостав-

<sup>1</sup> Если в программе борьбы с ТБ применяются препараты второго ряда, НПТ обязаны следить за тем, чтобы они были подтверждённого качества, а их приём проводился бы под непосредственным наблюдением на протяжении 18–24 месяцев лечения от МЛУ-ТБ. Кроме того, важно обеспечить необходимый лабораторный потенциал для контроля ответа на лечение и для выявления и лечения неблагоприятных побочных реакций.

ляет странам качественную техническую помощь в организации и выполнении программ борьбы с МЛУ-ТБ в рамках существующих НПТ. Информация о направлении заявок в КЗС представлены на сайте [www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/index/html](http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/index/html).

Проекты, в рамках которых предполагается проводить лечение менее 50 больных, могут использовать ускоренную процедуру представления и рассмотрения заявок в КЗС. Страны с ограниченными финансовыми ресурсами для обеспечения программ выявления и лечения МЛУ-ТБ могут обратиться в Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, ТБ и малярией, а также в другие донорские организации.

По мере получения достаточного финансирования такие страны смогут обеспечить всеобщий доступ к лечению для всех больных МЛУ-ТБ. Процессы реализации программ борьбы с МЛУ-ТБ в полной мере зависят от уровней МЛУ, определяемых странами как высокая, средняя и низкая степени вероятности наличия множественной лекарственной устойчивости у различных групп больных ТБ.

На начальном этапе реализации программы, когда возможности обеспечить лечение всех больных несколько ограничены, НПТ могут включать в свои программы только больных из групп высокого риска с наибольшей вероятностью наличия МЛУ для прохождения эмпирического лечения до получения результатов ТЛЧ. По мере расширения деятельности НПТ будет в состоянии включать всё большее число больных, нуждающихся в лечении МЛУ. Поэтому трудно определить общее пороговое значение вероятности наличия МЛУ для всех национальных программ. В связи с этим менеджерам НПТ предстоит самостоятельно определить группы больных ТБ с низкой, средней и высокой степенью вероятности наличия МЛУ и вносить соответствующие коррективы по мере достижения успехов в обеспечении доступности лечения для всех больных МЛУ-ТБ.

#### 3.8.4 Риск летального исхода от туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в краткосрочной перспективе

Врачам, принимающим на лечение больных в тяжёлом состоянии и с подозрением на МЛУ-ТБ, следует назначать схему лечения против МЛУ до получения результатов ТЛЧ даже в том случае, если предполагается средняя, а не высокая вероятность наличия множественной лекарственной устойчивости. При этом врач должен учитывать, что риск, связанный с токсичностью режима лечения против МЛУ, не столь велик, как риск летального исхода.

Это же следует иметь в виду при принятии решений на уровне НПТ. Если среди ранее лечившихся больных (например, среди больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией) в течение короткого времени наблюдается высокая частота летальных исходов от МЛУ-ТБ, то НПТ может рекомендовать применение эмпирического режима химиотерапии для больных, проходящих повторное лечение, вплоть до получения результатов ТЛЧ. (ВОЗ также рекомендует применять быстрые тесты, основанные на молекулярных методах, для выявления МЛУ у ВИЧ-инфицированных больных с положительными результатами микроско-

пии мокроты, а также культуральные исследования и тесты на лекарственную чувствительность для оценки чувствительности к другим противотуберкулёзным препаратам [6]).

### 3.8.5 Поддержка и контроль больных туберкулёзом

Наличие хорошей поддержки и контроля больных ТБ играет важную роль в реализации рекомендаций, изложенных в этой главе. Вопросы, связанные с деятельностью НПТ по обеспечению медицинской помощи, ориентированной на пациента, обсуждаются в главе 6.

#### ВРЕЗКА 3.2

##### ПРИМЕР ВКЛЮЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ГРУППУ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ МЛУ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ЭМПИРИЧЕСКИХ МЛУ-РЕЖИМОВ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ДОБАВЛЕНИЕМ ЕЩЁ ОДНОЙ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ С ЕЩЁ БОЛЕЕ ВЫСОКИМ УРОВНЕМ МЛУ В ПРОЦЕССЕ РАСШИРЕНИЯ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЛУ-ТБ

На основе результатов специального исследования, проведённого в одном из районов, в стране В получены сведения о том, что уровень распространённости МЛУ среди больных ТБ с неудачными исходами терапии после двух и более курсов предыдущего лечения составляет 90%. Среди больных с неудачным исходом лечения после одного курса терапии соответствующий показатель составляет 60%. В стране В регулярно проводятся ТЛЧ на изониазид и рифампицин для всех больных с неудачными исходами лечения, но результаты ТЛЧ, как правило, могут быть получены только через 4 месяца.

Страна В только что приступила к участию в проекте Инициативы «Комитет зелёного света», поэтому может обеспечить лечение только для ограниченного числа больных МЛУ-ТБ. Принято решение, что больные с неудачными результатами лечения после второго и последующих курсов химиотерапии должны быть отнесены к категории пациентов с высокой вероятностью наличия МЛУ (в соответствии с рекомендацией, представленной в табл. 3.4), и им должен быть предписан эмпирический МЛУ-режим на период до получения результатов ТЛЧ. До полной реализации программы борьбы с МЛУ-ТБ больные с неудачными исходами лечения после одного курса должны быть отнесены к категории пациентов со средней степенью вероятности наличия МЛУ с назначением эмпирического курса химиотерапии препаратами первого ряда. После того как через 4 месяца будут получены результаты ТЛЧ, тех больных из этой категории, у которых подтвердится МЛУ-ТБ, переведут на МЛУ-режим

Через два года результаты повторного исследования показали, что у 60% больных с неудачными исходами лечения после первого курса химиотерапии была обнаружена МЛУ, а результаты лечения оказались крайне неудовлетворительными после повторного курса химиотерапии в течение 4 месяцев препаратами первого ряда до получения результатов ТЛЧ. И напротив, лечение больных с неудачными исходами лечения после двух и более предыдущих курсов после применения национальных стандартных МЛУ-режимов показало хорошие результаты. По обращении в Глобальный фонд страна В получила дополнительную поддержку для проведения эмпирического лечения против МЛУ на этапе до получения результатов ТЛЧ для больных с неудачными исходами лечения после одного курса химиотерапии.

## ВРЕЗКА 3.3

ПРИМЕР ОЦЕНКИ СООТНОШЕНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА  
И ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЭМПИРИЧЕСКОГО МЛУ-РЕЖИМА  
В РЕГИОНЕ С ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЁННОСТЬЮ ВИЧ

В стране С среди больных ТБ насчитывается 80% с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ, а у 30% больных с рецидивами ТБ диагностируется МЛУ. Страна планирует внедрение быстрых методов ТЛЧ, но в настоящее время используются традиционные методы, поэтому для получения результатов ТЛЧ требуется в среднем 2 месяца. НПТ предстоит принять решение о том, какой эмпирический режим включить в национальное руководство в отношении лечения больных с рецидивами ТБ в течение 2 месяцев до получения результатов ТЛЧ.

Учитывая высокий уровень распространённости ВИЧ в стране и риски летального исхода в ближайшей перспективе среди больных МЛУ-ТБ, национальная программа принимает решение рекомендовать всем больным с рецидивами принятый в стране эмпирический МЛУ-режим в течение всего времени ожидания результатов ТЛЧ. Положительный эффект предотвращения преждевременной смерти у 30% больных с рецидивами ТБ, у которых *фактически подтверждено наличие* МЛУ, перевешивает возможные отрицательные последствия<sup>а</sup> лечения МЛУ до получения результатов ТЛЧ у 70% больных с рецидивами ТБ, у которых *не будет подтверждено наличие* МЛУ.

<sup>а</sup> К возможным отрицательным последствиям относятся проявления лекарственной токсичности, более высокая вероятность прерывания лечения, нагрузка на пациента и увеличение расходов НПТ.

## Библиография

1. Rational Pharmaceutical Management Plus Program. *Managing pharmaceuticals and commodities for tuberculosis: a guide for national tuberculosis programs*. Arlington, VA: Management Sciences for Health, 2005.
2. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003. 52 (RR-11): 1–77.
3. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
4. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004. 82: 935–939.
5. Bartacek A et al. Comparison of a four-drug fixed dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009. 13: 760–766.
6. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402).
7. Menzies D et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PloS Medicine*, 2009. 6: e1000146.
8. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).
9. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979. 76 (6 Suppl.): 771–781.



10. Espinal MA et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001. 5: 887–893.
11. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000. 283: 2537–2545.
12. Quy HT et al. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003. 7: 631–636.
13. Saravia JC et al. Retreatment management strategies when first-line tuberculosis therapy fails. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005. 9: 421–429.
14. Yoshiyama T et al. Development of acquired drug resistance in recurrent tuberculosis patients with various previous treatment outcomes. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004. 8: 31–38.
15. Drobniowski F et al. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. *Journal of the American Medical Association*, 2005. 293: 2726–2731.
16. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*, 2006, 61:158–163.
17. *The Global Plan to Stop TB, 2006–2015*. Geneva, World Health Organization, 2006. (WHO/HTM/STB/2006.35).
18. Barnard M et al. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008. 177: 787–792.
19. Sam IC et al. Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*, 2006. 12: 752–759.
20. Menzies D et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PloS Medicine*, 2009. 6: e1000150.
21. *The global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007–2008*. Geneva, World Health Organization, 2007. (WHO/HTM/TB/2007.387).
22. *Guidelines for the surveillance of drug resistance in tuberculosis*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2009. (WHO/HTM/TB/2009.422).
23. Espinal M, Raviglione MC. From threat to reality: the real face of multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008. 178: 216–217.
24. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of MDR TB: policy statement. Geneva, World Health Organization, 2008 (available at: [www.who.int/tb/features\\_archive/policy\\_statement.pdf](http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf)).
25. Fisher-Hoch SP et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2008. 40: 888–893.

# Мониторинг лечения

## 4.1 Содержание главы

В настоящей главе представлены рекомендации по:

- проведению мониторинга и регистрации данных о ходе лечения, а также принятию решений в соответствии с данными мониторинга;
- применению когортного анализа для оценки результатов лечения;
- действиям в случае перерывов в лечении;
- выявлению и ведению случаев, связанных с проявлениями лекарственной токсичности.

## 4.2 Мониторинг лечения

Необходимо проводить мониторинг лечения всех больных, чтобы оценить ответы на проводимое лечение (Стандарт 10 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [1]). Текущий контроль также способствует увеличению числа случаев завершения лечения и помогает выявлять и вести случаи, связанные с проявлениями нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты. Все больные, лица, оказывающие помощь больным в прохождении назначенных курсов терапии, а также медицинские работники должны быть проинструктированы о необходимости сообщать об устойчивых и появившихся вновь симптомах (в том числе о снижении веса), а также о проявлении нежелательных побочных реакций на препараты и о перерывах в лечении.

Важно ежемесячно проводить взвешивание больных и вносить необходимые поправки в дозировки препаратов в случае изменения веса. Ниже по тексту представлено описание других видов мониторинга и действий в соответствии с данными, полученными в ходе мониторинга лечения больных с лёгочными и внелёгочными формами ТБ при лечении препаратами первого ряда. Описание мониторинга при лечении препаратами второго ряда представлено в главе 7.

По каждому больному необходимо фиксировать все принятые пациентом противотуберкулёзные препараты, данные о результатах бактериологических исследований и сведения о побочных реакциях. Вся эта информация должна вноситься в медицинскую карту лечения больного ТБ [2] (Стандарт 13 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [1]).

## 4.3 Оценка ответа на лечение у новых и ранее лечившихся больных туберкулёзом лёгких и действия в соответствии с полученными данными

Мониторинг ответа на лечение у больных ТБ лёгких проводится по результатам микроскопии мокроты (рис. 4.1, 4.2).

### ■ Рекомендация 5.1

**У больных ТБ лёгких с положительным результатом микроскопии мокроты, проходящих курс химиотерапии препаратами первого ряда, микроскопия мокроты может проводиться по завершении интенсивной фазы лечения.**

(Условная рекомендация / высокая или средняя степень доказательности)

Данная рекомендация распространяется на впервые выявленных больных, проходящих 6-месячные курсы лечения с применением рифампицина (2HRZE/4HR), а также на больных, проходящих 8-месячные курсы повторно-го лечения препаратами первого ряда (2HRZES/1HRZE/5HRE). Пробы мокроты следует отбирать, когда больной принимает последнюю дозу в конце интенсивной фазы лечения. Фаза интенсивного лечения заканчивается в конце 2-го месяца у новых больных и в конце 3-го месяца у ранее лечившихся пациентов.

Пробы мокроты необходимо отбирать на микроскопию в определенные сроки. Мокроту следует собирать, не прерывая лечения, и направлять в лабораторию в возможно короткие сроки. Если срочная отправка в лабораторию невозможна, пробы необходимо хранить в холодильнике или, если это возможно, в прохладном месте.

Положительный результат микроскопии в конце интенсивной фазы является слабым прогностическим признаком рецидива заболевания в последующем<sup>1</sup>. Тем не менее положительный результат бактериоскопии должен свидетельствовать о необходимости дополнительной оценки состояния больного в соответствии с приведённым ниже описанием и проведения бактериологического мониторинга мокроты в дальнейшем в соответствии с описаниями, приведёнными в разделах 4.3.1 и 4.3.2. Кроме того, процент больных с положительным результатом микроскопии мокроты по завершении интенсивной фазы является важным индикатором для оценки эффективности программы борьбы с ТБ.

Положительный результат микроскопии по завершении фазы интенсивного лечения может быть вызван следующими причинами, связанными с неэффективностью проводимого лечения:

- начальная фаза химиотерапии проводилась не под должным контролем и пациент не соблюдал предписанного режима лечения;
- низкое качество противотуберкулёзных препаратов;
- дозы противотуберкулёзных препаратов были ниже рекомендованных границ;
- процесс выздоровления был замедлен, поскольку перед началом лечения у больного имелись выраженные каверны и высокая бактериальная нагрузка;
- имеются сопутствующие заболевания или состояния, которые препятствуют соблюдению больным лечебного режима или формированию ответа на лечение;
- у больного могли быть лекарственно-устойчивые МБТ, резистентные к препаратам первого ряда;
- микроскопия выявляет нежизнеспособные МБТ [3].

<sup>1</sup> Систематический обзор не был опубликован к моменту издания данного документа. Таблицы с указанием классификации доказательств можно получить по запросу в ВОЗ.

НПТ следует тщательно контролировать мероприятия по поддержке больных и при необходимости вносить в них коррективы. Важно, чтобы вся документация, имеющая отношение к лечению больных, постоянно анализировалась медицинскими работниками и чтобы при этом выяснялись и устранялись причины перерывов в лечении [4].

Следует также иметь в виду, что проведение мониторинга больных ТБ посредством рентгенологических обследований является ненужным, ненадёжным и затратным методом.

#### 4.3.1 Новые больные туберкулёзом лёгких

Необходимо проводить дополнительный мониторинг новых больных, у которых обнаружены положительные результаты микроскопии по завершении интенсивной фазы лечения (Стандарт 10 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [1]).

##### ■ Рекомендация 5.2

**Если у нового больного по завершении интенсивной фазы лечения (2-й месяц) получен положительный результат микроскопии мокроты, микроскопию следует провести повторно в конце 3-го месяца с начала курса лечения.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

##### ■ Рекомендация 5.3

**Если у нового больного получен положительный результат микроскопии по завершении 3-го месяца с начала курса лечения, следует провести культуральное исследование и тест на лекарственную чувствительность.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

Основная цель проведения культуральных исследований на данной стадии заключается в том, чтобы выявить лекарственную устойчивость, не дожидаясь 5-го месяца с начала лечения, изменить схему и сразу приступить к проведению необходимого лечения<sup>1</sup>. Следует отметить, что лечение признаётся неудачным, если у больного обнаружен МЛУ-ТБ на любой стадии лечебного процесса (см. табл. 4.1).

Если страна не располагает достаточным лабораторным потенциалом для проведения культуральных тестов и ТЛЧ, дополнительный мониторинг больных с положительными результатами микроскопии в конце 3-го месяца с начала курса лечения станет возможным только на 5-м месяце с начала курса и на завершающей стадии лечения. Если в обоих последних случаях микроскопия покажет положительный результат, то лечение следует признать неудачным, больной должен подлежать перерегистрации с назначением нового курса согласно рекомендациям, изложенным в главе 3.

<sup>1</sup> Даже при наличии полной чувствительности к противотуберкулёзным препаратам положительный результат культурального исследования свидетельствует о слабом ответе на лечение, в связи с чем должен последовать анализ проводимого лечения и необходимое вмешательство.

### *Новые больные туберкулёзом лёгких с положительными результатами микроскопии в начале лечения*

Мониторинг больных этой категории посредством микроскопии мокроты проводится в конце 5-го и 6-го месяцев. Если результаты микроскопии мокроты в конце 5-го или 6-го месяцев окажутся положительными, следует отобрать пробы мокроты для проведения культуральных исследований и ТЛЧ. Результат лечения признаётся неудачным, медицинская карта больного ТБ закрывается (результат – неудача лечения) и заводится новая карта (группа регистрации больного – лечение после неудачи). Лечение должно соответствовать рекомендациям, изложенным в главе 3. Если у больного обнаружены штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью на любой стадии лечебного процесса, курс химиотерапии также признаётся неудачным. На рис. 4.1 представлена схема мониторинга результатов микроскопии мокроты.

### *Новые больные туберкулёзом лёгких с отрицательными результатами микроскопии мокроты в начале лечения (или микроскопия мокроты не проводилась)*

Необходимо проводить повторно микроскопию мокроты по завершении интенсивной фазы лечения, если у больного наблюдаются симптомы прогрессирования заболевания (из-за нарушений лечебного режима или в связи с наличием лекарственной устойчивости), а также если была допущена ошибка при постановке первичного диагноза (то есть у больного с положительной микроскопией был ошибочно диагностирован отрицательный результат микроскопии мокроты)<sup>1</sup>. Больные ТБ лёгких с отрицательным результатом микроскопии мокроты до начала лечения (или если микроскопия не проводилась), у которых отрицательный результат микроскопии был получен в конце 2-го месяца с начала курса лечения, не нуждаются в дальнейшем мониторинге посредством микроскопии: необходим только мониторинг клинического состояния и веса больного.

#### **4.3.2 Ранее лечившиеся больные туберкулёзом лёгких с положительной микроскопией мокроты, проходящие курс химиотерапии препаратами первого ряда**

Микроскопия мокроты проводится по завершении фазы интенсивного лечения (конец 3-го месяца), в конце 5-го месяца и в конце курса химиотерапии (8-й месяц). Если лабораторная служба страны имеет необходимые возможности, то следует проводить культуральные тесты и ТЛЧ перед началом лечения, если результаты микроскопии были положительными. На рис. 4.2 представлена схема мониторинга результатов микроскопии мокроты у больных этой группы.

#### **■ Рекомендация 5.4**

**Если у ранее лечившегося больного выявлен положительный результат микроскопии мокроты по завершении интенсивной фазы лечения (3 мес.), следует провести культуральное исследование и тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ).**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

<sup>1</sup> Если получен положительный результат микроскопии, см. пп. 5.2 и 5.3 Рекомендаций.

Рис. 4.1. МОНИТОРИНГ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОСКОПИИ МОКРОТЫ У НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

*Примечание.* Если у больного обнаружены штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью на любой стадии лечебного процесса, курс химиотерапии признаётся неудачным, больной подлежит перерегистрации и назначению лечения по режиму для МЛУ-ТБ.

Месяцы лечения					
1	2	3	4	5	6
[=====]	[=====] ●	[-----]	-----	----- ● а Если М+, провести посев и ТЛЧ <sup>6</sup>	----- ● а Если М+, провести посев и ТЛЧ <sup>6</sup>

Если микроскопия мокроты даёт положительный результат на 2-м месяце лечения, провести повторную микроскопию на 3-м месяце. При получении положительного результата на 3-м месяце, провести культуральное исследование и ТЛЧ.

[=====]	[=====] ● (М+)	[-----] ● Если М+, провести посев и ТЛЧ	-----	----- ● Если М+, провести посев и ТЛЧ <sup>6</sup>	----- ● Если М+, провести посев и ТЛЧ <sup>6</sup>
---------	----------------------	---	-------	--	--

*Обозначения:*

[=====] интенсивная фаза (HRZE)

[-----] фаза продолжения (HR)

● микроскопия мокроты

М+ положительный результат микроскопии мокроты

<sup>a</sup> Опустить этот пункт, если у больного был отрицательный результат микроскопии перед началом лечения и по завершении 2-го месяца лечения.

<sup>6</sup> Положительный результат микроскопии мокроты или культурального исследования по завершении 5-го месяца или позднее (или выявление МЛУ-ТБ на любом этапе лечебного процесса) свидетельствуют о неудачном исходе лечения. Больной подлежит перерегистрации и изменению режима химиотерапии в соответствии с описанием, представленным в разделе 3.7.

Рис. 4.2. МОНИТОРИНГ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОСКОПИИ МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ, ПРОХОДЯЩИХ 8-МЕСЯЧНЫЙ КУРС ПОВТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПЕРВОГО РЯДА

Месяцы лечения							
1	2	3	4	5	6	7	8
[=====]	[=====]	[=====] ● Если М+, провести посев и ТЛЧ	[-----]	----- ● Если М+, провести посев и ТЛЧ <sup>a</sup>	-----	-----	----- ● Если М+, провести посев и ТЛЧ <sup>a</sup>

*Обозначения:*

[=====] интенсивная фаза: 2 месяца HRZES, после которых назначается 1 месяц HRZE

[-----] фаза продолжения: 5 месяцев HRE

● микроскопия мокроты

М+ положительный результат микроскопии мокроты

<sup>a</sup> Положительный результат микроскопии мокроты или культурального исследования по завершении 5-го месяца или позднее (или выявление МЛУ-ТБ на любом этапе лечебного процесса) свидетельствует о неудачном исходе лечения. Больной подлежит перерегистрации и изменению режима лечения в соответствии с описанием, представленным в разделе 3.7.

#### 4.4 Внелёгочный туберкулёз

Оценка клинических симптомов – наиболее распространённый метод мониторинга больных внелёгочными формами ТБ (Стандарт 10 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [1]). Как и в случае с больными ТБ лёгких, контроль веса является важным индикатором состояния больного.

#### 4.5 Регистрация исходов стандартного лечения

По завершении курса лечения каждого пациента сотрудник районной противотуберкулёзной службы обязан зарегистрировать исход лечения в районном журнале регистрации больных ТБ. В табл. 4.1 представлены определения, используемые при регистрации исходов стандартного лечения.

#### 4.6 Когортный анализ результатов лечения

Когорта – это группа больных, которым был поставлен диагноз ТБ и проведена регистрация в течение определённого периода времени (как правило, в течение одного квартала). Оценка результатов лечения новых больных ТБ лёгких с положительным результатом микроскопии мокроты служит важным показателем эффективности программы борьбы с ТБ. Результаты лечения других групп больных (повторное лечение, больные ТБ лёгких с отрицательными результатами микроскопии мокроты, больные с внелёгочными формами ТБ) оцениваются по отдельным когортам (рекомендации по проведению когортного анализа исходов лечения больных МЛУ-ТБ см. ссылку [5]).

Когортный анализ – основной инструмент, используемый для оценки эффективности национальной программы борьбы с ТБ. Он позволяет выявить имеющиеся проблемы и даёт возможность менеджерам и сотрудникам НПТ предпринять необходимые действия для их решения, что способствует повышению эффективности НПТ. Оценку результатов лечения больных ТБ и отслеживание тенденций следует проводить на местном, районном, региональном и национальном уровнях. Кроме того, результаты когортного анализа позволяют выявить районы и медицинские учреждения, в которых работа НПТ проводится эффективно, что даёт возможность анализировать накопленный опыт и применять его в дальнейшей деятельности НПТ.

Специалист по ТБ на местном/районном уровне должен проводить когортный анализ исходов лечения ежеквартально и в конце каждого года. Типовая когорта включает всех больных ТБ, зарегистрированных в течение квартала. Группы впервые выявленных больных и ранее лечившихся (рецидивы, после прерванного лечения, после неудачного исхода предыдущего лечения) должны анализироваться как отдельные когорты, поскольку их характеристики и ожидаемые результаты лечения различаются. Оценка результатов лечения должна быть проведена сразу же после того, как последний больной из когорты завершит назначенный курс лечения<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Анализ результатов лечения, как правило, должен проводиться в начале следующего квартала после завершения курса лечения последним больным из когорты.

Таблица 4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ<sup>а</sup>

Исходы лечения	Определения
<b>Излечен</b>	Больной, у которого результаты микроскопии мокроты или культуральных тестов были положительными в начале курса и стали отрицательными к последнему месяцу лечения и по крайней мере при одном предыдущем исследовании
<b>Лечение завершено</b>	Больной, прошедший весь предписанный курс лечения, но у которого отсутствует отрицательный результат микроскопии или культурального исследования в последний месяц лечения и по крайней мере при одном предыдущем исследовании <sup>б</sup>
<b>Неудачное лечение</b>	Больной с положительными результатами микроскопии или культурального исследования по истечении 5 месяцев лечения или позже. Данное определение также включает больных, у которых обнаружен штамм МЛУ-ТБ в любое время в течение курса лечения независимо от наличия положительных или отрицательных результатов микроскопии
<b>Умер</b>	Больной, умерший во время лечения, независимо от причины смерти
<b>Лечение прервано</b>	Больной, у которого лечение было прервано на 2 мес. подряд или более
<b>Выбыл</b>	Больной переведен в другой регион, и результаты его лечения неизвестны
<b>Успешное лечение</b>	Успешное лечение определяется как сумма числа пациентов с завершёнными курсами лечения («излечен» и «лечение завершено») <sup>в</sup>

<sup>а</sup> Эти определения относятся к больным ТБ лёгких с положительными и отрицательными результатами микроскопии мокроты, а также к больным с внелёгочными формами ТБ. Результаты лечения этих групп пациентов оцениваются отдельно.

<sup>б</sup> Исследование мокроты не проведено или результаты его неизвестны.

<sup>в</sup> Только в отношении больных с отрицательными результатами микроскопии и положительными культуральными исследованиями.

Данные о результатах анализа представляются в форме квартальных отчётов. По завершении рассмотрения отчётов на районном уровне они ежеквартально представляются в органы здравоохранения регионального уровня. Региональный сотрудник программы борьбы с ТБ, являясь промежуточным звеном, проверяет правильность, полноту и соответствие представленных в отчётах данных, после чего составляет отчёт по результатам когортного анализа больных с положительными результатами микроскопии в регионе и представляет этот отчёт в центральное подразделение НПТ. В свою очередь, центральный офис НПТ сводит данные когортных отчётов о больных с положительной микроскопией, проводит соответствующий анализ этих данных и информирует персонал НПТ о результатах.



#### 4.7 Ведение больных, допускающих перерывы в лечении

Вопросы, связанные с поддержкой больных в целях предотвращения перерывов в лечении, рассматриваются в главе 6. В данном разделе рассматривается тактика принятия решений в тех случаях, когда перерыв в лечении уже имел место.

Если больной не пришёл в назначенный день для приёма препаратов, работники НПТ должны выйти на контакт с этим больным в течение суток при лечении больного в интенсивной фазе и в течение недели, если больной проходит лечение в фазе продолжения. Для того чтобы выйти на контакт с больным, можно воспользоваться подготовленной заранее информацией о его местонахождении (см. раздел 6.5) [6]. Важно также установить причину несоблюдения больным предписанного режима лечения и предпринять в этой связи необходимые меры, чтобы лечение было продолжено.

При ведении больных, допускающих перерывы в лечении, следует учитывать несколько факторов, каждый из которых может потребовать определённых мер предосторожности и, возможно, назначения дополнительного лечения [7]:

- у больного после перерыва обнаружен положительный результат микроскопии мокроты или культурального исследования;
- перерыв имел место в интенсивной фазе, а не в фазе продолжения лечения;
- перерыв имел место в начале фазы продолжения, а не в конце лечения;
- перерыв в лечении был продолжительным по времени;
- у больного установлен ослабленный иммунитет (ВИЧ-инфекция и другие причины);
- у больного до перерыва был установлен пониженный ответ на лечение;
- у больного выявлена МЛУ или подозрение на наличие лекарственной устойчивости.

Следует проводить культуральные исследование и ТЛЧ по возвращении к лечению тех больных, которые соответствуют определению, указанному в табл. 4.1 для категории «лечение прервано» (перерыв более 2 месяцев подряд). Если возможности лабораторной службы позволяют, следует проводить культуральные исследования и ТЛЧ и у других больных после перерыва в лечении.

#### 4.8 Предупреждение нежелательных побочных реакций на препараты

Медицинские работники могут предупредить развитие некоторых нежелательных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты, например, вызванные приёмом изониазида периферические нефропатии. Последние обычно проявляются онемением, зудом и чувством жжения в стопах и чаще наблюдаются у беременных женщин и у больных с такими сопутствующими заболеваниями и состояниями, как ВИЧ-инфекция, алкоголизм, недостаточное, плохое питание, диабет, хронические болезни печени, почечная недостаточность. Такие больные должны наряду с противотуберкулёзными препаратами получать

с профилактической целью пиридоксин в суточной дозе 10 мг (некоторые другие руководства рекомендуют суточную дозу 25 мг [7]).

#### 4.9 Мониторинг и регистрация нежелательных побочных реакций

У большинства больных ТБ лечение проходит без значительных побочных реакций на лекарственные препараты. Однако это имеет место не у всех больных. Поэтому необходимо проводить регулярную клиническую оценку состояния больных, чтобы своевременно выявить возможные побочные реакции и назначить соответствующее лечение. При этом отсутствует необходимость в текущем лабораторном контроле.

Медицинские работники могут также проводить мониторинг посредством обучения пациентов приёмам распознавания симптомов наиболее распространённых побочных реакций, сообщать пациентам о возможных побочных реакциях и проводить опросы пациентов, в частности в дни, когда больные приходят за получением лекарственных препаратов.

Все выявленные нежелательные побочные реакции следует документировать в медицинской карте больного ТБ в разделе «Замечания».

Вопросы, связанные с мониторингом больных, проходящих курсы лечения с применением препаратов второго ряда, изложены в главе 7.

#### 4.10 Симптоматический подход в практике ведения больных с побочными реакциями на противотуберкулёзные препараты

Описание побочных реакций на основные противотуберкулёзные препараты представлено в Приложении 1. В табл. 4.2 содержатся рекомендации по вопро-

Таблица 4.2. СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ПРАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОБОЧНЫМИ РЕАКЦИЯМИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Нежелательные побочные реакции	Препараты, способные вызвать реакцию	Тактика лечения
<i>Тяжёлые реакции</i>		<i>Прекратить приём препарата (препаратов) и немедленно направить больного на обследование и лечение в клинику</i>
Кожная сыпь с зудом или без зуда	Стрептомицин, изониазид, рифампицин, пипразинамид	Прекратить приём противотуберкулёзных препаратов
Глухота (при отоскопии исключить образование серных пробок)	Стрептомицин	Прекратить приём стрептомицина
Вестибулярные расстройства (головокружение и нистагм)	Стрептомицин	Прекратить приём стрептомицина

Нежелательные побочные реакции	Препараты, способные вызвать реакцию	Тактика лечения
Желтуха, гепатит (исключить другие причины)	Изониазид, пиразинамид, рифампицин	Прекратить приём противотуберкулёзных препаратов
Спутанность сознания (при наличии желтухи – подозрение на острую почечную недостаточность, вызванную приёмом препаратов)	Большинство противотуберкулёзных препаратов	Прекратить приём противотуберкулёзных препаратов
Нарушения зрения (исключить другие причины)	Этамбутол	Прекратить приём этамбутола
Шок, пурпура, острая почечная недостаточность	Рифампицин	Прекратить приём рифампицина
Снижение объёма мочевого выделения	Стрептомицин	Прекратить приём стрептомицина
<i>Слабовыраженные реакции</i>		<i>Продолжать противотуберкулёзную терапию, пересмотрев дозы препаратов</i>
Снижение аппетита, тошнота, боли в животе	Пиразинамид, рифампицин, изониазид	Принимать препараты с небольшим количеством пищи или перед сном. Рекомендовать пациентам проглатывать препараты не спеша, с небольшим количеством воды. При сохранении и усилении симптомов, а также при обильной рвоте или признаках кровотечения следует отнести эти симптомы к категории тяжёлых реакций и направить больного к специалисту
Боли в суставах	Пиразинамид	Аспирин, или нестероидный противовоспалительный препарат, или парацетамол
Чувство жжения, онемения в стопах, покалывание в руках и стопах	Изониазид	Пиридоксин 50–75 мг ежедневно [3]
Сонливость	Изониазид	Подбадривание больных. Приём препаратов перед сном
Оранжевая или красная окраска мочи	Рифампицин	Необходимо информировать пациентов перед началом курса лечения, что данный признак не является отклонением от нормы
Симптомы гриппа (повышение температуры, чувство усталости, головная боль, боли в суставах)	Прерывистый режим приёма рифампицина	Перейти от прерывистой схемы к ежедневному приёму рифампицина [3]

сам ведения больных с наиболее распространёнными нежелательными побочными реакциями. В таблице побочные реакции разделены по степени значимости (тяжёлые и слабовыраженные). Как правило, больные, у которых отмечаются слабовыраженные нежелательные побочные реакции, могут продолжать лечение от ТБ, и им назначается симптоматическое лечение. Однако если у больного отмечается тяжёлая по своему характеру побочная реакция, лечение в целом или применение соответствующего препарата следует прекратить, а больного необходимо направить на обследование и лечение в медицинское учреждение или к врачу соответствующего профиля. Больные с тяжёлыми побочными реакциями подлежат госпитализации.

##### 4.10.1 Мероприятия по купированию кожных реакций

Если у больного развивается кожный зуд без сыпи, при этом нет другой очевидной причины появления зуда, рекомендуется попытаться купировать реакцию симптоматическим лечением противогистаминными препаратами и принять меры для предупреждения сухости кожи. При этом противотуберкулёзную терапию можно продолжить при тщательном наблюдении за больным. Однако если у больного появляется сыпь, то необходимо прекратить приём всех противотуберкулёзных препаратов. После устранения побочной реакции противотуберкулёзную терапию возобновляют, добавляя препараты по одному, начиная с того препарата, который, вероятнее всего, в наименьшей степени мог вызвать побочную реакцию (рифампицин или изониазид), маленькими дозами, например, 50 мг изониазида [3]. Затем дозу постепенно увеличивают в течение трёх дней и всю процедуру повторяют, добавляя в схему лечения по одному препарату. Развитие побочной реакции после добавления очередного препарата даст возможность определить, какой именно препарат вызвал появление первоначально наблюдавшегося осложнения. Альтернативные режимы лечения представлены в разделе 4.10.2. Они также могут применяться в случае, если какой-либо препарат не может быть использован, поскольку он вызывает кожную реакцию.

##### 4.10.2 Мероприятия по лечению гепатита, вызванного приёмом лекарств

В этом разделе рассматриваются вопросы, которые связаны с гепатитом, предположительно вызванным противотуберкулёзной терапией (лечение больных ТБ с сопутствующими заболеваниями печени рассматривается в главе 8).

Из противотуберкулёзных препаратов первого ряда изониазид, пиразинамид и рифампицин могут вызвать поражение печени (лекарственный гепатит). Кроме того, применение рифампицина может быть причиной появления бессимптомной желтухи без признаков развития гепатита. Прежде чем принять решение о лекарственной природе гепатита, необходимо полностью исключить все иные возможные причины его развития.

Тактика лечения гепатита, связанного с противотуберкулёзной терапией, зависит от следующих факторов:

- проходит ли больной курс химиотерапии в интенсивной фазе или в фазе продолжения лечения;
- тяжесть поражения печени;

- тяжесть протекания заболевания ТБ;
- возможности медицинского учреждения обеспечить лечение нежелательных побочных эффектов.

Если сделано заключение о лекарственной природе гепатита, следует прекратить приём всех противотуберкулёзных препаратов. Если тяжёлое состояние больного ТБ не позволяет исключить все препараты и принято решение о том, что прекращение химиотерапии ТБ невозможно по жизненным показаниям, следует назначить негепатотоксичную схему лечения, включающую стрептомицин, этамбутол и препарат из группы фторхинолонов.

От приёма препаратов следует воздерживаться до тех пор, пока не восстановится функция печени и не исчезнут клинические симптомы (тошнота, боли в области живота). Если невозможно провести тесты на исследование функции печени, перед возобновлением химиотерапии рекомендуется выждать 2 недели до устранения желтушного синдрома и боли в верхней абдоминальной области. Если симптомы не исчезают, а поражение печени остаётся тяжёлым, следует назначить (или продолжить) негепатотоксичный режим лечения, включающий стрептомицин, этамбутол и препарат из группы фторхинолонов на период от 18 до 24 месяцев [7].

После излечения лекарственного гепатита противотуберкулёзная терапия возобновляется по схеме, применяемой ранее, с добавлением по одному препарату. В случае повторного появления симптомов и неблагоприятных результатов тестов на исследование функции печени по мере повторного применения противотуберкулёзных лекарственных средств следует прекратить приём последнего препарата. Некоторые эксперты рекомендуют возобновлять лечение, начиная с рифампицина, поскольку последний менее гепатотоксичный по сравнению с изониазидом и пиперазиномидом и в то же время является наиболее эффективным препаратом [7, 8]. По прошествии 7–8 дней можно возобновить приём изониазида. Однако больным, у которых гепатит вызвал желтуху, но сохранилась переносимость повторного применения рифампицина и изониазида, рекомендуется воздержаться от приёма пиперазиномада.

Выбор альтернативных режимов зависит от того, какой именно препарат явился причиной гепатита. Если это связано с рифампицином, рекомендуется отказаться от применения этого препарата в течение двух месяцев, включив в схему лечения изониазид, этамбутол и стрептомицин с последующим применением изониазида и этамбутола в течение 10 месяцев.

Если нельзя применять изониазид, следует рассмотреть возможность назначения 6–9-месячного курса лечения с применением рифампицина, пиперазиномада и этамбутола.

Если необходимо исключить применение пиперазиномада до завершения больной интенсивной фазы лечения, общая продолжительность курса терапии изониазидом и рифампицином может быть увеличена до 9 месяцев [7].

Если нельзя применять изониазид и рифампицин, следует назначить негепатотоксичную схему лечения, включающую стрептомицин, этамбутол и препарат из группы фторхинолонов общей продолжительностью 18–24 месяца.

Возобновление лечения с добавлением по одному препарату является наиболее оптимальным подходом, в частности при тяжёлом течении гепатита. Однако если национальные программы борьбы с ТБ, использующие комбинированные препараты с фиксированными дозами, не имеют в наличии отдельных препаратов, опыт стран с ограниченными ресурсами показывает эффективность следующего подхода в зависимости от того, имеет ли место гепатит с желтушным синдромом во время фазы интенсивного лечения или на этапе продолжения лечения:

- Если гепатит с желтухой имеет место в интенсивной фазе лечения с применением изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола: после лечения гепатита возобновить курс лечения с применением тех же препаратов ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ пиразинамида, который следует заменить стрептомицином до завершения 2-го месяца начального курса лечения, а затем перейти к приёму рифампицина и изониазида в течение 6 месяцев в фазе продолжения лечения.
- Если гепатит с желтухой имеет место в фазе продолжения лечения: после излечения гепатита возобновить курс лечения с применением изониазида и рифампицина до завершения 4 месяцев фазы продолжения лечения.

### Библиография

1. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
2. *Revised TB recording and reporting forms and registers – version 2006*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373; [http://www.who.int/tb/dots/r\\_and\\_r\\_forms/en/index.html](http://www.who.int/tb/dots/r_and_r_forms/en/index.html)).
3. Toman K. *Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring: questions and answers*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004.
4. Williams G et al. *Best practice of the care for patients with tuberculosis: a guide for low income countries*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2007.
5. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402).
6. Williams G et al. Care during the intensive phase: promotion of adherence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008. 12: 601–605.
7. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003. 52 (RR-11): 1–77.
8. Saukkonen JJ et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006. 174: 935–952.



# Ведение больных активным туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

## 5.1 Содержание главы

В настоящей главе представлены рекомендации ВОЗ по следующим вопросам:

- обследование на ВИЧ-инфекцию и консультирование всех пациентов с подтверждённым диагнозом или подозрением на ТБ;
- профилактика ВИЧ-инфекции среди больных ТБ;
- лечение ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией;
- проведение профилактического лечения ко-тримоксазолом всех больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией;
- определение времени для начала антиретровирусной терапии (АРТ) и выбор антиретровирусных препаратов;
- проведение ТЛЧ и мониторинг больных;
- обеспечение всесторонней медицинской помощи и службы поддержки пациентам с ВИЧ-инфекцией.

Выполнение этих рекомендаций предполагает тесное сотрудничество между программами борьбы с ТБ и ВИЧ-инфекцией на всех уровнях [1, 2] и может снизить бремя ВИЧ-инфекции среди больных с подтверждённым диагнозом ТБ. Равным образом такое сотрудничество необходимо для снижения распространения ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией. В дополнение к материалу этой главы полезно ознакомиться с публикацией «*Three I's for reducing the burden of TB in persons living with HIV*» (Три «И» в целях снижения бремени ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ: интенсивное выявление случаев заболевания ТБ, профилактическое лечение изониазидом и инфекционный контроль ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией [3]).

Больные ВИЧ-инфекцией в большей мере подвержены заболеванию внелёгочными формами ТБ и заболеванию ТБ с отрицательным результатом микроскопии мокроты, в особенности по мере развития иммунодефицита [4, 5]. Подобные состояния могут привести к ошибочной или поздней постановке диагноза, что в свою очередь приводит к росту заболеваемости и смертности. Применение рекомендованных ВОЗ алгоритмов диагностики лёгочных и внелёгочных форм ТБ в местах с высоким уровнем распространённости ВИЧ-инфекции имеет особо важное значение [6]. Вопросы, связанные с лечением внелёгочных форм ТБ, изложены в главе 8.



## 5.2 Обследование на ВИЧ-инфекцию и консультирование всех пациентов с подтверждённым диагнозом или подозрением на туберкулёз

Вне зависимости от степени распространённости ВИЧ-инфекции в том или ином регионе ВОЗ рекомендует проводить обследования на ВИЧ-инфекцию пациентов всех возрастных групп с признаками или симптомами заболевания ТБ [7] независимо от того, является диагноз уже подтверждённым или имеется лишь подозрение на наличие заболевания (см. также Стандарт 14 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [8]). ТБ часто является первым клиническим индикатором, указывающим на возможность наличия у больного ВИЧ-инфекции, поэтому противотуберкулёзные службы могут стать важным звеном в обеспечении профилактических мероприятий, оказании помощи и лечения больных с ВИЧ-инфекцией [1]. Следует также иметь в виду, что ВИЧ-статус больных влияет на тактику лечения больных ТБ (см. раздел 5.4, в котором изложены новые рекомендации относительно суточных доз противотуберкулёзных препаратов в интенсивной фазе лечения ВИЧ-положительных больных ТБ).

Выявление ВИЧ-инфекции у больного ТБ имеет жизненно важное значение для членов его семьи, поскольку у таких больных члены семьи также могут быть ВИЧ-инфицированы. Тесты на наличие ВИЧ-инфекции и консультирование следует также рекомендовать всем членам семьи больного ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, включая детей, в особенности если имела место возможность горизонтальной или вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. В случае реализации подхода, при котором тесты на наличие ВИЧ-инфекции проводятся с упором на семью, при выявлении ВИЧ-инфекции у одного из членов семьи следует принять меры для проведения активного обследования на наличие ВИЧ у всех остальных членов этой семьи. Обследование и консультирование пар половых партнёров, супругов и членов семей следует проводить во всех случаях, когда это представляется возможным и целесообразным [9]<sup>1</sup>. Дискордантные пары (т. е. пары, в которых только один из партнёров ВИЧ-инфицирован) представляют собой важный объект профилактики распространения ВИЧ-инфекции [10, 11].

Выявление семейных контактов заразного больного ТБ с последующим назначением лечения – первоочередная задача обследований на ТБ, в особенности если среди контактов имеются лица с положительным анализом на ВИЧ-инфекцию [2, 12, 13], а те, у которых обнаружен ТБ в активной форме, нуждаются в срочном лечении. Среди семейных контактов больные ВИЧ-инфекцией (а также дети, независимо от наличия ВИЧ-инфекции), у которых отсутствует ТБ в активной форме, подлежат в первую очередь профилактической терапии изониазидом для предотвращения развития заболевания в активной форме [3]. (См. также Стандарты 16, 18 и 19 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [8]).

ВОЗ рекомендует проводить обследования на ВИЧ-инфекцию по инициативе медицинских работников. Такой подход подразумевает, что обследование на ВИЧ-инфекцию и консультирование должны стать стандартным компонентом оказания медицинской помощи [7]. В соответствии с этим подходом паци-

<sup>1</sup> [http://www.who.int/hiv/pub/priority\\_interventions\\_web.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/priority_interventions_web.pdf)

ентам с подтверждённым диагнозом или подозрением на наличие ТБ следует при заборе проб мокроты или проведении рентгенологического обследования рекомендовать одновременно пройти тестирование на ВИЧ-инфекцию в данном лечебно-профилактическом учреждении. Такой подход более эффективен в установлении ВИЧ-статуса пациентов, чем направление их в какое-либо другое медицинское учреждение для тестирования на ВИЧ-инфекцию и консультирования [12].

Как и в случае тестирования на ВИЧ-инфекцию по инициативе самих пациентов, важно соблюдать такие принципы, как получение информированного согласия пациента, соблюдение конфиденциальности и необходимость консультирования. ВОЗ также рекомендует метод, при котором пациент, должным образом проинформированный о порядке прохождения теста на ВИЧ-инфекцию, вправе отказаться от обследования (принцип «opt-out») [7].

Практика проведения тестов на ВИЧ-инфекцию тем же медицинским работником, который проводит лечение от ТБ (или в том же лечебно-профилактическом учреждении), показала эффективность в обеспечении охвата тестами на ВИЧ-инфекцию больных с установленным диагнозом или с подозрением на ТБ [14, 15]. Если по какой-либо причине этот метод неприемлем, сотрудникам НПТ следует взять на себя ответственность за обеспечение прохождения тестов на ВИЧ-инфекцию всеми пациентами, направленными в другие медицинские учреждения.

Применение быстрых тестов на ВИЧ-инфекцию имеет ряд преимуществ с программной точки зрения. Проведение быстрых тестов несложно, поэтому они доступны любому медицинскому работнику, прошедшему соответствующую подготовку. В большинстве случаев наборы для проведения быстрых тестов могут храниться при комнатной температуре (до +30 °С) и применяться для проведения даже одного теста, сохраняя при этом целостность оставшейся части набора. Более того, диагностическая эффективность высококачественных наборов для быстрых тестов на ВИЧ-инфекцию вполне сопоставима с результатами иммуноферментного анализа, а короткое время, необходимое для проведения тестов, позволяет пациентам получать результаты в самый короткий срок. Для проведения быстрых тестов не требуется специального оборудования, поэтому они могут проводиться вне лабораторий [7]. Возможность наблюдать процедуру выполнения теста и оперативность в получении результата укрепляют уверенность пациента в результате теста и помогают исключить технические ошибки.

Как и в случае с традиционными тестами на ВИЧ-инфекцию, реактивный результат первого, высокочувствительного экспресс-теста требует проверки более специфическим, чаще всего тоже экспресс-тестом. Если второй тест даёт неактивный или неопределённый результат, следует провести третий тест. Если результат третьего теста окажется реактивным, то следует назначить ещё один контрольный тест на пробе, полученной через 4 недели после первого теста. Контрольный тест позволяет исключить возможную сероконверсию во время проведения первого теста как причину расхождений в результатах с последующими тестами и часто помогает обнаружить технические ошибки. Примене-

ние экспресс-тестов возможно только при наличии действующей системы обеспечения качества и соблюдения требований утверждённых на национальном уровне алгоритмов проведения экспресс-тестов. После проведения тестов необходимо проводить консультирование больных с упором на профилактику распространения ВИЧ. Такой подход помогает также предотвращать распространение ТБ.

Более подробная информация по этому вопросу содержится в публикации ВОЗ «*Scaling up HIV testing and counseling services: a toolkit for programme managers (2005)*», который размещён на сайте [www.who.int/hiv/topics/vct/toolkit/en](http://www.who.int/hiv/topics/vct/toolkit/en).

### 5.3 Профилактика ВИЧ-инфекции у больных туберкулёзом

Национальным программам борьбы с ТБ необходимо разработать и внедрить стратегии профилактики ВИЧ-инфекции у больных ТБ, обеспечить надлежащие подходы и методы оказания медицинской помощи для пациентов с подтверждённым диагнозом или с подозрением на заболевание ТБ с учётом ВИЧ-статуса и знания местных особенностей распространения ВИЧ-инфекции и оценки соответствующих рисков [1]. Важно также внедрять меры по снижению вреда для больных ТБ, являющихся потребителями инъекционных наркотиков, как силами НПТ, так и посредством контактов с национальными программами по борьбе с ВИЧ-инфекцией [2].

### 5.4 Лечение больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией

Среди больных ТБ, находящихся на лечении, показатели смертности выше у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с больными с отрицательным ВИЧ-статусом. С другой стороны, ещё более высокие показатели смертности отмечаются у ВИЧ-инфицированных больных ТБ лёгких с отрицательным результатом микроскопии мокроты и у больных с внелёгочными формами заболевания, поскольку у этих категорий больных отмечается более выраженный иммунодефицит по сравнению с больными с положительными результатами микроскопии мокроты [6]. Показатели смертности можно снизить благодаря одновременному применению АРТ (см. раздел 5.6 далее по тексту).

Для больных ТБ с ВИЧ-инфекцией в первую очередь необходимо начать курс противотуберкулёзной терапии, после чего переходить к применению котримоксазола и АРТ [16] (см. разделы 5.5 и 5.6 далее по тексту). Относительно сведений о диагностировании ТБ у больных, уже проходящих АРТ, см. раздел 5.9.

Новым больным ТБ<sup>1</sup> с сопутствующей ВИЧ-инфекцией следует назначать схемы лечения, указанные в таблицах 3.2 и 3.3. Однако следует исключить из практики приём противотуберкулёзных препаратов три раза в неделю в интенсивной фазе лечения. Эта новая рекомендация основана на данных систематического обзора, результаты которого свидетельствуют о том, что частота рецидивов и неудачных исходов лечения у ВИЧ-инфицированных больных ТБ, нахо-

<sup>1</sup> К категории новых больных ТБ относятся лица, ранее не лечившиеся от ТБ или получавшие противотуберкулёзные препараты менее 1 месяца.

дившихся на прерывистой схеме химиотерапии на протяжении всего курса лечения, в 2–3 раза выше по сравнению с больными, принимавшими препараты ежедневно в интенсивной фазе лечения [17]. Кроме того, результаты исследования, проведённого в Индии, показали, что больные ТБ лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, подвержены более высокому риску развития устойчивости к рифампицину при неудачном исходе краткосрочного курса химиотерапии с приёмом противотуберкулёзных препаратов три раза в неделю [18].

■ **Рекомендация 4.1**

**Больным ТБ с ВИЧ-инфекцией, а также всем больным ТБ, живущим в регионах с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции<sup>1</sup>, следует назначать ежедневный приём противотуберкулёзных препаратов, по крайней мере, в течение интенсивной фазы лечения.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

■ **Рекомендация 4.2**

**В фазе продолжения лечения для таких больных оптимальным следует также считать ежедневный приём противотуберкулёзных препаратов.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

■ **Рекомендация 4.3**

**Если не представляется возможным обеспечить ежедневный приём препаратов для таких больных, то в качестве приемлемой альтернативы можно рассматривать приём три раза в неделю в фазе продолжения лечения.**

(Условная рекомендация / высокая или средняя степень доказательности).

Что касается продолжительности курса химиотерапии, то некоторые эксперты придерживаются мнения, что в отдельных случаях курс лечения ВИЧ-инфицированных больных ТБ следует увеличить [19]. Результаты одного систематического исследования указывают на более низкую частоту рецидивов у больных ВИЧ-инфекцией, которым назначался курс лечения с применением рифампицина продолжительностью 8 месяцев или более, а не 6, как указывается в современных рекомендациях. Однако качество данных, использованных в этих исследованиях, было недостаточно надёжным. Кроме того, назначение разных сроков химиотерапии для больных ТБ с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом может быть трудноосуществимо в странах и регионах с ограниченными ресурсами и с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции [17].

■ **Рекомендация 4.4**

**Для больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, продолжительность курса химиотерапии должна быть, по крайней мере, такой же, как и у больных ТБ без ВИЧ-инфекции**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

<sup>1</sup> К регионам (территориям) с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции относятся страны, административно-территориальные единицы внутри стран, а также отдельные медицинские учреждения, в которых распространённость ВИЧ среди беременных женщин составляет  $\geq 1\%$  и среди больных ТБ  $\geq 5\%$ .

Ранее лечившиеся больные ТБ с положительным ВИЧ-статусом должны проходить те же курсы повторного лечения, что и больные ТБ с отрицательным ВИЧ-статусом (см. табл. 3.5).

Рифампицин повышает активность ферментов печени, что приводит к недостаточным терапевтическим концентрациям некоторых антиретровирусных препаратов. Этот вопрос более подробно обсуждается в разделе 5.6.1.

## 5.5 Профилактическая терапия ко-тримоксазолом

У всех больных ТБ с сопутствующей ВИЧ-инфекцией профилактическую терапию ко-тримоксазолом следует начинать как можно раньше и проводить её в течение всего курса лечения от ТБ (см. также Стандарт 15 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [8]). Профилактическая терапия ко-тримоксазолом в значительной степени снижает смертность больных ТБ с ВИЧ-инфекцией [16, 20]. Механизм действия препарата до сих пор окончательно не изучен, но известно, что ко-тримоксазол предотвращает активность *Pneumocystis jirovecii* и развитие малярии и, по всей вероятности, оказывает влияние на ряд бактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных больных ТБ.

Национальным программам борьбы с ТБ и ВИЧ-инфекцией необходимо разработать и внедрить стратегии профилактической терапии ко-тримоксазолом для всех больных ВИЧ-инфекцией, у которых диагностировано заболевание ТБ в активной форме. Продолжение профилактической терапии ко-тримоксазолом после завершения курса противотуберкулёзной терапии должно рассматриваться в соответствии с национальными нормативными документами.

Вопросы, связанные с дозами ко-тримоксазола, противопоказаниями, нежелательными побочными реакциями и купированием этих реакций, подробно рассматриваются в публикации 20 (см. библиографию в этой главе).

## 5.6 Антиретровирусная терапия

Проведение АРТ способствует снижению смертности среди больных ВИЧ-инфекцией [16]. Кроме того, АРТ способствует сокращению заболеваемости ТБ на 90% среди отдельных пациентов, на 60% – на популяционном уровне, а также уменьшает частоту рецидивов ТБ на 50% [21–22]. АРТ следует проводить у всех больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, независимо от результатов подсчёта CD4-клеток. Следует в первую очередь приступить к проведению противотуберкулёзной терапии, а затем как можно раньше к проведению АРТ в течение 8 недель с начала проведения курса противотуберкулёзной терапии [23].

### 5.6.1 Какие схемы АРТ следует назначать?

Существуют стандартные упрощённые схемы проведения АРТ, которые используются для лечения больных ВИЧ-инфекцией в рамках программ борьбы с ВИЧ-инфекцией и которые должны внедряться в максимальной степени в национальных программах. Новейшие рекомендации ВОЗ относительно схем АРТ представлены на сайте [www.who.int/hiv/pub/guidelines/en](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en).

ВОЗ рекомендует в режим АРТ с препаратами первого ряда включать два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ). Эти препараты эффективны и относительно недороги, производятся как отдельно, так и в составе КПФД, не требуют наличия холодовой цепи и сохраняют активность нового класса агентов (ингибиторов протеазы) при проведении лечения с применением препаратов второго ряда. Наиболее предпочтительная схема АРТ включает зидовудин (AZT) или тенофовир ДФ (TDF) в комбинации с ламивудином (ЗТС) или эмтрицитабином (FTC). В качестве ННИОТ ВОЗ рекомендует применять ифавиренц (EFV) или невирапин (NVP) [23].

Рекомендуемые для больных ТБ схемы АРТ с препаратами первого ряда должны включать ифавиренц (EFV) для максимального снижения взаимодействия с противотуберкулёзными лекарственными средствами. Результаты нескольких когортных исследований показали эффективность АРТ со стандартными дозами ифавиренца и двух нуклеозидных препаратов, их относительно лёгкую переносимость и высокую эффективность в достижении стойкой вирусной супрессии при одновременном проведении противотуберкулёзной терапии с применением рифампицина [24].

Во избежание тератогенного эффекта ифавиренц не следует назначать женщинам репродуктивного возраста, не принимающим контрацептивы, а также женщинам в первом триместре беременности. Необходимы также альтернативные схемы лечения для пациентов с непереносимостью к ифавиренцу и тех больных, которые инфицированы штаммом ВИЧ, устойчивым к ННИОТ. Больным с непереносимостью к ифавиренцу или с противопоказаниями к применению этого препарата рекомендуется назначать курсы AZT+ЗТС+NVP или TDF+ЗТС или FTC+NVP или трёхкомпонентный режим НИОТ (AZT+ЗТС+ABC или AZT+ЗТС+TDF). Выбор схем лечения следует назначать с учётом имеющихся возможностей в стране. В странах, где имеется в наличии рифампицин, отсутствует необходимость применения вводимых доз невирапина.

Больным, нуждающимся в проведении противотуберкулёзной терапии и режима АРТ с применением бустерной дозы ингибитора протеазы, рекомендуется назначать схему противотуберкулёзной терапии на основе рифабутина. При отсутствии рифабутина можно назначать рифампицин и бустерный антиретровирусный режим лечения с применением лопинавира или сакинавира с добавлением ритонавира. Применение этого режима лечения следует проводить под контролем.

### 5.6.2 Когда приступать к проведению АРТ?

Хотя в настоящее время отсутствуют данные об оптимальном времени начала применения АРТ относительно начала противотуберкулёзной химиотерапии, результаты одного рандомизированного контролируемого исследования содержат определённые доказательства в пользу возможно более раннего начала АРТ в целях снижения смертности по различным причинам, улучшения исходов противотуберкулёзной терапии и снижения частоты воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) [25]. Согласно опубликованным в 2009 г. рекомендациям ВОЗ, следует в первую очередь приступать к проведению

противотуберкулёзной терапии с последующим проведением АРТ в возможно короткие сроки в течение 8 недель после начала лечения от ТБ. Следует отметить, что данные в этой области очень быстро обновляются, поэтому более свежую информацию по вопросам антиретровирусной терапии можно получить на сайте ВОЗ <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en>.

Основной довод в пользу того, чтобы начинать АРТ вскоре после диагностирования ТБ, заключается в высокой смертности среди ВИЧ-инфицированных больных ТБ, в основном в течение первых двух месяцев противотуберкулёзной химиотерапии [16]. Однако столь раннее назначение АРТ (в течение первых недель после начала лечения от ТБ) связано с необходимостью одновременно принимать большое количество разных препаратов, а это может отрицательно сказаться на соблюдении больными назначенных режимов лечения. Кроме того, возможны различного рода осложнения, включая нежелательные побочные реакции, взаимодействия между препаратами, а также воспалительный синдром восстановления иммунитета.

Незначительная и средняя степени проявления ВСВИ встречаются довольно часто у больных ТБ, приступивших к курсу АРТ (авторы некоторых исследований называют цифру до одной трети). Однако в редких случаях ВСВИ может иметь тяжёлую форму [24, 26]. Синдром может проявляться в виде лихорадки, увеличения лимфатических желёз, усиления синдрома инфильтрации лёгочной ткани или обострения воспалительных процессов в других очагах, поражённых заболеванием. Как правило, ВСВИ проявляется в промежутке между 1-м и 3-м месяцем с начала проведения АРТ и носит более острый характер у больных с низким показателем числа CD4-клеток ( $<50$  кл./мм<sup>3</sup>). В большинстве случаев ВСВИ разрешается без вмешательства, и АРТ может быть продолжена [24].

ВСВИ диагностируется методом исключения всех других возможных диагнозов. У больных с продвинутой стадией СПИДа могут наблюдаться клинические симптомы ухудшения состояния в связи с другими причинами. Новые оппортунистические инфекции или ранее не выявленные инфекции, не имевшие клинических проявлений, могут активизироваться на фоне восстановления иммунитета и приобрести клинически выраженные признаки. ВСВИ может быть также ошибочно принят за неудачный исход лечения ТБ. Кроме того, у больных ВИЧ-инфекцией может отмечаться прогрессирование заболевания ТБ в связи с устойчивостью к противотуберкулёжным препаратам. ВСВИ не может служить поводом для назначения АРТ с применением препаратов второго ряда, хотя схема проведения АРТ может потребовать изменений для обеспечения совместимости с противотуберкулёжной химиотерапией [6].

## 5.7 Тесты на определение лекарственной чувствительности

Согласно имеющимся данным, среди больных лекарственно-устойчивым ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [26], отмечаются высокие уровни смертности, которые могут превышать 90% у больных туберкулёзом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) при сопутствующей ВИЧ-инфекции [27, 28]. Поэтому немедленное назначение противотуберкулёзной терапии с последующей АРТ может способствовать снижению смертности среди ВИЧ-

инфицированных больных ТБ, у которых установлено наличие лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам [28].

ВОЗ рекомендует в рамках национальных программ борьбы с ТБ проводить ТЛЧ перед началом курса противотуберкулёзной терапии у всех больных с положительным ВИЧ-статусом, чтобы избежать летальных исходов в случае ранее не выявленной у них лекарственно-устойчивой формы ТБ [25], и настоятельно советует применять быстрые методы проведения ТЛЧ у больных ВИЧ-инфекцией с положительным результатом микроскопии мокроты [26].

Если страна находится на стадии внедрения ТЛЧ в медицинскую практику и ещё не располагает достаточными ресурсами для проведения тестов для *всех* больных с положительным ВИЧ-статусом, политика НПТ должна быть направлена на проведение ТЛЧ перед началом курса лечения для категории ранее лечившихся больных ТБ, для которых характерна высокая степень вероятности наличия МЛУ (см. раздел 3.8.1). К этой категории относятся больные с неудачными исходами предыдущего лечения, с рецидивами, а также пациенты, прибегающие к повторному курсу химиотерапии после прерывания лечения. Кроме того, НПТ может предусмотреть проведение ТЛЧ для ВИЧ-инфицированных больных ТБ с низким числом CD4-клеток (например, менее 200 кл/мм<sup>3</sup>) в связи с высокой вероятностью летального исхода в случае ранее не выявленной у них лекарственно-устойчивой формы ТБ [26].

## 5.8 Мониторинг лечения больных туберкулёзом

(См. также главу 4).

Побочные реакции на лекарственные препараты часто встречаются у больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, а некоторые проявления токсического действия являются общими для препаратов, применяемых в противотуберкулёзной терапии и АРТ [16]. В результате совместного токсического действия противотуберкулёзных препаратов, антиретровирусных препаратов и ко-тримоксазола может появиться сыпь, а в отдельных случаях наблюдаются нарушения функции печени. Поэтому необходимо проводить строгий мониторинг побочных реакций у больных [20, 26].

## 5.9 Факторы, которые нужно принимать во внимание в случае выявления туберкулёза у лиц с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ

При диагностировании ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, уже проходящих курс АРТ, необходимо безотлагательно приступить к проведению противотуберкулёзной химиотерапии. В таких случаях важно принимать во внимание два фактора: нуждается ли проводимый курс АРТ в коррекции из-за взаимодействия с противотуберкулёзными препаратами или следует снизить потенциальную возможность совокупного токсического действия двух групп препаратов; и может ли активный ТБ у больного, находящегося на АРТ, привести к неудачному исходу антиретровирусной терапии, что потребует изменения схемы АРТ. Вопросы диагностики и ведения больных при неудачном исходе АРТ рассмотрены в отдельном документе ВОЗ [29].



## 5.10 Профилактика, лечение, оказание помощи и поддержки больным туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

Рекомендуемый пакет мер по профилактике, лечению, оказанию помощи и поддержке больным ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, необходимо обеспечивать в рамках программы борьбы с ТБ или посредством делегирования соответствующих функций программе борьбы с ВИЧ/СПИДом [12, 16]. Для повышения эффективности лечения этой категории больных важно учитывать особые группы пациентов (например, потребителей наркотиков, заключённых, мигрантов, других маргинализованных категорий населения). Оказание помощи и поддержки этим группам населения необходимо интегрировать с другими службами борьбы с ТБ и ВИЧ/СПИДом.

Всеобъемлющая стратегия борьбы со СПИДом включает следующие компоненты: обеспечение медицинской помощи (профилактика, ранняя диагностика, лечение и последующее наблюдение больных с целью выявления и лечения оппортунистических инфекций); сестринские службы (включая повышение гигиенических требований и нутрициональную поддержку больных); паллиативную терапию; лечение на дому (включая обучение лиц, оказывающих помощь больным, и членов семей пациентов, информирование их об общих мерах предосторожности); а также консультирование и социальную поддержку больных [1, 9]. Данный пакет мер по оказанию помощи и поддержки включает набор перечисленных ниже эффективных мероприятий, которые просты в реализации и относительно недороги, но могут способствовать повышению качества жизни, предотвращению распространения ВИЧ-инфекции, а в некоторых отношениях – и предотвращению прогрессирования заболеваний и сокращению смертности. В дополнение к АРТ эти мероприятия помогают повысить уровень здоровья населения, снизить риск распространения ВИЧ-инфекции, помочь в решении проблем, связанных с другими заболеваниями, которые отрицательно влияют на качество и продолжительность жизни взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией [3]:

- снижение бремени ТБ на основе улучшения выявления случаев заболевания, инфекционного контроля и профилактической терапии изониазидом;
- психосоциальное консультирование и поддержка;
- выявления ВИЧ-статуса пациентов, информирование половых партнёров, их обследование и консультирование;
- профилактическая терапия ко-тримоксазолом;
- профилактика грибковых инфекций;
- профилактика инфекций, передаваемых половым путём;
- предотвращение распространения малярии;
- обеспечение некоторых типов вакцин (против гепатита В, пневмококковой, противогриппозной, против жёлтой лихорадки);
- обеспечение полноценного питания;
- планирование семьи;
- профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребёнку;
- программы снабжения иглами/шприцами и заместительной терапии для потребителей опиоидных наркотиков;
- обеспечение питьевой водой, совершенствование санитарии и гигиены.

## Библиография

1. *Interim policy on collaborative TB/HIV activities*1. Geneva, World Health Organization, 2004. (WHO/HTM/TB/2004.330, WHO/HTM/HIV/2004.1).
2. *Implementing the WHO Stop TB strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes*. Geneva, World Health Organization, 2008. (WHO/HTM/TB/2008.401).
3. *WHO Three I's Meeting: Intensified case finding (ICF), Isoniazid preventive therapy (IPT) and TB Infection control (IC) for people living with HIV*. Report of a joint World Health Organization HIV/AIDS and TB department meeting. Geneva, World Health Organization, 2008. (представлено на сайте: [http://www.who.int/hiv/pub/meeting-reports/WHO\\_3Is\\_meeting\\_report.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/meeting-reports/WHO_3Is_meeting_report.pdf)).
4. *TB/HIV: a clinical manual*4., 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004. (WHO/HTM/TB/2004.329).
5. *Getahun H et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes*. *Lancet*, 2007. 369: 2042–2049.
6. *Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2007. (WHO/HTM/TB/2007.379; WHO/HIV/2007.1).
7. WHO, UNAIDS. *7. Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*. Geneva, World Health Organization, 2007.
8. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)* 8., 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
9. *Towards universal access: priority interventions for HIV*9. Geneva, World Health Organization, 2008.
10. *Dunkle KL et al. New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data*. *Lancet*, 2008. 371: 2183–2191.
11. *Opening up the HIV/AIDS epidemic: guidance on encouraging beneficial disclosure, ethical partner counselling & appropriate use of HIV case-reporting*. Geneva, United Nations Joint Programme on HIV/AIDS, 2000 (представлено на сайте: [http://www.who.int/ethics/topics/opening\\_up\\_ethics\\_and\\_disclosure\\_en\\_2000.pdf](http://www.who.int/ethics/topics/opening_up_ethics_and_disclosure_en_2000.pdf)).
12. *Tuberculosis care with TB-HIV co-management: integrated management of adolescent and adult illness (IMAI)*. Geneva, World Health Organization, 2007.
13. *Havlir DV et al. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics*. *Journal of the American Medical Association*, 2008. 300: 423–430.
14. *Nunn P, De Cock K. Measuring progress towards integrated TB-HIV treatment and care services: are countries doing what needs to be done?* *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008. 12 (3 Suppl. 1): 1.
15. *Gasana M et al. Integrating tuberculosis and HIV care in rural Rwanda*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008. 12 (3 Suppl. 1): 39–43.
16. *Harries AD, Zachariah R, Lawn SD. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009. 13: 6–16.

17. Khan FA et al. Treatment of active tuberculosis in HIV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2010 (in press).
18. Swaminathan S et al. 18. *Acquired rifampicin resistance in HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis treated with a thrice-weekly short-course regimen*. Poster presented at Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Montreal, 2009 (представлено на сайте <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/35234.htm>).
19. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003. 52 (RR-11): 1–77.
20. *Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults in resource-limited settings: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006.
21. Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. 21. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2009. 4: 325–333.
22. Golub JE et al. Long-term effectiveness of diagnosing and treating latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected and at risk injection drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008. 49 (5): 532–537.
23. *Rapid advice for antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents*. Geneva, World Health Organization, 2009 (представлено на сайте [http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid\\_advice\\_art.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid_advice_art.pdf)).
24. *Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis*. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 2007 (представлено на сайте [www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB\\_HIV\\_Drugs/PDF/tbhiv.pdf](http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/PDF/tbhiv.pdf)).
25. Karim SA et al. Initiating ART during TB treatment significantly increases survival: results of a randomized controlled clinical trial in TB/HIV-co-infected patients in South Africa. Paper presented at Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Montreal, 2009 (представлено на сайте: <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/34255.htm>).
26. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402).
27. Gandhi NR et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006. 368: 1575–1580.
28. Wells CD et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *Journal of Infectious Diseases*, 2007. 196 (Suppl. 1): S86–S107.
29. *Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings*. Geneva, World Health Organization, 2008.

# Контроль и поддержка больных туберкулёзом

## 6.1 Содержание главы

В главе представлены рекомендации ВОЗ по следующим вопросам:

- роль пациента, медицинского персонала, поставщиков медицинских услуг и местных сообществ в обеспечении условий для успешного лечения больных ТБ;
- контроль за ходом лечебного процесса и лечение под непосредственным наблюдением;
- медицинская помощь с акцентом на интересы пациента;
- меры по предотвращению перерывов в предписанных режимах лечения.

Соблюдение больными предписанных режимов лечения – необходимое условие успешного завершения лечебного процесса и предотвращения развития лекарственной устойчивости. Регулярный и полный приём больными противотуберкулёзных препаратов даёт пациенту наилучший шанс на излечение и в то же время защищает лиц, окружающих больного, и население в целом от распространения туберкулёзной инфекции. Возникновение и распространение МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ выявили абсолютную необходимость в оказании помощи и поддержки больным ТБ в соблюдении ими режимов приёма противотуберкулёзных препаратов. В рамках стратегии «Остановить ТБ» контроль и поддержка пациентов остаются неперенным условием обеспечения DOTS и оказания помощи НПТ в достижении цели успешного излечения 85% больных ТБ [1].

## 6.2 Роли пациента, персонала НПТ, местных сообществ и поставщиков медицинских услуг

Излечение больных ТБ возможно только при условии объединённых усилий самих пациентов и медицинских работников [2]. Другие стороны, участвующие в оказании помощи и поддержки больным ТБ, также играют важную роль в достижении этой цели.

### 6.2.1 Больной туберкулёзом как партнёр

Согласно Хартии пациентов о медицинской помощи больным ТБ, пациенты являются не пассивными реципиентами медицинских услуг, но активными партнёрами в обеспечении лечебного процесса [3]. В соответствии с Хартией, больные ТБ наделены правом на медицинскую помощь, уважение достоинства, получение информации, конфиденциальность, получение дополнительного питания и/или других форм поддержки и мотивации при необходимости. Они также могут участвовать в расширении и совершенствовании программы борьбы с ТБ, в её реализации и оценке. Больные ТБ обязаны делиться информацией с ме-

дицинским персоналом, соблюдать режимы назначенного лечения, способствовать повышению уровня здоровья в обществе и распространять среди населения тот положительный опыт, который они обрели в ходе лечения. Поскольку больные ТБ обладают личным опытом, связанным с лечением ТБ, их роль в мероприятиях, направленных против стигматизации больных ТБ и на обеспечение условий для завершения лечения от ТБ, может оказаться особенно ценной.

## 6.2.2 Роль НПТ и персонала программы

Так как ТБ является проблемой общественного здравоохранения, а распространение заболевания представляет опасность для населения в целом, обеспечение условий, при которых больные ТБ проходили бы полный курс химиотерапии в соответствии с врачебными предписаниями, является обязанностью медицинских работников и НПТ. Чтобы в максимальной степени мотивировать больных ТБ к продолжению лечения, НПТ необходимо внедрять и поддерживать в постоянной готовности системы, способствующие обеспечению доступности медицинской помощи, осуществлять подготовку медицинского персонала с учётом интересов больных и контролировать работу медицинских работников. При организации контроля за ходом лечения важно учитывать такие факторы, как схема химиотерапии (ежедневный или прерывистый режим приёма препаратов), форма принимаемых противотуберкулёзных лекарственных средств (комбинированные препараты с фиксированными дозами или отдельный приём препаратов), а также обстоятельства жизни больных и их личностные характеристики (см. раздел 6.4).

Для того чтобы обеспечить соблюдение режимов лечения, персоналу НПТ необходимо реализовать два других компонента стратегии «Остановить ТБ»: привлечение других поставщиков медицинских услуг и участие местных сообществ [1].

## 6.2.3 Привлечение поставщиков медицинских услуг, действующих вне сферы НПТ

ВОЗ разработала руководство по участию всех поставщиков медицинских услуг в соответствии с их профилем к решению задач по борьбе с ТБ [4]. Например, работники государственных и частных медицинских организаций могут совместно с НПТ участвовать в проведении DOTS. Каждый медицинский работник, участвующий в лечении больного ТБ, должен уметь следующее [5]:

- обсуждать вопросы, связанные с состоянием больного ТБ и назначенным лечением;
- выявлять и купировать побочные действия лекарственных препаратов или при необходимости направлять больных к соответствующим специалистам;
- контролировать соблюдение больным предписанного режима лечения и принимать необходимые меры в случае обнаружения таких нарушений (Стандарт 7 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [6]);

- заполнять необходимую документацию;
- сотрудничать с местными службами здравоохранения;
- создавать условия для соблюдения больным лечебного режима.

#### 6.2.4 Участие местных сообществ

Другим важным компонентом стратегии «Остановить ТБ» является привлечение сообществ на местах к решению задач по борьбе с ТБ [1]. Участие населения в решении этой задачи предполагает отношения партнёрства и разделённой ответственности с органами здравоохранения [7]. Социальная мобилизация позволяет сформулировать спрос и требования к качеству противотуберкулёзной помощи и помочь местному сообществу получить доступ к услугам.

При оказании медицинской помощи с привлечением местных сообществ лицо, оказывающее помощь больному ТБ, разделяет с больным ответственность за успешное завершение курса лечения. Он/она непосредственно наблюдает за процессом лечения и оказывает больному социальную и психологическую поддержку [8]. Оказание медицинской помощи с привлечением местного населения может помочь в расширении доступа к медицинским услугам, но требует при этом строгой системы отчётности, наличия лабораторных служб и бесперебойного обеспечения лекарственными средствами. Для достижения положительных результатов лица, оказывающие помощь в лечении больных, нуждаются в постоянном контакте с работниками НПТ. Лечение больных при активном участии населения является свидетельством партнёрских отношений между НПТ и сообществами на местах.

#### 6.3 Контролируемое лечение

Контролируемое лечение призвано помочь больным в регулярном приёме противотуберкулёзных препаратов и в успешном завершении курса лечения. Контроль также ставит своей целью обеспечение правильного лечения со стороны медицинских работников и выявление перерывов в лечении. Один из примеров лечения под контролем – регистрация каждого приёма препаратов в медицинской карте больного.

Лечение под непосредственным наблюдением (DOT) – рекомендованный метод контроля, который должен рассматриваться в качестве составной части пакета медицинских услуг, отвечающего потребностям больных ТБ. Этот пакет услуг должен помочь в том, чтобы DOT отвечало нуждам и потребностям пациента. Лицо, оказывающее помощь больному, обязано контролировать приём каждой дозы противотуберкулёзных лекарственных средств, правильность принимаемых доз в соответствии с рекомендованным врачом интервалом. Регулярный контроль и поддержка больного помогают наладить постоянный контакт между больным и медицинским работником или лицом, оказывающим поддержку больному. Такой подход позволяет расширить возможности для обучения пациентов, выявления и устранения трудностей в процессе лечения и своевременного выявления случаев нарушения лечебного режима с немедленным принятием мер для того, чтобы больной возобновил предписанный режим лечения. Кроме того, регулярный контроль позволяет быстро выявлять и принимать не-

обходимые меры при появлении побочных реакций и клинических признаках ухудшения состояния больного.

Как метод контроля, рекомендованный ВОЗ, практика применения DOT стала объектом широких дискуссий [9]. Результаты систематического обзора шести контролируемых исследований, в ходе которых принцип DOT сравнивался с самостоятельным приёмом препаратов больными, показали, что DOT не способствовало улучшению исходов лечения [10]. Однако упомянутый систематический обзор не учитывал практики поддержки больных в дополнение к приёму препаратов под контролем, а также влияния DOT в качестве метода профилактики развития лекарственной устойчивости [11]. Другие же систематические обзоры подтвердили наличие связи между DOT и улучшением показателей излечения больных и завершения курсов лечения [9, 12]. Наибольших успехов добились те программы, в которых метод DOT применялся в контексте полного набора услуг по поддержке больных, включая такие меры, как мотивация больных и привлечение лиц, способных оказать поддержку пациентам (см. раздел 6.4 ниже по тексту) [13, 14].

Непосредственное наблюдение за приёмом каждой дозы противотуберкулёзных препаратов особенно важно в фазе интенсивного лечения, а также при применении прерывистой схемы приёма препаратов в обеих фазах химиотерапии и при проведении лечения психологически неустойчивых пациентов, лиц в местах заключения и больных, принимающих противотуберкулёзные препараты второго ряда. Лечение под контролем следует проводить с учётом конкретных обстоятельств и в дружественной по отношению к больному атмосфере. Следует использовать гибкие подходы при применении DOT, в частности, с учётом региональной специфики и удобства для пациента. Сама идея лечения под непосредственным наблюдением будет сведена на нет, если она в какой-либо мере будет ограничивать доступ к медицинской помощи, препятствовать желанию больных лечиться или создавать дополнительные трудности для больных в процессе лечения.

В зависимости от местных условий контроль может осуществляться в медицинских учреждениях, на рабочем месте, с участием представителей местного сообщества или членов семьи больного у него дома. Для каждого больного необходимо определить лицо, которое будет оказывать ему поддержку в ходе лечебного процесса. Данное лицо необходимо выбирать с согласия и при непосредственном участии самого больного. Для пациентов, которые живут рядом с лечебно-профилактическим учреждением, это может быть медицинский работник из данного учреждения. Такой подход можно считать идеальным, если он отвечает пожеланиям самого больного. Сотрудничество НПТ с другими программами позволяет выбрать помощников из числа участников других программ, которые могут осуществлять контроль за ходом лечения больных ТБ.

Для больных, проживающих вдалеке от лечебно-профилактических учреждений, лиц, ответственных за поддержку пациентов, можно выбирать из числа местных медицинских работников, а также из членов местных сообществ при условии их предварительного обучения и работы под контролем медицинских работников. После соответствующей подготовки и при надлежащем медицин-

ском контроле в качестве помощников могут выступать сотрудники программ по борьбе с ВИЧ/СПИДом. Лица, излечившиеся от ТБ, могут стать активными участниками программ по применению DOT наряду с традиционными целителями, духовными лицами, друзьями больных, их коллегами по работе, членами их семей, соседями и пр. [15], то есть фактически оказывать поддержку больному ТБ может любой человек, выразивший на то согласие, отвечающий пожеланиям самого больного и подотчётный соответствующему медицинскому учреждению.

НПТ несёт прямую ответственность за обучение и контроль за работой лиц, не являющихся медицинскими работниками. Необходимо установить чёткое распределение сфер ответственности между НПТ, учреждениями системы здравоохранения и лицами, оказывающими поддержку больным ТБ. Важно также обеспечить конфиденциальность и приемлемость лечения под непосредственным наблюдением для самих больных. Лекарственные средства должны оставаться на руках у лица, оказывающего поддержку больному, и выдаваться больному только во время приёма препаратов.

Для привлечения членов местных сообществ к оказанию поддержки больным ТБ можно применять различные меры поощрения. Сами меры поощрения как для больных, так и для их помощников необходимо определять с учётом достоинств и недостатков предполагаемых схем мотивации [16].

Подробные инструкции по вопросам информирования больных и членов их семей о лечебном процессе и организации лечения под наблюдением (включая вопросы, связанные с выбором и обучением лиц для оказания помощи больным ТБ) содержатся в разработанных ВОЗ учебных модулях для работников лечебно-профилактических учреждений [17].

#### **6.4 Применение ориентированного на пациента подхода к лечению больных туберкулёзом**

В настоящее время многие НПТ имеют опыт в реализации стратегий, обеспечивающих соблюдение больными назначенных режимов лечения и адаптации DOT к конкретным условиям. На местном уровне необходимо принять надлежащие меры по выявлению препятствий и трудностей финансового, инфраструктурного, социального, культурного характера (а также системы здравоохранения) в обеспечении доступа к противотуберкулёзным службам [18]. Особое внимание следует уделять наиболее бедным и уязвимым категориям населения. Важно также направить усилия на решение вопросов гендерного плана при предоставлении медицинских услуг, повышать ответственность персонала и улучшать процесс коммуникации. Все эти вопросы должны решаться с учётом этических принципов при определении потребностей, прав, возможностей и сфер ответственности больных, членов их семей и местных сообществ (см. также Стандарты 7, 9 и 17 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [6]).

При любом избранном методе контроля и организации лечения программа должна быть ориентирована на повышение показателей конверсии мокроты и положительных исходов лечения в повседневной практике оказания ме-



дицинской помощи больным ТБ как в городской, так и в сельской местности. Если оценка показывает недостаточно удовлетворительный результат, необходимо внести изменения в методы контроля и в организацию лечебной помощи с предварительной проверкой этих изменений в демонстрационных и учебных проектах.

В дополнение к лечению под контролем обеспечить соблюдение больными предписанных режимов лечения и улучшить показатели успешных исходов лечения помогают следующие меры.

- Регулярное обеспечение противотуберкулёзными препаратами:
  - снабжение больных ТБ противотуберкулёзными препаратами бесплатно;
  - предоставление наборов препаратов, включающих с самого начала все лекарственные средства, которые потребуются для всего курса химиотерапии;
  - предоставление препаратов в комбинированной форме с фиксированными дозами в блистерных упаковках, чтобы избежать ошибок при приёме.
- Обеспечение доступности высококачественной и непрерывной амбулаторной помощи для больных ТБ (при лечении, организованном на базе лечебно-профилактических учреждений):
  - увеличение числа кабинетов по оказанию помощи больным ТБ в наиболее экономически неблагополучных городских и сельских районах и привлечение медицинских работников, работающих в непосредственной близости к местам проживания больных ТБ (чтобы снизить затраты на поездки, а также потери времени и издержки на заработную плату);
  - организация работы лечебно-профилактических учреждений в удобные для пациентов часы с минимальными затратами времени на ожидание в очередях;
  - обеспечение достаточной численности медицинского персонала при соответствующей административной поддержке;
  - применение гибких подходов при организации перевода больных в другие медицинские учреждения;
  - способность организовать непрерывное амбулаторное лечение по месту проживания больных после освобождения из мест заключения и выписки из больниц.
- Успешная работа по устранению трудностей в доступе к медицинской помощи:
  - обеспечение доступности медицинских услуг (если они не предоставляются бесплатно), исключение оплаты за предоставляемый уход или предоставление медицинских услуг бесплатно, отказ от практики оплаты по стоимости лечения;
  - организация постоянного обучения пациентов силами хорошо подготовленного и внимательного к нуждам пациентов медицинского персонала, включая предоставление информации о схеме химиотерапии, продолжительности и предполагаемых результатах лечения);
  - быстрое выявление и лечение нежелательных побочных реакций;

- использование других форм поддержки больных (с привлечением местных сообществ, по месту работы больных и т. д.), когда лечение невозможно организовать на базе лечебно-профилактических учреждений;
  - предоставление транспорта или оплата проезда, компенсация больным других затрат, косвенно связанных с лечением;
  - обеспечение мотивации больных и членов их семей (предоставление продуктовых и гигиенических наборов и т. д.), если подобные меры соотносятся с условиями проведения лечения и с интересами пациентов;
  - поддержка со стороны других больных ТБ и непосредственного окружения пациентов, которая может помочь избежать стигматизации;
  - направление больных в центры по оказанию психологической, социальной и правовой поддержки, а также в другие медико-социальные учреждения, включая наркологические службы; координация поддержки больных ТБ с наркологическими центрами;
  - постоянная готовность в вопросах организации лечения больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.
- Наличие возможностей для госпитализации.

Госпитализация необходима для тяжелобольных пациентов, а также для пациентов с осложнениями и сопутствующими заболеваниями и состояниями, требующими постоянного медицинского наблюдения. Госпитализацию можно рассматривать и в качестве альтернативного подхода для больных в фазе интенсивного лечения, в частности для пациентов, которым не представляется возможным обеспечить условия для соблюдения ими лечебного режима и других видов поддержки. Однако сама по себе госпитализация не гарантирует регулярно приёма больными противотуберкулёзных препаратов и успешного завершения курса лечения. Поэтому и в условиях стационарного лечения важно уделять особое внимание контролю за ходом лечения и поддержке больных, то есть точно так же, как и в условиях лечения по месту жительства больных при поддержке местных сообществ.

### 6.5 Профилактика перерывов в лечении

В 2006 г. во всём мире были зарегистрированы перерывы в лечении в среднем у 5% больных с положительным результатом микроскопии мокроты, проходивших лечение в рамках стратегии DOTS. Однако в 22 странах с наибольшим бременем ТБ этот показатель варьируется в пределах от <1% до 13%. К категории прервавших лечение относятся как больные, имевшие перерывы в лечении, так и больные, умершие во время прохождения курса лечения, а также пациенты, переведённые в другие медицинские учреждения, сведения об исходах лечения которых не зарегистрированы НПТ. Статус «прерывание лечения» требует уточнений. Связан он с перерывами в лечении, и если бы эти перерывы могли быть предотвращены, большинство стран достигло бы глобального контрольного показателя по успешному излечению больных ТБ – 85%. Перерывы в лечении можно предотвратить или в значительной мере сократить их число, чтобы больные не прекращали лечение полностью [20]. Совершенствование практики побуждения больных к продолжению лечения на основе принципа медицинской помощи с учётом интересов пациентов, возможно, является более эф-

фективным подходом по сравнению с выделением дополнительных ресурсов на поиски больных, прервавших лечение.

К числу наиболее распространённых причин перерывов в лечении относятся злоупотребление алкоголем или наркотиками и психические отклонения; отсутствие надлежащих условий для лечения (удалённость мест проживания больных от лечебно-профилактических учреждений, высокая стоимость проезда и пр. [21]); недостаток времени и потери в заработной плате; низкое качество и недостаточная доступность противотуберкулёзных препаратов; низкий уровень информированности больных о природе заболевания ТБ и о необходимости полного излечения; а также отсутствие гибкости в системе перевода больных из одного лечебно-профилактического учреждения в другое.

Как указано в разделе 6.4, лечение под контролем может предотвратить перерывы в лечении. Когда больные самостоятельно принимают противотуберкулёзные препараты, они часто делают это нерегулярно, при этом выявление таких случаев весьма затруднено, а чаще всего и невозможно. Кроме того, зачастую имеет место значительный временной интервал между прекращением лечения больным и ответными действиями медицинских работников.

Важно, чтобы при каждом посещении больным лечебно-профилактического учреждения медицинский работник контролировал, насколько полно и регулярно больной принимает назначенные противотуберкулёзные препараты, и выявлял любые проблемы, которые могут привести к перерыву в лечении. При регистрации больного необходимо выделить достаточное время для беседы с пациентом (желательно в присутствии членов его семьи или лица, оказывающего поддержку больному). Первая встреча больного с медицинским работником имеет большое значение для информирования пациента о содержании и продолжительности курса лечения. Во время первой встречи необходимо зарегистрировать адрес, по которому проживает больной, и другие необходимые адреса и контактную информацию (например, адреса супруга/супруги, родителей, места работы или учёбы, координаты частного врача, с которым потребуются проконсультироваться), а также сообщить больному о его обязанности заранее информировать о любых изменениях в контактной информации. Такой подход повышает вероятность обнаружения больного, прервавшего лечение. Во многих регионах регистрация мобильных телефонов больных и членов их семей ещё более облегчает решение этой проблемы.

При наличии возможности и необходимых ресурсов желательно, чтобы медицинский работник сопровождал больного до дома. Это позволит подтвердить адрес проживания больного, выяснить условия его/её проживания и организовать обследование членов семьи, в первую очередь детей в возрасте до 5 лет, а также других лиц из окружения больного, у которых могут быть обнаружены симптомы заболевания ТБ или ВИЧ-инфекции.

Во время встречи с больным по завершении интенсивной фазы лечения медицинскому работнику необходимо уточнить потребности и планы больного на будущее (в отношении работы, семьи, возможного переезда на другое место жительства и т. д.), т. е. по всем вопросам, которые могут отрицательно сказаться

на ходе лечения в фазе продолжения химиотерапии [19]. Важно также обсуждать с больными все вопросы, связанные с изменением схемы химиотерапии, и возможные трудности при продолжении курса лечения.

## Библиография

1. *The Stop TB Strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals*. Geneva, World Health Organization, 2006. (WHO/HTM/TB/2006.368).
2. Williams G et al. Care during the intensive phase: promotion of adherence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008. 12: 601–605.
3. *Patients' charter for tuberculosis care: patients' rights and responsibilities*. World Care Council, Geneva, 2006.
4. *Engaging all health care providers in TB control: guidance on implementing public-private mix approaches*. Geneva, World Health Organization, 2006. (WHO/HTM/TB/2006.360).
5. *TB guidelines for nurses in the care and control of tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis*. Geneva, International Council of Nurses, 2008.
6. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
7. *Community involvement in tuberculosis care and prevention. Towards partnerships for health: guiding principles and recommendations based on a WHO review*. Geneva, World Health Organization, 2008. (WHO/HTM/TB/2008.397).
8. Raviglione M, ed. *Reichman and Hershfield's tuberculosis: a comprehensive, international approach*, 3rd ed. New York, Informa Healthcare, 2006.
9. Frieden TR, Sbarbaro JA. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007. 85: 407–409.
10. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007. (4) (4): CD003343.
11. Rusen ID et al. Cochrane systematic review of directly observed therapy for treating tuberculosis: good analysis of the wrong outcome. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007. 11: 120–121.
12. Hopewell PC et al. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infectious Diseases*, 2006. 6: 710–725.
13. Suarez PG et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001. 184: 473–478.
14. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. *Journal of the American Medical Association*, 1998. 279: 943–948.
15. Punggrassami P et al. Practice of directly observed treatment (DOT) for tuberculosis in southern Thailand: comparison between different types of DOT observers. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002. 6: 389–395.
16. Beith A, Eichler R, Weil D. Performance-based incentives for health: a way to improve tuberculosis detection and treatment completion? Washington, DC, Center for Global Development, 2007. (CGD Working Paper, no. 122).

17. *Management of tuberculosis: training for health facility staff*. Geneva, World Health Organization, 2003. (WHO/CDS/TB/2003.314).
18. Munro SA et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Medicine*, 2007. 4: e238.
19. Williams G et al. Care during the continuation phase. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008. 2: 731–735.
20. Williams G et al. *Best practice of the care for patients with tuberculosis: a guide for low income countries*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2007.
21. Shargie EB, Lindtjorn B. Determinants of treatment adherence among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in southern Ethiopia. *PLoS Medicine*, 2007. 4: e37.

# Лечение больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом

## 7.1 Содержание главы

В главе освещаются следующие вопросы:

- деятельность «Комитета зелёного света», оказывающего поддержку странам во внедрении компонента борьбы с МЛУ-ТБ в национальные программы борьбы с ТБ;
- группы противотуберкулёзных препаратов для лечения МЛУ-ТБ и принципы формирования МЛУ-ТБ режимов;
- программные стратегии лечения больных МЛУ-ТБ (факторы, определяющие выбор стандартной схемы химиотерапии больных МЛУ-ТБ, правила учёта этих факторов и применение индивидуального подхода при наличии результатов ТЛЧ);
- порядок проведения мониторинга больных МЛУ-ТБ, определение времени, когда следует прекратить применение инъекционных препаратов, а также определение времени окончания курса химиотерапии;
- правила лечения больных ТБ с другими формами лекарственной устойчивости, отличными от МЛУ;
- порядок регистрации и отчётности по случаям ТБ с лекарственной устойчивостью.

В главе основной акцент делается на базовых принципах лечения больных с лекарственно-устойчивым ТБ. Вопросы профилактики и быстрого выявления случаев лекарственной устойчивости обсуждаются в главах 3 и 6 настоящего издания.

Таким образом, материал этой главы представляет собой краткий обзор соответствующих вопросов. Менеджерам НПТ, занимающимся вопросами внедрения компонента борьбы с МЛУ-ТБ в национальные программы, настоятельно рекомендуется обращаться за консультациями к экспертам (см. раздел 7.2 далее по тексту), а также руководствоваться рекомендациями, изложенными в публикации ВОЗ «Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулёза», изд. 2008 г. и последующие издания<sup>1</sup> (WHO *Guidelines for the programmatic management of drug resistant TB* [1]) (см. также Стандарт 12 «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [2]).

<sup>1</sup> В «Руководстве по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулёза» представлены рекомендации по многим аспектам ведения случаев МЛУ-ТБ, включая лечение нежелательных побочных реакций и показания к хирургическому вмешательству.

## 7.2 Инициатива «Комитет зелёного света»

При разработке национальных программ по внедрению компонента борьбы с МЛУ-ТБ менеджерам НПТ настоятельно рекомендуется в полной мере использовать возможности, предоставляемые КЗС (см. материал на сайте ВОЗ [www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee](http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee)). КЗС входит в состав рабочей группы по МЛУ-ТБ Партнёрства «Остановить ТБ» и является консультативным органом ВОЗ, способствующим обеспечению доступа к качественному лечению и спасению жизней больных МЛУ-ТБ, а также осуществлению контроля за применением на практике подходов к лечению больных МЛУ-ТБ.

Благодаря поддержке КЗС национальные программы борьбы с ТБ получают дополнительные возможности:

- консультации по программному ведению лекарственно-устойчивого ТБ с указанием сведений о доказательной базе и накопленном опыте в этой области;
- доступ к высококачественным препаратам против лекарственно-устойчивого ТБ по льготным ценам;
- техническую поддержку через широкую сеть партнёрских организаций;
- поддержку посредством обмена информацией с другими НПТ, работающими по программам, одобренным КЗС;
- независимый внешний мониторинг и оценку.

## 7.3 Группы лекарственных препаратов для лечения больных МЛУ-ТБ

Для лечения больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью противотуберкулёзные препараты разделены на группы с учётом их эффективности, опыта применения и класса препаратов (см. табл. 7.1). Все противотуберкулёзные препараты первого ряда включены в группу 1 за исключением стрептомицина, который вместе с другими инъекционными препаратами отнесён к группе 2. Все препараты, включённые в группы 2–5 (за исключением стрептомицина), являются препаратами второго ряда, т. е. резервными лекарственными средствами. Отличительные характеристики препаратов каждой группы, включая вопросы, связанные с перекрёстной устойчивостью, более подробно обсуждаются далее в этой главе. Перекрёстная устойчивость возникает в тех случаях, когда ассоциированные с устойчивостью мутации *M. tuberculosis* одного препарата приводят к лекарственной устойчивости к одному или нескольким другим препаратам того же класса. Несколько реже происходит иницирование устойчивости к противотуберкулёзным препаратам других классов [1].

**Группа 1.** Противотуберкулёзные препараты группы 1 – наиболее мощные агенты, для которых характерна хорошая переносимость. Если по результатам лабораторных исследований имеются веские доказательства в пользу применения этих препаратов, а клинические испытания показали их высокую эффективность, то эти препараты следует внедрять в медицинскую практику. Если в результате применения какого-либо препарата группы 1 результаты ранее применявшейся схемы химиотерапии оказались неудовлетворительными, то целесообразность применения этого препарата следует поставить под вопрос

даже в случае подтверждения чувствительности к этому препарату по результатам ТЛЧ. Новые препараты, относящиеся к группе рифамицинов, такие как рифабутин, характеризуются высокой перекрёстной устойчивостью с рифампицином.

**Группа 2.** Всем больным ТБ следует назначать один из инъекционных препаратов группы 2, если подтверждена или предполагается чувствительность к такому препарату. Среди аминогликозидов инъекционными препаратами первого выбора являются канамицин и амикацин, учитывая высокую частоту случаев устойчивости к стрептомицину у больных лекарственно-устойчивым ТБ. Следует также учесть и относительно невысокую стоимость канамицина и амикацина, редкое проявление у них эффекта ототоксичности по сравнению со стрептомицином и наличие большого опыта применения этих препаратов в лечении больных лекарственно-устойчивым ТБ. С другой стороны, амикацин и канамицин очень схожи по своему действию и характеризуются высокой частотой перекрёстной устойчивости. Если результаты лабораторных исследований указывают на устойчивость к стрептомицину и канамицину или если данные ТЛЧ подтверждают высокую частоту случаев устойчивости к амикацину и канамицину, необходимо остановить выбор на полипептидном антибиотике капреомицине.

**Группа 3.** Всем больным следует назначать один из препаратов группы 3, если штамм *M. tuberculosis* чувствителен к такому препарату или если предполагается его эффективность. Из новых препаратов группы фторхинолонов можно назначать левофлоксацин или моксифлоксацин. Ципрофлоксацин более не рекомендуется к применению при лечении больных с лекарственно-чувствительными и лекарственно-устойчивыми формами ТБ.

**Группа 4.** Этионамид (или протионамид) часто включается в схему химиотерапии, что связано с невысокой стоимостью этого препарата. Если стоимость препаратов не является сдерживающим фактором, в схему лечения можно включить парааминосалициловую кислоту (ПАСК), которая относительно хорошо переносится благодаря наличию форм этого препарата в оболочках, однако при этом следует исключить вероятность перекрёстной устойчивости ПАСК с другими препаратами. Если возникает необходимость в применении двух лекарственных средств, можно добавить в схему химиотерапии циклосерин. Поскольку применение этионамида (или протионамида) в комбинации с ПАСК часто приводит к нежелательным побочным желудочно-кишечным реакциям и к гипотериозу, комбинация этих препаратов применяется только в том случае, если возникает необходимость включения в схему лечения трёх лекарственных средств из группы 4: этионамида (или протионамида), циклосерина и ПАСК. Циклосерин можно заменить теризидоном, который, согласно имеющимся данным, обладает такой же эффективностью.

**Группа 5.** ВОЗ не рекомендует препараты группы 5 к регулярному применению в медицинской практике, поскольку их эффективность при лечении МЛУ-ТБ не установлена. Эти препараты могут использоваться в исключительных случаях, когда не представляется возможным разработать режимы химиотерапии с препаратами из групп 1–4, в частности при лечении больных ШЛУ-ТБ. Применять



препараты из группы 5 следует только после консультаций с экспертом по лечению больных с лекарственно-устойчивыми формами ТБ.

Таблица 7.1. ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ-ТБ<sup>a</sup>

Группы	Препараты (сокращённые обозначения)
<b>Группа 1</b> Пероральные препараты первого ряда	<ul style="list-style-type: none"> <li>• пиразинамид (Z)</li> <li>• этамбутол (E)</li> <li>• рифабутин (Rfb)</li> </ul>
<b>Группа 2</b> Препараты в инъекциях	<ul style="list-style-type: none"> <li>• канамицин (Km)</li> <li>• амикацин (Am)</li> <li>• капреомицин (Cm)</li> <li>• стрептомицин (S)</li> </ul>
<b>Группа 3</b> Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none"> <li>• левофлоксацин (Lfx)</li> <li>• моксифлоксацин (Mfx)</li> <li>• офлоксацин (Ofx)</li> </ul>
<b>Группа 4</b> Пероральные бактериостатические препараты второго ряда	<ul style="list-style-type: none"> <li>• парааминосалициловая кислота (ПАСК)</li> <li>• циклосерин (Cs)</li> <li>• теризидон (Trd)</li> <li>• этионамид (Eto)</li> <li>• протионамид (Pto)</li> </ul>
<b>Группа 5</b> Препараты, характер действия которых в лечении лекарственно-устойчивого ТБ не выяснен	<ul style="list-style-type: none"> <li>• клофазимин (Cfz)</li> <li>• линезолид (Lzd)</li> <li>• амоксициллин/клавуланат (Amx/Clv)</li> <li>• тиацетазон (Thz)</li> <li>• имипенем/циластатин (Ipm/Cln)</li> <li>• изониазид в высоких дозах (high-dose H)<sup>6</sup></li> <li>• кларитромицин (Clr)</li> </ul>

<sup>a</sup> Материал приводится из табл. 7.1 и рис. 7.2 публикации [1].

<sup>6</sup> Изониазид в высоких дозах – 16–20 мг/кг в день. Некоторые эксперты полагают, что изониазид в высоких дозах по-прежнему может применяться при наличии устойчивости к изониазиду при низких концентрациях (>1% микроорганизмов, резистентных при 0,2 мкг/мл, но лекарственно-чувствительных при 1 мкг/мл изониазида), в то время как изониазид не рекомендуется к применению в случае устойчивости при применении в высоких дозах (> 1% микроорганизмов, устойчивых при 1 мкг/мл изониазида) [1].

## 7.4 Общие принципы разработки режимов лечения больных МЛУ-ТБ

Общие принципы определения режимов, представленные в табл. 7.2, предполагают, что НПТ предстоит сделать выбор: намерена ли она применять в стране<sup>1</sup> эмпирический или стандартный МЛУ-ТБ режим лечения больных, или предполагается, что лечащие врачи будут самостоятельно определять схемы лечения для каждого больного. Данный подход применим также и к лечению больных ШЛУ-ТБ. (Конкретная информация, касающаяся каждого больного, которая должна приниматься во внимание лечащим врачом при назначении лечения пациентам с МЛУ, представлена в таблице в скобках).

Схемы химиотерапии должны включать не менее четырёх противотуберкулёзных препаратов с подтверждённой или почти подтверждённой эффективностью.

<sup>1</sup> Программные стратегии лечения больных МЛУ-ТБ (стандартный и индивидуальный подходы) описаны в разделе 7.5.

В случае если эффективность препарата не подтверждена со всей очевидностью, такой препарат может быть включён в схему лечения, но на него не следует полагаться как на основное лекарственное средство для достижения успешного исхода лечения. Часто в схему лечения может быть включено более четырёх препаратов, в частности в тех случаях, когда чувствительность МБТ остаётся невыясненной или эффективность одного или более препаратов остаётся под вопросом.

Результаты тестов на чувствительность МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и инъекционным препаратам достаточно надёжны. В отношении других лекарственных средств надёжность результатов ТЛЧ не столь очевидна, поэтому определять схему химиотерапии на основе результатов ТЛЧ этих лекарственных средств не следует. Основываясь на результатах ТЛЧ, клиническую эффективность или неэффективность того или иного препарата предсказать на 100% невозможно.

При лечении больных с МЛУ приём каждой дозы препарата должен проводиться под непосредственным наблюдением. В публикации [1] представлена подробная информация по каждому препарату, включая нежелательные побочные реакции, противопоказания, проведение мониторинга, назначение доз препаратов с учётом веса больного.

## 7.5 Программные стратегии лечения больных МЛУ-ТБ

Программные подходы к лечению больных МЛУ-ТБ в определённой мере зависят от применяемых методов лабораторного подтверждения МЛУ (см. рис. 7.1). После постановки диагноза МЛУ-ТБ (любым лабораторным методом) может быть назначено лечение посредством применения:

- стандартного МЛУ режима (стандартный подход) или
- индивидуального режима лечения, основанного на оценке результатов ТЛЧ дополнительных препаратов.

*В странах, где НПТ используют традиционные методы определения ТЛЧ, для подтверждения или исключения наличия МЛУ иногда требуются месяцы. Поэтому в этих странах рекомендуется проводить лечение больных в два этапа: 1) при подозрении на наличие МЛУ, в течение того времени, пока результаты лабораторного исследования ещё не поступили; 2) после поступления результатов ТЛЧ. На стадии до получения результатов лабораторного исследования у больных с подозрением на наличие МЛУ-ТБ (в особенности больных, ранее лечившихся от ТБ) следует проводить эмпирический курс лечения против МЛУ. Если наличие МЛУ подтверждено, то этот курс лечения можно продолжить или изменить с учётом результатов тестов на лекарственную чувствительность других, помимо изониазида и рифампицина, противотуберкулёзных препаратов (см. раздел 7.7).*

*В странах, в которых НПТ используют быстрые молекулярные методы ТЛЧ, результаты лабораторных тестов на наличие МЛУ-ТБ могут быть получены в течение 1–2 дней<sup>1</sup>, поэтому лечение стандартным МЛУ-режимом может быть*

<sup>1</sup> С помощью молекулярных методов гибридизации с ДНК-зондами можно выявлять устойчивость только к рифампицину или к рифампицину в комбинации с изониазидом. Надёжность выявления МЛУ сохраняется в случае, если в качестве маркера МЛУ используется устойчивость только к рифампицину [3, 4].

начато практически сразу, или схема химиотерапии может быть изменена после получения результатов ТЛЧ к противотуберкулёзным препаратам второго ряда (см. раздел 7.7).

Как стандартные, так и индивидуальные подходы к лечению больных МЛУ-ТБ имеют свои преимущества. Применение стандартных режимов химиотерапии [5] облегчает процедуры расчёта потребностей в лекарственных средствах, управления запасами препаратов, обучения персонала методам лечения больных МЛУ-ТБ. С другой стороны, даже в том случае, если стандартный режим планируется применять на протяжении всего курса химиотерапии, его иногда приходится изменять, в частности, при появлении у больных тяжёлых побочных реакций. Поэтому НПТ должны предусматривать применение и индивидуальных режимов химиотерапии.

Переход к *индивидуальному режиму* лечения (после получения результатов ТЛЧ к другим, помимо изониазида и рифампицина, противотуберкулёзным препаратам) является предпочтительным в силу следующих причин:

- режим позволяет лечащему врачу разработать схему химиотерапии с учётом данных об устойчивости к инъекционным препаратам и фторхинолонам, что особенно важно в том случае, если пациент принимал препараты второго ряда в ходе предыдущего курса лечения; такой подход даёт возможность избежать применения более дорогостоящих лекарственных средств с высокой токсичностью, к которым у данного больного обнаружена устойчивость;
- даёт возможность лечащим врачам разрабатывать схемы лечения в регионах с высоким распространением устойчивости к препаратам второго ряда, когда трудно подобрать стандартный режим лечения для всех больных данного региона;
- позволяет использовать гибкие подходы в организации лечения больных при появлении нежелательных побочных реакций на какой-либо один противотуберкулёзный препарат.

В некоторых регионах при применении индивидуальных режимов лечения удаётся достичь более высоких показателей излечения больных по сравнению со стандартными МЛУ-ТБ режимами [6].

Таблица 7.2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ МЛУ-ТБ РЕЖИМОВ<sup>a</sup>

Принципы	Примечания
1. Применять не менее 4 препаратов с подтверждённой эффективностью	<p>Чем больше из нижеперечисленных факторов известно, тем вероятнее, что применяемые препараты будут эффективными:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• есть данные ранее проведённых исследований, свидетельствующие о том, что устойчивость МБТ к этим препаратам у таких же больных встречается редко;</li> <li>• результаты ТЛЧ свидетельствуют о чувствительности МБТ к этим препаратам, что подтверждается надёжными лабораторными тестами; в качестве инъекционных препаратов применяются фторхинолоны;</li> <li>• препарат обычно не применяется в данном регионе;</li> <li>• при принятии решений в отношении каждого больного: отсутствуют сведения о предыдущем неудачном лечении данного пациента с применением этого препарата, а также отсутствуют сведения о контактах данного пациента с больными с подтверждённой устойчивостью к этому препарату</li> </ul>
2. Не использовать препараты, которые, возможно, обладают перекрёстной устойчивостью	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многие противотуберкулёзные лекарственные средства обладают перекрёстной устойчивостью как внутри, так и за пределами соответствующих классов препаратов</li> </ul>
3. Исключить из схемы химиотерапии небезопасные препараты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствуют сведения о качестве препарата.</li> <li>• При принятии решений в отношении каждого больного следует учитывать следующие факторы: имеются сведения о тяжёлых аллергических реакциях или о не поддающейся устранению непереносимости данного препарата; имеются высокие риски тяжёлых побочных реакций, таких как почечная недостаточность, потеря слуха, поражение функции печени, депрессия и/или психоз</li> </ul>
4. Включать препараты из групп 1–5 в порядке возрастания активности агентов (см. табл. 7.1 и раздел 7.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применять любой из препаратов первого ряда (группа 1) с предполагаемой эффективностью.</li> <li>• Применять эффективный аминогликозидный или полипептидный препарат в инъекциях (группа 2)<sup>б</sup>.</li> <li>• Использовать фторхинолоны (группа 3).</li> <li>• Применять остальные препараты из группы 4, чтобы довести общее количество эффективных препаратов до четырёх.</li> <li>• При схемах лечения, включающих менее четырёх препаратов, рассмотреть возможность добавления двух препаратов из группы 5; общее количество препаратов в схеме лечения зависит от степени неопределённости в отношении эффективности, поэтому схемы лечения часто могут включать до 5–7 лекарственных средств</li> </ul>

<sup>a</sup> Сведения приведены из табл. 7.3 в публикации [7].

<sup>б</sup> Следует избегать применения стрептомицина даже в случае подтверждённой чувствительности из-за высокого уровня устойчивости с резистентными штаммами ТБ и высокой частоты проявления ототоксичности.

Рис. 7.1. СХЕМА, ИЛЛЮСТРИРУЮЩАЯ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЛУ-ТБ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛАБОРАТОРНОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ МЛУ

**Курс лечения (с момента постановки диагноза)**

Диагноз ТБ ⇒ -----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/----- ⇒

*Страны, в которых применяются традиционные методы выявления МЛУ:*

Подозрение на МЛУ-ТБ до получения результатов ТЛЧ на изониазид и рифампицин	После подтверждения МЛУ по результатам ТЛЧ
<b>Эмпирическое лечение</b> с применением режима лечения МЛУ	Продолжение <b>стандартного</b> режима лечения МЛУ или переход на <b>индивидуальный</b> режим лечения МЛУ (после получения результатов ТЛЧ по чувствительности к препаратам второго ряда)

*Страны, в которых применяются современные быстрые методы выявления МЛУ:*

**После подтверждения МЛУ\***

**Стандартный** режим лечения МЛУ  
или  
**индивидуальный** режим лечения МЛУ  
(после получения результатов ТЛЧ по чувствительности к препаратам второго ряда)

\* Следует немного подождать: для получения результатов ТЛЧ и выявления МЛУ требуется 1–2 дня.

## 7.6 Выбор стандартного режима лечения МЛУ-ТБ в стране

Стандартный МЛУ-ТБ режим лечения больных в стране может быть использован до получения результатов тестов на МЛУ (т. е. эмпирически) или после подтверждения наличия МЛУ. При выборе стандартного МЛУ режима менеджерам НПТ настоятельно рекомендуется прибегать к услугам консультантов (см. раздел 7.2 выше по тексту) и тщательно анализировать планируемые режимы химиотерапии [1]. Приведенные ниже рекомендации представляют собой лишь общий обзор этой темы.

Стандартный МЛУ режим разрабатывается на основе принципов, изложенных в разделе 7.5 и представленных в табл. 7.2. Для того чтобы определить эффективные противотуберкулёзные препараты, которые предстоит включить в схему химиотерапии, менеджерам НПТ необходимо получить информацию об уровне МЛУ среди пациентов, которых предстоит лечить, а также о спектре лекарственной устойчивости к другим препаратам группы 1, инъекционным лекарственным средствам (группа 2) и к фторхинолонам (группа 3). Крайне желательно получить сведения о лекарственной устойчивости у больных, уже прошедших аналогичный курс лечения. Эти данные должны включать:

- сведения о достаточно большом количестве больных, чтобы получить репрезентативные данные;

- сведения, основанные на надёжных лабораторных методах проведения ТЛЧ;
- информацию, содержащую подробные сведения об историях болезни пациентов, чтобы классифицировать больных по следующим категориям: тех, у которых первый или последующий курсы лечения сопровождались неудачным исходом, больных с рецидивом и больных после прерывания лечения.

Согласно рекомендациям, представленным в разделе 3.8.2, менеджерам НПТ необходимо получить данные о спектре лекарственной устойчивости из различных источников. Если полученные данные свидетельствуют о том, что спектры лекарственной устойчивости в группах ранее лечившихся больных в значительной мере расходятся, то, возможно, потребуется применять более одного стандартного МЛУ режима.

Кроме того, менеджерам НПТ потребуется провести оценку порядка использования и качества противотуберкулёзных препаратов в стране. Следующая информация может помочь в решении этой задачи:

- стандартные режимы, используемые НПТ в настоящее время, и те, которые применялись в прошлом для лечения новых и ранее лечившихся больных;
- сведения о доступности противотуберкулёзных препаратов в настоящее время и их наличии в аптечной сети; некоторые препараты второго ряда могли применяться ранее только изредка и поэтому окажутся эффективными при лечении больных с МЛУ, и напротив, те препараты, которые применялись часто, скорее всего, могут оказаться неэффективными;
- контроль качества противотуберкулёзных лекарственных средств внутри и за пределами НПТ.

Во врезке 7.1 представлен пример того, как следует разрабатывать стандартный МЛУ-ТБ режим лечения больных.

## ВРЕЗКА 7.1

ПРИМЕР<sup>а</sup>

В регионе с ограниченными ресурсами анализ данных, полученных на основе обследования последовательно отобранных 93 пациентов с рецидивами ТБ, показал, что у 11% был диагностирован МЛУ-ТБ. У 45% больных МЛУ-ТБ была установлена устойчивость к этамбутолу, а у 29% – к стрептомицину. Сведения о лекарственной устойчивости к другим препаратам отсутствуют, однако в этом регионе никакие противотуберкулёзные препараты второго ряда не применяются. Какую стратегию лечения МЛУ-ТБ следует избрать для этой группы больных?

Учитывая низкий уровень МЛУ-ТБ в данной группе больных, предполагается применить следующий подход.

- Всем больным с рецидивами заболевания будет назначен курс химиотерапии, включающий изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин (т. е. препараты первого ряда).
- ТЛЧ на изониазид и рифампицин следует провести перед началом лечения, чтобы выявить из 11% больных МЛУ-ТБ тех, которые повторно лечились препаратами первого ряда.
- Больные, у которых выявлен МЛУ-ТБ, будут переведены на стандартный режим, включающий 8-месячный курс лечения с применением пиразинамида, канамицина, офлоксацина, протионамида и циклосерина с последующим 12-месячным курсом химиотерапии с применением офлоксацина, протионамида и циклосерина. Данный режим включает четыре препарата, ранее не применявшиеся в данном регионе и имеющие невысокую стоимость.
- Следует провести ограниченное исследование лекарственной устойчивости в группе из 30 больных с рецидивами, у которых диагностирован МЛУ-ТБ, для документального подтверждения режима, включающего пять препаратов. Если будет обнаружено, что в этой группе больных наблюдается высокий уровень устойчивости к одному из планируемых к применению препаратов, то схема химиотерапии будет пересмотрена.

*Примечание.* Указанный режим является лишь одним из возможных примеров адекватно подобранной схемы химиотерапии.

<sup>а</sup> Пример приведён из издания *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008* [1].

## 7.7 Выбор индивидуальных режимов лечения МЛУ-ТБ

Индивидуальные режимы составляются с учётом применения больными препаратов в ходе предыдущих курсов лечения и результатов ТЛЧ на изониазид, рифампицин, инъекционные препараты второго ряда и фторхинолоны. Необходимо, чтобы данные, полученные от больных о предыдущем курсе (курсах) лечения, подтверждались документами, представленными лечебно-профилактическими учреждениями, в которых больные лечились ранее. Подробная история болезни может помочь определить те лекарственные средства, которые в планируемом курсе химиотерапии могут оказаться неэффективными. Устойчивость к противотуберкулёзному препарату может развиться в течение менее одного месяца, поэтому если больной принимал какой-либо препарат более одного месяца и при этом были получены неизменно положитель-

ные результаты микроскопии мокроты или культурального исследования, то, как правило, МБТ следует считать «условно устойчивыми» к этому препарату даже в том случае, если результаты ТЛЧ указывают на наличие чувствительности к этому препарату.

Результаты ТЛЧ следует рассматривать лишь как дополнительные данные об эффективности препарата, а не как опровержение сведений, полученных из других источников. Например, если опыт применения какого-либо препарата в ходе предыдущего курса лечения указывает на его возможную неэффективность, этот препарат не следует включать в схему лечения в качестве одного из основных компонентов даже в том случае, если результат ТЛЧ указывает на наличие чувствительности к этому препарату. И напротив, если больной ранее никогда не принимал какой-либо препарат, а случаи устойчивости к этому препарату в данной популяции не были зафиксированы, то результаты ТЛЧ, указывающие на наличие устойчивости, могут явиться просто результатом ошибки при проведении лабораторных тестов или недостаточной специфичности этих тестов в отношении некоторых препаратов второго ряда<sup>1</sup>.

Ещё один важный ограничительный фактор – время, необходимое для получения результатов ТЛЧ. Иногда больным приходится находиться на лечении в течение нескольких месяцев, прежде чем результат ТЛЧ будет получен из лаборатории. Вероятность дальнейшего развития лекарственной устойчивости в течение этого времени также необходимо принимать во внимание. Если имеется вероятность развития устойчивости к какому-либо конкретному препарату после забора проб для ТЛЧ, то этот препарат не должен рассматриваться в качестве одного из четырёх основных препаратов в схеме химиотерапии (но может быть включён в схему как дополнительный противотуберкулёзный препарат).

### 7.8 Мониторинг больных МЛУ-ТБ

Постоянный мониторинг больных МЛУ-ТБ совершенно необходим в течение всего курса химиотерапии. Для определения ответа на лечение следует ежемесячно проводить микроскопию мокроты и культуральные исследования до достижения конверсии мазков и культуры. В качестве конверсии следует рассматривать получение подряд двух отрицательных результатов микроскопии мокроты и культуральных исследований на пробах, отобранных с интервалом в один месяц. После достижения конверсии рекомендуется проведение бактериологического мониторинга ежемесячно для микроскопии мокроты и ежеквартально для исследования культур. Кроме того, необходимо проводить клиническую оценку состояния больных не реже одного раза в месяц до получения конверсии, а затем – один раз в 2–3 месяца. Важно также ежемесячно контролировать вес пациентов.

Препараты второго ряда характеризуются более выраженными нежелательными побочными реакциями по сравнению с препаратами первого ряда, но лече-

<sup>1</sup> Поскольку фторхинолоны и инъекционные препараты лежат в основе химиотерапии больных МЛУ-ТБ, такие препараты следует применять даже в том случае, если штамм *M. tuberculosis* у больного указывает на устойчивость ко всем имеющимся препаратам из этих двух классов [7, 8].



ние побочных реакций вполне возможно даже в регионах с ограниченными ресурсами. При каждой встрече больного с медицинским работником для приёма препаратов под контролем или для медицинского осмотра следует проводить обследование на наличие нежелательных побочных реакций. Важно также, чтобы и сами больные были информированы о возможных побочных реакциях, имели доступ к клиническим и лабораторным службам для выявления таких реакций, а также к лекарственному обеспечению для их устранения. Более подробные сведения о мониторинге больных МЛУ-ТБ содержатся в публикации [1]. Своевременный и активный мониторинг для выявления и лечения побочных реакций является необходимым условием успешного лечения больных МЛУ-ТБ.

### 7.9 Продолжительность лечения больных МЛУ-ТБ

При лечении больных МЛУ-ТБ продолжительность интенсивной фазы определяется временем, необходимым для химиотерапии с применением инъекционного препарата. Инъекционный препарат должен вводиться минимум 6 месяцев и не менее 4 месяцев после получения первых отрицательных результатов микроскопии мокроты и культуральных исследований. Контроль результатов культуральных исследований, микроскопии мокроты, рентгенологических и клинических обследований следует учитывать при принятии решения о том, следует ли применять инъекционный препарат более указанного срока, в особенности если чувствительность МБТ у больного не известна, нет точных данных об эффективности одного или более препаратов, а также при наличии сопутствующего тяжёлого или двустороннего заболевания лёгких.

Конверсия по результатам культурального исследования также определяет общую продолжительность лечения больных МЛУ-ТБ. Настоящими Рекомендациями предлагается проводить химиотерапию как минимум 18 месяцев после подтверждения конверсии по результатам культуральных исследований. Увеличение продолжительности лечения до 24 месяцев может быть показано при хронической форме ТБ с обширным поражением лёгких.

### 7.10 Лечение больных туберкулёзом с другими формами устойчивости к противотуберкулёзным препаратам

Отличные от МЛУ формы устойчивости к противотуберкулёзным препаратам определяются также с применением ТЛЧ. Режимы лечения для моно- и полирезистентных случаев ТБ рекомендуются для программ, располагающих хорошей инфраструктурой и способных проводить лечение больных МЛУ-ТБ. Индивидуальные режимы лечения больных с моно- и полирезистентным ТБ чаще всего рассматриваются на консилиумах, в ходе которых изучаются истории болезней, методы проведения ТЛЧ, спектр лекарственной устойчивости и вероятность развития новых форм лекарственной устойчивости, на основании чего определяются режимы химиотерапии. Рекомендуемые режимы, учитывающие различные примеры лекарственной устойчивости, изложены в публикации [1].

Важно помнить о том, что результаты ТЛЧ определяются популяциями микроорганизмов по состоянию на момент забора пробы, а не по окончании проведения и получения результатов ТЛЧ. В промежуток времени между забором пробы и получением результата ТЛЧ микобактерии *M. tuberculosis* могут обрести дополнительную лекарственную устойчивость, если больной принимал функциональный эквивалент лишь одного препарата в течение продолжительного времени (как правило, в течение месяца или более). В зависимости от принимаемых противотуберкулёзных препаратов лекарственная устойчивость может и далее усиливаться, если до получения результата ТЛЧ больной принимал функциональный эквивалент двух препаратов. Например, пиразинамид не относится к числу препаратов, способствующих предотвращению лекарственной устойчивости [1, 9]. Поэтому если больной принимал только рифампицин и пиразинамид в начальной фазе химиотерапии (из-за устойчивости к изониазиду и этамбутолу), то может развиться устойчивость к рифампицину.

### 7.11 Регистрация и отчётность о случаях лекарственно-устойчивого туберкулёза, оценка результатов лечения

Регистрация и отчётность в конечном итоге помогают в текущей работе по ведению каждого больного, менеджерам НПТ в проведении анализа и, как следствие, в совершенствовании программы по борьбе с ТБ в целом. Рекомендуется внедрить систему регистрации и отчётности по случаям лекарственно-устойчивого ТБ отдельно от той стандартной системы, которая принята для регистрации и отчетности по больным с лекарственно-чувствительными формами заболевания. Более подробная информация по вопросам регистрации больных с лекарственной устойчивостью и отчётности по больным с МЛУ содержится в публикации [1].

#### Библиография

1. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
2. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
3. *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of MDR-TB: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2008 available at: [www.who.int/tb/features\\_archive/policy\\_statement.pdf](http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf).
4. Sam IC et al. *Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance, United Kingdom*. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:752–759.
5. Suarez PG et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardized second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet*, 2002, 359:1980–1989.
6. Resch SC et al. Cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS Medicine*, 2006, 3(7):e241.
7. Keshavjee S et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2008, 372:1403–1409.

8. Mitnick CD et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359:563–574.
9. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, 76(6 Suppl.):771.

# Лечение внелёгочного туберкулёза и туберкулёза при особых состояниях

## 8.1 Содержание главы

В главе освещаются следующие вопросы:

- лечение больных с внелёгочными формами ТБ (далее – ВЛТБ);
- основные виды взаимодействия лекарственных средств;
- лечение при беременности и грудном вскармливании;
- лечение больных с сопутствующими заболеваниями печени, почек и с почечной недостаточностью.

## 8.2 Лечение больных с внелёгочными формами туберкулёза

Хотя заболевание ТБ чаще всего поражает лёгкие, патологический процесс может затронуть любые органы и ткани. В странах с хорошо поставленными службами диагностики и отчётности по заболеваемости ТБ ВЛТБ составляет до 20–25% зарегистрированных случаев заболевания ТБ. В 2007 г. в мире в целом случаи ВЛТБ (без сопутствующего поражения лёгких) составили 14% от общего числа зарегистрированных случаев заболевания ТБ (включая новые случаи и рецидивы).

Наиболее распространённые формы ВЛТБ: ТБ лимфатических узлов, плевры, костей и суставов; такие формы, как перикардит туберкулёзной этиологии, ТБ мозговых оболочек и диссеминированный (милиарный) ТБ чаще всего приводят к летальному исходу.

Как уже ранее обсуждалось в главе 5, обследования на ВИЧ, предпринятые по инициативе медицинских работников, рекомендуется включить в национальные планы обследования больных и пациентов с подозрением на наличие заболевания ТБ. Обследования на ВИЧ особенно необходимы в отношении больных с подозрением на внелёгочные формы заболевания, поскольку ВЛТБ всё чаще регистрируется у лиц с пониженным иммунным статусом. Согласно классификации ВОЗ, внелёгочный ТБ отнесён к клинической стадии 4 ВИЧ-инфекции [1]. (Более подробные сведения о лечении ТБ у лиц, живущих с ВИЧ, представлены в главе 5).

Рекомендации ВОЗ по вопросам, связанным с быстрыми методами диагностики ВЛТБ, изложены в публикации [1].

При лечении лёгочных и внелёгочных форм заболевания ТБ применяются одни и те же режимы химиотерапии (см. главу 3)<sup>1</sup>. Некоторые эксперты реко-

<sup>1</sup> В настоящем издании Рекомендаций более не рекомендуется исключать этамбутол в интенсивной фазе лечения больных с внелёгочными формами заболевания при подтверждённом отрицательном статусе по ВИЧ.

мендуют курс лечения продолжительностью 9–12 месяцев для больных туберкулёзным менингитом [2, 3], учитывая высокий риск инвалидизации и смертности, и 9-месячный курс химиотерапии для больных ТБ костей и суставов в связи с трудностью в оценке ответа на лечение у таких больных [3]. При отсутствии лекарственной устойчивости рекомендуется также одновременное применение кортикостероидных препаратов при лечении больных туберкулёзным менингитом и перикардитом туберкулёзной этиологии [1–4]. При лечении больных туберкулёзным менингитом этамбутол следует заменять стрептомицином.

Хирургические вмешательства редко применяются при лечении больных ВЛТБ, хотя в некоторых случаях они необходимы в диагностических целях. Как правило, хирургические вмешательства применяются в качестве резервных методов при лечении осложнений на поздних стадиях заболевания, например, при гидроцефалии, обструктивной уропатии, констриктивном перикардите и неврологических осложнениях при болезни Потта (ТБ позвоночника). При ТБ больших флукутирующих лимфатических узлов рекомендуется проводить аспирацию или надрез и дренирование [3].

### 8.3 Основные виды лекарственного взаимодействия

Многие больные ТБ имеют сопутствующие заболевания. Перед тем как приступить к лечению, необходимо выяснить у больных, какие лекарственные препараты они в настоящее время применяют. Большинство видов лекарственного взаимодействия с противотуберкулёзными препаратами связано с применением рифампицина. Рифампицин ускоряет метаболизм других лекарственных препаратов, что приводит к снижению их концентрации и эффективности. Для того чтобы поддержать терапевтический эффект, может потребоваться увеличение дозы препаратов, применяемых одновременно с рифампицином. После прекращения приёма рифампицина его метаболизирующий эффект прекращается в течение примерно 2 недель, после чего дозы другого препарата (препаратов) необходимо снизить [3].

Более подробные сведения о взаимодействии лекарственных средств описаны в Приложении 1 и на сайте Глобальной службы обеспечения противотуберкулёзными препаратами, а также на сайте ВОЗ с указанием Перечня основных лекарственных средств ([www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs\\_available.asp](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp) и [www.who.int/emlib/Medicines.aspx](http://www.who.int/emlib/Medicines.aspx)).

Рифампицин снижает концентрации и действие следующих лекарственных средств (рекомендации относительно поправок в дозировки препаратов и о мониторинге их терапевтического действия см. в публикации [3]):

- антибактериальные средства, включая некоторые антиретровирусные препараты (см. раздел 5.6.1): мефлохин, азольные противогрибковые препараты, кларитромицин, эритромицин, доксициклин, атоваквон, хлорамфеникол;

- гормональные препараты<sup>1</sup>, включая этинилэстрадиол, норэтиндрон, тамоксифен, левотироксин;
- метадон;
- варфарин,
- циклоспорин;
- кортикостероидные препараты;
- антиконвульсивные препараты (включая фенитоин);
- сердечно-сосудистые лекарственные средства, включая дигоксин (для пациентов с почечной недостаточностью), дигитоксин, верапамил, нифедипин, дилтиазем, пропранолол, метопролол, эналаприл, лозартан, хинидин, мексилетин, токаирид, пропафенон;
- теофиллин;
- гипогликемические препараты сульфонилмочевины;
- нортриптилин, галоперидол, кветиапин, бензодиазепины (включая диазепам, триазолам), золпидем, буспирон.

### 8.4 Режимы лечения при особых состояниях

Ниже представлено описание противотуберкулёзной терапии при беременности и грудном вскармливании, а также при заболеваниях печени и почечной недостаточности.

#### 8.4.1 Беременность и грудное вскармливание

У женщин репродуктивного возраста лечащему врачу перед началом лечения необходимо получить сведения о текущей или планируемой беременности. Беременных женщин следует информировать о том, что стандартный режим лечения имеет большое значение для благополучного исхода беременности. Противотуберкулёзные препараты, за исключением стрептомицина, безопасны при беременности. Стрептомицин обладает ототоксическим эффектом для плода, поэтому из схем лечения беременных женщин его следует исключить.

При грудном вскармливании женщинам, больным ТБ, следует назначать полный курс противотуберкулёзной терапии. Своевременно и правильно назначенная схема химиотерапии – непереносимое условие предотвращения передачи туберкулёзной инфекции от матери ребёнку. Младенец должен оставаться с матерью, при этом грудное вскармливание следует продолжать. После того как у младенца будут исключены симптомы заболевания ТБ в активной форме, ему следует назначить 6-месячный курс профилактической терапии изониазидом, после чего провести БЦЖ-вакцинацию [5].

<sup>1</sup> Рифампицин взаимодействует с пероральными противозачаточными средствами и приводит к снижению их эффективности. Женщинам, принимающим пероральные противозачаточные средства одновременно с рифампицином, рекомендуется выбрать один из вариантов: после консультации с врачом принимать контрацептивные средства с более высоким содержанием эстрогенов (50 мкг) или применять другие методы контрацепции.

Всем принимающим изониазид беременным женщинам, а также в периоде грудного вскармливания, рекомендуется назначать пиридоксин (см. раздел 4.8).

#### 8.4.2 Лечение больных туберкулёзом с заболеваниями печени

В данном разделе освещаются вопросы лечения больных ТБ с сопутствующими заболеваниями печени. Сведения о выявлении и лечении гепатита, связанного с приёмом противотуберкулёзных препаратов, представлены в разделе 4.10.2.

Можно назначать обычные схемы противотуберкулёзной терапии больным ТБ со следующими состояниями: наличие вируса гепатита, в анамнезе заболевание гепатитом в острой форме, злоупотребление алкоголем, при условии что у них отсутствуют хронические заболевания печени. Однако следует иметь в виду, что у таких больных могут чаще проявляться гепатотоксические реакции на приём противотуберкулёзных лекарственных средств (см. раздел 4.10.2).

У больных с нестабильной и продвинутой стадией заболевания печени необходимо, если представляется возможным, перед началом курса противотуберкулёзной химиотерапии провести функциональные исследования функции печени. Если уровни аланинаминотрансферазы сыворотки [б] перед началом химиотерапии<sup>1</sup> превышают норму более чем в 3 раза, следует рассмотреть возможность применения схем лечения, описанных далее по тексту (см. также рекомендации в разделе 4.10.2)<sup>2</sup>. Чем нестабильнее и тяжелее заболевание печени, тем меньше противотуберкулёзных препаратов, обладающих гепатотоксическим эффектом, следует включать в схему лечения.

К категории возможных схем химиотерапии больных ТБ можно отнести следующие.

- Два противотуберкулёзных препарата, обладающих гепатотоксическим действием (вместо трёх, предусмотренных стандартной схемой химиотерапии):
  - 9-месячный курс с применением изониазида и рифампицина или этамбутола (пока или если чувствительность к изониазиду не будет достоверно установлена);
  - 2-месячный курс с применением изониазида, рифампицина, стрептомицина и этамбутола с последующим 6-месячным курсом с применением изониазида и рифампицина;
  - 6–9-месячный курс с применением рифампицина, пипразинамида и этамбутола.
- Один противотуберкулёзный препарат, обладающий гепатотоксическим действием:
  - 2-месячный курс с применением изониазида, этамбутола и стрептомицина с последующим 10-месячным курсом изониазида и этамбутола.

<sup>1</sup> Следует отметить, что заболевание ТБ может само по себе вызывать нарушения функции печени.

<sup>2</sup> В некоторых случаях сопутствующего острого (напр., вирусного) гепатита, не связанного с ТБ и противотуберкулёзной химиотерапией, целесообразно отложить курс лечения до разрешения симптомов острого гепатита.

- Без применения противотуберкулёзных препаратов, обладающих гепатотоксическим действием:
  - 18–24-месячный курс химиотерапии с применением стрептомицина, этамбутола и одного препарата из группы фторхинолонов.

При назначении схем противотуберкулёзной терапии больным с нестабильной или продвинутой стадией заболевания печени лечащим врачам рекомендуется проконсультироваться с экспертами.

В ходе лечения необходимо проводить клинический мониторинг (или, если представляется возможным, функциональную диагностику) у всех больных ТБ с ранее диагностированными заболеваниями печени.

### 8.4.3 Лечение больных туберкулёзом с заболеваниями почек, в том числе с острой почечной недостаточностью

Рекомендуется начальный режим химиотерапии для больных ТБ с заболеваниями почек и острой почечной недостаточностью: 2-месячный курс с применением изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола с последующим 4-месячным курсом изониазида и рифампицина. Изониазид и рифампицин экскретируются в желчные протоки, поэтому нет необходимости в изменении дозировок. Однако этамбутол и метаболиты пиразинамида в значительной степени выводятся почками, поэтому дозы этих препаратов должны соответствующим образом корректироваться. Рекомендуется принимать эти два препарата три раза в неделю в следующих дозах: пиразинамид (25 мг/кг) и этамбутол (15 мг/кг) [3, 7]. Эти дозы в миллиграммах на килограмм веса соответствуют ежедневному приёму, указанному в графе «Ежедневно» в табл. 3.1.

В случае включения в схему изониазида больным с тяжёлой почечной недостаточностью следует назначить пиридоксин в целях профилактики периферической нефропатии (см. раздел 4.8).

Кроме того, в связи с высоким риском нефротоксичности и ототоксичности из схем лечения больных с почечной недостаточностью необходимо исключить стрептомицин. Если всё же возникает необходимость в применении стрептомицина, рекомендуется принимать препарат по 15 мг/кг два или три раза в неделю и не более 1 грамма в одной дозе при одновременном мониторинге уровня препарата в сыворотке крови.

## Библиография

1. Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings. Geneva, World Health Organization, 2008.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, Royal College of Physicians, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2006.



3. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports, 2003, 52(RR-11):1-77.
4. Thwaites GE et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. New England Journal of Medicine, 2004, 351:1741–1751.
5. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371; WHO/FCH/CAH/2006.7).
6. Saukkonen JJ et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2006, 174:935-952.
7. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Geneva, World Health Organization, 2008



# ПРИЛОЖЕНИЯ



# Противотуберкулёзные препараты первого (основного) ряда<sup>1</sup>

## Изониазид

### Общая информация

Изониазид – препарат гидразида изоникотиновой кислоты, обладающий высокой бактерицидной активностью в отношении активно делящихся МБТ.

Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и легко проникает во все ткани и биологические жидкости организма. Скорость полувыведения препарата из плазмы крови генетически детерминирована: у «быстрых инактиваторов» она составляет около одного часа, у «медленных инактиваторов» – более 3 часов. Препарат выводится преимущественно почками в течение 24 часов, в основном в виде инактивированных метаболитов.

### Клиническая информация

#### *Способ применения и дозировка*

Изониазид обычно принимают внутрь, однако больным, находящимся в критическом состоянии, препарат можно вводить внутримышечно или внутривенно.

Взрослые:

5 мг/кг (4–6 мг/кг) ежедневно, максимум 300 мг;

10 мг/кг (8–12 мг/кг) три раза в неделю, максимум 900 мг [1].

#### *Противопоказания*

- Известная гиперчувствительность к препарату.
- Острое и хроническое нестабильное заболевание печени (с желтушным синдромом) – см. раздел 8.4.2.

#### *Меры предосторожности*

В ходе лечения больных ТБ с заболеваниями печени необходимо проводить клинический мониторинг и, если возможно, исследования функции печени. Больным с повышенным риском развития периферической нейропатии вслед-

<sup>1</sup> Сведения о препаратах (включая комбинированные препараты с фиксированными дозами) с указанием цен – см. сайт Глобальной службы обеспечения противотуберкулёзными препаратами [www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs\\_available.asp](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp), а также «Примерный перечень основных лекарственных средств – 2008» на сайте ВОЗ [www.who.int/selection\\_medicines/list/en/](http://www.who.int/selection_medicines/list/en/)

ствие недостаточности питания, хронического алкоголизма, ВИЧ-инфекции, почечной недостаточности, диабета, а также при беременности и в период грудного вскармливания следует назначать пиридоксин в дозе 10 мг ежедневно. В регионах, характеризующихся в целом низким уровнем здоровья населения, пиридоксин следует включать постоянно. (Примечание: в некоторых руководствах [1] содержится рекомендация назначать дозу 25 мг ежедневно в целях профилактики периферической нейропатии). При наличии периферической нейропатии пиридоксин следует назначать в более высоких дозах – 50–75 мг ежедневно [2].

Вследствие взаимодействия изониазида с используемыми при эпилепсии противосудорожными средствами может потребоваться снижение их дозировки. При возможности следует контролировать концентрации фенитоина и карбамазепина в сыворотке крови у больных, принимающих изониазид одновременно с рифампицином или без него (см. раздел «Взаимодействие лекарственных средств» далее по тексту).

### *Беременность и лактация*

Нет данных об отрицательных эффектах изониазида при приёме препарата во время беременности [3]. Рекомендуются включать в схему лечения пиридоксин при приёме изониазида беременными и в периоде грудного вскармливания.

### *Побочные реакции*

В целом изониазид хорошо переносится в рекомендуемых дозах. Иногда в первые недели лечения наблюдаются системные или кожные проявления гиперчувствительности к препарату. Состояния сонливости, вялости можно устранить, рекомендовав больным взбадривать себя или скорректировав время приёма препарата.

Возможность развития периферической нейропатии можно исключить, если пациенты с повышенным риском ежедневно принимают пиридоксин. У больных с повышенной чувствительностью к изониазиду, особенно на поздних стадиях лечения, могут развиваться другие, более редкие формы неврологических расстройств, включая невриты зрительного нерва, токсические психозы и генерализованные судороги, что в некоторых случаях может потребовать отказа от применения препарата.

Гепатит наблюдается редко, но является серьёзным осложнением, тяжёлые последствия которого можно предотвратить, если сразу же прекратить лечение. Однако чаще подъём печёночных трансаминаз в сыворотке крови в начале лечения не имеет клинического значения, и эти нарушения исчезают спонтанно в ходе дальнейшего лечения.

К другим, более редким побочным реакциям относятся волчаночный синдром, пеллагра, анемия и артралгии [2]. Отмечен также случай отравления моноаминами после употребления продуктов и напитков с высоким содержанием моноаминов, но подобную реакцию можно отнести к числу редких [1].

### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*

Изониазид ингибирует метаболизм некоторых лекарственных средств, что может привести к повышению их концентраций в сыворотке крови вплоть до проявлений лекарственной токсичности. С другой стороны, для рифампицина характерен обратный эффект в отношении тех же препаратов. Например, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что одновременный приём рифампицина и изониазида приводит к снижению содержания фенитоина и диазепама в сыворотке крови [1].

Изониазид может также способствовать увеличению токсичности карбамазепина, производных бензодиазепина путём метаболизации (таких как триазолам), а также ацетаминофена, вальпроата, серотининергических антидепрессантов, дизульфирама, варфарина и теофиллина.

### *Передозировка*

Тошнота, рвота, головокружение, нарушения зрения, невнятная речь проявляются в течение от 30 минут до 3 часов после передозировки. При значительной передозировке изониазида может развиваться кома, которой предшествуют нарушения дыхания и ступор. Могут возникнуть тяжёлые судороги. Если передозировка произошла недавно (в пределах нескольких часов), необходимо вызвать рвоту, провести промывание желудка, дать активированный уголь, противоэпилептические препараты и ввести внутривенно раствор натрия бикарбоната. Может понадобиться проведение гемодиализа. Для предотвращения судорог ввести пиридоксин в высоких дозах.

### *Хранение*

Таблетки следует хранить в плотно закрытых контейнерах в защищённом от света месте. Растворы для инъекций должны храниться в ампулах, защищённых от света.

## **Рифампицин**

### *Общая информация*

Препарат является полусинтетическим производным рифамицина и представляет собой сложный антибиотик из группы макролидов, который ингибирует синтез рибонуклеиновой кислоты у большого числа патогенных микроорганизмов. Он обладает бактерицидной активностью и выраженным стерилизующим эффектом по отношению к МБТ, располагающимся как внутри-, так и внеклеточно.

Рифампицин – жирорастворимый препарат. При приёме внутрь он быстро всасывается и проникает во все ткани и биологические жидкости организма. При воспалительных изменениях мозговых оболочек значительное количество рифампицина проникает в спинномозговую жидкость. При однократном приёме 600 мг пик концентрации рифампицина в сыворотке крови достигает уровня 10 мкг/мл через 2–4 часа; период полувыведения составляет 2–3 часа. Препарат проходит рециркуляцию через кишечно-печёночный кровоток. Образующиеся путём диацетиллирования метаболиты выводятся с калом.

Так как устойчивость к рифампицину развивается очень легко, его всегда следует применять в сочетании с другими эффективными противотуберкулёзными препаратами.

### Клиническая информация

#### *Способ применения и дозировка*

Рифампицин рекомендуется принимать не менее чем за 30 минут до еды, так как при одновременном приёме с пищей всасывание препарата ухудшается. Однако с клинической точки зрения это может и не быть существенным фактором, потому что приём с пищей может улучшить переносимость препарата. Рифампицин следует применять в сочетании с другими противомикробными препаратами. Он также может вводиться внутривенно больным в критическом состоянии [1].

Взрослые:

10 мг/кг (8–12 мг/кг) ежедневно или три раза в неделю, максимум 600 мг.

#### *Противопоказания*

- Известная гиперчувствительность к препарату.
- Острое и хроническое нестабильное заболевание печени (с желтушным синдромом) – см. раздел 8.4.2.

#### *Меры предосторожности*

У больных, которые возобновляют приём рифампицина после длительного перерыва в лечении, могут развиваться серьёзные иммунологические реакции, приводящие к нарушению функции почек, гемолизу и тромбоцитопении. В таких редких случаях следует немедленно и навсегда отказаться от применения препарата при лечении таких больных.

Важно проводить клинический мониторинг (а при возможности – и исследования функции печени) в ходе лечения всех больных с ранее диагностированными заболеваниями печени, подверженных повышенному риску прогрессирования заболевания этого органа.

Необходимо также предупредить пациентов, что лечение с применением рифампицина может привести к окраске в красноватый цвет всех биологических жидкостей (мокроты, мочи, слюны, слёз, семенной жидкости) и что биологические жидкости могут оставить трудно смываемые следы на одежде, контактных линзах и пр.

#### *Беременность и лактация*

Новорождённым детям, матери которых принимают рифампицин, из-за опасности постнатального кровотечения необходимо давать витамин К.

### *Побочные реакции*

Большинство больных хорошо переносят лечение рифампицином в дозах, рекомендуемых в настоящее время, хотя возможны расстройства со стороны ЖКТ (боли в области живота, тошнота, рвота), а также зуд с сыпью или без сыпи [1].

Имеются сведения о других побочных эффектах (лихорадка, гриппоподобный синдром и тромбоцитопения), которые чаще возникают при прерывистой схеме приёма препарата.

Эксфолиативный дерматит чаще наблюдают у больных ТБ с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

У больных, принимающих препарат три раза в неделю, отмечают также проходящую олигурию, одышку и гемолитическую анемию. Эти реакции обычно исчезают, если больной переходит на схему лечения с ежедневным приёмом препаратов.

Умеренное повышение уровней билирубина и трансаминаз в сыворотке крови, наблюдающееся нередко в начале лечения, обычно является проходящим и не имеет клинического значения. Однако у некоторых больных может развиться дозозависимый гепатит, потенциально опасный и могущий привести к летальному исходу. Поэтому рекомендуется никогда не превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу 600 мг.

### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*

Рифампицин является редуктором печёночных ферментов, в связи с чем требуется увеличение дозировки тех принимаемых больным лекарств, которые метаболизируются в печени [1]. Эти препараты включают:

- антибактериальные средства (включая некоторые антиретровирусные препараты – см. раздел 5.6.1), мефлохин, азольные противогрибковые препараты, кларитромицин, эритромицин, доксициклин, атоваквон, хлорамфеникол);
- препараты для гормональной терапии, включая этинилэстрадиол, норэтиндрон, тамоксифен, левотироксин;
- метадон;
- варфарин,
- циклоспорин;
- кортикостероидные препараты;
- антиконвульсивные препараты (включая фенитоин);
- сердечнососудистые лекарственные средства, включая дигоксин (для пациентов с почечной недостаточностью), дигитоксин, верапамил, нифедипин, дилтиазем, пропранолол, метопролол, эналаприл, лозартан, кинидин, мексилетин, токаирид, пропafenон;
- теофиллин;
- гипогликемические препараты сульфонилмочевины;
- нортриптилин, галоперидол, кветиапин, бензодиазепины (включая диазепам, триазолам), золпидем, буспирон.

Поскольку рифампицин снижает эффективность пероральных контрацептивов, у женщин, принимающих противозачаточные таблетки, есть два возмож-



ных решения: после консультации с врачом они могут принимать таблетки с большим содержанием эстрогена (50 мг) или использовать негормональные способы контрацепции на протяжении всего курса лечения рифампицином и не менее одного месяца после его окончания.

Современные антиретровирусные препараты (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы) вступают во взаимодействие с рифампицином (см. раздел 5.6.1). Это может привести к неэффективности антиретровирусных препаратов, снижению эффективности лечения ТБ в целом или к увеличению риска лекарственной токсичности.

При лечении рифампицином может быть замедлено выведение с желчью рентгеноконтрастных веществ и сульфобромофталеина натрия. Нарушаются также результаты микробиологических тестов фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>.

### Передозировка

В течение нескольких первых часов после приёма чрезмерной дозы показано промывание желудка. Очень большие дозы рифампицина могут приводить к угнетению функций ЦНС. Специфического антидота нет, проводится поддерживающая терапия.

### Хранение

Капсулы и таблетки необходимо хранить в плотно закрытых контейнерах в защищённом от света месте.

## Пиразинамид

### Общая информация

Синтетический аналог никотинамида, обладающий слабой бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis*, но имеющий выраженный стерилизующий эффект, особенно в относительно кислой внутриклеточной среде в макрофагах и в очагах острого воспаления. Препарат высокоэффективен в течение первых двух месяцев лечения, когда имеются острые воспалительные изменения, и его применение способствует сокращению продолжительности лечения и снижению риска развития рецидивов.

Пиразинамид легко всасывается в ЖКТ и быстро проникает во все ткани и биологические жидкости организма. Пиковые концентрации препарата в плазме крови достигаются через 2 часа после приёма, а период полувыведения составляет около 10 часов. Препарат метаболизируется преимущественно в печени и выводится с мочой.

### Клиническая информация

#### Способ применения и дозировка

Пиразинамид принимается внутрь.

Взрослые больные (обычно в течение первых двух или трёх месяцев лечения):

25 мг/кг (20–30 мг/кг) ежедневно

35 мг/кг (30–40 мг/кг) три раза в неделю.

### *Противопоказания*

- Известная гиперчувствительность к препарату.
- Острое и хроническое нестабильное заболевание печени (с желтушным синдромом) – см. раздел 8.4.2.
- Порфирия.

### *Меры предосторожности*

Следует проводить тщательное наблюдение за принимающими препарат больными диабетом, так как могут возникать значительные колебания глюкозы в крови. Может обостриться подагра. Необходимо проводить клинический мониторинг (и, если возможно, исследования функции печени) в течение курса лечения больных с ранее установленным заболеванием печени. У больных с почечной недостаточностью пиразинамид следует принимать три раза в неделю, а не ежедневно (сведения о дозировках приведены в разделе 8.4.3).

### *Беременность и лактация*

По возможности следует применять 6-месячную схему лечения с применением изониазида, рифампицина и пиразинамида. Хотя подробные сведения о тератогенности препарата отсутствуют, пиразинамид можно без опасений принимать в период беременности [1].

### *Побочные реакции*

Пиразинамид может вызывать реакции непереносимости со стороны органов пищеварения.

Проявления гиперчувствительности наблюдаются редко, но некоторые больные жалуются на лёгкое покраснение кожи.

Нередко на начальных стадиях лечения наблюдаются умеренные подъёмы концентраций трансаминаз в крови. Случаи тяжёлой гепатотоксичности редко проявляются.

В результате угнетения секреции в почечных канальцах обычно повышается уровень мочевины в крови, но в большинстве случаев это не сопровождается развитием каких-либо симптомов. Иногда развивается подагра, требующая лечения аллопуринолом. Нередко отмечаются артралгии, особенно плечевых суставов, купирующиеся приёмом обычных анальгетиков (особенно аспирина). Частота и выраженность уремии и артралгий снижаются при приёме пиразинамида по прерывистой схеме.

К категории редких побочных реакций относятся сидеробластная анемия [2] и светочувствительный дерматит [1].

### Передозировка

В литературе имеются немногочисленные данные о лечении передозировок пиразинамида. Сообщалось об острых нарушениях функции печени и уремии, при которых применялось, как правило, симптоматическое лечение. Хорошие результаты в первые часы после передозировки дают вызывание рвоты и промывание желудка. Специфические антитоды отсутствуют, поэтому проводится поддерживающее лечение.

### Хранение

Таблетки необходимо хранить в плотно закрытых контейнерах в защищённом от света месте.

## Стрептомицин

### Общая информация

Препарат из группы аминогликозидных антибиотиков, продуцируемых *Streptomyces griseus*, применяется при лечении ТБ и инфекций, вызванных чувствительными грамотрицательными бактериями.

Стрептомицин не всасывается в ЖКТ, но после внутримышечного введения легко проникает в межклеточное пространство большинства тканей, где быстро достигает бактерицидной концентрации, особенно в туберкулёзных полостях распада. Небольшие количества препарата обычно проникают в спинномозговую жидкость, причём при воспалении мозговых оболочек проницаемость повышается. Период полувыведения, обычно составляющий 2–3 часа, у новорожденных, у пожилых людей и у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек существенно увеличивается. Препарат выводится из организма в неизменённом виде с мочой.

### Клиническая информация

#### Способ применения и дозировка

Стрептомицин необходимо вводить глубоко внутримышечно. Шприцы и иглы следует тщательно стерилизовать, чтобы исключить малейший риск передачи возбудителей вирусных инфекций. Препарат может также использоваться для внутривенных инъекций [1].

Взрослые:

15 мг/кг (12–18 мг/кг) ежедневно или два или три раза в неделю. Максимальная суточная доза – 1000 мг.

Больные старше 60 лет могут плохо переносить введение более 500–750 мг препарата в сутки, поэтому в некоторых рекомендациях предлагается для больных этой возрастной группы снизить дозу до 10 мг/кг [1]. Больные весом менее 50 кг

могут также плохо переносить введение суточной дозы свыше 500–750 мг препарата<sup>1</sup>.

### *Противопоказания*

- Известная гиперчувствительность к препарату
- Поражение слухового нерва
- Миастения
- Беременность

### *Меры предосторожности*

Реакции гиперчувствительности наблюдаются редко. Если же они возникают (обычно это происходит в течение первой недели лечения), от применения стрептомицина следует немедленно отказаться. После нормализации температуры и исчезновения сыпи можно попытаться провести десенсибилизацию.

У пожилых людей и больных с нарушениями функции почек в результате кумуляции стрептомицина могут развиваться дозозависимые токсические эффекты. Стрептомицин следует применять с осторожностью при лечении больных с почечной недостаточностью из-за повышенного риска проявления нефротоксичности и ототоксичности. Дозы препарата следует сохранять на уровне 12–15 мг/кг, снизив при этом частоту приёма до 2–3 раз в неделю [1]. Если возможно, следует периодически проверять уровень препарата в сыворотке крови и вносить коррективы в дозировку, чтобы перед следующей инъекцией концентрация стрептомицина в плазме не превышала 4 мкг/мл.

Инъекции стрептомицина следует проводить в перчатках, чтобы предупредить развитие контактного дерматита.

### *Беременность и лактация*

Стрептомицин нельзя вводить беременным. Он проникает через плаценту и может вызвать у плода повреждение слухового нерва и почек.

### *Побочные реакции*

Инъекции стрептомицина болезненны, а в местах их введения могут образовываться уплотнения тканей, сыпь или стерильные абсцессы. Сразу после инъекции больной может ощущать онемение и покалывание вокруг рта. Нередко наблюдаются выраженные реакции гиперчувствительности.

При применении рекомендуемых в настоящее время доз препарата редко развиваются нарушения вестибулярной функции. Нарушение слуха встречается реже, чем вертиго. К симптомам повреждения 8-го черепного (слухового) нерва относят звон в ушах, атаксию, головокружение, потерю слуха. Как правило, повреждения слухового нерва отмечаются в первые два месяца после на-

<sup>1</sup> WHO Essential Medicines Library ([www.who.int/emlib/MedicineDisplay.aspx?Language=EN&MedIDName=310%40streptomycin](http://www.who.int/emlib/MedicineDisplay.aspx?Language=EN&MedIDName=310%40streptomycin)), данные по состоянию на январь 2010 г.).

чала лечения и обратимы при снижении доз препарата или его полной отмене [2].

Стрептомицин обладает меньшей нефротоксичностью, чем другие аминогликозиды. При уменьшении количества выделяемой мочи, а также при выявлении альбуминурии или появлении цилиндров в моче следует прекратить приём препарата и проверить функцию почек.

К редким побочным реакциям относятся гемолитическая анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения и люпиоидные реакции.

### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*

Больным, получающим стрептомицин, не следует назначать другие ототоксические или нефротоксические препараты, включая другие аминогликозидные антибиотики, амфотерицин В, цефалоспорины, этакриновую кислоту, циклоспорин, цисплатин, фуросемид и ванкомицин.

Стрептомицин может привести к эффекту нейромышечных блокаторов, используемых для наркоза.

### *Передозировка*

Хорошие результаты может дать гемодиализ. Специфического антидота нет, проводится поддерживающая терапия.

### *Хранение*

Раствор годен к употреблению в течение 48 часов после приготовления, если хранится при комнатной температуре, и до 14 дней – при хранении в холодильнике. Порошок для инъекций следует хранить в темноте в плотно закрытых контейнерах.

## **Этамбутол**

### **Общая информация**

Синтетический аналог 1,2-этандиамина, обладающий бактерицидной способностью против *M. tuberculosis*, *M. bovis* и некоторых нетуберкулёзных микобактерий. Используется в сочетании с другими противотуберкулёзными препаратами для предупреждения или замедления развития лекарственно-устойчивых штаммов МБТ.

Препарат легко всасывается в ЖКТ. Пиковые концентрации в плазме крови достигаются через 2–4 часа, затем постепенно снижаются; период полувыведения составляет 3–4 часа. Этамбутол выводится из организма с мочой как в неизменённом виде, так и в виде неактивных печёночных метаболитов. Примерно 20% препарата выводится в неизменённом виде с калом.

## Клиническая информация

### *Способ применения и дозировка*

Препарат принимают внутрь.

Взрослые:

15 мг/кг (15–20 мг/кг) ежедневно

30 мг/кг (25–35 мг/кг) 3 раза в неделю.

Для предупреждения токсичности дозировку всегда необходимо тщательно рассчитывать с учётом веса больного. Следует вносить корректировки в дозу и периодичность приёма препарата больными с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 70 мл/мин). При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин этамбутол назначают 3 раза в неделю (см. раздел 8.4.3) [1].

### *Противопоказания*

- Известная гиперчувствительность.
- Неврит зрительного нерва любой этиологии.

### *Меры предосторожности*

Больного следует предупредить, что в случае ухудшения зрения или цветовосприятия следует немедленно прекратить лечение и сообщить об этом врачу. Рекомендуется проводить обследование зрения перед началом и в ходе лечения [3]. Если возможно, до начала лечения проверить функцию почек. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин необходимо проводить мониторинг концентраций этамбутола в плазме крови.

### *Беременность и лактация*

Отсутствуют данные о вредных последствиях применения этамбутола во время беременности [3].

### *Побочные реакции*

Дозозависимый неврит зрительного нерва может повлиять на остроту зрения и цветовосприятие одного или обоих глаз. Ранние нарушения обычно имеют обратимый характер, однако если лечение этамбутолом не прекратить своевременно, может наступить слепота. Если препарат применяется в течение 2–3 месяцев в рекомендуемых дозах, токсические эффекты со стороны зрительного нерва возникают редко.

Иногда развиваются невриты нижних конечностей.

К другим побочным реакциям относятся генерализованная кожная реакция, артралгия и (очень редко) гепатит.

### *Передозировка*

В течение нескольких часов после передозировки можно вызвать рвоту и проводить промывание желудка, после чего благоприятный результат может быть получен при проведении гемодиализа. Специфических антидотов нет, проводится поддерживающее лечение.

### *Хранение*

Таблетки необходимо хранить в герметично закрытых контейнерах.

### **Библиография**

1. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports, 2003,52(RR-11):1-77.
2. Toman K. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring: questions and answers, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004.
3. WHO Model Formulary 2008. Geneva, World Health Organization, 2009 (доступно на сайте [www.who.int/selection\\_medicines/list/WMF2008.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf)).

## Краткое изложение доказательств и доводов, положенных в основу Рекомендаций

При содействии группы по подготовке настоящего Руководства ВОЗ составила список из семи вопросов, касающихся лечения ТБ. По каждому вопросу были осуществлены обзоры медицинской литературы и систематизирована доказательная база.

Краткое изложение доказательств по каждому вопросу приведено далее по тексту. После изложения доказательств представлено описание ожидаемых положительных эффектов, возможных отрицательных последствий и иные соображения, которые принимались во внимание при подготовке рекомендаций. При этом приводится классификация рекомендаций на настоятельные и условные на основе метода оценки УРОВНЯ научной доказанности (см. раздел 1.6 главы 1, в котором представлено описание метода классификации доказательств на «настоятельные», «условные» и «слабые»). На момент публикации четвёртого издания некоторые доказательства, полученные посредством систематического обзора медицинской литературы, ещё не были опубликованы<sup>1</sup>.

Дополнительные примечания, представленные в резюме под каждой рекомендацией, включены в раздел «Другие доводы», помещённый под каждым вопросом. При отсутствии достаточных доказательств предлагается провести дополнительные исследования (см. Приложение 5).

### **Вопрос 1. Продолжительность курса с применением рифампицина при лечении новых случаев заболевания туберкулёзом**

Следует ли при лечении новых больных ТБ лёгких назначать 6-месячный или 2-месячный режим химиотерапии с применением рифампицина?

#### **Краткое изложение доказательств**

Систематический обзор и мета-анализ содержали данные по 21472 случаям заболевания ТБ, которые были изучены в 312 группах больных, включённых в 57 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые были проведены в различных регионах мира, начиная с 1965 г. [1]. В трёх из 57 исследований пациенты были рандомизированы по двум группам больных, проходивших 2-месячные и 6-месячные курсы химиотерапии с применением рифампицина. Оценивалась частота неудачных исходов лечения, рецидивов и приобретённой лекарственной устойчивости в отношении каждого больного в двух группах. При проведении мультивариантного регрессионного анализа каждая

<sup>1</sup> Таблицы с указанием классификации доказательств можно получить по запросу в ВОЗ.



группа больных в 57 исследованиях проходила лечение в составе отдельной когорты, а результаты корректировались с учётом потенциально вмешивающихся факторов, касающихся больных и хода лечения.

### Соотношение положительных и отрицательных последствий в результате перехода на 6-месячную схему лечения рифампицином

Сравнение результатов трёх исследований лечения больных показало, что риск рецидива после 6-месячного курса лечения рифампицином будет значительно ниже по сравнению с риском рецидива после 2-месячного курса химиотерапии с применением рифампицина. Если в стране будет принято решение о переходе с 2-месячной на 6-месячную схему лечения рифампицином, то ожидаемый полезный эффект можно расценивать как 112 предупреждённых рецидивов на 1000 больных ТБ.

Результаты регрессионного анализа дают основания полагать, что кроме снижения риска рецидива переход с 2-месячной на 6-месячную схему лечения рифампицином также может способствовать снижению частоты неудачных исходов лечения и случаев приобретённой лекарственной устойчивости<sup>1</sup>. Эти результаты свидетельствуют, что при схемах лечения, предусматривавших 5–7-месячные курсы лечения рифампицином, показатель частоты неудачных исходов лечения составляет 0,43 по сравнению с 1–2-месячными курсами химиотерапии рифампицином, а соответствующий показатель рецидивов – 0,32. Среди случаев неудачного исхода лечения и рецидивов при 5–7-месячном курсе лечения рифампицином показатель частоты случаев приобретённой лекарственной устойчивости составляет 0,28 по сравнению с 1–2-месячными курсами химиотерапии с применением рифампицина.

Значительный положительный эффект перехода с 2-месячного на 6-месячный курс лечения рифампицином будет наблюдаться у больных с устойчивостью к изониазиду. В частности, среди больных с монорезистентностью к изониазиду перед началом лечения у 38% пациентов, находившихся на 2-месячном курсе лечения рифампицином, были зарегистрированы рецидивы заболевания, что на 5,5% выше соответствующего показателя у больных после 6-месячного курса. Отсюда следует сделать вывод, что переход на 6-месячный режим лечения рифампицином может способствовать предотвращению 325 случаев рецидива на 1000 больных<sup>2</sup> с устойчивостью к изониазиду перед началом курса лечения.

Даже у больных с чувствительностью ко всем противотуберкулёзным препаратам доля пациентов с рецидивами после 2-месячного курса лечения с применением рифампицина составила 8,2%, что значительно выше соответствующего показателя (3,1%) среди больных, прошедших 6-месячный курс лечения рифампицином.

Если рассматривать результаты первого курса химиотерапии с повторным лечением больных с неудачными исходами лечения или рецидивами, то, соглас-

<sup>1</sup> Расхождения в числе предотвращённых случаев неудачного лечения и приобретённой лекарственной устойчивости были статистически не столь значимы в этих трёх РКИ.

<sup>2</sup> 38 минус 5,5 на 100 случаев = 325 на 1000 больных с устойчивостью к изониазиду перед началом курса лечения.

но оценкам, 6-месячный курс лечения рифампицином мог бы способствовать сокращению смертности от 3 до 12 человек на 1000 больных по сравнению с 2-месячным курсом, согласно моделям, построенным для 7 стран с различными уровнями лекарственной устойчивости у новых больных. Кроме того, переход на 6-месячный курс рифампицином мог бы способствовать снижению количества рецидивов и неудачных исходов лечения у больных с устойчивостью к отдельным противотуберкулёзным препаратам (не МЛУ) на 0,6–4,4 случая на 1000 таких больных, однако при одновременном увеличении МЛУ-ТБ на 0,6–1,3 случая на 1000 больных.

Согласно данным регрессионного анализа, у больных с неудачными исходами лечения и рецидивами после первого 6-месячного курса лечения рифампицином отмечалось общее снижение лекарственной устойчивости, однако схема приобретённой лекарственной устойчивости отличалась от той, которая наблюдалась у больных после 2-месячного курса. Риск развития лекарственной устойчивости к отдельным препаратам выше у больных, прошедших 2-месячный курс лечения рифампицином, в то время как риск развития МЛУ выше у пациентов, находившихся на 6-месячном курсе химиотерапии. Согласно оценкам, у больных с неудачными исходами лечения доля МЛУ может составить 4–56% после интенсивной фазы лечения при 2-месячном курсе рифампицином при соответствующем показателе 50–94% после интенсивной фазы лечения у больных, находящихся на 6-месячном курсе химиотерапии с применением рифампицина.

### Другие доводы

Для того чтобы снизить риск развития МЛУ, национальным программам крайне необходимо усилить контроль за приёмом рифампицина. Наблюдение больных ТБ в течение 4 месяцев фазы продолжения лечения потребует дополнительных ресурсов в тех регионах, где до последнего времени в фазе продолжения лечения больные принимали препараты самостоятельно; но вложение средств вполне окупится экономией на последующем лечении больных с рецидивами ТБ (и, соответственно, повторном лечении). В 2008 г. в лечении новых больных 2-месячные курсы химиотерапии с применением рифампицина практиковались в 23 странах (в том числе, в 4 странах с высоким бременем ТБ). Годом ранее в этих странах было зарегистрировано 706 905 новых случаев заболевания ТБ, что составило 13% глобального бремени новых случаев заболевания ТБ в том же 2007 году. В качестве ещё одного довода относительно финансов следует отметить, что при приобретении лекарственных средств через Глобальную службу обеспечения противотуберкулёзными препаратами один набор 2HRZE/4HR стоит на 4–10 долл. США дешевле, чем один набор 2HRZE/6HE.

Определённую трудность вызывает проблема взаимодействия рифампицина с антиретровирусными препаратами. При переходе на полный 6-месячный курс лечения рифампицином вместо 2-месячного курса этот фактор следует иметь в виду.

Однако 6-месячный курс химиотерапии с применением рифампицина имеет очевидные преимущества при лечении больных с ВИЧ-инфекцией (см. во-

прос 4 далее по тексту), при этом можно вносить коррективы в схему лечения для предотвращения взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. раздел 5.6.1). Кроме того, начало проведения АРТ обычно приходится на первые два месяца противотуберкулёзной терапии, когда схемы лечения включают рифампицин.

Данная рекомендация предполагает, что все больные ТБ предпочтут режим лечения, помогающий сохранить жизнь.

## Заключение

Рекомендации 1.1 и 1.2 ориентированы на сохранение жизни больных. Учитывая высокое качество доказательной базы, свидетельствующей о положительном эффекте, и тот факт, что потенциальный риск развития МЛУ может быть снижен благодаря мерам контроля за ходом лечения больных (и, возможно, посредством корректировки режима лечения новых больных в регионах с высокой распространённостью устойчивости к изониазиду), обе эти рекомендации относятся к категории настоятельных. Проведение периодических исследований и текущий контроль лекарственной устойчивости в странах – необходимое условие оценки влияния режимов лечения больных ТБ и эффективности программы борьбы с ТБ в целом.

### ■ Рекомендация 1.1

**При лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких следует назначать 6-месячный курс лечения с применением рифампицина (2HRZE/4HR).**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

### ■ Рекомендация 1.2

**Схему лечения 2HRZE/6HE следует исключить.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

## Вопрос 2. Частота приёма препаратов при лечении новых случаев заболевания туберкулёзом

Если национальная программа использует схему 2HRZE/4HR, то в интенсивной фазе лечения назначается ежедневный приём или приём три раза в неделю?

### Краткое изложение доказательств

Систематический обзор и мета-анализ содержали данные по 21 472 случаям, которые были изучены в 312 группах больных, включённых в 57 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые были проведены в различных регионах мира, начиная с 1965 г. [1]. При проведении мультивариантного регрессионного анализа каждая группа больных в 57 РКИ проходила лечение в составе отдельной когорты, а результаты корректировались с учётом потенциально вмешивающихся факторов, касающихся больных и хода лечения. Только в одном исследовании, включавшем 223 больных, проводилась оценка схемы лечения с применением рифампицина 2 раза в неделю на протяжении всего курса; данные этого исследования не рассматривались при проведении мета-анализа.

## Соотношение положительных и отрицательных последствий в результате применения прерывистой схемы лечения

Не было отмечено значительного увеличения числа случаев неудачного исхода лечения, рецидива или приобретённой лекарственной устойчивости при ежедневном приёме противотуберкулёзных препаратов по сравнению со следующими прерывистыми схемами химиотерапии у новых больных ТБ:

- ежедневный приём, затем приём три раза в неделю;
- ежедневный приём, затем приём два раза в неделю;
- приём три раза в неделю на протяжении всего курса лечения.

Однако данные регрессионного анализа показали, что у больных, принимавших противотуберкулёзные препараты три раза в неделю в течение всего курса лечения, случаи приобретённой лекарственной устойчивости наблюдались в 3,3 раза чаще по сравнению с пациентами, принимавшими препараты ежедневно также на протяжении всего курса.

Результаты мета-анализа не свидетельствовали о наличии различий в частоте неудачных исходов лечения, рецидивов или приобретённой лекарственной устойчивости у новых больных с полной лекарственной чувствительностью, проходивших лечение по различным схемам приёма препаратов. В то же время использование схемы с приёмом препаратов три раза в неделю в течение фазы интенсивного лечения у больных с устойчивостью к изониазиду до начала курса химиотерапии было связано со значительно более высокими рисками неудачного исхода или приобретённой лекарственной устойчивости, что следует из данных другого метаанализа (см. вопрос 3).

## Другие доводы

По сравнению с прерывистыми схемами химиотерапии ежедневный приём препаратов в условиях медицинских учреждений приводит к дополнительной нагрузке как для НПТ, так и для самих пациентов. Прерывистые схемы требуют особого внимания в отношении контроля за ходом лечения, хотя при любом лечебном режиме необходимо осуществлять полный контроль, одновременно оказывая всестороннюю помощь и поддержку пациентам (см. главу 6).

Предпочтения пациентов в отношении выбора схем лечения в ходе проведения систематического обзора не рассматривались.

Применение более высоких доз изониазида в прерывистых режимах химиотерапии не дало увеличения частоты нежелательных побочных реакций (дозировки рифампицина остаются неизменными в прерывистых схемах лечения).

Результаты международного многоцентрового рандомизированного исследования (Union Study A), проведённого Jindani, Nunn & Enarson, подтвердили, что при приёме противотуберкулёзных препаратов три раза в неделю отмечались значительно более низкие показатели конверсии культуральных тестов по завершении 2 месяцев после начала лечения [2]. В ходе подготовки данных рекомендаций этому заключению было придано важное, но не решающее значение

для принятия решений (см. Приложение 3), и оно не было включено в систематический обзор.

## Заключение

В отношении вновь выявленных больных ТБ, не имеющих ВИЧ-инфекции, на основе надёжных доказательств подтверждено отсутствие значительных расхождений между разными режимами лечения, в частности между следующими схемами: с приёмом противотуберкулёзных препаратов ежедневно на протяжении всего курса; сначала ежедневно с последующей прерывистой схемой химиотерапии в фазе продолжения лечения; и три раза в неделю на протяжении всего курса лечения.

Ежедневный приём<sup>1</sup> препаратов является оптимальным, поскольку такая схема, по всей вероятности, в большей мере способствует соблюдению больными предписанных режимов лечения. Кроме того, результаты мета-анализов свидетельствуют о предпочтительности ежедневного приёма препаратов в фазе интенсивного лечения (по сравнению со схемой приёма препаратов три раза в неделю) у больных с устойчивостью к изониазиду до начала курса химиотерапии, а также в целях профилактики приобретённой лекарственной устойчивости у всех категорий больных.

Учитывая указанные выводы анализа различных схем лечения, рекомендация 2, предусматривающая ежедневный приём препаратов, относится к категории настоятельных рекомендаций, при этом приём препаратов три раза в неделю, обладающий равной эффективностью<sup>2</sup>, рассматривается в качестве альтернативного по отношению к ежедневному приёму противотуберкулёзных лекарственных средств на протяжении всего курса лечения.

В настоящее время отсутствуют достаточные данные для оценки эффективности приёма препаратов два раза в неделю. С точки зрения организации лечебного процесса такая схема лечения не рекомендуется к применению, поскольку пропуск больным только одного приёма препаратов приведёт к сокращению вдвое количества лекарственных средств, назначенных к применению. Поэтому рекомендация не использовать схему химиотерапии с приёмом препаратов два раза в неделю также относится к категории настоятельных рекомендаций.

### ■ Рекомендация 2.1

**Если возможно, рекомендуется назначать при лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких ежедневный приём на протяжении всего курса химиотерапии.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

Возможны два подхода к выполнению рекомендации 2.1:

<sup>1</sup> Хотя значение термина «ежедневный приём препаратов» отличается в разных странах, в данном Руководстве под словом «ежедневный» подразумевается приём лекарственных средств пять раз в неделю.

<sup>2</sup> В разных странах приём противотуберкулёзных препаратов три раза в неделю используется в различных схемах лечения.

■ **Рекомендация 2.1А**

При лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких можно назначать ежедневный приём препаратов в течение интенсивной фазы лечения с последующим приёмом три раза в неделю в фазе продолжения лечения [2HRZE/4(HR)<sub>3</sub>] при условии приёма каждой дозы препаратов под непосредственным наблюдением.

(Условная рекомендация / высокая и средняя степени доказательности)

■ **Рекомендация 2.1Б**

Можно назначать приём препаратов три раза в неделю на протяжении всего курса химиотерапии [2(HRZE)<sub>3</sub>/4(HR)<sub>3</sub>], при условии что каждая доза препарата принимается под непосредственным наблюдением, а также если у больного подтверждено отсутствие ВИЧ-инфекции и больной не проживает в регионе с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции.

(Условная рекомендация / высокая и средняя степени доказательности).

■ **Рекомендация 2.2**

При лечении больных, впервые заболевших ТБ, не следует назначать приём препаратов два раза в неделю на протяжении всего курса химиотерапии за исключением тех случаев, когда такая схема официально предписывается с исследовательскими целями.

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

**Вопрос 3. Режим лечения в странах с высоким уровнем устойчивости к изониазиду**

Следует ли в странах с высоким уровнем устойчивости к изониазиду у впервые выявленных больных в фазе продолжения лечения с применением изониазида и рифампицина изменять стандартный режим лечения для всех новых больных, чтобы предотвратить развитие множественной лекарственной устойчивости? (Данный вопрос относится к странам, в которых перед началом фазы продолжения лечения новых больных не проводятся тесты на чувствительность к изониазиду или результаты таких тестов отсутствуют.)

**Краткое изложение доказательств**

Упомянутый в ответах на вопросы 1 и 2 систематический обзор показал, что в режиме лечения, включавшего 5–7-месячный курс химиотерапии с применением рифампицина, у больных с устойчивостью к изониазиду до лечения (но при наличии чувствительности к рифампицину и стрептомицину) лекарственная устойчивость развивалась в 22 раза чаще, чем у пациентов, у которых перед началом лечения имелась чувствительность ко всем противотуберкулёзным препаратам [1].

Систематический обзор и мета-анализы были проведены на материале 33 исследований с участием 1907 новых и ранее лечившихся больных ТБ с моноре-

зистентностью к изониазиду<sup>1</sup>. Применение не менее трёх эффективных препаратов в фазе продолжения лечения приводило к значительно более низкому риску неудачного исхода лечения, а применение четырёх и более эффективных препаратов в интенсивной фазе лечения – к значительно более низким рискам неудачных исходов лечения, рецидивов и развития приобретённой лекарственной устойчивости. Использование схемы с ежедневным приёмом препаратов в интенсивной фазе лечения было также связано со значительным снижением риска неудачного исхода лечения и приобретённой лекарственной устойчивости. Применение стрептомицина было связано с определённно невысоким риском неудачного исхода лечения и развития приобретённой лекарственной устойчивости. Риск рецидива был значительно ниже в случае назначения 6-месячного курса с применением рифампицина по сравнению с 2-месячным курсом с применением рифампицина и 5-месячного курса с пиразинамидом по сравнению с режимом лечения без применения пиразинамида.

### Соотношение положительных и отрицательных последствий в результате добавления этамбутола в фазе продолжения лечения

Добавление этамбутола в схему лечения рассматривалось в качестве меры против фактического применения монотерапии в фазе продолжения лечения новых больных с устойчивостью к изониазиду [3]. Данные надзора за лекарственной устойчивостью показывают, что только у 0,6% новых больных ТБ отмечается устойчивость и к изониазиду, и к этамбутолу, что подтверждает потенциальную эффективность этой схемы химиотерапии [4].

Добавление этамбутола в фазе продолжения химиотерапии с применением изониазида и рифампицина связано с возможными нежелательными последствиями. В частности, в странах, где показатель устойчивости к изониазиду у новых больных равен среднему показателю в мире (7,4%), 74 из 1000 новых больных ТБ будут иметь устойчивость к изониазиду. А это значит, что на каждую тысячу больных 926 больным с МБТ, чувствительным к изониазиду, этамбутол будет назначен без необходимости, лишь для того, чтобы вылечить этих 74 больных с устойчивостью к изониазиду. Систематический обзор данных по риску развития токсического эффекта на зрение для данного издания не проводился.

Хотя широкое применение этамбутола может способствовать распространению устойчивости к этому препарату, следует иметь в виду, что этамбутол не имеет такого важного значения при лечении больных МЛУ-ТБ, как инъекционные препараты и фторхинолоны. Распространение устойчивости к этамбутолу нанесёт меньше вреда, чем развитие устойчивости к препаратам двух других классов, которые формируют основу химиотерапии больных МЛУ-ТБ. Однако утрата возможности использовать один из менее токсичных препаратов (при сохранении чувствительности к нему штаммов МБТ при множественной лекарственной устойчивости) может снизить вероятность успешного излечения больных МЛУ-ТБ.

<sup>1</sup> Рукопись была представлена, но ещё не опубликована ко времени подготовки данного Руководства к печати. Таблицы с указанием классификации доказательств можно получить по запросу в ВОЗ.

## Другие доводы

Наличие комбинированных препаратов с фиксированными дозами, включающими изониазид, этамбутол и рифампицин, позволяет облегчить процесс включения этамбутола в схему лечения. НПТ могут использовать национальные данные их стран о распространённости устойчивости к изониазиду у новых больных ТБ, что позволит определить необходимость добавления этамбутола в схемы лечения<sup>1</sup>. Однако около 50% стран (включая 4 страны с наиболее тяжёлым бременем заболеваемости ТБ) не располагают в настоящее время данными надзора за устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам даже на субнациональном уровне [4]<sup>2</sup>.

Были также рассмотрены, но не получили поддержки, несколько препаратов, альтернативных этамбутолу, в качестве средств «защиты рифампицина» у больных ТБ с устойчивостью к изониазиду до начала лечения.

- Результаты мета-анализа показали, что лечение пиразинамидом в течение 5 и более месяцев подряд приводит к значительному сокращению числа рецидивов, но не снижает риска развития приобретённой лекарственной устойчивости. Хотя систематический обзор данных о нежелательных побочных реакциях не был проведён, известны данные о том, что пиразинамид может вызывать гепатотоксичность (в особенности при одновременном проведении АРТ). Кроме того, боли в суставах, связанные с приёмом пиразинамида, потенциально могут привести к нарушению больными назначенных режимов лечения.
- Применение препарата из группы фторхинолонов, по всей вероятности, эффективно для предотвращения развития лекарственной устойчивости, но использование фторхинолонов в фазе продолжения лечения у всех новых больных ТБ приведёт к снижению эффективности этого важного класса лекарственных средств при лечении больных МЛУ-ТБ.
- Результаты микроскопии мокроты после второго месяца химиотерапии не могут помочь в определении устойчивости к изониазиду до начала лечения (см. вопрос 5).

## Заключение

Предлагаемая рекомендация ориентирована в первую очередь на профилактику развития МЛУ у больных в тех регионах, где широко распространена устойчивость к изониазиду у новых больных ТБ и тесты на чувствительность к изо-

<sup>1</sup> В приложении 1 (стр. 121) 4-го проекта ВОЗ/Международного союза по борьбе с ТБ и лёгочными заболеваниями об исследовании устойчивости к противотуберкулёзным препаратам приводятся новейшие данные по странам о результатах национальных обзоров лекарственной устойчивости. Для того чтобы определить уровень устойчивости к изониазиду (исключая случаи МЛУ), достаточно провести следующий расчёт: % устойчивости к изониазиду (колонка 12) минус % случаев МЛУ (колонка 30). Данный материал доступен на сайте [www.who.int/tb/features\\_archive/drsreport\\_launch\\_26feb08/en/index.html](http://www.who.int/tb/features_archive/drsreport_launch_26feb08/en/index.html).

<sup>2</sup> Статистические выборки, которые даны в обзорах лекарственной устойчивости, проведённых при поддержке ВОЗ, достаточны для оценки уровней лекарственной устойчивости по странам, но не для оценок соответствующих параметров на субрегиональном уровне или среди отдельных категорий населения, если соответствующие конкретные выборки отсутствуют.



ниазиду у новых больных перед началом фазы продолжения лечения не проводятся или данные о результатах таких тестов отсутствуют. Эта рекомендация является условной по следующим причинам: отсутствуют сведения о наиболее эффективном лечении ТБ с устойчивостью к изониазиду; нет достаточных доказательств, обеспечивающих количественную оценку способности этамбутола «защитить рифампицин» при лечении больных с устойчивостью к изониазиду до начала лечения; существует риск полной потери зрения, хотя доказательства, подтверждающие токсичность этамбутола для зрения, не рассматривались в систематическом обзоре для настоящего издания.

Поэтому необходимо продолжить исследования (см. Приложение 5) по определению уровней устойчивости к изониазиду, требующих добавления этамбутола (или других препаратов) в фазе продолжения стандартной схемы лечения новых больных ТБ. Это касается тех национальных программ, в которых тесты на чувствительность к изониазиду перед началом фазы продолжения лечения не проводятся или данные о результатах таких тестов отсутствуют.

См. также вопрос 2: у больных с устойчивостью к изониазиду до начала лечения ежедневный приём препаратов в фазе интенсивного лечения приводит к значительному снижению рисков неудачного исхода лечения и развития приобретённой лекарственной устойчивости по сравнению со схемой лечения, предусматривающей приём препаратов три раза в неделю в фазе интенсивного лечения.

### ■ Рекомендация 3

**В популяциях с подтверждёнными или предполагаемыми высокими уровнями устойчивости к изониазиду в качестве приемлемого альтернативного подхода в фазе продолжения лечения новым больным ТБ можно назначать HRE вместо HR.**

(Слабая рекомендация / недостаточный уровень доказательности, экспертное мнение).

## Вопрос 4. Лечение больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией

Следует ли применять прерывистые схемы приёма препаратов у больных ТБ с ВИЧ-инфекцией? Какой должна быть продолжительность курса лечения больных ТБ с ВИЧ-инфекцией?

### Краткое изложение доказательств

Систематический обзор и мета-анализы были проведены на материалах 6 рандомизированных контролируемых и 23 когортных исследований. В результате были получены сводные данные по оценке частоты неудачных исходов лечения, рецидивов и летальных исходов с учётом продолжительности лечения рифампицином и на основе сведений о ежедневном приёме препаратов в интенсивной фазе лечения по сравнению с прерывистыми схемами на протяжении всего курса [5]<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Материалы исследований не были опубликованы ко времени подготовки Рекомендаций к печати. Таблицы с указанием классификации доказательств можно получить по запросу в ВОЗ.

Систематический обзор данных позволил сделать заключение о значительном снижении частоты неудачных исходов лечения и рецидивов в тех группах пациентов, в которых все или некоторые больные находились на АРТ.

### Соотношение положительных и отрицательных последствий применения прерывистых схем лечения и увеличения продолжительности химиотерапии

Согласно регрессионной модели, частота неудачных исходов лечения или рецидивов была в 1,8–2,5 раза выше в случае применения прерывистых схем лечения по сравнению с ежедневным приёмом препаратов в интенсивной фазе лечения.

При двухмесячном курсе с применением рифампицина риск рецидива был в три раза выше по сравнению с курсом в восемь и более месяцев и в 2,2 раза выше по сравнению с курсом лечения рифампицином в течение шести месяцев.

### Другие доводы и выводы

Поскольку большинство сведений, проанализированных в систематическом обзоре, получено по результатам когортных исследований, качество данных было признано низким. Тем не менее ежедневный приём препаратов в интенсивной фазе лечения является настоятельной рекомендацией при лечении больных ТБ с ВИЧ-инфекцией по следующим причинам:

- затраты, связанные с переходом от прерывистой схемы химиотерапии к ежедневному приёму препаратов, оправданны, если учитывать потенциальный положительный эффект такой замены;
- предполагается, что больные предпочитают режим лечения, связанный с более низким риском неудачного исхода или рецидива, хотя им и приходится посещать лечебно-профилактическое учреждение ежедневно для приёма лекарственных средств.

Материалы мета-анализа случаев заболевания ТБ/ВИЧ не содержали сравнительных данных о ежедневном приёме препаратов и приёме препаратов три раза в неделю в фазе продолжения лечения. Поэтому в соответствии с ранее приведённой рекомендацией 2.1 рекомендации 4.2 и 4.3 следует считать условными.

Некоторые группы экспертов рекомендуют увеличивать сверх 6 месяцев продолжительность лечения отдельных больных ТБ с ВИЧ-инфекцией [6], а результаты метаанализа также подтверждают, что такой подход способствует значительному снижению частоты рецидивов [5]. Но в связи с этим следует принимать во внимание и ряд других факторов. В частности, применение разных режимов лечения для больных с ВИЧ-инфекцией и пациентов с отрицательным ВИЧ-статусом может оказаться затруднительным в организационном плане и привести к стигматизации больных. Другая потенциальная проблема связана с тем, что продление курса лечения может способствовать развитию устойчивости к рифампицину и увеличению периода, когда проведение АРТ затруднено из-за взаимодействия между рифампицином и антиретровирусными препаратами.

**■ Рекомендация 4.1**

Больным ТБ с ВИЧ-инфекцией, а также всем больным ТБ, живущим в регионах с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции<sup>1</sup>, следует назначать ежедневный приём препаратов, по крайней мере, в течение интенсивной фазы лечения.

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

**■ Рекомендация 4.2**

В фазе продолжения лечения таких больных оптимальным также следует считать ежедневный приём препаратов.

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

**■ Рекомендация 4.3**

Если не представляется возможным обеспечить ежедневный приём препаратов для таких больных, то в качестве приемлемой альтернативы можно рассматривать приём препаратов три раза в неделю в фазе продолжения лечения.

(Условная рекомендация / высокая и средняя степени доказательности).

**■ Рекомендация 4.4**

Для больных ТБ с ВИЧ-инфекцией продолжительность курса химиотерапии должна быть, по крайней мере, такой же, как и у больных ТБ с отрицательным ВИЧ-статусом.

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

**Вопрос 5. Мониторинг мокроты при лечении больных туберкулёзом лёгких с положительным результатом микроскопии мокроты**

Насколько эффективен мониторинг мокроты в прогнозировании неудачных исходов лечения, рецидивов, изначальной устойчивости к изониазиду у больных ТБ лёгких с положительным результатом микроскопии мокроты перед началом курса химиотерапии?

**Краткое изложение доказательств**

Чтобы определить возможность прогнозирования рецидивов по результатам микроскопии мокроты после 2-го и 3-го месяцев химиотерапии, были повторно проанализированы результаты рандомизированного контролируемого исследования, проведённого в 1970–1980-х гг. Британским советом по медицинским исследованиям (British Medical Research Council – BMRC), с участием приблизительно 1900 пациентов в странах Азии и Восточной Африки<sup>2</sup>. Все больные находились на 6-месячном режиме химиотерапии с применением не менее четы-

<sup>1</sup> К регионам (территориям) с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции относятся страны, административно-территориальные единицы внутри стран, а также отдельные медицинские учреждения, в которых распространённость ВИЧ среди беременных женщин  $\geq 1\%$  и среди больных ТБ  $\geq 5\%$  [7].

<sup>2</sup> Оригинальные опубликованные данные были основаны на результатах анализа с использованием сведений, полученных по категориям населения, включённым в протоколы этих исследований. Повторный анализ был проведён на основе данных по индивидуальным больным, обратившимся за медицинской помощью в связи с заболеванием ТБ. Все культуральные исследования проводились на твёрдых средах.

рёх препаратов в течение первых двух месяцев лечения. Чувствительность микроскопии после 2-го и 3-го месяцев лечения в выявлении больных с возможными рецидивами составляет менее 40%; менее одной четверти больных с положительными результатами микроскопии будут иметь рецидивы заболевания (с учётом частоты рецидивов на уровне 7%).

Выводы ещё одного систематического обзора<sup>1</sup> подтвердили, что результаты микроскопии мокроты после двух и трёх месяцев лечения являются ненадёжным индикатором вероятности развития рецидива заболевания. При оценке степени надёжности диагностического теста [7] результаты повторного анализа исследования Британского совета были отнесены к категории средней степени доказательности, а систематического обзора – к категории низкой степени доказательности.

Невозможно провести оценку вероятности неудачного исхода лечения на основе результатов микроскопии в силу следующих причин:

- по наблюдениям, проведённым в рамках исследования Британского совета, было выявлено незначительное число случаев неудачного исхода лечения, поэтому провести полноценный анализ не представлялось возможным;
- материалы систематического обзора включали исследования, большинство из которых характеризовались очень низким качеством доказательной базы.

### Соотношение положительных и отрицательных последствий проведения микроскопии мокроты по завершении 3-го месяца с начала лечения и проведения культуральных исследований и ТЛЧ при положительном результате микроскопии

Главный смысл рекомендации, касающейся дополнительного проведения микроскопии мокроты по завершении 3-го месяца, заключается в том, чтобы выявить больных с недостаточным ответом на лечение до 5-го месяца с начала химиотерапии (действующий алгоритм). При этом основная цель состоит в том, чтобы выявить МЛУ на возможно более ранней стадии, хотя данные повторного анализа Британского совета медицинских исследований показали, что результаты микроскопии и культуральных исследований по завершении 1, 2, 3 и 4 месяца с начала лечения не позволяют определить наличие устойчивости к изониазиду до начала химиотерапии. (Исследования Британского совета проводились до появления устойчивости к рифампицину, поэтому они не в полной мере отражают возможности микроскопии в диагностике МЛУ-ТБ).

Рассматривался также альтернативный подход, предусматривающий проведение культуральных исследований на основе результатов микроскопии мокроты по завершении двух месяцев с начала лечения. Преимуществом такого подхода стало бы более раннее выявление МЛУ-ТБ, поскольку ТЛЧ часто не проводятся перед началом курса лечения. Однако проведение повторной микроскопии после трёх (а не двух) месяцев с последующим проведением культуральных исследований и ТЛЧ является более предпочтительным с точки зрения реали-

<sup>1</sup> Материалы исследований не были опубликованы ко времени подготовки Рекомендаций к печати. Таблицы с указанием классификации доказательств можно получить по запросу в ВОЗ.

зации программ борьбы с ТБ по следующей причине. На каждую тысячу больных ТБ с положительным результатом микроскопии перед началом лечения по завершении двух месяцев положительные результаты микроскопии прогнозируются у 183 больных, и только у 83 – по окончании трёх месяцев с начала лечения. Таким образом, при проведении культуральных исследований и ТЛЧ через три (а не два) месяца после начала лечения НТПП потребуется проводить на 100 этих сложных тестов меньше на каждую тысячу больных ТБ, находящихся на лечении.

### Другие доводы и выводы

Новые рекомендации придерживаются первоначального назначения мониторинга результатов микроскопии мокроты, а именно с целью оценки эффективности программы борьбы с ТБ. В связи с опасностью, связанной с МЛУ-ТБ, в рекомендациях особое внимание уделяется необходимости выявления случаев неудачного лечения до 5-го месяца с начала курса химиотерапии (в соответствии с предыдущим алгоритмом ВОЗ). Учитывая среднее и низкое качество доказательств и технические трудности, связанные с невозможностью прогнозирования рецидивов на основе результатов микроскопии мокроты, соответствующая рекомендация относится к категории условных.

#### ■ **Рекомендация 5.1**

**У больных ТБ лёгких с положительным результатом микроскопии мокроты, проходящих курс химиотерапии препаратами первого ряда, микроскопия мокроты может проводиться по завершении интенсивной фазы лечения.**

(Условная рекомендация / высокая и средняя степени доказательности).

#### ■ **Рекомендация 5.2**

**Если у впервые выявленного больного в конце интенсивной фазы лечения (2-й месяц) микроскопия мокроты имеет положительный результат, микроскопию следует провести повторно по завершении 3 месяцев с начала курса лечения.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

#### ■ **Рекомендация 5.3**

**Если у впервые выявленного больного проба мокроты имеет положительный результат по завершении 3-го месяца, следует провести культуральное исследование и ТЛЧ.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

#### ■ **Рекомендация 5.4**

**Если у ранее лечившегося больного микроскопия мокроты имеет положительный результат по завершении фазы интенсивного лечения (3 мес.), следует провести культуральное исследование и ТЛЧ.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

## Вопрос 6. Увеличение продолжительности курса лечения у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких

Насколько эффективно увеличение продолжительности лечения в профилактике неудачных исходов и рецидивов у впервые выявленных больных ТБ лёгких?

### Краткое изложение доказательств

При проведении систематического обзора была обнаружена информация о проведении только одного исследования по данному вопросу<sup>1</sup>. В настоящее время в Бангладеш проводится исследование с применением 6-месячного курса лечения рифампицином с участием 3775 впервые выявленных больных с положительным результатом микроскопии мокроты по завершении 2 месяцев лечения, отнесённых к группе, в которой положительные результаты микроскопии сохранялись после продления интенсивной фазы лечения на 1 месяц, и к группе без продления интенсивной фазы лечения.

### Соотношение пользы и рисков, связанных с продлением лечения больных, у которых сохраняются положительные результаты микроскопии после двух месяцев курса химиотерапии

Предварительные результаты, полученные через 1 год наблюдения, показали, что у больных в той группе, в которой продолжительность лечения была увеличена на 1 месяц, отмечалась более низкая частота рецидивов (относительный риск 0,37, 95% ДИ 0,21; 0,66), чем в группе без продления лечения. Степень менее значимого снижения неудачных исходов лечения в первой группе статистически незначительна. Учитывая предварительный характер полученных результатов и пассивное наблюдение больных, выводам исследования в Бангладеш была определена средняя степень доказательности.

Из 1000 больных ТБ при 7-процентном риске рецидива, согласно данным исследования в Бангладеш, увеличение продолжительности лечения 183 больных с положительной микроскопией после 2 месяцев лечения даст возможность предотвратить 16 из 70 прогнозируемых рецидивов<sup>2</sup>. Однако следует иметь в виду, что при достижении этого 23-процентного снижения рецидивов окажется, что у 158 из 1000 больных прогнозы рецидивов будут неверными, поэтому и увеличение продолжительности лечения этих больных окажется ненужным.

<sup>1</sup> Таблицы с указанием классификации доказательств можно получить по запросу в ВОЗ.

<sup>2</sup> Оценки, приведённые к вопросу 5, показывают, что микроскопия мокроты после 2 месяцев лечения помогает правильно определить вероятность рецидива у 25 больных и неверно спрогнозировать вероятность рецидива у 158 больных. Если интенсивную фазу лечения этих 25 больных продлить, то, согласно оценкам исследования в Бангладеш, будет достигнуто снижение рецидивов на 37%. Вместо 25 спрогнозированных рецидивов их в реальности случится только 9 на 1000 больных ( $0,37 \times 25$ ), т. е. 16 рецидивов будут предотвращены. Поэтому вместо 70 предполагаемых рецидивов в когорте из 1000 больных проведение микроскопии после 2 месяцев лечения и продление химиотерапии больных с положительным результатом микроскопии приведёт к 54 рецидивам с сокращением на 23%.

## Другие доводы и выводы

Хотя продление лечения рифампицином свыше 6 месяцев снижает риск рецидива<sup>1</sup>, отсутствуют чёткие доказательства для определения тех больных, у которых продление лечения сможет предотвратить рецидивы. Ранее при назначении новому больному 2-месячного лечения с применением рифампицина продление фазы интенсивного лечения означало ещё один месяц химиотерапии рифампицином под контролем. Необходимость в этом дополнительном месяце теперь отпадает, поскольку, согласно рекомендации, предполагается 6-месячный режим химиотерапии под контролем. Учитывая эти соображения, а также предварительные результаты лишь одного исследования с недостаточной доказательной базой, была предложена условная рекомендация не прибегать к увеличению продолжительности лечения на основе положительных результатов микроскопии мокроты по завершении 2 месяцев с начала курса химиотерапии.

### ■ Рекомендация 6

**Если у больного, которому назначено лечение с применением рифампицина на протяжении всего курса химиотерапии, получен положительный результат микроскопии мокроты по завершении интенсивной фазы лечения, прибегать к увеличению интенсивной фазы не рекомендуется.**

(Настоятельная рекомендация / высокая степень доказательности).

## Вопрос 7. Ранее лечившиеся больные

Какие группы пациентов (при наличии таковых) должны проходить повторные курсы лечения препаратами первого ряда?

### Краткое изложение доказательств

При проведении систематического обзора не было обнаружено сведений о рандомизированных контролируемых исследованиях 8-месячных курсов повторного лечения с применением препаратов первого ряда. Шесть когортных исследований такого рода включали 898 больных с МБТ, чувствительным ко всем противотуберкулёзным препаратам, и 124 пациента с монорезистентностью к изониазиду. Частота неудачных исходов лечения составляла от 1 до 27% у больных с чувствительностью ко всем противотуберкулёзным препаратам и от 18 до 44% у больных с монорезистентностью к изониазиду [8].

В ходе подготовки рекомендаций режим повторного лечения препаратами первого ряда на стадии до получения результатов ТЛЧ<sup>2</sup> рассматривался только в связи с проведением эмпирического лечения ранее лечившихся больных со

<sup>1</sup> Описанное в вопросе 1 сравнение отдельных больных показало разницу в 4% между долей больных с рецидивами после 6 месяцев лечения рифампицином по сравнению с долей больных после 9 месяцев лечения рифампицином.

<sup>2</sup> В странах, в которых применяются быстрые методы проведения ТЛЧ (например, методом молекулярной гибридизации), можно получить данные, подтверждающие или исключающие наличие МЛУ, в течение нескольких часов или дней. Это позволяет определить необходимую схему химиотерапии непосредственно перед началом лечения. В таких случаях нет необходимости проводить повторное лечение препаратами первого ряда. В странах, где используются традиционные методы проведения ТЛЧ, до получения результатов ТЛЧ требуется проводить эмпирическое лечение ранее лечившихся больных с высокой вероятностью наличия МЛУ. У больных со средней и низкой вероятностью наличия МЛУ положительные и возможные отрицательные характеристики применения 8-месячного режима повторного лечения препаратами первого ряда (до получения результатов ТЛЧ) обсуждаются далее по тексту.

средней и низкой степенью вероятности наличия МЛУ. Однако в этих рекомендациях отсутствует градация по степени надёжности, поскольку соответствующий анализ на основе методологии GRADE, УРОВНЯ научной доказанности, классификации доказательств не проводился.

### Соотношение пользы и вредных последствий применения режима повторного лечения препаратами первого ряда у больных с низкой и средней степенью вероятности наличия МЛУ

Больные, у которых отсутствует множественная лекарственная устойчивость, при применении режима повторного лечения препаратами первого ряда избавлены от продолжительного курса лечения препаратами второго ряда, обладающими высокой токсичностью. К другим положительным сторонам следует отнести экономию времени больных, а возможно, и снижение рисков, связанных с нарушением предписанных режимов лечения. При применении только препаратов первого ряда режим, рекомендуемый ВОЗ, способствует снижению затрат НПТ и сохранению эффективности фторхинолонов и инъекционных препаратов (амикацина и канамицина) для больных, которые нуждаются в них в первую очередь (т. е. пациентов с подтверждённой МЛУ).

В мире у 65% ранее лечившихся больных МБТ полностью сохраняют чувствительность к противотуберкулёзным препаратам [4]. У таких больных режим повторного лечения лучше проводить двумя наиболее эффективными лекарственными средствами – изониазидом и рифампицином. У 12,4% больных, ранее лечившихся от ТБ, наблюдается изониазид-резистентная форма заболевания (не МЛУ), при этом эффективность повторного лечения препаратами первого ряда остаётся невыясненной, хотя данные, относящиеся к вопросу 3, дают основание полагать, что ежедневное применение стрептомицина в интенсивной фазе лечения и четырёх эффективных противотуберкулёзных препаратов могут привести к улучшению исходов лечения.

Основная проблема, связанная с 8-месячным режимом повторного лечения препаратами первого ряда, заключается в том, что больные с множественной лекарственной устойчивостью (15,3% больных ТБ в мире) при таком режиме химиотерапии будут получать неадекватное лечение в течение недель и даже месяцев до получения результатов ТЛЧ. Это приведёт к прогрессированию заболевания у таких больных, распространению инфекции МЛУ-ТБ и к обращению самих больных к помощи поставщиков медицинских услуг, которые не связаны с НПТ и, возможно, не используют в своей работе руководства НПТ. Кроме того, повторное лечение препаратами первого ряда больных с МЛУ может привести к приобретённой устойчивости к этамбутолу.

### Другие доводы

Были изучены и после соответствующего рассмотрения отклонены следующие альтернативные подходы к лечению больных со средней и низкой степенью вероятности наличия МЛУ:

- Несмотря на возможную эффективность схемы 6HRZE при лечении больных с МБТ, устойчивыми к изониазиду (см. вопрос 3), значительный риск свя-



зан с токсичностью в случае применения пипразинамида на всём протяжении курса химиотерапии.

- Схема 2HRZE/4HRE рекомендуется к применению у новых больных с высокими уровнями устойчивости к изониазиду (см. вопрос 3), но у 10,3% ранее лечившихся больных наблюдается резистентность к этамбутолу (при соответствующем показателе 2,5% у новых больных) [4], что может привести к снижению эффективности этого режима лечения.
- Отклонён подход, предусматривающий исключение стрептомицина из схемы повторного лечения, учитывая, что применение этого инъекционного препарата может способствовать повышению эффективности режима химиотерапии (см. вопрос 3) и не препятствует применению амикацина или канамицина у больных с МЛУ.
- Отклонён также подход, предусматривавший использование у ранее лечившихся больных того же 6-месячного режима химиотерапии, который применяется при лечении новых больных. У 15,3% ранее лечившихся больных с МЛУ применение 4-месячного курса химиотерапии с изониазидом и рифампицином в фазе продолжения лечения теоретически не может привести к снижению эффективности этамбутола в той же степени, что и при проведении 8-месячного курса с применением схемы 5HRE в фазе продолжения лечения. У 12,4% ранее лечившихся больных, у которых наблюдается устойчивость к изониазиду и отсутствует МЛУ, применение изониазида и рифампицина в фазе продолжения лечения может привести к развитию приобретённой МЛУ. Таким образом, возможный положительный эффект от применения новой схемы лечения посредством резервирования этамбутола для лечения больных с МЛУ, вероятно, связан с риском приобретения устойчивости к рифампицину в случае наличия устойчивости к изониазиду перед началом лечения.
- Возможность добавления в режим 8-месячного повторного лечения препарата из группы фторхинолонов или инъекционного препарата (за исключением рифампицина) также была отклонена с той целью, чтобы сохранить эти два класса препаратов для лечения больных МЛУ-ТБ.

## Заключение

Альтернативный подход, заключающийся в применении схем лечения против МЛУ для всех ранее лечившихся больных, связан с рисками (токсичность, затраты на лечение, развитие лекарственной устойчивости к другим важным противотуберкулёзным препаратам против МЛУ) и не компенсируется ожидаемой пользой от лечения. Поэтому не определена альтернатива рекомендуемому 8-месячному курсу повторного лечения с применением препаратов первого ряда. Из-за низкого качества доказательной базы эта рекомендация сочтена условной.

### ■ Рекомендация 7.1

**В начале или перед началом курса лечения у всех ранее лечившихся больных ТБ необходимо проводить культуральные исследования и тесты на**

лекарственную чувствительность. ТЛЧ должны проводиться как минимум на чувствительность к изониазиду и рифампицину.

#### ■ Рекомендация 7.2

Там, где имеется возможность использовать молекулярные методы проведения ТЛЧ, при выборе схемы лечения следует руководствоваться результатами ТЛЧ.

#### ■ Рекомендация 7.3

Там, где возможность применения молекулярных методов проведения ТЛЧ для ведения каждого больного отсутствует, следует проводить эмпирический режим в следующем порядке.

##### ■ Рекомендация 7.3.1

Больным после *неудачного исхода* предыдущего лечения, а также другим группам больных с высоким риском развития ТБ с множественной лекарственной устойчивостью назначается эмпирический режим лечения МЛУ.

##### ■ Рекомендация 7.3.2

Больным с перерывом в лечении или рецидивом после первого курса лечения можно назначать схемы повторного лечения препаратами первого ряда 2HRZES/1HRZE/5HRE при условии, что среди данных категорий больных в целом по стране регистрируются низкие и средние уровни МЛУ, а также если такие данные отсутствуют.

#### ■ Рекомендация 7.4

Там, где результаты ТЛЧ для проведения мониторинга лечения пациентов отсутствуют, эмпирический режим терапии назначается на весь курс лечения.

#### ■ Рекомендация 7.5

НПТ следует получать и руководствоваться национальными данными о лекарственной устойчивости при неудачных исходах лечения, рецидивах и перерывах в лечении для проведения оценок распространённости МЛУ.

## Библиография

1. Menzies D et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes – a systematic review and meta-analysis. PloS Medicine, 2009, 6:e1000146.
2. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. Lancet, 2004, 364:1244-1251.
3. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. Chest, 1979, 76(6 Suppl.): 771-781.
4. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).

5. Khan FA et al. Treatment of active tuberculosis in HIV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2010 (in press).
6. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003, 52(RR-11):1-77.
7. Schünemann HJ et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *British Medical Journal*, 2008, 336:1106-1110.
8. Menzies D et al. Standardized treatment of active tuberculosis in previously treated patients, and/or with mono-resistance to isoniazid – a systematic review and meta-analysis. *PloS Medicine*, 2009, 6:e1000150.

## Результаты лечения туберкулёза

Перед совещанием, проведённым в октябре 2008 г., членам группы по подготовке Руководства было предложено оценить в баллах результаты лечения ТБ, которые они считают наиболее важными при выборе режимов лечения. При этом предполагалось, что оценки будут сделаны с учётом мнений менеджеров НПТ, которые являются целевой аудиторией настоящей публикации. Из 19 членов группы, участвовавших в работе совещания, 15 (79%) представили свои ответы. Результаты опроса приведены ниже.

<i>Количество баллов</i>	<i>Относительное значение характеристик исходов лечения</i>
1–3 балла	Не имеет важного значения при представлении рекомендаций о режимах лечения
4–6 баллов	Имеет важное, но не критическое значение при представлении рекомендаций о режимах лечения
7–9 баллов	Имеет критическое значение при представлении рекомендаций о режимах лечения

**Какие наиболее важные положительные характеристики результатов лечения ТБ следует учесть при принятии решений о режимах химиотерапии?**

<b>Результаты лечения</b>	<b>Относительная важность характеристики</b>
Снижение числа случаев возникновения МЛУ-ТБ, профилактика лекарственной устойчивости	8
Сохранение жизни больных	8
Сохранение здоровья ранее лечившихся пациентов (предотвращение рецидивов)	8
Предотвращение передачи ТБ и распространения ТБ среди населения	8
Бактериологическое излечение	6
Обеспечение конверсии микроскопии мокроты через 2 месяца	6
Облегчение симптомов заболевания	5
Экономия средств	5

Какие наиболее важные риски следует учесть при принятии решений о режимах химиотерапии?

<b>Результаты лечения</b>	<b>Относительная важность рисков</b>
Приобретённая лекарственная устойчивость	8
Неудачный исход лечения	8
Рецидив заболевания ТБ	8
Заражение медицинских работников и распространение инфекции среди населения	7
Прерывание лечения	7
Снижение эффективности препаратов против ВИЧ-инфекции из-за ошибок, связанных с взаимодействием лекарственных средств	7
Токсичность лекарственных средств	7
Взаимодействие с препаратами, предназначенными для лечения других заболеваний	6
Высокий уровень затрат	5

## Выполнение и оценка рекомендаций, представленных в 4-м издании

Эффективная подготовка нового издания предполагает выработку чётких определений, выбор аудитории, к которой будет обращено издание, а также рекомендуемые мероприятия. Основные положения нового издания изложены в восьми настоятельных рекомендациях, представленных в табл. А4.1. Называя эти рекомендации настоятельными, члены группы по подготовке настоящего издания выражают уверенность в том, что их реализация на практике принесёт значительный положительный эффект, который будет компенсировать потенциальные риски<sup>1</sup>.

ТАБЛИЦА А4.1. НАСТОЯТЕЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

№	Рекомендации
<b>Впервые выявленные больные</b>	
1.1	В фазе продолжения лечения заменить схему 6HE на схему 4HR
1.2	
2.1	Проводить ежедневный приём препаратов на протяжении всего курса химиотерапии
2.4	Отказаться от приёма препаратов два раза в неделю на протяжении всего курса химиотерапии
<b>Новые и ранее лечившиеся больные ТБ с ВИЧ-инфекцией</b>	
4.1	Больные ТБ с ВИЧ-инфекцией, а также больные ТБ, проживающие в регионах с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции, должны принимать противотуберкулёзные препараты ежедневно, по крайней мере, в течение интенсивной фазы лечения (желательно, и в фазе продолжения лечения)
4.2	
4.4	У больных ТБ/ВИЧ курс лечения с ежедневным приёмом противотуберкулёзных препаратов должен продолжаться, по крайней мере, столько же, сколько и у больных ТБ с отрицательным ВИЧ-статусом
<b>Мониторинг результатов исследования мокроты в ходе лечения (у новых и ранее лечившихся больных)</b>	
5.2	Проводить дополнительное исследование мокроты по завершении 3-го месяца химиотерапии, если после 2-го месяца исследование мокроты дало положительный результат (у новых больных)
5.3	Производить отбор проб для проведения культуральных исследований и ТЛЧ при положительном результате микроскопии по окончании 3-го месяца (у новых и ранее лечившихся больных)
5.4	
<b>Увеличение продолжительности лечения</b>	
6	Отсутствует необходимость в увеличении продолжительности химиотерапии в интенсивной фазе лечения. Данная рекомендация потребует внесения изменений в системы обучения и снабжения лекарственными средствами

<sup>1</sup> Поскольку остальные рекомендации носят условный характер, приоритетность их реализации и оценки не столь значительна.

Ключевая аудитория, которой адресованы эти рекомендации, включает представителей международных организаций по борьбе с ТБ, региональных офисов ВОЗ, национальных программ по борьбе с ТБ (особенно в странах с высоким бременем заболеваемости ТБ и высокими уровнями МЛУ-ТБ и/или ТБ/ВИЧ). К целевым аудиториям внутри стран относятся работники государственных и частных противотуберкулёзных учреждений центрального и местного уровней (см. раздел 1.3). Действия всех перечисленных организаций и лиц должны быть направлены на выполнение этих рекомендаций в контексте первоочередных мер по борьбе с ТБ.

В целях реализации рекомендаций и накопления опыта планы по их выполнению должны включать мероприятия по мониторингу и оценке результатов [1]. Алгоритм проведения оценки, приведённый в табл. А4.2, наглядно демонстрирует, что предлагаемые восемь настоятельных рекомендаций призваны стать вкладом в совершенствование процессов, определяющих порядок оказания лечебной помощи больным ТБ и представления отчётности, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению результатов лечения, снижению лекарственной устойчивости, а в конечном счёте – оказывать влияние на эффективное решение задач по сокращению распространённости, заболеваемости и смертности от ТБ.

ТАБЛИЦА А4.2. АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ НАСТОЯЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ<sup>а</sup>

Типы индикаторов	Индикаторы
Вклад	Различные виды мероприятий (такие как пересмотр руководств НПТ с целью разработки новых рекомендаций)
Процессы	Улучшение работы по лечению больных ТБ (напр., увеличение числа проведённых культуральных исследований и ТЛЧ до начала лечения)
Результаты	Улучшение результатов лечения больных ТБ (напр., увеличение числа вылеченных больных, находившихся на повторном лечении)
Влияние	Снижение распространённости ТБ, заболеваемости и смертности (цель 6 ЦРТ), снижение бедности (цель 1 ЦРТ) <sup>б</sup>

<sup>а</sup> Текст приводится в издании: DOTS Expansion Working Group Strategic Plan 2006–2015. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB?2006.370), p. 6.

<sup>б</sup> ЦРТ = Цели развития тысячелетия

### Шаги, которые необходимо предпринять для выполнения конкретных рекомендаций, и соответствующие индикаторы оценки

Шаги, которые необходимо предпринять (т. е. необходимые условия) в целях выполнения конкретных рекомендаций, перечислены ниже. По всем восьми рекомендациям уже получена следующая информация о результатах их реализации наряду с соответствующими индикаторами оценки (или расчётными оценочными параметрами):

- Индикаторы результативности: излечение, успешное лечение, прерывание лечения (учётно-отчётные формы, ежегодный «Доклад ВОЗ о глобальной борьбе против туберкулёза»), уровень лекарственной устойчивости (обзоры лекарственной устойчивости).

- Индикаторы влияния: заболеваемость и смертность от ТБ (Доклад ВОЗ о глобальной борьбе против ТБ [2]).

Ниже представлены конкретные индикаторы для оценки процессов по каждой рекомендации.

#### ■ **Рекомендация 1.1**

**При лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких следует назначать 6-месячный курс лечения с применением рифампицина (2HRZE/4HR).**

#### ■ **Рекомендация 1.2**

**От схемы лечения 2HRZE/6HE следует постепенно отказаться.**

Условия выполнения рекомендаций:

- В странах, в которых в фазе продолжения лечения больные продолжают принимать противотуберкулёзные препараты самостоятельно, следует расширить практику приёма препаратов под контролем на протяжении всего курса лечения.

Оценка индикаторов процессов оказания лечебной помощи больным ТБ (Доклад ВОЗ о глобальной борьбе против ТБ [2], данные Глобальной службы обеспечения противотуберкулёзными препаратами):

- число стран<sup>1</sup>, перешедших на 4-месячный курс лечения изониазидом и рифампицином в фазе продолжения лечения;
- количество новых больных, проходящих 6-месячный курс лечения рифампицином;
- количество больных, проходящих лечение под контролем на протяжении всего курса химиотерапии.

#### ■ **Рекомендация 2.2**

**При лечении больных, впервые заболевших ТБ, не следует назначать приём препаратов два раза в неделю на протяжении всего курса химиотерапии, за исключением тех случаев, когда такая схема официально предписывается с исследовательскими целями.**

#### ■ **Рекомендация 4.1**

**Больным ТБ с известным положительным ВИЧ-статусом, а также всем больным ТБ, живущим в регионах с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции, следует назначать ежедневный приём препаратов, по крайней мере, в течение фазы интенсивного лечения.**

Условия выполнения рекомендаций:

- Расширить практику проведения лечения под контролем в странах, в которых применяется приём препаратов два раза в неделю для всех больных ТБ или три раза в неделю в интенсивной фазе лечения для больных ТБ с положительным ВИЧ-статусом или проживающих в регионах с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции.

<sup>1</sup> Целесообразно также включить представление данных в другом формате (например, в процентах).



Оценка индикаторов процессов оказания лечебной помощи больным ТБ (*Глобальный отчет ВОЗ по ТБ* [2], данные Глобальной службы обеспечения противотуберкулёзными препаратами):

- число стран, отказавшихся от режимов химиотерапии с приёмом препаратов два раза в неделю;
- число стран, в которых НПТ пересмотрели свои рекомендации и рекомендовали применять в фазе продолжения лечения ежедневный приём препаратов у больных с положительным ВИЧ-статусом;
- количество больных с положительным ВИЧ-статусом, принимающих препараты ежедневно в фазе продолжения лечения.

### **Действия на глобальном уровне по реализации и оценке рекомендаций**

На глобальном уровне реализация и оценка этих восьми рекомендаций потребует следующих действий:

- оказание со стороны ВОЗ и партнёрских организаций содействия странам во внедрении систем контроля лекарственной устойчивости у новых больных ТБ и в проведении мониторинга результатов ТЛЧ у всех ранее лечившихся больных ТБ; решение этой задачи потребует укрепления возможностей лабораторных служб;
- оказание со стороны ВОЗ и партнёрских организаций помощи странам в обеспечении контроля за ходом лечения больных ТБ на всём протяжении химиотерапии;
- участие ВОЗ и партнёрских организаций в работе по оценке и обновлению используемых в настоящее время учебных материалов и других технических инструментов (таких как инструкции по оформлению заявок в Глобальный фонд, учебные модули, применяемые на уровне районов и отдельных лечебно-профилактических учреждений) с оказанием всесторонней поддержки в их использовании и применении;
- участие ВОЗ в работе по обновлению форм учётно-отчётной документации и инструкций по их ведению и содействие странам в их внедрении в деятельность противотуберкулёзных служб;
- участие ВОЗ в изменении индикаторов [3, 4] с учётом включения данных, необходимых для оценки настоящих рекомендаций (напр., процент неудачных исходов лечения, рецидивов и перерывов в лечении с проведением культуральных исследований и ТЛЧ до начала лечения);
- пересмотр «Глобальной службой обеспечения противотуберкулёзными препаратами» прогнозируемых потребностей в лекарственных средствах и оказание поддержки странам в переходе от старых к новым схемам химиотерапии; предложение плана постепенного изменения содержания резерва лекарственных средств в учреждениях частного и государственного секторов [5];
- расширение программ по лечению больных МЛУ-ТБ (включая обеспечение качественными препаратами второго ряда), с тем чтобы в каждой стране схема лечения МЛУ-ТБ рекомендовалась в качестве составной части стандартных режимов химиотерапии.

Рекомендации, представленные в настоящем издании, в полной мере соответствуют целям и задачам Глобального плана «Остановить ТБ» [4] и Стратегии «Остановить ТБ» [6]. Выполнение четырёх рекомендаций, касающихся химиотерапии ранее лечившихся больных, уже включено в программы работы Департамента ВОЗ «Остановить ТБ» и Рабочей группы по МЛУ-ТБ Партнёрства «Остановить ТБ». Остальные рекомендации предусматривают изменение стандартных режимов компонента DOTS в Глобальном плане «Остановить ТБ», ответственность за выполнение которого возложена на Департамент ВОЗ «Остановить ТБ» в сотрудничестве с Рабочей группой по расширению DOTS. Рабочая группа по расширению DOTS включает Глобальную лабораторную инициативу ВОЗ, в рамках которой в настоящее время предпринимаются действия по укреплению лабораторий, включая проведение культуральных исследований и ТЛЧ. Рабочая группа по ТБ/ВИЧ может внести свой вклад, способствуя расширению практики ежедневного приёма противотуберкулёзных препаратов для больных ТБ, имеющих положительный ВИЧ-статус или проживающих в регионах с высокими уровнями распространения ВИЧ-инфекции.

В состав группы по подготовке настоящего издания входили представители НПТ, международных организаций, оказывающих техническую помощь в борьбе с ТБ (включая региональные и страновые офисы ВОЗ), Стратегической, технической и консультативной группы ВОЗ (STAG TB), а также пациенты (см. Приложение 6). Участие столь широкого круга представителей, являющихся целевой аудиторией 4-го издания Рекомендаций, в течение всей работы над новым изданием, должно способствовать их реализации. Работа над новым изданием проходила одновременно с пересмотром «Международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» [7], что должно способствовать внедрению рекомендаций в практику работы частных медицинских учреждений на национальном уровне.

Желательно, чтобы ВОЗ и другие партнёрские организации включили новые рекомендации в планы оказания технической помощи и расширения потенциала противотуберкулёзных служб в странах. Действующие в настоящее время механизмы оказания технической помощи включают также Механизм технической помощи в борьбе с ТБ (ТВТЕАМ), Инициативу «Комитет зелёного света» (КЗС) и Глобальную службу обеспечения противотуберкулёжными препаратами. Международные партнёрские организации могут также оказать содействие странам во включении предложенных рекомендаций в их национальные планы работы и помочь в мобилизации финансовых ресурсов как в самих странах, так и через международные каналы финансовой поддержки (такие как Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, ТБ и малярией). После внедрения рекомендаций в практику потребуются провести оценку по ряду индикаторов, которые в настоящее время используются для текущей оценки прогресса на пути к достижению целей, обозначенных в «Глобальном плане».

Дополнительные мероприятия на глобальном уровне могут включать следующие направления деятельности:

- разработка, финансирование и реализация плана информационной работы, включая подготовку материалов для представления на международных совещаниях и заседаниях рабочих групп;

- подготовка информационных материалов в различных форматах, в том числе:
  - размещение руководств на сайте ВОЗ;
  - перевод материалов на официальные языки ВОЗ;
  - публикация кратких изложений новых рекомендаций;
  - разъяснение политики для последующей реализации планов на международном и национальном уровнях;
  - включение материалов в Серию технических докладов ВОЗ, проиндексированных в Medline (с указанием индекса ISBN);
- разработка плана реализации рекомендаций и мер по оказанию помощи в этом вопросе на региональном и национальном уровнях:
  - совместная работа с техническими партнёрскими организациями, а также с региональными и страновыми офисами ВОЗ над решением вопроса о том, какие рекомендации имеют приоритетный характер для их реализации и оценки и в каких регионах;
  - анализ потенциала систем здравоохранения в странах с тяжёлым бременем ТБ и их способности внедрить и провести оценку новых рекомендаций.

### Действия на региональном и национальном уровнях

Странам и регионам предстоит выбрать те рекомендации, которые в максимальной степени соответствуют региональным и национальным планам борьбы с ТБ, эпидемиологической ситуации на местах и возможностям систем здравоохранения. Например, применение жидких сред для культуральных исследований и ТЛЧ можно осуществить только на основе конкретных и всесторонних национальных планов по укреплению лабораторной службы. Если в стране регистрируется большое количество ошибочных диагнозов по результатам микроскопии мокроты, то следует в первую очередь перед внедрением в практику культуральных исследований всесторонне укрепить систему внешнего контроля качества микроскопии. Равным образом рекомендации по схемам лечения больных ТБ должны внедряться с учётом особенностей систем управления запасами лекарственных средств и обеспечения противотуберкулёзными препаратами. Если в стране часто ощущается недостаток препаратов первого ряда, необходимо решить проблему с лекарственным обеспечением, прежде чем приступать к изменению схемы химиотерапии в фазе продолжения лечения в соответствии с рекомендацией 1.

Дополнительные мероприятия на национальном и региональном уровнях могут включать следующие направления деятельности:

- при необходимости перевод на иностранные языки текста 4-го издания Рекомендаций;
- оценка данных эпиднадзора по конкретным странам в целях выполнения и оценки конкретных рекомендаций – например, «Глобальный отчет ВОЗ по туберкулёзу (2009)» содержит сведения о том, что в 23 странах до сих пор в фазе продолжения лечения применяется схема бНЕ;

- содействие странам в проведении планирования, выполнения и оценки новых рекомендаций с обеспечением финансирования этих мероприятий;
- привлечение к процессу внедрения и оценки рекомендаций всех заинтересованных сторон (включая профессиональные объединения), чтобы:
  - провести оценку необходимости во внесении изменений на национальном и региональном уровнях, а также соотношения между рисками и ожидаемыми полезными результатами;
  - провести оценку возможностей учреждений государственного и частного секторов в стране или регионе в реализации новых рекомендаций;
  - выявить факторы, которые могут помешать или, напротив, содействовать успешному выполнению рекомендаций, и провести количественную оценку этих факторов;
  - разработать национальную/региональную политику и заручиться согласием регулирующих органов;
- разработка плана внедрения и оценки новых рекомендаций, включая:
  - учёт основных видов необходимых ресурсов и финансирования;
  - определение очерёдности выполнения задач (возможно, на основе специального исследования или демонстрационных проектов) и порядка постепенного внесения изменений (или реализации всех рекомендаций сразу);
  - обучение медицинских работников и персонала партнёрских организаций с учётом изменений в снабжении и инфраструктуре;
  - пересмотр форм учёта и отчётности;
  - разработка, испытание на практике и распространение практического руководства и набора технических средств для оказания помощи странам и лицам, принимающим решения, в реализации и оценке новых рекомендаций;
- подготовка плана информационной работы, включая информирование представителей министерств здравоохранения, профессиональных объединений и донорских организаций. При этом следует обеспечить постоянное информирование работников медицинских учреждений, партнёрских организаций и населения в целом. С этой целью целесообразно составить памятки и плакаты с изображением табл. 3.2, 3.3 и 3.4 (вместо ранее публиковавшихся категорий 1–4) и включить термины, обозначающие понятия «новый больной», «повторное лечение препаратами первого ряда» и «режим лечения МЛУ» вместо принятых ранее обозначений «категории 1, 2» и т. д.;
- оказание содействия НПТ в работе по пересмотру национальных руководств и учебных пособий, стандартных лабораторных процедур, разделов о лечении ТБ в руководствах по борьбе с ВИЧ, а также в реорганизации системы снабжения и управления запасами лекарственных средств.

## Библиография

1. New technologies for tuberculosis control: a framework for their adoption, introduction and implementation. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/STB/2007.40).

2. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).
3. Monitoring and evaluation toolkit: HIV/AIDS, TB, malaria, and health systems strengthening, 3rd ed. Geneva, The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, 2009 (представлено на сайте <http://www.theglobalfund.org> ).
4. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).
5. Compendium of indicators for monitoring and evaluating national tuberculosis programmes. Geneva, World Health Organization( WHO/HTM/TB/2004.344; (представлено на сайте [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_HTM\\_TB\\_2004.344.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.344.pdf)).
6. Phanouvong S. Operational guide for national tuberculosis control programmes on the introduction and use of fixed-dose combination drugs. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.308).
7. International standards for tuberculosis care, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.

## Предложения по вопросам, связанным с проведением дальнейших исследований

В процессе работы над пересмотром предыдущего издания Рекомендаций часто возникал вопрос о необходимости продолжения исследований по многим аспектам лечения больных ТБ. При формулировании рекомендаций по отдельным вопросам нередко ощущался недостаток доказательной базы, а качество некоторых имеющихся доказательств было признано неудовлетворительным. Хотя новое издание сосредоточено на рассмотрении семи ключевых вопросов, несколько аспектов лечения больных ТБ требуют дальнейшего изучения.

Недостатки доказательной базы и дополнительные вопросы кратко изложены далее по тексту в качестве предложений для проведения дальнейших исследований. Некоторые вопросы могут стать объектом систематических обзоров, другие же потребуют проведения клинического изучения, обширных когортных, эпидемиологических или социально-поведенческих исследований. Ниже изложены предложения по тематике исследований без учёта степени приоритетности по каждому из семи вопросов, по которым были даны рекомендации.

### **1. Продолжительность лечения больных туберкулёзом с отрицательным ВИЧ-статусом с применением рифампицина**

- Какое минимальное количество эффективных препаратов требуется в фазе интенсивного лечения и фазе продолжения лечения у больных с различными формами лекарственной устойчивости (исключая случаи МЛУ) с учётом переносимости препаратов и стоимости лечения?
- Каковы возможные объёмы затрат и каково потенциальное влияние изменения схемы химиотерапии с 6HE на 4HR в фазе продолжения лечения в конкретных странах?
- Какова оптимальная продолжительность лечения новых случаев заболевания туберкулёзным менингитом (и другими формами внелёгочного ТБ)?

### **2. Прерывистая схема приёма противотуберкулёзных препаратов**

- Способствует ли ежедневный приём препаратов на протяжении всего курса лечения новых больных ТБ лёгких снижению частоты рецидивов, неудачных исходов лечения и случаев приобретённой лекарственной устойчивости по сравнению с прерывистой схемой приёма препаратов два раза или три раза в неделю в течение всего курса лечения?

- Каково влияние лекарственной устойчивости на исход лечения при применении прерывистых схем химиотерапии?
- Какое влияние оказывает приём препаратов три раза в неделю после ежедневного приёма препаратов в фазе интенсивного лечения на соблюдение больным назначенного режима лечения, например, в условиях приёма препаратов под наблюдением члена семьи больного ТБ?
- Насколько важно значение более ранней конверсии результатов культуральных исследований (в связи с ежедневным приёмом препаратов в интенсивной фазе лечения) для исходов лечения и трансмиссии МБТ?

### **3. Лечение новых больных туберкулёзом с высокой устойчивостью к изониазиду**

- Снижает ли режим HRE в течение 4-месячного курса в фазе продолжения лечения частоту рецидивов, неудачных исходов лечения и случаев приобретённой лекарственной устойчивости у новых больных ТБ лёгких с положительными результатами микроскопии мокроты по сравнению с режимом HR?
- Какова эффективность этамбутола в профилактике устойчивости к рифампицину у больных с устойчивостью к изониазиду до начала лечения?
- Какие существуют другие эффективные и легче переносимые схемы лечения больных с устойчивостью к изониазиду?
- Какова частота влияния токсичности этамбутола на зрение?
- Отличается ли ответ на лечение у новых больных с устойчивостью к изониазиду от ответа на лечение у ранее лечившихся больных с аналогичным профилем лекарственной устойчивости?

### **4. ВИЧ-ассоциированный туберкулёз**

- Способствует ли 9-месячный курс на основе рифампицина у находящихся на АРТ новых больных ТБ с ВИЧ-инфекцией с положительными результатами микроскопии и положительным ВИЧ-статусом увеличению частоты удачных исходов лечения и снижению рецидивов заболевания сразу по окончании курса лечения и в течение 12 месяцев после успешного завершения лечения по сравнению с 6-месячным курсом химиотерапии на основе рифампицина?
- Какое влияние оказывает схема лечения с приёмом препаратов три раза в неделю по сравнению с ежедневным приёмом препаратов в фазе продолжения лечения на показатели смертности, неудачных исходов лечения, рецидивов и случаев приобретённой лекарственной устойчивости у больных, находящихся на АРТ?

### **5. Контроль МБТ в мокроте**

- На основе данных исследований Union Study A и C определить, насколько часто положительные результаты бактериологических тестов, полученные в

разные месяцы с начала лечения, прогнозируют неудачные исходы лечения и рецидивы по сравнению с отрицательными результатами бактериологических исследований.

- Провести повторный анализ данных, полученных в результате исследования, проведённого Британским советом по научным исследованиям, для изучения сведений по больным с положительными результатами микроскопии мокроты в течение 2 месяцев подряд. У какого числа больных, у которых были положительные результаты микроскопии по окончании 2 месяцев, положительные результаты микроскопии сохранялись и по окончании 3 месяцев лечения? Какова возможность прогнозирования исходов лечения? (Повторить анализ с другими двумя месяцами.)
- Насколько результаты мониторинга мокроты можно использовать для прогнозирования случаев повторного лечения и МЛУ-ТБ?
- Насколько полезен мониторинг конверсии результатов микроскопии в качестве индикатора эффективности программ борьбы с ТБ?
- Насколько часто стабильно положительные результаты микроскопии влекут за собой изменения в работе с больными или изменения программного характера?

## 6. Увеличение продолжительности лечения

- Какие больные могут получить наибольший положительный эффект от увеличения продолжительности лечения в плане профилактики рецидивов? Кроме положительных результатов микроскопии мокроты, какие другие факторы риска (например, вес больного) можно использовать для прогнозирования неудачных исходов лечения и какие факторы риска могут быть применены в регионах с ограниченными ресурсами?
- Следует ли увеличивать продолжительность интенсивной фазы лечения или фазы продолжения лечения, насколько можно увеличивать и с применением каких препаратов?
- Надо ли проводить микроскопию мокроты по окончании интенсивной фазы у взрослых больных лёгочным ТБ, чтобы в случае получения положительного результата продлить фазу интенсивного лечения с целью снижения частоты неудачных исходов лечения, рецидивов и случаев приобретённой лекарственной устойчивости?

## 7. Ранее лечившиеся больные

- Способствует ли эмпирический режим терапии против МЛУ-ТБ (по сравнению с рекомендованной ВОЗ стандартной схемой повторного лечения препаратами первого ряда) повышению частоты удачных исходов лечения и снижению числа неудачных исходов по завершении второго курса лечения у новых больных лёгочным ТБ с положительными результатами микроскопии мокроты и неудачными исходами лечения препаратами первого ряда?



- Какова частота МЛУ в подгруппах ранее лечившихся больных ТБ (пациентов с неудачными исходами первого курса лечения по сравнению с больными, находящимися на втором и последующих курсах лечения, а также по сравнению с возобновившими лечение после перерыва или рецидива)?

## Состав группы по подготовке руководства

**Solange Cavalcante**

TB Control Program Coordinator, Rio de Janeiro Municipality, Almirante Alexandri-  
no 3780 Bloco E3 302, Santa Tereza cep, 20241-262 - Rio de Janeiro, RJ, Brazil

**Jeremiah Muhwa Chakaya (Chairperson)**

Technical Expert, National Leprosy and TB Programme, Kenya Medical Research In-  
stitute, PO Box 20781, 00202 Nairobi, Kenya

**Saidi M. Egwaga**

Programme Manager, National TB and Leprosy Programme, Ministry of Health and  
Social Welfare, P.O. Box 9083, Dar es Salaam, United Republic of Tanzania

**Robert Gie**

Professor of Medicine, Department of Paediatrics & Child Health, University of Stel-  
lenbosch, Faculty of Medicine, PO Box 19063, 7505 Tygerberg, South Africa

**Peter Gondrie**

Executive Director, KNCV Tuberculosis Foundation, PO Box 146, Parkstraat 17 (Hofstaete  
Building), 2501 CC The Hague, Netherlands

**Anthony D. Harries**

Senior Consultant, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Old Inn  
Cottage, Vears Lane, Colden Common, Winchester, Hants, England

**Phillip Hopewell**

Professor of Medicine, Division of Pulmonary & Critical Care, San Francisco Gene-  
ral Hospital, Building NH, SFGH Rm 5H5, University of California San Francisco  
(UCSF), San Francisco, CA 94143-0841, USA

**Blessina Kumar**

Flat B-13, Lakeview Apartment, Plot 886, Ward 8, Mehrauli, New Delhi 110030, India

**Kitty Lambregts-van Weezenbeck**

Senior Consultant, KNCV Tuberculosis Foundation, PO Box 146, Parkstraat 17 (Hofstaete  
Building), 2501 CC The Hague, Netherlands

**Sundari Mase**

Division of TB Elimination National Centre for HIV, STD and TB, Centers for Disease  
Control and Prevention, 1600 Clifton Road NE, MS E-10 Corporate Square Building,  
Bldg 10, Atlanta, GA 30333, USA

**Richard Menzies**

Director, Respiratory Division, MUHC and McGill University, Room K1.24, Montreal  
Chest Institute, 3650 St Urbain Street, Montreal, PQ, Canada

**Anna Nakanwagi Mukwaya**

Chief of Party, TBCAP Program, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Plot 2 Loudel Road, Nakasero, PO BOX 16094, Wandegaya, Uganda

**Mahshid Nasehi**

National TB Programme Manager, Centre for Disease Control & Prevention, Ministry of Health and Medical Education, 68 Iranshahr Street, Ferdowsi Square, 11344 Tehran, Islamic Republic of Iran

**Andrew Nunn**

Professor of Epidemiology, Associate Director, MRC Clinical Trials Unit, 222 Euston Road, London NW1 2DA, England

**Madhukar Pai**

Assistant Professor, Department of Epidemiology, Biostatistics & Occupational Health, McGill University, 1020 Pine Avenue West, Montreal, PQ H3A 1A2, Canada

**Holger Schünemann**

Methodologist, Chair, McMaster University Medical Centre, Clinical Epidemiology and Biostatistics, Health Sciences Centre 2C10B, 1200 W. Main Street, Hamilton, ON L8N 3Z5, Canada

**Zarir F.Udwadia**

Private Practitioner and Consultant Physician, Hinduja Hospital and Research Centre, Mumbai, India

**Andrew Vernon**

Division of TB Elimination, National Centre for HIV, STD and TB, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road NE, MS E-10 Corporate Square Building, Building 10, Atlanta, GA 30333, USA

**Rosalind G. Vianzon**

National TB Programme Manager, National Center for Disease Control and Prevention, Department of Health, 4th Floor, Building 13, San Lazaro Compound, Santa Cruz, Manila, Philippines

**Virginia Williams**

TB Project Director, International Council of Nurses, Gardeners Barn, Cock Road, Eye, Suffolk IP23 7NS, England

### **Группа внешних рецензентов**

Olayide Akanni, Nigeria  
Margareth Pretti Dalcolmo, Brazil  
Francis Drobniowski, United Kingdom  
Paula Fujiwara, USA  
Salmaan Keshavjee, USA  
G.R. Khatri, India  
Michail Perelman, Russian Federation  
Charles Sandy, Zimbabwe  
Pedro Guillermo Suarez, Peru  
Marieke van der Werf, Netherlands  
Wang Lixia, China  
Nadia Wiweko, Indonesia

Mohamed Abdel Aziz, The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria  
Daniel Kibuga, WHO Regional Office for Africa  
Giampaolo Mezzabotta, WHO Viet Nam  
Jamhoih Tonsing, Family Health International Cambodia













Всемирная организация  
здравоохранения

Stop TB Department  
World Health Organization  
20 Avenue Appia, 1211-Geneva-27, Switzerland

Web site: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)  
Information Resource Centre HTM/STB: [tbdocs@who.int](mailto:tbdocs@who.int)

ISBN 978 92 4 454783 0



9 789244 547830