

Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза

Департамент «Остановить туберкулез»
Stop TB Department
World Health Organization
20 Avenue Appia, 1211– Geneva–27, Switzerland

Веб-сайт: www.who.int/tb
Fax: +41 22 791 4285

Центр информационных ресурсов НТМ/СТБ:
Information Resource Centre НТМ/СТБ:
tbdocs@who.int

ISBN 92 4 454695 6



Всемирная
организация
здравоохранения



Всемирная
организация здравоохранения

Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза



Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза



Всемирная организация
здравоохранения

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.

1. Tuberculosis, Multidrug-resistant — drug therapy. 2. Tuberculosis, Multidrug-resistant — prevention and control. 3. Antitubercular agents - administration and dosage. 4. HIV infections — drug therapy. 5. HIV infections — prevention and control. 6. Antiretroviral therapy, Highly active. 7. Guidelines. I. World Health Organization.

ISBN 978 92 4 454695 6 (NLM classification: WF 310)

© **Всемирная организация здравоохранения, 2007 г.**

Все права зарезервированы. Публикации Всемирной организации здравоохранения могут быть получены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; электронная почта: bookorders@who.int). Запросы для получения разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ — будь то для продажи или для некоммерческого распространения — следует направлять в Отдел прессы ВОЗ по указанному выше адресу (факс: +41 22 791 4806; электронная почта: permissions@who.int).

Обозначения, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы ни в коем случае не выражают мнения Всемирной организации здравоохранения о юридическом статусе какой-либо страны, территории, города или района, их правительствах или их границах. Пунктирными линиями на картах показаны приблизительные границы, в отношении которых пока еще не достигнуто полного согласия.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими, которые являются аналогичными, но не упомянуты в тексте. Исключая ошибки и пропуски, наименования патентованной продукции выделяются начальными прописными буквами.

Все разумные меры предосторожности были приняты ВОЗ 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, связанный с использованием этих материалов.

Книга была переведена и отпечатана в России Издательством «Весь Мир» для Европейского регионального бюро ВОЗ.

Содержание

Выражение признательности	iv
Аббревиатуры и акронимы	v
Предисловие	vii
Введение	1
Глава 1. Основная информация по лекарственно-устойчивому туберкулезу	3
Глава 2. Основа эффективного контроля лекарственно-устойчивого туберкулеза	10
Глава 3. Политические обязательства и координация	17
Глава 4. Регистрация случаев заболевания, бактериология и результаты лечения (определение понятий)	23
Глава 5. Стратегия выявления больных	30
Глава 6. Лабораторные аспекты	38
Глава 7. Стратегия лечения МЛУ-ТБ	49
Глава 8. Моно- и полирезистентные штаммы (лекарственно-устойчивый туберкулез, помимо МЛУ-ТБ)	70
Глава 9. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза в особых условиях и ситуациях	75
Глава 10. ВИЧ-инфекция и МЛУ-ТБ	87
Глава 11. Первоначальная оценка, мониторинг лечения и преодоление побочных эффектов	97
Глава 12. Обеспечение химиотерапии и приверженности к ней	111
Глава 13. Ведение больных с неэффективно леченным МЛУ-ТБ	117
Глава 14. Работа с контактами больных МЛУ-ТБ	123
Глава 15. Лекарственная устойчивость и инфекционный контроль	128
Глава 16. Человеческие ресурсы: обучение и обеспечение кадрами	134
Глава 17. Управление, связанное с противотуберкулезными препаратами второго ряда	139
Глава 18. Система регистрации и отчетности по категории IV	143
Приложение 1. Справочная информация о лекарственных препаратах	159
Приложение 2. Дозировки лекарственных препаратов в соответствии с массой тела взрослых больных	181
Приложение 3. Рекомендуемая литература для дополнительного чтения	183
Приложение 4. Список дополнительных документов, доступных на сайте ВОЗ	186
Приложение 5. Группы лекарственных препаратов и аббревиатуры	187
Формы	189

Ответственные редакторы:

Майкл Рич
Питер Цигельски
Эрнесто Джарамилло
Китти Ламбрегтс.

Редакционный комитет:

Джейм Байона	Фабьен Джувертон	Лиза Нельсон
Карин Бергстрем	Борис Казенный	Пол Нанн
Кай Блондал	Майкл Кимерлинг	Майкл Рич
Хосе Каминеро	Ханс Клюи	Квонджун Сенг
Питер Цигельски	Китти Ламбрегтс	Александр Слутский
Манфред Данилович	Кайла Лазерсон	Тамара Тонкель
Дженифер Фурин	Вайра Леймане	Арнольд Требюк
Виктория Гамино	Андрей Марьяндышев	Тельма Тупаси
Малгожата Гжемска	Фуад Мирзаев	Френсис Варейн
Эйнар Хельдал	Кароль Митник	Ирина Васильева
Мириам Хенкенс	Джойа Мукерджи	Карин Вейер
Вахур Холо	Эдвард Нардел	Абигейл Райт
Эрнесто Джарамилло	Ева Натансон	Маттео Зигноль

Комитет экспертов–рецензентов:

Маркос Эспиналь
Пол Фармер
Марио Равильоне
Ван Се Суй

Выражение признательности

Отдел Всемирной организации здравоохранения по ТБ/ВИЧ и лекарственной устойчивости и Редакционный комитет приносят глубокую и искреннюю благодарность за полезные комментарии и предложения и следующим коллегам: Филиппе Гласину, Йареду Кебеде, Маргарет Макинтейр, Нани Нэйр, Марку Розенбергу, Фрезеру Уоресу и Ричарду Залескису.

Большая благодарность г-же Каоим Смит за ее помощь в секретарской работе, которая облегчила работу Редакционного комитета.

Аббревиатуры и акронимы

CDC	Центры контроля и профилактики заболеваний США
DOT	непосредственно контролируемая терапия
DOTS	международная стратегия, рекомендованная для борьбы с ТБ
DST	определение лекарственной устойчивости
FIND	Фонд по внедрению новых диагностических технологий
GFATM	Глобальный фонд борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией
GLC	Комитет зеленого света
IUATLD	Международный союз против туберкулеза и болезней легких
MDR-TB	МЛУ-ТБ, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
PPD	туберкулин PPD (purified protein derivative)
PPM	(Public-Private Mix) общественно-частный подход
ART	антиретровирусная терапия
БЦЖ	бациллы Кальметта–Герена
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
ЛУ-ТБ	лекарственно-устойчивый ТБ
ТБ	туберкулез
ЮНЭЙДС	Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу

Аббревиатуры противотуберкулезных препаратов

Am	амикацин	Lfx	левофлоксацин
Amx/Clv	амоксциллин/ клавуланат	Lzd	линезолид
Cfx	ципрофлоксацин	Mfx	моксифлоксацин
Cfz	клофазимин	Ofx	офлоксацин
Clr	klarитромицин	PAS	ПАСК, параамино- салициловая кислота
Cm	капреомицин	Pto	протионамид
Cs	циклосерин	R	рифампицин
E	этамбутол	S	стрептомицин
Eto	этионамид	Th	тиоацетазон
Gfx	гatifлоксацин	Trd	теризидон
H	изониазид	Vi	виомицин
Km	канамицин	Z	пиразинамид

Предисловие

В начале 1990-х гг., когда Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) возобновила управление программами борьбы с туберкулезом (ТБ) в мире, основное внимание было сфокусировано на поддержке государств-членов в создании надлежащих национальных программ. Такое руководство имело решающее значение в тот период, когда методы борьбы с ТБ в мире были неясны, особенно перед лицом угрожающей эпидемии. Основой этой борьбы стало установление ключевых и обязательных элементов противотуберкулезного контроля в соответствии с имеющимися на тот период знаниями, а также их настойчивое осуществление. Таким образом в 1994–1995 гг. была внедрена стратегия DOTS, поддержанная государствами-членами. Именно эта стратегия была и остается наиболее эффективным и экономичным подходом при выявлении и лечении больных ТБ, она же предотвращает возникновение и распространение лекарственной устойчивости. Соответственно профилактика была основным из способов, содействующих борьбе с лекарственно-устойчивым ТБ.

Ведение уже выявленных случаев заболевания, особенно наиболее тяжелых его форм, в том числе и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), было предоставлено национальным программам. Лучшее практическое руководство, детализирующее выбор схем терапии, опубликованное в 1996 г., ориентировало клиницистов в ведении больных ТБ, но не содержало программных рекомендаций ВОЗ. Основное внимание по-прежнему было сфокусировано на осуществлении стратегии DOTS, поскольку очень немногие страны имели достаточный базис для борьбы с ТБ. В сущности, весьма незначительные ресурсы были выделены для создания, распространения и усиления основных противотуберкулезных программ, направленных на диагностику и лечение большей части больных ТБ и позволяющих предотвратить возникновение лекарственной устойчивости. В тот период международное сообщество только лишь начинало выражать обеспокоенность по поводу угрозы, которую представлял собой ТБ для развивающихся стран. Еще

не осознавалось, что уже перегруженным национальным программам предстоит предпринимать сложные, продолжительные и крайне затратные (часто неподъемные) меры по ведению больных с лекарственно-устойчивым, часто хроническим, ТБ. Кроме того, знания о распространенности лекарственно-устойчивого ТБ были весьма скудными, отсутствовали также стандартные методы получения надежной информации.

В 1997 г. ВОЗ и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких (IUATLD) впервые опубликовали стандартизованную информацию о лекарственной устойчивости по данным обзоров и систем эпидемиологического надзора в 35 странах мира, проводимого с 1994 г. Эта информация подтвердила многие опасения, а именно, что лекарственная устойчивость широко распространена и МЛУ-ТБ достигла критического уровня в ряде регионов мира, особенно в некоторых странах бывшего Советского Союза.

Новые обстоятельства стимулировали понимание того, что настало время обратить на МЛУ-ТБ более активное внимание, чем ранее. ВОЗ, в частности, решила выяснить, что возможно предпринять совместно с несколькими главными партнерами такими как Гарвардская медицинская школа, с Центрами контроля и профилактики заболеваний США (CDC) и с организацией «Врачи без границ» (Médecins Sans Frontières). Две исторические встречи экспертов – в Кембридже (Массачусетс), в апреле 1998 г. на которой был принят термин «DOTS-плюс», и в Женеве (Швейцария) в январе 1999 г. – привели к соглашению о необходимости создания программы по МЛУ-ТБ вместо изолированных индивидуальных усилий отдельных партнеров. Основой подобной программы могло стать более широкое осуществление пилотных проектов DOTS-плюс в сотрудничестве с национальными программами борьбы с ТБ. С этой целью в марте 1999 г. была организована официальная рабочая группа ВОЗ, названная «DOTS-плюс для МЛУ-ТБ». Целью ее было помогать странам поддерживать усилия по оценке возможности осуществления стратегии DOTS-плюс, а также дать обобщенные рекомендации. Эта рабочая группа позднее (в 2001 г.) была включена в Партнерство «Остановить туберкулез» (Stop TB Partnership) как первая рабочая группа по внедрению стратегии.

Новая рабочая группа столкнулась с непреодолимыми трудностями уже при составлении проекта рекомендаций по ведению больных МЛУ-ТБ. Цены большинства противотуберкулезных препаратов второго ряда, рекомендованных для лечения МЛУ-ТБ, оказались слишком высокими для нуждающихся в них стран. Возникла необходимость в установлении новых границ в обеспечении лекарственными средствами и в переговорах с производителями,

чтобы сделать препараты доступными для наиболее бедных стран. Наступление эры нового подхода к медицине и к общественному здравоохранению, основанному на правах человека и на принципах доступности медицинской помощи, оказало благоприятное влияние на эти переговоры. Было принято решение о том, что создание коалиции партнеров окажется гораздо более эффективным для лечения МЛУ-ТБ, чем индивидуальные усилия любой из групп в переговорах с фармацевтической индустрией.

В июне 2000 г. был создан Комитет зеленого света (GLC) при ВОЗ, в состав которого входили представители пяти категорий участников организаций (правительств стран с ограниченными ресурсами, академических институтов, общественных организаций, двухсторонних спонсоров и ВОЗ). Деятельность этого комитета состояла в успешных переговорах с производителями по ценам на препараты, в настойчивом создании и принятии соответствующей стратегии ведения больных с лекарственно-устойчивым ТБ. Все это позволило установить четкие критерии для обновления проекта DOTS-плюс, помогло странам в разработке таких обновлений и правильном их осуществлении и, наконец, обеспечило доступ к высококачественным препаратам второго ряда по доступным ценам. Техническое и научное обоснование и выполнение проекта не сопровождалось опасностью развития дополнительной лекарственной устойчивости. Таким образом, GLC быстро стал надежной практической моделью, способной обеспечить ранее недоступные лекарственные препараты и убеждающей в том, что их применение безопасно, рационально и позволяет предотвратить появление сверхустойчивых штаммов микобактерий туберкулеза. В 2002 г. GLC был принят под эгиду вновь образованного Глобального фонда борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (GFATM), работающего по принципу изыскания возможностей финансирования DOTS-плюс. Это стало следующим историческим этапом. В настоящее время GFATM является ведущим финансовым механизмом, обеспечивающим ведение больных МЛУ-ТБ в странах с ограниченными ресурсами.

Дискуссия, начавшаяся на съезде в Мадриде в сентябре 1999 г., послужила толчком для научного подразделения Рабочей группы ВОЗ по DOTS-плюс при МЛУ-ТБ для разработки в 2000 г. первого «Руководства по организации пилотных проектов, направленных на лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью». Данный документ был основан на сравнительно ограниченных к тому времени данных, полученных при небольших по объему проектах, выполненных в предшествующие годы без установленных четких стандартов. Гораздо более полные сведения были получены в после-


дующие годы. Во-первых, экономическая эффективность DOTS-плюс была подтверждена во многих регионах, включая Перу. Во-вторых, высокая эффективность лечения МЛУ-ТБ была достигнута при выполнении программ, охватывающих всю страну, например Латвию. В-третьих, продолжают поступать все новые благоприятные (еще не опубликованные) сведения о выполнимости и экономической эффективности осуществления различных проектов DOTS-плюс в ряде стран мира. К сентябрю 2005 г. одобренные GLC проекты были осуществлены в 29 странах мира. Они охватили лечением более 10 тыс. больных с МЛУ-ТБ в странах с ограниченными ресурсами.

Эти новые данные послужили поводом для пересмотра и модернизации прежних рекомендаций. Данное руководство направлено именно на достижение этих целей, оно содержит указания по современной практике ведения больных с лекарственно-устойчивым ТБ, прежде всего с МЛУ-ТБ. Эти рекомендации должны применяться во всем мире. Поставленные задачи огромны. По данным ВОЗ, ежегодно может появляться от 300 до 600 тыс. новых случаев МЛУ-ТБ, а количество таких больных в мире может превысить 1 млн. Большинство таких пациентов не получили бы доступа к современному надежному лечению, если бы не было GLC. Рабочей группы по DOTS-плюс и фондов, действующих через существующие в настоящее время финансовые механизмы, такие, как GFATM, Всемирный банк и двусторонние спонсоры.

Новое руководство также необходимо в контексте новой стратегии борьбы с ТБ, используемой с 2005 г. ВОЗ и Партнерством «Остановить туберкулез». Эта стратегия, основанная на принципах DOTS и развивающая их, четко идентифицирует в качестве своего приоритета ведение больных с МЛУ-ТБ. Стратегия предусматривает необходимость обеспечения медицинской помощью всех больных ТБ как с лекарственно-чувствительными, так и с лекарственно-устойчивыми формами. Также учитывается необходимость не прибегать к особо угрожающим мерам при высокой распространенности лекарственно-устойчивого ТБ. Следовательно, ведение МЛУ-ТБ в настоящее время должно быть интегрировано в общие национальные программы борьбы с ТБ, соответствующие всеобщей стратегии противотуберкулезной борьбы. Последняя основана на четкой рациональности и точно демонстрирует достижимость целей при различных внешних обстоятельствах. Крайне важно, чтобы интегрированная программа была в полной мере адаптирована ко всем национальным программам борьбы с ТБ.

В заключение следует отметить, что данное руководство отражает самые современные и обоснованные знания о ведении больных с лекарственно-устойчивым ТБ и МЛУ-ТБ. Оно предоставляет пол-

ные возможности для постановки диагноза и лечения в различных эпидемиологических и программных условиях в мире. Рекомендации, составленные ведущими экспертами, должны выполняться без колебаний всеми национальными программами борьбы с ТБ и приниматься всеми их участниками в качестве основного программного стандарта. Наряду с этим необходимо особо подчеркнуть, что в полной мере сохраняют действенность пять основных элементов стратегии DOTS. Они остаются основой контроля туберкулеза и наиболее эффективным орудием по предотвращению возникновения и распространения лекарственной устойчивости. Без полного участия этих обязательных элементов борьбы с ТБ преодоление МЛУ-ТБ, несомненно, значительно затянется. Данное руководство нацелено на ведение больных с МЛУ-ТБ с надеждой и ожиданием того, что в будущем практика противотуберкулезной борьбы сумеет предотвратить появление большинства случаев туберкулеза.



Марио Равильоне,
директор
Департамента по борьбе с туберкулезом
Всемирной организации здравоохранения

Введение

Возникновение устойчивости к препаратам, используемым при лечении туберкулеза (ТБ), и особенно появление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ-ТБ)¹ во многих странах, стало серьезной проблемой общественного здравоохранения, препятствующей эффективной борьбе с этим заболеванием в мире. В ряде стран остается неизвестной степень лекарственной устойчивости, в связи с чем лечение больных с МЛУ-ТБ нередко оказывается неадекватным. В странах с идентифицированным уровнем лекарственной устойчивости необходимо в рамках программ борьбы с ТБ проводить специальные мероприятия, направленные на правильное ведение таких больных. Возникает необходимость также в осуществлении стратегии борьбы с ТБ в целях предупреждения возникновения и распространения лекарственной устойчивости, прежде всего МЛУ-ТБ.

Данное руководство предлагает усовершенствованные рекомендации для программ борьбы с ТБ и медицинских работников в странах с умеренными и ограниченными ресурсами, столкнувшихся с лекарственно-устойчивыми формами ТБ, прежде всего с МЛУ-ТБ. Эти рекомендации служат заменой двух предыдущих публикаций ВОЗ по вопросам лекарственной устойчивости при ТБ [1–2]. Целью новых модернизированных рекомендаций, составленных с учетом важных изменений, отмеченных за последние годы, является их внедрение в национальные программы по борьбе с ТБ и распространение среди практических работников службы здравоохранения. Учитывается возможность использования рекомендаций в самых различных географических, политических, экономических и социальных условиях. Рекомендации могут быть адаптированы в соответствии с местными обстоятельствами, поскольку их рамки составлены с учетом возможных вариаций (см. главу 2). Наряду с этим подчеркнута необходимость строгого соблюдения главных принципов и тре-

¹ МЛУ-ТБ определяется как ТБ, вызванный *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивых *in vitro* к изониазиду и рифапицину, с резистентностью или без нее к любым другим препаратам. Устойчивость определяется по специфическим лабораторным критериям (см. главу 6).

бований при выборе альтернатив, соответствующих особенностям локальных ситуаций.

Новое руководство охватывает последнее руководство рекомендаций ВОЗ общего характера, разработанное в отношении ТБ. «Лечение туберкулеза: руководство для национальных программ»[3], включающее ведение случаев лекарственно-устойчивого ТБ и МЛУ-ТБ, объединенных и классифицированных ВОЗ по диагностической категории IV. Детальное описание стратегии диагностики устойчивых штаммов микобактерий ТБ и схемы ведения соответствующих больных описаны как лечение пациентов по категории IV.

Термин «DOTS-плюс» используется в последнее время в качестве ориентировки при лечении лекарственно-устойчивых форм ТБ в контексте основных программ DOTS. Интеграция ведения больных лекарственно-устойчивым ТБ с программами DOTS уже прошла стадию апробации и представлена в данном руководстве в объединенном виде.

Кроме того, руководство содержит детальные рекомендации по ведению протоколов, позволяющих национальным программам борьбы с ТБ оценивать сниженную стоимость высококачественных противотуберкулезных препаратов второго ряда с помощью механизма, известного как Комитет зеленого света (GLC)¹. Наконец, руководство вводит новые стандарты регистрации, мониторинга и отчетности о результатах лечения больных лекарственно-устойчивым ТБ. Подобное единообразие всей системы информации по ведению обеспечит систематический, надежный сбор и анализ сведений, которые будут играть важную роль в формировании последующих рекомендаций и всей будущей политики.

Библиография

1. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO/TB/96.210 (Rev. 1)).
2. *Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.279).
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313)

¹ С более детальной информацией по предоставлению услуг и возможности связи с Комитетом зеленого света для технической поддержки или получения доступа к качественным противотуберкулезным препаратам второго ряда по сниженным ценам можно ознакомиться на странице DOTS-плюс и Комитета зеленого света в Интернете: <http://www.who.int/tb/dots/dotsplus/management/en/>.

ГЛАВА 1

Основная информация по лекарственно-устойчивому туберкулезу

1.1. Материал главы

Данная глава суммирует ключевую информацию о возникновении лекарственно-устойчивого ТБ, его влиянии на здоровье населения, опыте ведения таких больных и о стратегическом подходе к лекарственной устойчивости в рамках национальных программ борьбы с ТБ.

1.2. Последние разработки и стратегия борьбы с ТБ

Пять обязательных компонентов, составляющих исходный базис системы DOTS при борьбе с ТБ (см. главу 2 раздел 2.2), в последнее время не только сохранены и усилены, но и дополнены.

Новая стратегия борьбы с ТБ предусматривает включение следующих дополнительных компонентов.

1.2.1. Обеспечение качественного расширения и усиления стратегии DOTS

- а) политическая приверженность в сочетании с возросшим и устойчивым финансированием;
- б) выявление случаев заболевания с помощью бактериологических исследований гарантированного качества;
- в) стандартная контролируемая химиотерапия с оказанием поддержки пациентам;
- г) эффективная система снабжения и управления лекарственными средствами;
- д) система мониторинга и оценки, в том числе результатов лечения.

1.2.2. Нацеливание программ на ТБ/ВИЧ, МЛУ-ТБ и другие вызовы при их совместной деятельности по борьбе с ТБ/ВИЧ, профилактике и контролю за МЛУ-ТБ, акцентирование на заключенных, беженцах и других группах и ситуациях высокого риска.

1.2.3. Содействие укреплению систем здравоохранения благодаря сотрудничеству с другими программами здравоохранения

с иными службами, в том числе мобилизация необходимых человеческих и финансовых ресурсов для выполнения программ и стимулирования оценки деятельности, а также для совместного достижения и претворения в жизнь результатов противотуберкулезного контроля.

1.2.4. Вовлечение всех поставщиков медицинских услуг, в том числе общественных неправительственных и частных организаций, использование смешанных общественно-частных подходов, обеспечивающих соответствие противотуберкулезной помощи международным стандартам. Основное внимание при этом следует сосредоточить на помощи наиболее бедным и уязвимым группам.

1.2.5. Вовлечение больных ТБ и общества путем расширения общественной помощи при ТБ и создание спроса путем разъяснительной деятельности, информирования и социальной мобилизации с учетом конкретных условий.

1.2.6. Обеспечение возможности и поддержка научных исследований в целях усовершенствования программ, разработки новых лекарственных препаратов, диагностических тестов и вакцин.

Необходимо подчеркнуть значимость расширения лабораторных возможностей (в первую очередь микроскопии мазков мокроты, а затем тестирования лекарственной чувствительности). Использование высококачественных лекарственных препаратов во всех программах является важным фактором всеобъемлющего подхода к борьбе с ТБ.

1.3. Интеграция диагностической и лечебной служб в борьбе с ТБ

Выявление и лечение всех форм ТБ, в том числе и лекарственно-устойчивых, должно быть составной частью национальных программ борьбы с ТБ. Еще недавно многие органы здравоохранения считали, что имеющиеся скудные ресурсы следует использовать для лечения вновь выявленных больных с лекарственно-чувствительными формами ТБ, поскольку затраты на их выявление и лечение в 10 и даже 100 раз ниже, чем у больных с МЛУ-ТБ. Однако в настоящее время стало вполне достижимым и экономически эффективным лечение **всех** форм ТБ, даже в странах со средним и низким уровнем дохода. Больные, оставшиеся без лечения или леченные неадекватно, становятся постоянным источником распространения лекарственно-ус-

тойчивых штаммов, что впоследствии приводит к дополнительным расходам и повышению летальности. Ориентиры в ведении больных с лекарственно-устойчивым ТБ, представленные в данном руководстве, могут быть использованы всеми национальными программами и интегрированы с основной стратегией DOTS.

1.4. Причины лекарственной устойчивости при туберкулезе

Существуют микробиологические, клинические и программно-обусловленные предпосылки развития лекарственной устойчивости при ТБ, но основной причиной развития данного феномена является чисто человеческий фактор. С позиций микробиологии устойчивость представляет собой результат генетической мутации, в результате которой бактерии-мутанты становятся нечувствительными к определенному лекарственному препарату. Неадекватная или ошибочно выбранная схема химиотерапии приводит к тому, что лекарственно-устойчивый мутант становится доминирующим у пациента, болеющего ТБ. В табл. 1.1 суммированы распространенные причины проведения неадекватной химиотерапии.

Краткосрочная химиотерапия больных, инфицированных лекарственно-устойчивыми штаммами, способна вызывать даже более высокую устойчивость к назначенным препаратам. Подобный феномен получил название «амплификационный эффект» краткосрочной химиотерапии.

Продолжающееся распространение штаммов с развившейся лекарственной устойчивостью среди населения является важным источником новых случаев заболевания лекарственно-устойчивыми формами ТБ.

ТАБЛИЦА 1.1. Причины неадекватной противотуберкулезной химиотерапии [1]

ПОСТАВЩИКИ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ: НЕАДЕКВАТНЫЕ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ	ПРЕПАРАТЫ: НЕАДЕКВАТНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ/КАЧЕСТВО	ПАЦИЕНТЫ: НЕАДЕКВАТНЫЙ ПРИЕМ ПРЕПАРАТОВ
Несоответствующие инструкции и руководства	Плохое качество	Плохая приверженность (или дефекты DOT)
Несоблюдение инструкций	Недоступность определенных	Недостаток информации
Отсутствие инструкций	препаратов (отсутствие на складе или	Недостаток средств (недоступность бесплатного
Плохое обучение	нарушения поставки)	лечения)
Отсутствие мониторинга химиотерапии	Плохие условия хранения	Отсутствие транспортировки
Плохая организация или финансирование программ борьбы с ТБ	Неправильная дозировка или неверные сочетания	Побочные эффекты
		Социальные барьеры
		Нарушения всасывания
		Нарушения, связанные с наркотической зависимостью

1.5. Установление источников лекарственно-устойчивого туберкулеза

Любой продолжающий действовать источник лекарственно-устойчивого ТБ должен быть немедленно установлен еще до начала выполнения программы, предназначенной для его контроля. Рамки действий, описанные в данном руководстве, могут помочь в установлении и по возможности в устранении источников лекарственно-устойчивого ТБ.

Факторы, которые могут способствовать развитию лекарственно-устойчивых случаев ТБ, требуют специального рассмотрения (см. список возможных факторов в табл. 1.1) [1]. Правильно проводимая химиотерапия препаратами первого ряда у больных с лекарственно-чувствительным ТБ является самым верным способом профилактики развития лекарственной устойчивости. Своевременная идентификация лекарственно устойчивых случаев ТБ и назначение адекватной схемы химиотерапии (схемы категории IV) необходимы для предупреждения первичной передачи инфекции. Интеграция стратегии DOTS с лечением лекарственно-устойчивого ТБ обеспечивают синергизм в устранении всех потенциальных источников трансмиссии ТБ-инфекции.

1.6. Величина проблемы МЛУ-ТБ

Все возрастающая частота лекарственной устойчивости была отмечена после того, как в 1943 г. было впервые применено медикаментозное лечение ТБ. Возникновение МЛУ-ТБ произошло после того, как в 1970-х гг. широкое распространение получило применение рифампицина.

По данным Департамента по борьбе с ТБ ВОЗ, число таких больных (как впервые выявленных, так и ранее леченных) в мире к 2003 г. было примерно равно 458 тыс. (при доверительном интервале в 95% это число варьируется от 321 до 689 тыс.) [2]. В действительности же число таких больных в мире может быть выше указанных величин в два или три раза [3].

Цель глобального проекта ВОЗ/ IUATLD по надзору лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам состоит в получении суммарных сведений по лекарственной устойчивости с помощью стандартной методологии и в установлении глобальной величины устойчивости к четырем противотуберкулезным препаратам первого ряда: изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину [4]. Стандартная методология предусматривает создание репрезентативных выборок адекватного размера, стандартизованный сбор данных с отделением впервые выявленных пациентов от ранее лечившихся, а также качественное тестирование лекарст-

венной чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Для решения последней задачи привлекается не только сеть местных лабораторий, но и наднациональные сети референс-лабораторий. К 2003 г. трижды были проведены циклы глобальных проектов, охвативших 109 стран или регионов в больших государствах [5]. Несмотря на эти обзорные сведения, величина лекарственной устойчивости все же остается неизвестной во многих районах мира, несущих наибольший урон от ТБ. К их числу относятся Китай, Индия, Индонезия, Нигерия и бывший Советский Союз. Тем не менее сведения, полученные от половины проживающих в мире народов, подтверждают значительную серьезность проблемы лекарственной устойчивости.

Третий глобальный обзор сообщений по устойчивости к противотуберкулезным препаратам документирует тот факт, что многие регионы мира столкнулись с эндемией или с эпидемией МЛУ-ТБ, а во многих районах устойчивость стала угрожающе высокой. Средняя величина распространенности лекарственной устойчивости к какому-либо противотуберкулезному препарату первого ряда достигает 10,7% (колебания от 0 до 57,1%) даже у пациентов, ранее никогда не получавших эти препараты. Чаще всего такими препаратами оказываются стрептомицин и/или изониазид. По материалам 20 местных обзоров, этот показатель превышает 20%. Средняя распространенность МЛУ-ТБ равна 1,2% (колебания от 0 до 14,2%), а по данным 11 локальных обзоров, в том числе и семи из стран бывшего Советского Союза, этот показатель превышает 6,5% — крайнюю пороговую величину. В отношении ранее леченных больных средняя распространенность лекарственной устойчивости к какому-либо из препаратов равнялась 23,3% (колебания от 0 до 82,1%), а величина МЛУ-ТБ достигала 7,7% (колебания от 0 до 58,3%).

Частота лекарственной устойчивости четко соответствует предвзвешенно проводимой химиотерапии. Так, у ранее лечившихся пациентов вероятность наличия лекарственной устойчивости в четыре раза выше, а МЛУ-ТБ — в 10 раз выше, чем у не лечившихся больных. В целом распространенность лекарственной устойчивости часто соответствует общему количеству ранее лечившихся пациентов в определенной стране. Среди стран с высокой распространенностью ТБ число ранее лечившихся больных колеблется от 4,4 до 26,9% общего количества пациентов, зарегистрированных в программах DOTS. В двух наиболее пораженных ТБ странах (Индия и Китай) число повторно леченных больных превышает 20% от общей численности контингента больных с положительным результатом микроскопии мокроты [6].

Многие из установленных случаев МЛУ-ТБ, устойчивы также и к другим противотуберкулезным препаратам помимо изониазида

и рифампицина. В действительности, как показывают результаты глобальных исследований, треть таких пациентов устойчива ко всем четырем препаратам первого ряда.

Кроме того, больные с МЛУ-ТБ часто живут несколько лет, прежде чем умереть от туберкулеза [7]. Распространенность МЛУ-ТБ поэтому может оказаться в три раза выше ее частоты [3], что позволяет предположительно оценивать число больных с МЛУ-ТБ приближающимся или уже превышающим 1 млн.

1.7. Управление лекарственно-устойчивым туберкулезом, Комитет зеленого света и глобальная реакция на МЛУ-ТБ

Рабочая группа ВОЗ по DOTS-плюс для МЛУ-ТБ была создана в 1999 г. для глобального управления усилиями в отношении контроля МЛУ-ТБ. Данная рабочая группа, входящая в Партнерство «Остановить туберкулез», сформировала в 2000 г. Комитет зеленого света (GLC), задачей которого была техническая помощь программам DOTS, продвижение рационального использования препаратов второго ряда в мире и улучшение доступа к высококачественным препаратам второго ряда по сниженным ценам.

Данный комитет разработал механизмы, помогающие странам адаптировать описанные в этом руководстве требования в соответствии со специфическими особенностями стран. Страны, соблюдающие указанные требования, четко следующие положениям DOTS и выработавшие надежный план ведения больных с лекарственно-устойчивым ТБ, могут получать существенные преимущества от предоставления им высококачественных препаратов второго ряда по сниженным ценам. Комитет также предлагает оказывать техническую помощь на предварительном этапе осуществления программ по контролю лекарственно-устойчивого ТБ и мониторингу принятых проектов.

Хорошо функционирующая программа DOTS является предварительным условием одобрения Комитета зеленого света и последующей поддержки с его стороны. Накопленный опыт показал, что осуществление должного контроля лекарственно-устойчивого ТБ заметно улучшает весь комплекс мер борьбы как с лекарственно-устойчивыми, так и с лекарственно-чувствительными случаями ТБ [8].

Борьбу с лекарственно-устойчивым ТБ в мире, по рекомендациям ВОЗ и ее партнеров, следует сосредоточить и поручить специализированным противотуберкулезным службам. Лечение таких форм заболевания следует проводить по возможности раньше, как только это позволят человеческие, финансовые и технические ресурсы.

Пациенты, соответствующие диагностической категории IV ВОЗ (см. главу 4) должны получать химиотерапию, предназначенную для больных с МЛУ-ТБ. Такие схемы приведены в данном руководстве как «схемы категории IV».

Библиография

1. Lambregts-van Wezenbeek CSB, Veen J. Control of drug-resistant tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*, 1995, 76:455–459.
2. Zignol M et al. *Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis* [Abstract for the CDC late-breaker session of the 36th World Conference on Lung Health, Paris, 2005].
3. Blower SM, Chou T. Modeling the emergence of the “hot zones”: tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance. *Nature Medicine*, 2004, 10(10):1111–1116.
4. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.320; WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3).
5. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1999–2002*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
6. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2004*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/HTM/TB/2004.331).
7. Migliori GB et al. Frequency of recurrence among MDR-TB cases “successfully” treated with standardized short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6(10):858–864.
8. Kim JY et al. From multidrug-resistant tuberculosis to DOTS expansion and beyond: making the most of a paradigm shift. *Tuberculosis*, 2003, 83:59–65.

ГЛАВА 2

Основа эффективного контроля лекарственно- устойчивого туберкулеза

2.1. Материал главы

Данная глава посвящена описанию пяти основных компонентов, определяющих основу подхода к ведению больных лекарственно-устойчивыми формами ТБ. Она также является введением в систему подхода к использованию этих компонентов в конкретных местных условиях и их интеграции в национальные программы борьбы с ТБ, основанные на стратегии DOTS.

2.2. Структура DOTS в отношении применения к ведению больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза

Вся структура DOTS основана на соблюдении ее пяти основных стратегических принципов [1–2]:

- а) политическая приверженность;
- б) рациональная стратегия выявления новых случаев заболевания, включающая точную и своевременную диагностику с использованием качественных культуральных методов и определения лекарственной чувствительности;
- в) соответствующая стратегия лечения с использованием лекарственных препаратов второго ряда под непосредственным контролем;
- г) бесперебойное обеспечение высококачественными противотуберкулезными препаратами;
- д) система стандартизированного учета и отчетности.

Каждый из указанных компонентов предусматривает включение более сложных и затратных мероприятий, чем при проведении контролируемого лечения больных с лекарственно-чувствительными формами ТБ. Тем не менее внимание, направленное на лекарственно-устойчивые формы ТБ, обычно укрепляет национальную программу, борьбы с ТБ.

2.2.1. Приверженность обязательствам политического характера

Приверженность обязательствам политического характера остается обязательным и необходимым фактором, позволяющим создать и

обеспечить осуществление остальных четырех компонентов. Чтобы обеспечить соответствующие условия для интеграции ведения лекарственно-устойчивого ТБ в национальные программы борьбы с туберкулезом, необходимы долгосрочные вложения и руководство. К соответствующим условиям относятся: адекватная инфраструктура, развитие и сохранение человеческих ресурсов, межведомственная кооперация и принятие необходимых законодательных актов. Политика борьбы с ТБ предоставляет возможность осуществления программы и облегчает приобретение высококачественных препаратов второго ряда. Кроме того, национальная программа борьбы с ТБ должна быть усилена в целях предотвращения появления еще большего количества случаев МЛУ-ТБ.

2.2.2. Рациональная стратегия выявления новых случаев заболевания, включающая точную и своевременную диагностику с использованием качественных культуральных методов и определения лекарственной чувствительности

Точная и своевременная диагностика является основой надежной национальной программы борьбы с ТБ. Лекарственно-устойчивый ТБ должен быть точно установлен до проведения эффективной терапии. Стратегия выявления случаев заболевания может быть различной в зависимости от эпидемиологической ситуации и местных возможностей. В ряде местностей у всех больных ТБ проводятся посевы и тестирование на лекарственную чувствительность. Но в большинстве стран подобные исследования предпринимают только у пациентов из групп повышенного риска лекарственной устойчивости (стратегия выделения групп риска обсуждается в главе 5).

Качественное проведение посевов и определение лекарственной чувствительности является обязательным. Обнаружение нежизнеспособных культур микобактерий, загрязнение посевов и неверные результаты определения лекарственной чувствительности могут иметь серьезные последствия как для отдельных больных, так и для национальной программы борьбы с ТБ в целом. Поэтому должен быть налажен не только внутренний контроль качества, но и внешний. Последний подразумевает связь с признанной референс-лабораторией, такой, как супранациональная.

2.2.3. Соответствующие стратегии лечения с использованием лекарственных препаратов второго ряда под непосредственным контролем

Адекватная стратегия лечения предусматривает рациональные методы создания оптимальных схем химиотерапии с учетом интере-

сов пациента и под непосредственным наблюдением, а также наличие плана мониторинга и лечения побочных эффектов. Выбор оптимальной схемы лечения предусматривает наличие профессионального опыта, позволяющего одновременно решать ряд проблем. К их числу относятся:

- учет данных репрезентативных обзорных обследований по распространенности лекарственной устойчивости у определенных групп больных в данном районе, умение отличать впервые выявленные случаи заболевания от различных типов повторных;
- предшествующие сведения применения противотуберкулезных препаратов в стране и у данного конкретного пациента;
- специфическая последовательность применения доступных препаратов второго ряда;
- доступность сведений по определению лекарственной чувствительности к препаратам первого и второго ряда;
- реальная возможность обеспечения непосредственного наблюдения за проведением химиотерапии (DOT) на протяжении периода до двух лет.

Стандартизированные схемы химиотерапии для определенных групп больных могут быть более подходящими, чем индивидуализированные схемы, в некоторых странах, хотя в отдельных случаях может быть предпочтительнее обратное.

Выбор между госпитализацией и амбулаторным лечением определяется рядом обстоятельств помимо тяжести самого заболевания. К таковым обстоятельствам относятся доступность коек в стационарах, возможность предотвратить распространение нозокомиальных инфекций, наличие опытного персонала в клинике, способного назначить лечение и контролировать развитие побочных реакций, наличие механизмов социальной поддержки, обеспечивающей аккуратность амбулаторного лечения, а также другие клинические или социальные условия у пациентов.

2.2.4. Бесперебойное обеспечение высококачественными противотуберкулезными препаратами

Назначение лекарственных препаратов второго ряда сопряжено с рядом сложностей, особенно при индивидуализированных схемах лечения. Частая замена препаратов обусловлена развитием побочных эффектов, запоздалым поступлением данных тестирования лекарственной чувствительности, а также неудовлетворительными результатами лечения. Кроме того, сроки хранения препаратов второго ряда весьма невелики, продукция препаратов высокого качества в мире ограничена, а процедура регистрации может быть столь продол-

жительной и затратной, что это не устроит производителей. Усилия по обеспечению бесперебойного поступления препаратов должны начинаться за 6 мес. или более до предполагаемого появления необходимости в них. Величина предвиденной потребности в таких препаратах должна быть установлена с возможно большей точностью. Страны должны использовать только те препараты, качество которых было проверено ответственными, регулярными органами, рекомендованными ВОЗ. Список прошедших проверку препаратов второго ряда и их производителей находится в стадии подготовки.

2.2.5. Система стандартизированного учета и отчетности

Контрольная программа по лекарственно-устойчивому ТБ предусматривает систему учета, включающую систему регистрации разных категорий больных, результатов посевов и определения лекарственной чувствительности, а также мониторинг проведения химиотерапии и ее результатов на протяжении 24 мес. Когортный анализ предполагает учет промежуточных показателей и результатов после двух лет и более, так же как и исходов при разных схемах лечения в зависимости от данных тестирования лекарственной чувствительности. В главе 4 данного руководства приведены определения регистрационных групп и результатов лечения при МЛУ-ТБ. Они разработаны и апробированы с привлечением Рабочей группы ВОЗ по DOTS-плюс при МЛУ-ТБ [3]. Этими рекомендациями можно руководствоваться при проведении когортного анализа и осуществлении стратегии DOTS. Система учета и отчетности (см. главу 18) является обязательной при проведении оценки выполнения программы и эффективности химиотерапии.

2.3. План интеграции ведения лекарственно-устойчивого туберкулеза в национальные программы

Ведение больных с лекарственно-устойчивым ТБ должно быть полностью интегрировано в национальную программу борьбы с ТБ. Значение подобной интеграции нельзя недооценивать. Комплексный характер этого процесса не должен препятствовать программам предпринимать необходимые меры для обеспечения доступа к спасающему жизнь лечению всех больных с лекарственно-устойчивым ТБ. Если большинство таких пациентов лечатся в частном секторе, то необходимая интеграция может быть усилена методом смешанного общественно-частного подхода (PPM). Во вставке 2.1 отражены 3 ключевых шага планировании интеграции при ведении лекарственно-устойчивого ТБ.

ВСТАВКА 2.1**Ключевые шаги в интеграции ведения лекарственно-устойчивого ТБ в рамках национальных программ борьбы с ТБ**

1. Оценка политической воли обеспечить рациональное лечение больных лекарственно-устойчивым ТБ.
2. Оценка потребностей программ борьбы с лекарственно-устойчивым ТБ.
3. Разработка и осуществление плана ведения больных с лекарственно-устойчивым ТБ и его постепенная интеграция в национальную программу борьбы с ТБ.

Первым и определяющим шагом является политическая воля по обеспечению рациональное лечение лекарственно-устойчивого ТБ в качестве составной части программы борьбы с ТБ. После положительного решения этого вопроса необходимо провести оценку потребностей, которые отражены в списке, приведенном во вставке 2.2.

ВСТАВКА 2.2**Список факторов для рассмотрения при оценке потребностей для интегрирования ведения лекарственно-устойчивого ТБ в национальные программы борьбы с ТБ.**

- Уровень и распространение лекарственно-устойчивого ТБ.
- Превалирующие модели лекарственной устойчивости.
- Возможности выявления случаев заболевания.
- Существующая инфраструктура системы здравоохранения.
- Имеющиеся лабораторные возможности.
- Доступные ресурсы для продолжительного проведения DOT.
- Доступность финансовых ресурсов.
- Качественные стандарты лабораторной сети.
- Доступность человеческих ресурсов.
- Потребности в обучении.
- Существующие законодательные основы в отношении лекарственных препаратов второго ряда.
- Потребности во внешней технической поддержке.

Оценка потребностей облегчит разработку и осуществление плана с целью устранить идентифицированные пробелы в инфраструктуре и функционировании системы здравоохранения. При наличии соответствующей и качественно функционирующей инфраструктуры, прежде всего лабораторной службы по ТБ, можно приступить к постепенной интеграции усилий, направленных на контроль лекарственно-устойчивого ТБ в рамках национальной программы борьбы с ТБ. Постепенная интеграция означает, что данный район или административная территория с большей вероятностью и в первую очередь добьются успеха.

Замысел и выполнение программы борьбы с лекарственно-устойчивым ТБ могут варьироваться как между разными странами,

так и в пределах одной страны. Это зависит от местных потребностей и возможностей. Предлагаемые стратегии допускают значительные вариации, но во всех таких случаях сохраняются обязательные компоненты. К их числу относятся: надежные лаборатории, позволяющие проводить диагностику и мониторинг результатов лечения, осуществление самой процедуры лечения в соответствии с требованиями DOT, а также использование высококачественных препаратов второго ряда. Обязательное соблюдение всех этих положений обеспечивает не только уверенность в правильном ведении больных, но и предупреждает возникновение лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда.

2.4. Резюме

Основные положения по ведению лекарственно-устойчивого ТБ суммированы на вставке 2.3, где представлены пять основных компонентов, формирующих базис каждой национальной программы борьбы с ТБ, включающей выявление и лечение лекарственно-устойчивого ТБ.

ВСТАВКА 2.3. ПЯТЬ КОМПОНЕНТОВ СТРАТЕГИИ DOTS И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ОТНОШЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТБ

1. Приверженность обязательствам политического характера

- Четкое установление факторов, приводящих к возникновению МЛУ-ТБ
- Долгосрочные вложения в персонал и ресурсы
- Координация усилий общественных, местных правительственных и международных организаций
- Надежно функционирующая программа DOTS

2. Приемлемая стратегия выявления больных, включающая качественное проведение посевов и определение лекарственной чувствительности

- Правильное распределение больных на участие в тестировании на лекарственную чувствительность и программе борьбы с лекарственно-устойчивым ТБ
- Связь с межнациональной референс-лабораторией по ТБ

3. Правильная стратегия лечения с использованием препаратов второго ряда под должным контролем

- Рациональный проект лечения (основанный на фактах)
- DOT
- Мониторинг и лечение побочных эффектов
- Хорошо обученный персонал

4. Бесперебойное обеспечение противотуберкулезными препаратами второго ряда высокого качества

5. Система учета и отчетности, предназначенная для программ борьбы с лекарственно-устойчивым ТБ и позволяющая проводить мониторинг и оценку результатов лечения

Библиография

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. *An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).
3. Laserson KF et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(6):640–645.

Политические обязательства и координация

3.1. Материал главы

Существенная политическая поддержка и соответствующие обязательства являются предварительным условием выполнения программы борьбы с лекарственно-устойчивым ТБ. Данная глава посвящена обсуждению того, каким образом политические обязательства могут быть претворены в практические мероприятия по поддержке всех аспектов контроля лекарственно-устойчивого ТБ и практическому осуществлению национальной программы борьбы с ТБ. Приведены основные элементы и контрольный лист для руководителей программ.

3.2. Общие положения

Приверженность обязательствам политического характера и руководство являются основой любой хорошей программы борьбы с ТБ. Юридический и регуляторный контекст определяют возможности, структуру и политику национальных программ борьбы с ТБ в целом и с лекарственно-устойчивым ТБ в частности. Политические обязательства выражаются в адекватной финансовой поддержке и соответствующей инфраструктуре, включающей обеспечение учреждениями и обученным персоналом. Обязательной предпосылкой успешного осуществления программы является координация между разными компонентами общественных и частных организаций и программ здравоохранения. Постоянная правительственная поддержка и планирование определяют как обучение, так и удержание персонала медицинских и общественных организаций здравоохранения.

3.3. Политические обязательства

Политическая поддержка должна быть на всех этапах работы, от планирования и осуществления до мониторинга и оценки. Политическая поддержка необходима для объединения различных источников, в том числе правительственных министерств и региональных учреждений, ответственных за борьбу с ТБ, неправительственных

организаций и частного сектора, фармацевтической промышленности, академических и исследовательских институтов, профессиональных медицинских обществ и спонсоров. Подобные обязательства могут проявляться в форме предоставления финансовых или человеческих ресурсов, обучении, законодательных или служебных документах, инфраструктуре и в координации всех участников каждого из аспектов борьбы с лекарственно-устойчивым ТБ.

3.3.1. Достаточная экономическая поддержка

Бюджет национальной программы борьбы с ТБ должен быть достаточным для разработки и поддержания адекватных усилий в борьбе с важным и затратным лекарственно-устойчивым ТБ. При этом нельзя допустить ослабления усилий по борьбе с ТБ в целом. Соответствующие финансовые ресурсы должны быть предоставлены. Не должно существовать никаких финансовых барьеров в предоставлении соответствующей помощи больным лекарственно-устойчивым ТБ. Обеспечение человеческими ресурсами обсуждается в главе 16.

3.3.2. Регуляторные и рабочие документы

Перед запуском национальной программы борьбы с лекарственно-устойчивым ТБ (ЛУ-ТБ) ведущие национальные и региональные специалисты должны разработать политику, которая обеспечит законодательную, административную и техническую поддержку, требующуюся для запуска, осуществления и мониторинга программы. Регулирующий документ (документы) должен определять, каким образом эта программа будет интегрироваться в национальную программу борьбы с ТБ. Ниже приведены примеры использования регуляторных и рабочих документов.

- Законодательно могут быть предусмотрены надлежащая регистрация, доступность, качество и распределение препаратов второго ряда. (Часто строгий контроль над препаратами второго ряда становится возможным, только после того как программа будет обеспечена качественными химиопрепаратами, предоставляемыми пациентам бесплатно.)
- Комитет по управлению или комитет экспертов, организованный на местах, может организовывать периодические встречи с отдельными пациентами для их консультации и решения возникших проблем по программе.
- Меморандум по уточнению разграничения ответственности и финансированию часто бывает необходим в случаях привлечения многих организаций. На местах, где к работе привлечены разные министерства и департаменты (в том числе, например, тюрьмы или система социального обеспечения), между

ВСТАВКА 3.1. ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТБ

- Программное руководство DOTS и его интеграция с лечением лекарственно-устойчивого ТБ.
- Организация и ведение программы борьбы с ЛУ-ТБ.
- Выявление случаев заболевания, диагностика, классификация и требуемая отчетность по лекарственно-устойчивому ТБ.
- Организация сети лабораторий, включая качественный контроль лабораторных методов посева и тестирования лекарственной чувствительности.
- Схемы химиотерапии лекарственно-устойчивого ТБ.
- Преодоление побочных эффектов, вызванных противотуберкулезными препаратами.
- Ведение лекарственно-устойчивого ТБ в особых ситуациях и у особых категорий населения (в том числе у детей, беременных или кормящих грудью женщин; больных сахарным диабетом; ВИЧ-инфицированных; пожилых; при поражении почек; заболеваниях печени; у алкоголиков и наркоманов; заключенных).
- Система ведения пациентов с использованием DOT, перевода на амбулаторное лечение, прослеживанием больных при проведении поддерживающей терапии и выявлением прекративших лечение.
- Стандарты оценки и мониторинга химиотерапии и функционирования обобщенного проекта.
- План инфекционного контроля в лечебных учреждениях и другие методы предупреждения лекарственно-устойчивого ТБ.

ними должны быть согласованы механизмы и координации работы по диагностике и лечению ТБ.

- Программное руководство может стать двигателем в распространении хорошо обоснованных технических и клинических протоколов. Оно должно быть официально утверждено соответствующими органами. Руководство включает протоколы лечения, определяет ответственность различных лечебных организаций и намечает необходимые человеческие ресурсы. В ней специально указываются, как следует ставить диагноз, регистрировать и лечить больных, проводить наблюдение за ними и сообщать о полученных данных. В программе также оговариваются мониторинг и методы оценки результатов. Пункты, которые следует включить в руководство, приведены во вставке 3.1.

3.4. Координация

Координация необходима для использования усилий всех основных участников, организаций и внешних партнеров. Ее методы приведены ниже.

- **Национальная программа борьбы с ТБ.** Национальная программа борьбы с ТБ является главным координационным органом по осуществлению деятельности в соответствии со

стратегией. Обеспечение необходимыми ресурсами, четкое централизованное руководство позволяют считать, что учтены все аспекты – от поставок препаратов второго ряда, их соответствующего применения до мониторинга выполнения программы борьбы с ЛУ-ТБ. При необходимости национальная программа может организовывать сотрудничество с ведущими поставщиками медицинской помощи.

- **Местная система здравоохранения.** Программа борьбы с ЛУ-ТБ должна быть приспособлена к местной инфраструктуре. Конкретная организационная структура программы может существенно варьироваться в разных районах в зависимости от возможностей местных служб здравоохранения. Переводы из стационара на амбулаторное лечение, а также взаимоотношения между центрами ДОТ требуют особого внимания, расширенного планирования и хорошей связи. В зависимости от типа услуг, требующихся в процессе химиотерапии лекарственно-устойчивого ТБ, обычно используются бригады медицинского персонала, включающие врачей, медицинских сестер и социальных работников.
- **На уровне общины.** Привлечение общественности и связь с ее руководящими звеньями может существенно облегчить проведение терапии и своевременное реагирование на возникшие потребности, которые одна медицинская служба не в состоянии удовлетворить. Просветительная работа среди населения, привлечение и организация ближайшего окружения способны воодушевить и привлечь общественность к участию в выполнении программы, а также в устранении неблагоприятной стигмы в отношении больных ТБ. В ряде ситуаций общественность может помогать в оказании целенаправленной помощи больным, в том числе в осуществлении ДОТ, обеспечении питания и/или ухода.
- **Координация усилий с пенициарной службой [1].** Заражение в тюрьмах является одним из важных путей распространения лекарственно-устойчивого ТБ в ряде стран. Меры контроля трансмиссии инфекции в таких условиях могут существенно снизить заболеваемость. Во многих случаях заключенные и задержанные выпускаются из тюрьмы до завершения срока химиотерапии. Четкая координация и коммуникация с гражданскими учреждениями по выполнению программы борьбы с ТБ, детальное планирование, оказание целенаправленной социальной поддержки, а также специальные мероприятия при переводе могут облегчить и обеспечить полное завершение назначенного курса химиотерапии после освобождения из тюрьмы.

- **Все поставщики медицинской помощи (государственные и частные)** [2]. В некоторых странах медицинские работники частного сектора лечат большинство больных с лекарственно-устойчивыми формами ТБ. В подобных ситуациях весьма важно привлечь частный сектор к выполнению проекта и технических аспектов программы. Многие общественно-частные программы демонстрируют эффективность и взаимовыгодную кооперацию [3]. В таких ситуациях привлечение пациентов и информация о них курсирует в обоих направлениях. Например, частнопрактикующий медик может в значительной степени компенсировать свои затраты с помощью договорных систем, а общественное здравоохранение обеспечит учет и лечение больного в соответствии с программой DOT, а также регистрацию пациентов и учет исходов лечения. Аналогичная система может действовать и в отношении лекарственно-устойчивого ТБ, но она требует исключительно точной координации.
- **Международный уровень.** Рекомендована межнациональная техническая поддержка с участием ВОЗ, Комитета зеленого света, межнациональных референс-лабораторий и других технических агентств. Национальная программа борьбы с ТБ должна представлять собой интегрированный компонент с четким разделением задач и ответственности.

3.5. Предлагаемый контрольный лист

Полный объем политических обязательств должен быть предусмотрен и расписан с самого начального этапа планирования. Это включает адекватное финансирование, обеспечение регулирования, достаточные человеческие ресурсы, физическую инфраструктуру и координацию. Кроме того, необходима организация связи, которая бы обеспечивала эффективное распространение информации из центра на периферию и от периферии к центру. Во вставке 3.2 приводится контрольный лист для руководителей программ суммирующий ключевые аспекты программы борьбы с ЛУ-ТБ.

Библиография

1. Bone A et al. *Tuberculosis control in prisons. A manual for programme managers*. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO/CDS/TB/2001.281).
2. *Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions and emerging policy framework*. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/TB/2001.285).

ВСТАВКА 3.2. СУММАРНЫЙ КОНТРОЛЬНЫЙ ЛИСТ ДЛЯ РУКОВОДИТЕЛЕЙ БОРЬБЫ ПРОГРАММ С ЛУ-ТБ

Лаборатория

- Система сбора мокроты для исследования мазков и посевов.
- Соответствующее лабораторное помещение.
- Адекватно укомплектованный и обученный персонал.
- Проверка и обслуживание оборудования.
- Меры биологической безопасности на месте работы.
- Обеспечение реактивами.
- Наблюдение и система гарантии качества (установление связи с национальной референс-лабораторией по ТБ).
- Система сообщения результатов в центральный лечебный орган.
- Местная лаборатория, обеспечивающая бесплатный мониторинг состава электролитов, уровня креатинина, функции щитовидной железы и состояния печени.
- Тестирование на ВИЧ-инфекцию, доступность консультаций и направлений в специализированные службы.
- Тестирование на беременность.

Помощь больным

- Организация совета экспертов и руководящего комитета.
- Адекватный потенциал и квалификация персонала лечебного центра для проведения DOT и поддержки пациентов.
- Адекватная система DOT на месте и наличие плана, гарантирующего привлечение больных к лечению.
- Система выявления и лечения побочных эффектов, включая соответствующие медикаменты.
- Поддержка пациента и его семьи для укрепления приверженности к лечению, в том числе создание группы поддержки, психологических консультаций, предоставление дотаций на переезды, обеспечение продуктами.
- Санитарное просвещение пациента, его родственников и окружающих, включающее устранение нежелательной стигмы.

Программная стратегия

- Интеграция с программой DOTS.
- Контроль за идентификацией и изоляцией источников МЛУ-ТБ.
- Узаконивание принятых протоколов лечения.
- Публикации проекта и распространения руководства.
- Стратегия первоочередности пациентов в списках ожидания.
- Установление места и характера оказываемой помощи (в условиях госпиталя или амбулаторно).
- Интеграция со службой по борьбе с ВИЧ-инфекцией.
- Интеграция всех поставщиков медицинской помощи в рамках программы борьбы с ЛУ-ТБ.

Профилактика

- Правильное осуществление программы DOTS.
- Меры по предупреждению распространения инфекции при лечении всех больных МЛУ-ТБ.
- Наблюдение контактов в окружении больных МЛУ-ТБ.

3. *Towards scaling up. Report of the Third Meeting of the PPM Subgroup for DOTS Expansion.* Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/CDS/TB/2005.356).

Регистрация случаев заболевания, бактериология и результаты лечения (определение понятий)

4.1. Материал главы

В данной главе представлены такие понятия, как определение случая заболевания, категории регистрации больных, бактериологические термины, разъяснение результатов лечения и процедуры когортного анализа для пациентов, соответствующих категории IV по критериям ВОЗ. Согласно принятым критериям, это хронические случаи ТБ (то есть больные, остающиеся бактериовыделителями по данным бактериоскопии мазков мокроты после контролируемого повторного курса лечения; при подозрении на МЛУ-ТБ или его подтверждении) [1].

Определение понятий диагностических категорий I, II и III приведены в других документах ВОЗ [1].

Установление категорий, определение понятий и процедуры, рассмотренные в данной главе, облегчат:

- стандартизацию регистрации больных и случаев заболевания;
- назначение соответствующих схем лечения;
- оценку случаев заболевания в соответствии с локализацией, данными бактериологических исследований и предшествовавшей химиотерапией;
- когортный анализ зарегистрированных больных категории IV и результатов лечения этой категории больных.

4.2. Общие определения лекарственной устойчивости

Наличие лекарственно-устойчивого ТБ у пациента признается только при лабораторном подтверждении лекарственной устойчивости *in vitro* к одному или нескольким противотуберкулезным препаратам первого ряда (в главе 6 приведены дальнейшие сведения о требованиях к лабораторным исследованиям).

Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам регистрируется в соответствии со следующими правилами.

- **Подтвержденная монорезистентность.** Туберкулез у больных, выделяющих микобактерии ТБ с доказанной *in vitro* устойчивостью к одному из противотуберкулезных препаратов первого ряда.

- **Подтвержденная полирезистентность.** Туберкулез у больных, выделяющих микобактерии ТБ с доказанной *in vitro* устойчивостью к более чем одному противотуберкулезному препарату первого ряда, за исключением изониазида и рифампицина.
- **Подтвержденный МЛУ-ТБ.** Туберкулез у больных, выделяющих микобактерии ТБ с доказанной *in vitro* устойчивостью, по меньшей мере к изониазиду и рифампицину.

Даже при лабораторном подтверждении МЛУ-ТБ больной может быть причислен к категории IV, **только** если имеются достаточно убедительные данные, со значительной вероятностью указывающие на МЛУ-ТБ (см. главу 5).

4.3. Локализация лекарственно-устойчивого туберкулеза (легочный и внелегочный)

В целом схемы лечения, рекомендованные для лекарственно-устойчивого ТБ, остаются одинаковыми вне зависимости от локализации процесса. Указание на локализацию имеет значение, прежде всего, для целей регистрации и отчетности.

- **Туберкулез легких.** Туберкулезное поражение паренхимы легких. Туберкулезное поражение внутригрудных лимфатических узлов (медиастинальных и/или прикорневых), так же как и туберкулезный плеврит, не сопровождающиеся рентгенологическими изменениями легочной паренхимы, должны быть отнесены к внелегочным формам ТБ. Больные, страдающие одновременно легочным и внелегочным ТБ, должны квалифицироваться как больные легочным ТБ.
- **Внелегочный туберкулез.** Туберкулезное поражение любого органа, кроме легких, например плевры, лимфатических узлов, внутрибрюшных и мочеполовых органов, кожи, костей и суставов, мозговых оболочек. Определение случаев внелегочного ТБ при множественной локализации процесса зависит от места наиболее тяжелого поражения.

4.4. Бактериология

Бактериологические исследования, предпринимаемые у больных с лекарственно-устойчивым ТБ, предусматривают проведение бактериоскопии мазков мокроты и посевов. Проведение этих исследований и информация о их результатах должны соответствовать международным стандартам [2]. Данные методы исследования должны применяться в начале лечения для подтверждения диагноза ТБ и выявления больных, представляющих наибольшую инфекционную опасность (с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты).

Подтверждением **конверсии мокроты** являются отрицательные результаты двух исследований (микроскопии мазков и посевов), проведенных последовательно с промежутком 30 дней. Оба метода бактериологических исследований используются для мониторинга на всем протяжении химиотерапии (см. главу 11).

Многие программы используют частоту и сроки выполнения бактериоскопии мазков и посевов мокроты у больных категории IV в качестве индикатора выполнения программы лечения. Для того чтобы пациент был включен, необходимо наличие бактериовыделения по данным бактериоскопии мазков мокроты и/или посевов в начале лечения; следующие критерии должны быть учтены: по меньшей мере один результат бактериоскопии мазков мокроты или посева, проведенного до лечения, был положительным; при сборе соответствующих образцов мокроты менее чем за 30 дней до начала лечения или в течение семи дней после назначения химиотерапии по схеме для больных категории IV.

Некоторые программы предусматривают альтернативный метод, ориентируясь не на учет конверсии мокроты, а на долю больных, ставших абациллярными по данным бактериоскопии и посева мокроты к определенному сроку (например, через 6 мес. после начала химиотерапии). Это помогает при промежуточной оценке выполнения программы (см. главу 18 и форму 08).

4.5. Регистрация на основе предшествовавшей противотуберкулезной химиотерапии

Прежде чем назначать больному лечение препаратами второго ряда и соответственно включать его в схему категории IV, следует установить, проводилась ли ему ранее противотуберкулезная химиотерапия, и, если проводилась, необходимо уточнить ее результаты (см. главу 18 и форму 01). Важно также выяснить, назначались ли больному ранее препараты второго ряда. Эти сведения необходимы для мониторинга эпидемиологической ситуации на региональном или национальном уровне. Они также помогают идентифицировать пациентов с повышенным риском причисления к лекарственной устойчивости для подлежащим химиотерапии по категории IV.

Приведенная ниже классификация групп для регистрации основывается исключительно на проведенном ранее лечении и не имеет целью выяснить причины развития устойчивости¹. Принад-

¹ В данном руководстве не используются термины «первичная» и «приобретенная» лекарственная устойчивость, так как эти типы устойчивости невозможно различить в большинстве программ борьбы с ЛУ-ТБ. Если тестирование лекарственной чувствительности проведено до первоначального противотуберкулезного лечения, то любая документированная устойчивость является первичной. Если вновь выявленная устойчивость определяется при повторном тестировании позднее и генетическое тестирование подтверждает, что это тот же самый штамм, можно заключить, что штамм приобрел устойчивость.

лежность к категории IV, базирующаяся на данном принципе, предусматривает обнаружение к моменту регистрации в мокроте пациента возбудителей МЛУ-ТБ или же только наличие предположения о МЛУ-ТБ.

- **Впервые выявленные больные категории IV.** Это пациенты, никогда ранее не получавшие противотуберкулезные препараты или же принимавшие противотуберкулезную химиотерапию на протяжении менее 1 мес. (Примечание: пациенты, первоначально включенные в лечение по схеме ВОЗ для категории I, но с выявленной в последующем лекарственной устойчивостью, должны быть переведены на схему лечения по категории IV, даже если химиотерапия по категории I продолжалась у них более 1 мес.).
- **Пациенты категории IV, лечившиеся ранее только препаратами первого ряда.** Такие пациенты в прошлом получали подобную противотуберкулезную химиотерапию на протяжении 1 мес. или более.
- **Пациенты категории IV, лечившиеся ранее препаратами второго ряда.** Это пациенты, которые принимали один препарат второго ряда или более на протяжении 1 мес. или дольше как в сочетании с одним препаратом первого ряда или более так и без них.
- **Пациенты категории IV, переведенные из других регистров.** Лечение таких пациентов должно быть продолжено по схеме, предусмотренной для категории IV. Результаты их лечения должны быть переданы в отдел по переводу больных, с тем чтобы они были учтены в когорте, где пациенты первоначально получали лечение МЛУ-ТБ.
- **Другие.** Пациенты категории IV, не соответствующие приведенным выше характеристикам. К их числу относятся больные, лечение которых проводилось не по программам DOTS.

Дальнейшая классификация больных должна осуществляться в зависимости от результатов последнего из проводившихся курсов химиотерапии. Предусмотрено разделение больных в соответствии с другими документами ВОЗ на неэффективно леченных, прервавших лечение досрочно и рецидивы [1]. Если по результатам тестирования лекарственной чувствительности, проведенного в начале лечения, пациенты были включены в группы для лечения по категориям I, II или III, а затем переведены на схему химиотерапии по категории IV из-за лекарственной устойчивости (даже при отсутствии видимых признаков неэффективности лечения), то анализ результатов лечения в таких случаях должен быть включен в категории I, II или III, но

с пометкой «Перевод в категорию IV». Соответствующие сведения должны быть отражены в региональном регистре по туберкулезу. Программы должны также прослеживать результаты лечения пациентов, которые не соответствуют традиционным определениям неэффективной терапии и которые переведены в категорию IV в связи с выявленной лекарственной устойчивостью. Карты лечения пациентов категории IV предусматривают включение сведений о предшествовавшей противотуберкулезной химиотерапии. Это существенно облегчает группировку и регистрацию больных в соответствии с критериями, приведенными выше (см. главу 18 и форму 01).

4.6. Определение результатов лечения по режиму для категории IV

Приведенные ниже взаимоисключающие определения результатов лечения пациентов категории IV [3] основаны на мониторинге результатов бактериоскопии мазков мокроты и посевов. Эти результаты фиксируются в формах 01, 02 и 09 (см. главу 18). Результаты учитываются у пациентов, получавших химиотерапию по схеме для категории IV. Формулировка результатов лечения соответствует аналогичным определениям шести результатов лечения лекарственно-чувствительного ТБ по стратегии DOTS [1, 3].

- **Излечение.** Пациенты категории IV, полностью завершившие химиотерапию в соответствии с протоколом программы при не менее пяти отрицательных результатах посевов мокроты, проведенных с промежутком не менее 30 дней в течение последних 12 мес. лечения. Пациент может быть причислен к излеченным, даже если в одном из таких посевов будет обнаружен рост возбудителя², но не будет отмечено клинических признаков ухудшения. Однако в подобных ситуациях излечение должно быть подтверждено не менее чем тремя отрицательными результатами посевов мокроты, произведенных в последующем с промежутками не менее 30 дней.
- **Лечение завершено.** Пациенты категории IV, полностью завершившие химиотерапию в соответствии с программным протоколом, но не соответствующие определению «излечение». Это несоответствие обусловлено недостаточностью бактериологических сведений (например, проведено менее пяти посевов за последние 12 мес. лечения).

² Положительным считается результат посева, если культура содержит более 10 колоний микобактерий в плотных питательных средах; если при первом культивировании выявлено менее 10 колоний, то необходимы два последовательных положительных результата; если второй посев также содержит менее 10 колоний, результат культивирования следует интерпретировать как положительный.

- **Смерть.** Пациенты категории IV, умершие по любой из причин в процессе химиотерапии по поводу МЛУ-ТБ.
- **Неэффективное лечение.** Отсутствие эффекта от проведенной химиотерапии регистрируется в тех случаях, когда отмечены положительные результаты не менее двух из пяти посевов мокроты, проведенных за последние 12 мес. химиотерапии, или при обнаружении роста возбудителя в любом из трех последних посевов, проведенных на финальном этапе лечения. (Лечение также должно быть признано неэффективным при его досрочном прекращении по клиническим показаниям из-за плохой переносимости или развития неустраняемых побочных эффектов.) Эта группа больных должна быть учтена особо, с тем чтобы провести дополнительный анализ.
- **Прерванное лечение.** Пациенты категории IV, прервавшие химиотерапию по любым причинам на срок два последовательных месяца или более.
- **Переведенные больные.** Пациенты категории IV, переведенные в другие группы и регистры. К данной категории относятся также пациенты, результаты лечения которых остались неизвестными.

4.7. Когортный анализ

Когорта пациентов, леченных по категории IV, определяется как группа больных, включенных в данную категорию и начавших соответствующую химиотерапию за определенный период времени. Эта когорта включает подгруппу из общего числа пациентов, внесенных в регистр по категории IV, то есть действительно начавших лечение по этой категории за определенный период времени. Адекватный анализ всех пациентов, соответствующих диагностическим критериям категории IV, требует учета трех дат (эти даты регистрируются также в формах 01 и 02, см. главу 18).

1. **Дата первоначальной регистрации случая заболевания ТБ** (обычно отражена в Окружном регистре по туберкулезу).
2. **Дата регистрации в качестве пациента категории IV.**
3. **Дата начала лечения по категории IV.**

Когортный анализ лечения сосредоточен на результатах химиотерапии пациентов, действительно начавших лечение по данной категории. **Когортный анализ регистрации** учитывает число больных, идентифицированных по данной категории, и число приступивших к химиотерапии. Приветствуется проведение когортного анализа программами как в отношении химиотерапии, так и регистрации.

Рекомендованные временные рамки для когортного анализа химиотерапии пациентов категории IV отражают продолжительность соответствующих схем лечения. Когортный анализ должен проводиться через 24 мес. и повторяться через 36 мес. после того, как последний из пациентов данной группы начал это лечение (см. главу 18 и форму 09). Анализ проводится через 24 мес., поскольку большинство пациентов к этому сроку завершают курс химиотерапии и появляется возможность предварительной оценки показателей излечения. Однако некоторые пациенты продолжают химиотерапию и после 24 мес., поэтому анализ повторяют через 36 мес. после того, как последний из больных приступил к химиотерапии. Срок 36 мес. принят в качестве окончательного при когортном анализе результатов химиотерапии.

Первые результаты курса химиотерапии всех больных должны быть учтены и сообщены. Программы могут предусматривать учет результатов последующего лечения больных, находящихся под систематическим наблюдением. (Например, пациенты категории IV, прекратившие лечение досрочно, но возобновившие его спустя 14 мес. и эффективно излеченные при повторном лечении по категории IV, должны быть зарегистрированы соответствующим образом). Окончательные результаты первого курса лечения при когортном анализе у таких больных должны регистрироваться как «прерванное лечение» при первом анализе и как «излечение» – при втором. Пациенты, продолжившие химиотерапию после окончания намеченного при когортном анализе срока лечения, должны учитываться как «продолжающие химиотерапию».

Промежуточный анализ должен проводиться в каждой когорте через 6 мес. после начала химиотерапии. Цель его состоит в мониторинге выполнения программы (см. главу 18 и форму 08).

Библиография

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. *Laboratory services in tuberculosis control. Parts I, II and III*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.258).
3. Laserson KF et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(6):640–645.

Стратегия выявления больных

5.1. Материал главы

Данная глава описывает стратегию выявления больных ТБ с подтвержденной или только подозреваемой лекарственной устойчивостью. Обсуждается ряд подходов к выявлению и включению пациентов в программы борьбы с ЛУ-ТБ. Учитывается также и то обстоятельство, что подобные программы могут иметь ограниченные технические и финансовые возможности. Сама стратегия может варьироваться от тестирования всех больных ТБ до обследования только выборочных групп пациентов.

5.2. Общие положения

Цель программной стратегии состоит в идентификации больных с лекарственно-устойчивым ТБ и назначении им адекватной химиотерапии. Своевременная идентификация и срочное начало лечения предупреждают распространение инфекции среди окружающих, дальнейшее нарастание степени лекарственной устойчивости и прогрессирование процесса в легких, считавшегося остаточным.

Настоятельной рекомендацией для выполнения программ является получение достоверных сведений о характере лекарственной чувствительности у новых больных, данных о категориях повторно леченых пациентов (отсутствие эффекта от лечения по категории I, неэффективное повторное лечение или прерывание курса химиотерапии), а также о других группах риска. Отсутствие данной информации или ее неполнота существенно затрудняют разработку эффективной стратегии выявления больных или могут сделать ее невозможной. Сведения о лекарственной устойчивости у различных групп больных позволяют определить количество пациентов, которое необходимо включить в программу, что значительно облегчает планирование самой программы и обеспечение химиопрепаратами.

5.3. Целевые группы риска для тестирования лекарственной чувствительности

Данное руководство предполагает общепринятое понимание выявления и диагностики больных активным ТБ. С соответствующей информацией можно ознакомиться в справочниках по ТБ, включая публикации ВОЗ по ТБ [1–2].

Рутинное тестирование лекарственной чувствительности перед началом химиотерапии показано проводить у больных высокого риска (или у групп больных с высокой вероятностью лекарственной устойчивости, например при неэффективном лечении по категории II, как указано выше). Достоверные данные обзоров по лекарственной устойчивости должны помогать в идентификации этих групп.

В табл. 5.1. приведены специфические данные анамнеза, указывающие на повышенную вероятность лекарственной устойчивости. Наиболее важные факторы риска расположены в верхнем отделе таблицы. Однако распространенность лекарственной устойчивости в отдельных группах больных и различных местах может существенно варьироваться, поэтому не рекомендуют проводить рутинное тестирование на лекарственную чувствительность и включать пациентов всех перечисленных групп с факторами риска в категорию IV. Вместо этого программы должны ориентироваться на данные обзоров по лекарственной устойчивости в группах риска, учитывая при этом технические возможности и ресурсы, позволяющие определять, какие группы пациентов должны проходить рутинное тестирование на лекарственную чувствительность.

5.4. Стратегии для программ при минимальной доступности тестирования лекарственной чувствительности и ограниченных ресурсах

Доступность тестирования лекарственной чувствительности является обязательной для всех программ. При исключительных обстоятельствах и в период, когда лабораторная служба осваивает методы тестирования лекарственной чувствительности, программы могут несколько изменять стратегию. Например, допустимо включать пациентов с высоким риском наличия лекарственной устойчивости в группы лечения по категории IV без проверки лекарственной чувствительности. Так, данные убедительных обзоров по лекарственной устойчивости позволяют идентифицировать группы пациентов с особенно высокой частотой МЛУ-ТБ (которая в таких группах часто может превышать 80%), что оправдывает использование лечения по категории IV у всех пациентов подобной группы или групп.

ТАБЛИЦА 5.1. **Целевые группы, требующие тестирования лекарственной чувствительности**

ФАКТОР РИСКА ЛЕКАРСТВЕННО- УСТОЙЧИВОГО ТБ	КОММЕНТАРИЙ
Отсутствие эффекта от повторного курса химиотерапии и хронические случаи ТБ	Хронические формы ТБ регистрируются у больных, остающихся бактериовыделителями по данным бактериоскопии мазков мокроты после завершения повторного курса химиотерапии. Такие пациенты чаще, чем больные всех других групп, страдают МЛУ-ТБ. Их доля часто превышает 80% среди всех больных данной категории [1–2]
Контакт с известным больным МЛУ-ТБ	Большинство исследований подтвердили, что тесный контакт с больным МЛУ-ТБ создает высокую вероятность заражения окружающих именно МЛУ-ТБ. Ведение контактов с больными МЛУ-ТБ описано в главе 14
Отсутствие эффекта лечения больных категории I методом краткосрочной химиотерапии (КСХ)	Отсутствие эффекта от КСХ регистрируется у больных, оставшихся бактериовыделителями по данным бактериоскопии мазков мокроты после 5 мес. лечения. Не у всех пациентов данной категории имеется МЛУ-ТБ. Количество последних зависит от множества факторов, в том числе от того, применялся ли рифампицин на поддерживающем этапе продолжения химиотерапии и строго ли соблюдались требования DOT на всем протяжении лечения. Более детальная информация о схемах химиотерапии, рекомендованных таким пациентам, приведена в главе 7
Неэффективность химиотерапии, проведенной в частном секторе	Схемы противотуберкулезной химиотерапии, назначаемые в частном секторе, могут значительно варьироваться. Необходимо тщательное изучение анамнестических данных о ранее принятых препаратах. Вероятность МЛУ-ТБ наиболее велика, если пациенты принимали как изониазид, так и рифампицин. Нередко такие больные принимали также и другие препараты второго ряда. Эти сведения важны для выбора схем последующей химиотерапии
Больные, остающиеся бактериовыделителями по данным бактериоскопии мазков мокроты на 2 или 3 месяце КСХ	Многие программы предпочитают ориентироваться на данные результатов посевов мокроты и на тестирование лекарственной чувствительности у больных, оставшихся бактериовыделителями по данным бактериоскопии мазков мокроты после 2 и 3 мес. лечения. Вероятность МЛУ-ТБ у них весьма велика, но частота может значительно варьироваться
Рецидивы и возобновление химиотерапии после перерыва без явных признаков отсутствия эффекта предыдущего лечения	Имеющиеся материалы подтверждают, что большинство пациентов с рецидивами болезни, а также возобновивших лечение после его перерыва, не страдают МЛУ-ТБ. Однако иногда анамнез может выявить более серьезные указания на МЛУ-ТБ, например хаотичный прием противотуберкулезных препаратов и раннее развитие рецидива. (Рецидивы, развившиеся в первые 6 мес. после завершения курса химиотерапии, указывают на вероятность МЛУ-ТБ так же верно, как и неэффективность предыдущего курса лечения.)
Пребывание в учреждениях, где имели место вспышки МЛУ-ТБ или где подобные поражения имеют значительную распространенность	Пациенты, часто пользующиеся приютами для бездомных, заключенные в тюрьмах некоторых стран и работники службы здравоохранения (клиники, лаборатории, больницы) подвержены повышенной опасности развития МЛУ-ТБ

ТАБЛИЦА 5.1. Целевые группы, требующие тестирования лекарственной чувствительности (продолжение)

ФАКТОР РИСКА ЛЕКАРСТВЕННО- УСТОЙЧИВОГО ТБ	КОММЕНТАРИЙ
Лица, проживающие в регионах с высокой распространенностью МЛУ-ТБ	МЛУ-ТБ во многих регионах мира даже среди впервые выявленных пациентов может быть настолько широко распространена, что это обосновывает необходимость рутинного тестирования лекарственной чувствительности у всех вновь обратившихся больных
Указания в анамнезе на использование противотуберкулезных препаратов низкого или неизвестного качества	Число случаев развития МЛУ-ТБ при использовании больными противотуберкулезных препаратов низкого или неизвестного качества весьма велико, хотя точно не установлено. Известно, что некачественные противотуберкулезные средства имеются во всех странах. Все лекарственные средства должны проходить контроль качества в соответствии со стандартами ВОЗ
Химиотерапия, проводимая по плохо организованным программам (особенно при недавних и/или частых перебоях в снабжении препаратами)	Обычно это программы, отличающиеся от DOTS, или же программы DOTS при плохой их организации и нерегулярном обеспечении медикаментами
Сопутствующие заболевания, сопровождающиеся нарушениями всасывания и значительной транзиторной диареей	Нарушения всасывания способны привести к избирательному снижению концентрации в крови лекарственных препаратов. Это состояние может наблюдаться как у ВИЧ-положительных, так и у ВИЧ-отрицательных пациентов
ВИЧ-инфекция в ряде регионов	Всемирный обзор 1999–2002 гг. не расценил ВИЧ-инфекцию как фактор риска развития МЛУ-ТБ. Однако многочисленные вспышки эпидемий МЛУ-ТБ были документированы именно у ВИЧ-инфицированных лиц. Это позволило рассматривать наличие ВИЧ-инфекции в некоторых регионах мира как фактор повышенного риска МЛУ-ТБ (см. главу 10).

Ниже приведено описание трех групп больных, которым с наибольшей вероятностью следует назначать схемы лечения по категории IV.

- **Неэффективно леченные по категории II (хронические формы ТБ) [3–4].** Больные, без эффекта лечившиеся по схемам для категории II в рамках национальных программ борьбы с ТБ, чаще всего страдают МЛУ-ТБ [1–2]. В тех ситуациях, когда качество осуществления DOT плохое или сомнительное (например, при неуверенности в регулярном приеме препаратов, назначенных по категории II), отсутствие эффекта от проводимой химиотерапии может объясняться другими причинами помимо МЛУ-ТБ.
- **Тесный контакт с больными, страдающими МЛУ-ТБ.** Назначение схем лечения по категории IV пациентам, находя-

щимся в тесном контакте с больными МЛУ-ТБ, рекомендовано во многих, но не во всех ситуациях (см. главу 14).

- **Неэффективное лечение по категории I.** Распространенность МЛУ-ТБ в данной группе больных может значительно варьироваться. Поэтому необходимы определенные основания для решения вопроса о включении данной категории больных в программы борьбы с ЛУ-ТБ без проведения тестирования на лекарственную чувствительность. Программы должны проводить обзоры состояния лекарственной устойчивости, которые могли бы подтвердить рутинное применение схем химиотерапии по категории II у пациентов, не излеченных при назначении схем по категории I.

Распространенность МЛУ-ТБ в трех указанных группах может быть весьма различной. Данное руководство настоятельно рекомендует проводить посевы и тестирование лекарственной чувствительности, которые могут подтвердить отсутствие эффекта химиотерапии из-за МЛУ-ТБ. Тестирование чувствительности по меньшей мере к изониазиду и рифампицину желательно осуществлять у всех пациентов, начинающих лечение в соответствии со схемами по категории IV. Таким образом, все программы должны иметь возможность проводить тестирование лекарственной чувствительности.

5.5. Информация о сборе материала для проведения тестирования лекарственной чувствительности

Если тестирование лекарственной чувствительности является компонентом всей стратегии выявления больных, то рекомендовано собирать не менее двух, а предпочтительно трех образцов мокроты для проведения посевов. Тестирование лекарственной чувствительности следует проводить из образца мокроты, давшего наиболее качественный рост культуры. Выполнение двух параллельных исследований при этом не является обязательным. Процедуры сбора образцов мокроты и их обработки для проведения посевов и тестирования лекарственной чувствительности приводятся в главе 6. Там же описаны различные методики, их возможности, требования к качеству выполнения и другие положения в отношении посевов и тестирования.

Пациенты, ранее получавшие противотуберкулезную химиотерапию и выделявшие лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя, к моменту их включения в программу борьбы с ЛУ-ТБ могут иметь совсем иные характеристики устойчивости. Программы, основывающие лечение на тестировании лекарственной чувствитель-

ВСТАВКА 5.1. ПРИМЕРЫ СТРАН С РАЗНОЙ СТРАТЕГИЕЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пример 1. Распространенность МЛУ-ТБ в стране А достигает 8% среди впервые выявленных и никогда не получавших противотуберкулезных препаратов больных. В стране имеется оборудованная лаборатория, выполняющая тестирование лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда. Национальная программа борьбы с ТБ, обеспеченная достаточными ресурсами и возможностями, предусматривает тестирование лекарственной чувствительности к HRES у всех пациентов. При выявлении лекарственной устойчивости пациенты включаются в категорию IV. (Показания и возможности для этого обсуждены в главах 7 и 8.)

Пример 2. Показатель заболеваемости МЛУ-ТБ в стране Б среди впервые выявленных больных равен 3%. Препараты второго ряда крайне редко применяются для лечения ТБ. В то же время заболеваемость ТБ в стране велика и превышает 350 вновь выявленных случаев на 100 тыс. населения в год. Имеется хорошая лаборатория, проводящая тестирование к препаратам первого ряда, но не обеспеченная достаточными ресурсами и возможностями, позволяющими проводить подобное тестирование у всех больных ТБ. Национальная программа борьбы с ТБ в стране предусматривает тестирование лекарственной чувствительности к HRES у всех неэффективно леченных больных, у рецидивов и больных, возобновивших химиотерапию после перерыва. Разные схемы химиотерапии по категории IV назначаются в соответствии с результатами тестирования и описываются в главах 7 и 8.

Пример 3. Препараты второго ряда крайне редко используются при лечении ТБ в стране В. Местная лаборатория, способная проводить тестирование лекарственной чувствительности, отсутствует. По данным обзора, МЛУ-ТБ отмечен у 11% больных, неэффективно леченных по категории I с использованием схемы химиотерапии 4HRZE/6HE. (Аббревиатуры соответствуют стандартному коду, описанному в главе 7 раздел 7.6.) Среди больных с рецидивами и среди возобновивших химиотерапию после ее перерыва частота МЛУ-ТБ равна 4%. Неэффективная химиотерапия среди больных категории II (хроники) равна 78%. Больные МЛУ-ТБ почти во всех случаях (более 95% к каждому препарату) чувствительны к канамицину, капреомицину, этионамиду, циклосерину и к ПАСК.

Данные обзора по стране В допускают колебания в пределах $\pm 4\%$. Рекомендовано причислять к категории II всех больных, без эффекта лечившихся по категории I, случаи рецидивов, а также больных, возобновивших лечение после перерыва. Больные, неэффективно леченные по категории II, должны быть причислены к категории IV без тестирования лекарственной чувствительности (возможности и показания к переводу в эту категорию описаны в главе 7). Продолжающиеся исследования внешней лаборатории должны проводиться в отношении больных, безуспешно леченных по категориям I и II, больных с рецидивами и пациентов, возобновивших лечение после перерыва. Цель их состоит в адекватности принятого протокола. Следует в ближайшие годы организовать местную лабораторию тестирования лекарственной чувствительности в стране и проводить переоценку протокола в соответствии с полученными сведениями.

Пример 4. Страна Г обладает достаточными ресурсами и всеми возможностями тестирования лекарственной чувствительности. Частота МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных не превышает 1,2%. Рекомендовано проводить тестирование лекарственной чувствительности у всех больных, остающихся бактериовыделителями по данным бактериоскопии мазков мокроты после 2 мес. КСХ. Последующую коррекцию схем химиотерапии следует проводить после получения результатов тестирования при выявлении лекарственной чувствительности.

ности (индивидуализированная химиотерапия), должны предусматривать повторное тестирование лекарственной чувствительности во всех случаях. Выбор лекарственных препаратов должен основываться на результатах определения лекарственной чувствительности в последних из собранных образцов мокроты.

Критерии диагностики и лечения у больных детей нуждаются в уточнении. Дети младшего возраста, в частности, не могут продуцировать достаточное количество мокроты. Получение промывных вод желудка может дать необходимую информацию, если эти манипуляции доступны местной службе. Программы не должны исключать детей, страдающих активным ТБ, только по причине невозможности получения у них мокроты. Такие дети, особенно находящиеся в тесном контакте с больными МЛУ-ТБ, могут быть включены в схемы лечения по категории IV даже при отрицательных результатах исследования мазков и посевов (см. главу 14).

5.6. Выявление больных с моно- и полирезистентностью

Моно- и полирезистентными являются штаммы, обладающие лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, за исключением одновременной устойчивости как к изониазиду, так и к рифампицину. Стратегии диагностики большинства контрольных программ борьбы с ЛУ-ТБ предусматривают выявление моно- и полирезистентности наряду с МЛУ-ТБ. Пациенты с моно- или с полирезистентностью могут нуждаться в модификации краткосрочных схем химиотерапии или же в назначении им режима лечения по категории IV (см. главу 8).

5.7. Использование тестирования лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда при выявлении больных

Далеко не все программы борьбы с ЛУ-ТБ могут проводить тестирование лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам второго ряда. Кроме того, клиническая значимость тестирования к этим препаратам остается недостаточно ясной (см. главу 6). Поэтому многие программы обозначают стратегию диагностики и химиотерапии вне зависимости от тестирования лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда. Обычно программы предусматривают проведение подобного тестирования только после установления МЛУ-ТБ. Однако некоторые из программ определяют чувствительность к препаратам второго ряда на начальном этапе лечения при серьезном подозрении на устойчивость к ним или же при значительной распространенности МЛУ-ТБ в районе. Тестирование лекарственной устойчивос-

ти к препаратам второго ряда и трактовка получаемых результатов обсуждаются в главах 6 и 7.

Библиография

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. Ait-Khaled N, Enarson DA. *Tuberculosis: a manual for medical students*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003/313).
3. Haldal E et al. Low failure rate in standartised retreatment of tuberculosis in Nicaragua: patient category, drug resistance and survival of 'chronic' patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5 (2): 129-136.
4. Saravia JC et al. Re-treatment management strategies when first-line tuberculosis therapy fails. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(4):421-429.

Лабораторные аспекты

6.1. Материал главы

Данная глава дает описание лабораторных служб, необходимых для диагностики и лечения лекарственно-устойчивого ТБ. Она охватывает также информацию, опубликованную ВОЗ [1–3] и IUATLD [4] в отношении лабораторной службы в борьбе с ТБ.

6.2. Общие положения

Оптимальное ведение лекарственно-устойчивого ТБ требует наличия как клинической, так и микробиологической служб. Центральная микробиологическая лаборатория (референс-лаборатория), как минимум, должна обеспечивать выполнение посевов, видовую идентификацию микобактерий ТБ (человеческого и бычьего типов, нетуберкулезных микобактерий), а также проводить тестирование лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину. Клиническая лабораторная служба должна проводить общие анализы крови, мочи, биохимические и серологические исследования, необходимые для надежной оценки состояния пациента и мониторинга лечения (см. гл. 11). Обязательным условием является наличие рутинно функционирующей системы внешнего и внутреннего контроля качества работы.

Критическая роль лабораторной службы помимо диагностики состоит в получении сведений о распространенности лекарственной устойчивости у больных и о тенденциях этого процесса [1]. Сеть межнациональных референс-лабораторий по ТБ обеспечивает качественную оценку и проверку данных о лекарственной чувствительности. Центральные референс-лаборатории, поддерживающие контрольные программы по лекарственно-устойчивому ТБ, должны устанавливать связь с наднациональной референс-лабораторией по ТБ, чтобы быть уверенными в качестве лабораторной службы и достоверности результатов тестирования лекарственной чувствительности. Программа внешнего контроля обычно предусматривает ознакомительное посещение лаборатории, оценку профессиональности тестирования с использованием панели кодовых

изолированных культур и последующую периодическую проверку культур, выделенных при выполнении программы. Подобная система должна быть создана с помощью супранациональной лаборатории еще перед началом функционирования программы борьбы с ЛУ-ТБ.

Оценка качества предусматривает помимо связей с супранациональной лабораторией проверку надежности мер инфекционного контроля, применяемых внутри лаборатории, способы документирования действительных результатов. Эти аспекты обсуждаются далее.

6.3. Организация и развитие лабораторной сети

Лабораторная сеть имеет пирамидальную структуру. Ее основанием служит большое число лабораторий I уровня, доступных для всех больных ТБ и пациентов с подозрением на это заболевание; далее следует меньшее количество лабораторий II уровня, расположенных в населенных пунктах, средних по числу жителей и количеству медицинских учреждений, а далее небольшое число (или даже одна-единственная) центральной лаборатории III уровня, объединяющей работу всех указанных лабораторий на местном, региональном или государственном уровне. В табл. 6.1 представлены данные о различных функциях и об ответственности лабораторной службы каждого из указанных трех уровней. Данная глава концентрирует основное внимание на описании организации и работы лаборатории III уровня, поскольку вопросы функционирования лабораторий I и II уровней подробно описаны в предыдущих публикациях [1–4].

Каждая программа борьбы с ЛУ-ТБ должна предусмотреть быструю и надежную систему методов сбора и транспортировки образцов мокроты, посевов, а также передачу информации от пациентов и врачей в лаборатории каждого уровня и соответственно поступление информации о результатах проведенных исследований. Не должно существовать никаких финансовых барьеров между пациентом и диагностическими службами по ТБ ни на одном из описанных трех уровней. Страна или регион будут в состоянии контролировать и предупреждать развитие лекарственно-устойчивого ТБ, только если больные – источники инфекции будут выявляться и лечиться без промедления. Быстрый доступ к проведению бактериоскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), посевов и тестирование на лекарственную чувствительность, а также бесплатное выполнение всех этих исследований являются обязательными компонентами политических обязательств по борьбе с лекарственно-устойчивым ТБ.

ТАБЛИЦА 6.1. **Функции и ответственность лабораторий разного уровня [2]**

I УРОВЕНЬ
<p>Местная (часто районная) лаборатория</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Прием материалов для исследования. ■ Обработка и окраска мазков (по Цилю – Нильсену). ■ Микроскопия и регистрация результатов. ■ Незамедлительная отправка результатов. ■ Ведение лабораторного регистра. ■ Чистка и поддержание оборудования. ■ Обеспечение реагентами и лабораторными принадлежностями. ■ Внутренний контроль качества.
II УРОВЕНЬ
<p>Промежуточная (часто региональная) лаборатория</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Выполнение всех функций лаборатории I уровня. ■ Люминесцентная микроскопия (выборочно). ■ Обработка и деcontаминация образцов материала. ■ Посевы и идентификация <i>M. tuberculosis</i>. ■ Обучение специалистов, проводящих микроскопические исследования. ■ Поддержка и надзор персонала местных лабораторий в отношении микроскопии. ■ Подготовка и распределение реагентов для микроскопических исследований в периферических лабораториях. ■ Улучшение качества и экспертиза микроскопических исследований, проведенных в местных лабораториях.
III УРОВЕНЬ
<p>Центральная (часто национальная) лаборатория</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Выполнение всех функций лабораторий I и II уровней ■ Тестирование лекарственной чувствительности выделенных <i>M. tuberculosis</i> ■ Идентификация микобактерий, не являющихся <i>M. tuberculosis</i> ■ Технический контроль и служба ремонта лабораторного оборудования ■ Усовершенствование и распространение руководств по лабораторной службе, включая инструкции по методам диагностики, обслуживанию и сохранению оборудования, а также по гарантии качества ■ Тесное сотрудничество с центральным органом национальной контрольной программы борьбы с ТБ ■ Надзор и поддержка лабораторий промежуточного уровня в отношении бактериологических методик и работе по обучению персонала периферических лабораторий ■ Подтверждение качества бактериоскопий и посевов, сделанных в промежуточных лабораториях ■ Обучение персонала лабораторий промежуточного уровня ■ Организация надзора в области устойчивости к противотуберкулезным препаратам ■ Оперативные и прикладные исследования по проблеме лабораторной сети, координированные с потребностями и нуждами национальных программ борьбы с ТБ

Тестирование лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину является необходимым элементом любой программы борьбы с ЛУ-ТБ. Тестирование чувствительности к стрептомицину и этамбутолу также желательно, но менее обязательно. Тестирование лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда на начальном этапе осуществления программы химио-

терапии лекарственно-устойчивого ТБ лучше проводить в условиях супранациональных или других референс-лабораторий по ТБ, обладающих подтвержденными мощностью, опытом и профессионализмом. Если лаборатории, обладающие достаточным профессионализмом в тестировании лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда, обслуживают население и больных, ранее часто пользовавшихся препаратами второго ряда, им можно доверить тестирование чувствительности к препаратам второго ряда (см. раздел 6.5).

6.4. Микроскопия, посев и идентификация *M. tuberculosis* в программах борьбы с ЛУ-ТБ

Детальная информация по микроскопическому исследованию мазков мокроты и проведению посевов имеется в руководствах ВОЗ «Лабораторные службы при борьбе с ТБ. Часть I, II, III» [2].

6.4.1. Бактериоскопия

Методика бактериоскопии для обнаружения КУМ остается одинаковой как при выявлении лекарственно-устойчивых и лекарственно-чувствительных *M. tuberculosis*, так и при дифференцировании разных видов микобактерий. Основное предназначение бактериоскопии при лекарственно-устойчивом ТБ ограничивается определением степени инфекционной опасности пациента, ориентированием на использование различных методов посева и тестированием лекарственной чувствительности, а также подтверждением того обстоятельства, что микробы, выросшие на (или в) искусственной питательной среде, являются действительно микобактериями, а не контаминантами.

Микроскопическое исследование мазков мокроты на КУМ не позволяет различить живые и нежизнеспособные микобактерии, поэтому использование данного метода для мониторинга степени инфекционной опасности пациента и для эффективности химиотерапии весьма ограничено. Например, даже при адекватной химиотерапии бактериоскопическое исследование мазков мокроты у больных МЛУ-ТБ может давать положительные результаты, в то время как посевы тех же образцов мокроты дают отрицательные ответы. Это позволяет предполагать, что обнаруженные при бактериоскопии бактерии не являются неживыми. Тем не менее рекомендовано придерживаться предосторожности в отношении подобных больных с положительными результатами бактериоскопии мокроты, но с отрицательными результатами посева. Их следует рассматривать как возможный источник инфекции и предполагать вероятность прогрессирования процесса.

6.4.2. Посев

Качество работы лаборатории приобретает решающее значение. Длительная транспортировка материала, излишне интенсивная или недостаточная деконтаминация, некачественная питательная среда или неправильная температура при инкубации могут отрицательно влиять на результаты посева. Лабораторные погрешности типа неправильной маркировки или перекрестной контаминации образцов при процедурах, сопровождающихся образованием аэрозолей, могут приводить к ложноположительным или ложноотрицательным результатам. Поэтому результаты лабораторных исследований всегда следует сопоставлять с клиническими данными, а любой диагностический тест при необходимости следует повторять. Скудный рост при посеве мокроты (менее 10 колоний) слабо коррелирует с клиническим прогнозом [5]; интерпретация его значимости требует осторожности, особенно если подобный результат посева был получен однократно. Однако стойкие положительные результаты посевов или любой положительный результат в условиях ухудшения клинических данных следует рассматривать как достоверные.

Достоинства и недостатки различных питательных сред и методов посева обсуждаются в других опубликованных источниках [1–4].

6.4.3. Идентификация *M. tuberculosis*

Большинство микобактерий, выделенных от больных в странах со значительным распространением ТБ, оказываются именно *M. tuberculosis*. Частота обнаружения нетуберкулезных микобактерий существенно варьируется в разных странах и более характерна для пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Если нет подтверждения туберкулезной природы выделенного штамма микобактерий, обладающего фенотипически обусловленной устойчивостью к препаратам первого ряда, то может иметь место не лекарственно-устойчивый ТБ, а инфицирование нетуберкулезными микобактериями. Лечение таких форм заболевания существенно отличается от химиотерапии лекарственно-устойчивого ТБ или МЛУ-ТБ. Лаборатории, обеспечивающие выполнение программ борьбы с ЛУ-ТБ, должны проводить, как минимум, нитратный и нитратный тесты. (Оба эти теста положительны для большинства штаммов *M. tuberculosis*.) Либо следует проводить не менее двух тестов в соответствии с международными рекомендациями.

6.5. Тестирование лекарственной чувствительности

Выявление и лечение больных с лекарственно-устойчивым ТБ или с высокой степенью вероятности его наличия могут основываться на разных стратегических методиках (см. гл. 5 и 7). Тестирование

лекарственной чувствительности *in vitro* остается ключевым фактором всех этих стратегий. Наиболее распространенной остается стратегия, при которой решение о схеме лечения пациента принимается на основе результатов тестирования лекарственной чувствительности выделенного у него возбудителя. Программы, не предусматривающие проведение тестирования у каждого пациента, могут ориентироваться при назначении схем лечения на сведения о распространенности лекарственной устойчивости в данной популяции или же на клинические данные о предшествующем приеме пациентом противотуберкулезных препаратов, а также на сведения анамнеза. Однако и при последней стратегии настоятельно рекомендовано подтверждать наличие МЛУ-ТБ, по меньшей мере путем тестирования чувствительности к изониазиду и рифампицину.

При тестировании лекарственной чувствительности никогда не следует использовать те лекарственные формы, которые назначают пациентам в клинике. Для тестирования применяют чистые компоненты препаратов, которые можно получить только от самих производителей.

Подозрение на наличие МЛУ-ТБ служит основанием для направления не менее двух образцов мокроты в лабораторию для бактериоскопического (мазок) и культурального (посев) исследований на наличие КУМ. Одна из двух полученных культур в последующем может использоваться для тестирования лекарственной чувствительности. Такой так называемый **непрямой метод** тестирования основан на росте культуры из обработанного образца мокроты. **Прямой метод** предусматривает непосредственное использование полученного образца мокроты для тестирования лекарственной чувствительности. Он требует гораздо большего опыта и тщательности, но его чувствительность и специфичность не всегда достигают уровня, обеспечиваемого тестированием заранее выделенных культур.

Существуют различные методы тестирования лекарственной чувствительности, требующие обязательного сравнения роста контрольной культуры микобактерий. Каждый из подобных методов имеет различные вариации. Ниже приведены наиболее распространенные методики тестирования лекарственной чувствительности:

- метод пропорций;
- метод абсолютных концентраций;
- соотношение устойчивости;
- использование жидкой питательной среды на мясном бульоне;
- выявление метаболических изменений;
- метод, основанный на использовании микобактериофагов;
- молекулярный метод.

Детальная информация о различных методиках может быть получена из соответствующих публикаций. Ряд обзорных профессиональных тестирований, проведенных в сети супранациональных референс-лабораторий по ТБ, показал, что чаще всего используются три из указанных методик (методы пропорций, абсолютных концентраций и соотношение устойчивости). Они признаны наиболее надежными и воспроизводимыми, а их результаты обычно совпадают.

6.5.1. Ограничения тестирования лекарственной чувствительности

Точность результатов тестирования лекарственной чувствительности (при проведении ее в оптимальных условиях) варьируется в зависимости от лекарственных препаратов. Так, наиболее достоверные результаты отмечаются при тестировании чувствительности к изониазиду и рифампицину и менее надежные – к стрептомицину и этамбутолу.

Тестирование лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда сложнее, чем к некоторым препаратам первого ряда. Частично это определяется тем обстоятельством, что величина критической концентрации препарата, определяющая наличие лекарственной устойчивости, очень незначительно отличается от величины минимальной ингибирующей концентрации [6]. Клиническая уместность тестирования устойчивости к препаратам второго ряда изучена в гораздо меньшей степени. Продолжается калибровка методик тестирования лекарственной чувствительности с использованием репрезентативных культур из клинического материала. Наилучшая калибровка должна оптимизировать определение критерия теста *in vitro* и быть в состоянии повысить клинический прогноз в зависимости от результатов определения лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда.

Клиницисты должны понимать пределы возможностей определения лекарственной чувствительности и соответствующим образом интерпретировать полученные ответы. Тестирование лекарственной чувствительности указывает на вероятность того, в какой степени данный препарат окажется или не окажется эффективным. Препарат, к которому по данным тестирования отмечена чувствительность, будет действенным с более высокой вероятностью, чем препарат, к которому по данным тестирования отмечена устойчивость. Расхождение результатов исследований следует интерпретировать, соблюдая осторожность и учитывая клинический опыт работы с лекарственно-устойчивыми формами ТБ. В главе 7 раздел 7.7.3 описана клиническая интерпретация результатов тестирования лекарственной чувствительности.

6.5.2. Выбор препаратов, используемых для тестирования лекарственной чувствительности

Каждая из лабораторий III уровня должна решать, к каким препаратам и как проводить тестирование с учетом стратегии выбора схем химиотерапии. Надежное тестирование чувствительности по меньшей мере к изониазиду и рифампицину является обязательным требованием программ борьбы с ЛУ-ТБ. Некоторые программы могут предпочитать выполнение подобного тестирования в отдаленных лабораториях, пока местные лабораторные службы не овладеют соответствующими методиками. Тестирование лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда не является обязательным для подобных программ борьбы с ЛУ-ТБ и обычно даже не рекомендовано до тех пор, пока не будет налажен качественный контроль местной работы, который предусматривает также внешнюю проверку тестирования со стороны одной из супранациональных лабораторий по ТБ. Приведенный ниже список отражает одну из возможных иерархий приоритета в тестировании лекарственной чувствительности:

- изониазид и рифампицин;
- этамбутол, стрептомицин;
- пипразинамид (если доступна система тестирования на жидкой среде (бульон));
- канамицин (или амикацин) и капреомицин;
- фторхинолоны (обычно те, которые применяют при химиотерапии);
- этионамид/протионамид, ПАСК, циклосерин.

6.5.3. Сроки тестирования и получения ответа: сроки оборота

Обнаружение роста и идентификация *M. tuberculosis* может занять 3–8 нед. при использовании плотной среды и 1–2 нед. при использовании жидкой среды на мясном бульоне. Тестирование лекарственной чувствительности способно занять еще 2–4 нед. при работе на плотной среде и 1 нед. – на среде с мясным бульоном. Обеспечение быстрой диагностики *M. tuberculosis* и их лекарственной устойчивости требует от лабораторной службы определения и строгого соблюдения времени оборота сведений.

6.6. Ускоренные тесты

Ряд достоинств быстрого тестирования включает скрининг пациентов с риском МЛУ-ТБ, более ранняя идентификация больных, получающих неадекватную химиотерапию, и возможность быстрой изоляции больных МЛУ-ТБ. Следует по возможности стимулировать внедрение ускоренного тестирования лекарственной чувстви-

тельности. Существуют варианты методов быстрого тестирования (некоторые из быстрых тестов стали предметом внимания Комитета зеленого света).

6.7. Инфекционный контроль и биологическая безопасность в лаборатории

Заражение ТБ, в том числе и МЛУ-ТБ, является вполне реальным риском для сотрудников лабораторий. Четко управляемые и хорошо функционирующие кабинеты биологической защиты I или II классов являются обязательным компонентом лабораторного оборудования при проведении посевов и тестировании лекарственной чувствительности из образцов мокроты от пациентов с МЛУ-ТБ. Всегда должны использоваться маски, предохраняющие от мелких (1–5 мкм) капелек воздушной инфекции. Инструкции по безопасной обработке образцов мокроты [1] должны тщательно выполняться. Даже наиболее надежные (кабинеты биологической защиты со сложной аппаратурой) не предохраняют от МЛУ-ТБ при плохой лабораторной технике. Точное соблюдение правил работы таких кабинетов является неперенным условием инфекционного контроля и биологической безопасности.

Лабораторные работники, которые предпочли раскрыть свой ВИЧ-положительный статус, должны быть переведены на менее опасную работу, их нельзя допускать к работе с образцами мокроты МЛУ-ТБ. Беременные женщины и кормящие матери также не должны работать с подобными материалами до рождения ребенка и завершения периода лактации. Совершенствование навыков лабораторной работы и строгое соблюдение мер безопасности должны дополняться простой программой обследования и регулярного мониторинга состояния здоровья сотрудников.

Вакцинация БЦЖ не заменяет надежного инфекционного контроля как практического метода предотвращения МЛУ-ТБ у работников лабораторий. Более детальное обсуждение методов инфекционного контроля приведено в главе 15.

6.8. Наблюдение и обследование с использованием тестирования лекарственной чувствительности

Наблюдение за показателями лекарственной устойчивости при ТБ необходимо для получения информации о величии резистентности и о ее тенденциях для разработки рекомендаций по химиотерапии и мониторинга результатов проведенных мероприятий. ВОЗ и ее партнеры поддерживают эпидемиологический надзор за лекарственно-устойчивым ТБ во многих странах мира и могут предложить три глобальных обзора по данной проблеме [7–9] (см. гл. 1 раздел 1.7).

Надзор за результатами тестирования чувствительности к препаратам второго ряда у больных МЛУ-ТБ приветствуется, его рекомендовано проводить в хорошо оборудованных и качественно работающих лабораториях. Системы надзора должны быть разработаны в соответствии с потребностями и возможностями страны. Инструкции по проведению обзоров лекарственной устойчивости можно запросить в ВОЗ [1].

6.9. Контроль и гарантия качества

Программы всеобъемлющего контроля и гарантии качества должны быть разработаны в каждой лаборатории для получения точных, надежных и воспроизводимых результатов. Мероприятия по контролю/гарантии качества должны проводиться регулярно и составлять неперемennую часть работы лаборатории. Процедуры микроскопии мазков мокроты на КУМ детально описаны в руководствах ВОЗ «Лабораторные службы по борьбе с ТБ. Часть I, II, III» [2]. Данный раздел концентрирует внимание на контроле/гарантии качества при посевах и тестировании лекарственной чувствительности.

Процедуры **внутреннего контроля качества** должны выполняться при каждом тестировании для обеспечения уверенности в правильности его выполнения. **Внешний контроль качества** предусматривает процедуры, выполняемые другой организацией, способной проверить точность результатов тестирования. **Гарантия качества** предусматривает контроль всей процедуры тестирования, охватывающей все этапы – от сбора мокроты до сообщения результатов исследования в лечебное учреждение.

Руководство по стандартному выполнению процедур должно быть доступно каждому лабораторному работнику. Стандартные методы работы должны основываться на точности их выполнения в условиях конкретной лаборатории и при этом включать любые незначительные модификации, которые могут быть приняты лишь в сопоставлении со стандартным протоколом. Руководство должно также описывать протокол регулярного проведения контроля и ремонта оборудования.

Библиография

1. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003/320; WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3).
2. *Laboratory services in tuberculosis control* [Parts I, II and III]. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.258).
3. Laszlo A et al. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/IUATLD Supranational

- Laboratory Network: first round of proficiency testing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1(3):231–238.
4. *The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network: minimum requirements, roles, and operation in low-income countries*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998.
 5. Gascoyne-Binzi DM et al. Rapid identification of laboratory contamination with Mycobacterium tuberculosis using variable number tandem repeat analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001, 39(1):69–74.
 6. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *European Respiratory Journal*, 2005, 25:564–569.
 7. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report*. The WHO/IUTALD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1999–2002. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
 8. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. First global report*. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/TB/97.229).
 9. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Second global report*. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.278).

Стратегия лечения МЛУ-ТБ

7.1. Материал главы

Любой пациент с хроническим ТБ или уже диагностированным лекарственно-устойчивым ТБ нуждается в лечении лекарственными препаратами второго ряда. В подобных случаях такие пациенты относятся к диагностической категории IV в соответствии с классификацией ВОЗ и требуют лечения по специальным схемам (обозначаемым в данном руководстве как «схемы категории IV»). Данная глава излагает рекомендации по стратегическим возможностям, включающим стандартизированный, эмпирический и индивидуализированный подходы при лечении МЛУ-ТБ. Описания лекарственных препаратов, их дозировок и кодирование схем лечения, используемые в данном руководстве, приведены в приложениях 1, 2 и 5.

7.2. Обязательная оценка перед выбором стратегии лечения

В идеале стратегия лечения должна выбираться при наличии сведений как о лекарственной устойчивости, так и о доступности противотуберкулезных препаратов в данной стране. Программы, планирующие внедрение стратегии лечения лекарственно-устойчивого ТБ, должны обладать надежными сведениями о распространенности лекарственной устойчивости как у вновь выявленных пациентов, так и у разных групп повторно леченных больных (неудачи лечения, рецидивы, прогрессирование процесса после прерванного курса химиотерапии и другие случаи). Обязательным является уточнение, какие из препаратов второго ряда ранее использовались и насколько часто их применяли в районе действия программы борьбы с ЛУ-ТБ. Некоторые из препаратов второго ряда могли назначаться лишь изредка и, вполне вероятно, окажутся эффективными, в то время как другие препараты, интенсивно применявшиеся ранее, скорее всего окажутся неэффективными у пациентов с лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя.

7.3. Различные программные стратегии лечения

Программы предусматривают разнообразные стратегии лечения. Ниже приводятся определения терминов, часто используемых при описании стратегии лечения.

- **Стандартизированное лечение.** Схемы разрабатывают на основе репрезентативных данных о лекарственной устойчивости у различных категорий больных. Тем не менее подозрение на МЛУ-ТБ всегда должно быть подтверждено тестированием на лекарственную чувствительность при наличии такой возможности. Все пациенты, включенные в определенную группу или категорию, лечатся по одинаковой схеме (более детальное описание см. в разделе 7.7.2).
- **Эмпирическое лечение.** Каждая схема лечения подбирается индивидуально на основе предшествовавшего опыта противотуберкулезной терапии и с учетом репрезентативных обзорных данных о лекарственной устойчивости. Обычно эмпирическое лечение корректируется для каждого отдельного пациента, если имеются достоверные сведения о результатах тестирования на лекарственную чувствительность (более детальное описание см. в разделе 7.7.3).
- **Индивидуализированное лечение.** Каждая схема подбирается на основе предшествующих сведений о принимавшихся противотуберкулезных препаратах и на основе результатов индивидуального тестирования лекарственной чувствительности (более детальное описание см. в разделе 7.7.3).

РИС. 7.1. Рекомендованные стратегии лечения больных МЛУ-ТБ



Рис. 7.1 иллюстрирует рекомендации данного руководства по применению стратегий лечения

7.4. Выбор стратегии лечения

Стратегии лечения, включающие стандартизированные схемы категории IV, обеспечивают ряд преимуществ. Стандартизированные схемы основаны на репрезентативных данных обзоров о лекарственной устойчивости у разных категорий или групп больных. Если не имеется данных о тестировании лекарственной чувствительности в стране, то достаточно надежные сведения может предоставить супранациональная референс-лаборатория. Стандартизированные схемы лечения могут обеспечить помощь большему числу пациентов с более высокой частотой излечения, сравнимой с таковой при использовании индивидуализированных стратегий лечения. Среди других преимуществ имеются следующие:

- более простые технические аспекты и оборудование;
- более простое назначение лекарственных средств;
- более легкое обучение;
- меньшая вероятность ошибок ведения больных;
- меньшая зависимость от высокотехнологичных лабораторий.

Стратегия индивидуализированного лечения в значительной степени нуждается в лабораторном обеспечении, необходимом для определения лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда. Одним из достоинств индивидуализированных схем химиотерапии является то обстоятельство, что при этом устраняется прием токсичных для пациента и дорогих лекарственных средств, к которым имеется устойчивость возбудителя. Индивидуализированные схемы лечения обладают преимуществами в районах с высокими показателями лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда, то есть там, где трудно подобрать стандартизированные схемы лечения, применимые ко всем пациентам.

Стратегия сочетанного применения стандартизированного и индивидуализированного лечения может использоваться часто, как это указывалось выше. Например, программа допускает выбор между тестированием лекарственной чувствительности к H, R, E или только S (изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину) любому пациенту при документированной устойчивости к различным стандартизированным схемам по данным тестирования лекарственной устойчивости. Таким образом, программа использует индивидуальное определение лекарственной чувствительности, но применяет и определенное число стандартизированных схем. Именно подобная стратегия чаще всего имеет место

в регионах, где препараты второго ряда применялись не столь широко.

7.5. Классы противотуберкулезных препаратов

По традиции среди противотуберкулезных препаратов выделяют препараты первого и второго ряда. При этом к препаратам первого ряда относят изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин. Данное руководство часто ссылается на эту классификацию, но одновременно использует систематизацию по группам, основанную на эффективности, опыте применения и на классах препаратов. Эти группировки упоминаются в последующих разделах и оказываются весьма полезными при разработке схем лечения. В табл. 7.1 приведены различные группы препаратов. Более полная информация по отдельным препаратам приведена в приложениях 1, 2 и 5.

7.6. Стандартный код противотуберкулезных режимов

Разработан стандартный код для обозначения схем противотуберкулезной химиотерапии, в соответствии с которым каждый из лекарственных препаратов обозначен аббревиатурой (указана в списке

ТАБЛИЦА 7.1. Альтернативный метод группировки противотуберкулезных препаратов

ГРУППИРОВКА	ПРЕПАРАТ (СОКРАЩЕННОЕ ОБОЗНАЧЕНИЕ)
Группа 1. Противотуберкулезные препараты первого ряда для приема внутрь	Изониазид (H); рифампицин (R); этамбутол (E); пиразинамид (Z)
Группа 2. Инъекционные противотуберкулезные препараты	Стрептомицин (S); канамицин (Km); противотуберкулезные средства группы амикацина (Am); капреомицин (Cm); виомицин (Vi)
Группа 3. Фторхинолоны	Ципрофлоксацин (Cfx); офлоксацин (Ofz); левофлоксацин (Lfz); моксифлоксацин (Mfz) ^a ; гатифлоксацин (Gfz) ^a
Группа 4. Противотуберкулезные препараты второго ряда, обладающие бактериостатическим действием и предназначенные для приема внутрь	Этионамид (Eto); протионамид (Pto); циклосерин (Cs); теризидон (Trd) ^a ; ПАСК (PAS), тиаоацетазон (Th) ^b
Группа 5. Противотуберкулезные препараты неясной активности (не рекомендованы ВОЗ для рутинного использования у больных МЛУ-ТБ)	Клофацимин (Cfz); амоксициллин/клавуланат (Amx/Clv); кларитромицин (Clr); линезолид (Lzd)

^a Долгосрочная безопасность и эффективность при лечении МЛУ-ТБ не были в полной мере подтверждены, и поэтому их использование еще не может быть рекомендовано при лечении больных МЛУ-ТБ.

^b Тиаоацетазон должен применяться только у больных с подтвержденным отрицательным результатом тестирования на ВИЧ, этот препарат не следует предпочитать другим препаратам из группы 4.

аббревиатур в табл. 7.1 и приложении 5). Схема лечения МЛУ-ТБ включает две фазы: первая представляет собой период, в течение которого проводятся инъекции лекарственных средств, не предусмотренные на последующей второй фазе лечения. Цифра, поставленная перед каждой из фаз лечения, обозначает продолжительность этой фазы в месяцах, что является минимальным сроком ее завершения. Цифра, стоящая после букв в нижнем индексе, обозначает число принимаемых доз соответствующего препарата в неделю. Отсутствие подобной цифры означает, что препараты должны приниматься ежедневно (или 6 раз в неделю). Аббревиатуры альтернативных препаратов из аббревиатуры приводятся в скобках. В начале приводятся аббревиатуры наиболее действенных препаратов первых из названных выше групп, затем приводятся препараты других групп в нисходящем порядке. Пример подобного обозначения приведен во вставке 7.1.

ВСТАВКА 7.1

Пример стандартного кода, используемого при обозначении режима химиотерапии 6Z-Km(Cm)-Ofx-Eto-Cs/12Z-Ofx-Eto-Cs

Начальная фаза предусматривает назначение пяти лекарственных препаратов в течение не менее 6 мес. или же 6 мес. после конверсии в зависимости от протокола, принятого в стране. В данном примере вторая фаза лечения, предусматривающая прием препаратов только внутрь без инъекций, продолжается не менее 12 мес. Общая длительность химиотерапии при этом равна не менее 18 мес. Препаратом для инъекций обычно является канамицин (Km), но сохраняется возможность его замены капреомицином (Cm). Иногда обозначается только начальная фаза лечения, когда предполагают возможность коррекции схемы химиотерапии после уточнения лекарственной чувствительности или же при завершении инъекций в соответствии с программным протоколом. При подобном типе записи не приводятся коэффициенты, например **Z-Km-Ofx-Eto-Cs**.

7.7. Составление схемы химиотерапии

Любая схема основана на следующих основных принципах:

- Схемы должны основываться на анамнестических данных о препаратах, принимавшихся пациентом ранее.
- Необходимо учитывать данные о препаратах и схемах лечения, применяемых в данной стране, а также сведения о распространенности лекарственной устойчивости к препаратам первого и второго ряда.
- *Схемы должны предусматривать назначение не менее четырех лекарственных препаратов, в эффективности которых имеется полная или значительная убежденность.* Если доказательства действенности препарата сомнительны, то его все

же можно включать в схему лечения, но не отводя ему решающую роль в эффекте терапии. Часто лечение можно начинать более чем четырьмя лекарственными препаратами, особенно если остаются неизвестными данные о лекарственной чувствительности, если остаются сомнения в эффективности действия препарата (или препаратов) или при распространенном двустороннем поражении легких.

- Лекарственные препараты должны приниматься не менее шести дней в неделю. По возможности такие препараты, как пиразинамид, этамбутол и фторхинолоны, следует принимать в единой суточной дозе, поскольку при этом достигается более высокая пиковая концентрация препарата, способная обеспечить более выраженный лечебный эффект. Однократный прием всей суточной дозы допускается и в отношении других препаратов второго ряда в зависимости от их переносимости пациентом. Однако суточные дозы этионамида (протионамида), циклосерина и ПАСК по традиции назначаются дробно.
- Дозы лекарственных препаратов должны определяться с учетом массы тела пациента. Расчет дозировок с учетом веса больных приведен в Приложении 2.
- Препараты в инъекциях (аминогликозиды или капреомицин) должны назначаться на срок не менее 6 мес. (см. раздел 7.6).
- Продолжительность лечения должна быть не менее 18 мес. после наступления конверсии (см. раздел 7.8).
- Прием каждой дозы препаратов на протяжении всего периода лечения должен проводиться под непосредственным наблюдением и контролем (DOT). Лечебная карта пациента должна учитывать каждую дозу препарата, принятую под наблюдением.
- Тестирование на лекарственную чувствительность в надежной лаборатории должно использоваться для надзора за проведением химиотерапии. Следует отметить, что до сих пор в полной мере не проведена оценка тестирования лекарственной чувствительности к некоторым препаратам первого ряда и большинству препаратов второго ряда, особенно в отношении их надежности и клинической значимости. Данные тестирования лекарственной чувствительности не могут с полной уверенностью предсказать эффективность действия препарата или ее отсутствие [1]. Тем не менее схемы должны включать назначение не менее четырех лекарственных препаратов, в отношении которых, вероятнее всего, сохранена чувствительность по результатам тестирования и/или по данным предшествующего анамнеза пациента.

- Пиразинамид можно использовать на протяжении всего периода лечения, если этот препарат рассматривается как действенный. Многие пациенты с МЛУ-ТБ страдают также и хроническими воспалительными поражениями легких, теоретически способными продуцировать кислотную среду, в которой проявляется повышенная активность пиразинамида.
- Раннее выявление МЛУ-ТБ и немедленное начало лечения являются важными факторами, обеспечивающими достижение благоприятных результатов.

7.7.1. Выбор лекарственных препаратов при лечении МЛУ-ТБ

Препараты противотуберкулезного действия можно разделить на пять групп, как это показано в табл. 7.1. Порядковое положение этих групп основано на действенности лекарственных препаратов, показателях эффективности, опыте их применения и на классе препарата.

- **Группа 1. Противотуберкулезные препараты первого ряда для приема внутрь.** Препараты этой группы являются наиболее действенными и лучше всего переносимыми из противотуберкулезных средств. Они должны назначаться больным только при наличии лабораторных или клинико-anamnestических подтверждений их эффективности. Пациенты, у которых выделенные штаммы возбудителя устойчивы к малым концентрациям изониазида, но чувствительны к более высоким его концентрациям, могут быть эффективно лечены высокими дозами этого препарата. Однако в подобных ситуациях изониазид из-за его ослабленного действия не следует включать в число основных четырех препаратов. Наличие лекарственной устойчивости к рифампицину по данным тестирования чувствительности должно расцениваться как отсутствие его эффективности.
- **Группа 2. Инъекционные противотуберкулезные препараты.** Препараты данной группы следует назначать всем пациентам, у которых подтверждено или хотя бы предполагается сохранение лекарственной чувствительности к ним. Порядок выбора этих средств определяется их иерархией, основанной на эффективности, побочных эффектах и стоимости. Препаратом выбора в данной группе обычно является стрептомицин, если к нему сохранена чувствительность возбудителя. Канамицин или амикацин стоят на втором месте после стрептомицина благодаря их невысокой стоимости и достаточно хорошему опыту применения. Канамицин и амикацин имеют значительное сходство и в 100% случаев обладают перекрестной лекарственной устойчивостью. Если изолированные

штаммы устойчивы как к стрептомицину, так и к канамицину, то следует назначать капреомицин. Виомицин обладает выраженным сходством с капреомицином и в значительной доле случаев обнаруживает перекрестную устойчивость с ним.

- **Группа 3. Фторхинолоны.** Препараты данной группы допустимо использовать только при сохранении чувствительности к ним возбудителя. Данные лабораторных исследований и опыты на животных позволяют распределить большинство из доступных и действенных хинолонов в следующем порядке в соответствии со степенью их противотуберкулезной активности: моксифлоксацин = гатифлоксацин > левофлоксацин > офлоксацин = ципрофлоксацин [2–3]. Тем не менее до настоящего времени безопасность длительного приема новых поколений фторхинолонов не получила достаточно полной оценки.
- **Группа 4. Противотуберкулезные препараты второго ряда, обладающие бактериостатическим действием и предназначенные для приема внутрь.** Дополнительное назначение препаратов четвертой группы проводится с учетом сохранения лекарственной чувствительности к ним, данных лекарственного анамнеза, эффективности, побочных эффектов и стоимости. Если имеется необходимость в использовании только одного из препаратов данной группы, то обычно остаются этионамиде (протионамиде) в связи с подтвержденной эффективностью его действия и низкой стоимостью. При наличии финансовых ресурсов можно предпочесть назначение ПАСК, так как препараты в энтеральной оболочке относительно хорошо переносятся. Если необходимо присоединить два препарата данной группы, то обычно прибегают к циклосерину в сочетании с этионамидом (протионамидом) или с ПАСК. Сочетанное назначение этионамида/протионамида и ПАСК сопровождается частыми побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, поэтому их комбинацию обычно используют только при необходимости приема всех трех препаратов четвертой группы. Прием этионамида (протионамида) следует начинать с пониженных доз (250 мг), постепенно повышая дозировку до полной через каждые 3–5 дней. Теризидон содержит в своем составе две молекулы циклосерина, обладает такой же эффективностью и может использоваться вместо него. Тем не менее отсутствуют прямые исследования по сравнительной оценке этих двух препаратов. Использование тиацетазона ограничено в связи с развитием при его приеме сыпи, которая может быть особенно выражена у ВИЧ-положительных больных и становится причиной развития у них синдрома

Стивенса – Джонсона, вплоть до летального исхода. Помимо этого тиаоацетазон обладает перекрестной устойчивостью с тиоамидами этионамидом и протионамидом и относительно слабым противотуберкулезным действием.

- **Группа 5.** Применение препаратов данной группы не рекомендовано ВОЗ для рутинного лечения больных МЛУ-ТБ, поскольку их эффективность при химиотерапии таких форм заболевания остается неясной. Однако эти средства допустимо использовать в случаях, когда адекватное лечение препаратами других групп оказывается невозможным.

7.7.2. Стандартизированные схемы химиотерапии

Стандартизированные эмпирические схемы лечения должны быть предназначены для каждой из групп пациентов и основываться на репрезентативных данных обзоров о лекарственной чувствительности для каждой из лечебных категорий. Некоторые группы больных, например «рецидивы» или «прогрессирование процесса после прерывания курса химиотерапии», могут с достаточной степенью надежности пользоваться схемами химиотерапии по стандартной категории II (2HRZES/1HRZE/5HRE). В то же время другие группы больных будут нуждаться в стандартизированных схемах лечения препаратами второго ряда. Данные обзоров по каждой из подобных групп помогают в определении частоты МЛУ-ТБ и лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, таким, как этамбутол, стрептомицин и пиразинамид. Рекомендовано также проводить оценку распространенности лекарственной устойчивости к ряду препаратов второго ряда (канамицин, капреомицин, фторхинолоны) у соответствующих групп больных в целях обозначения схем химиотерапии, особенно в местностях, где широко используется лечение препаратами второго ряда.

Настоятельно рекомендуется подтверждать МЛУ-ТБ у всех больных, включенных в лечение по стандартизированным схемам для категории IV. В противном случае ошибочная группировка больных приведет либо к исключению изониазида и рифампицина, способных принести пользу пациентам, либо к неоправданному назначению им ненужных и потенциально токсичных препаратов первого или второго ряда. Стандартизированные схемы лечения предусматривают лечение подавляющего большинства больных четырьмя действенными препаратами, но часто бывает необходимо назначение пяти или шести противотуберкулезных средств для преодоления всех возможных моделей лекарственной устойчивости. В большинстве случаев основу подобных схем химиотерапии составляют инъекционные препараты и фторхинолоны (см. пример, приведенный во вставке 7.2).

ВСТАВКА 7.2. ПРИМЕРЫ ПЛАНИРОВАНИЯ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ

Пример 1. По данным обзора 93 случаев развития рецидивов у больных из страны с ограниченными ресурсами, МЛУ-ТБ имел место в 11% случаев. Из числа больных МЛУ-ТБ у 45% отмечена устойчивость к этамбутолу (E) и у 29% – к стрептомицину (S). Тестирования чувствительности к другим препаратам не проводилось, но есть основания считать, что препараты второго ряда практически не использовались в стране. Какая стратегия химиотерапии рекомендована у данной группы больных?

Ответ. Относительно невысокая частота МЛУ-ТБ у больных данной группы позволяет проводить дальнейшую химиотерапию в соответствии со схемой для категории II (HRZES). Перед назначением этой схемы следует провести тестирование лекарственной чувствительности к изониазиду (H) и к рифампицину (R), чтобы идентифицировать те 11% больных МЛУ-ТБ, которым не показано лечение по категории II. Последним пациентам показано назначение стандартизированной химиотерапии по схеме: 8Z-Km-Ofx-Pto-Cs/12Ofx-Pto-Cs. Данная схема включает четыре новых препарата, редко используемых в данной области и относительно дешевых. Ограниченный обзор по результатам тестирования лекарственной чувствительности установил наличие МЛУ-ТБ у 30 пациентов с рецидивами в отношении пяти препаратов. Если при подобных обзорах выявляется высокая частота устойчивости к какому-либо из предлагаемых препаратов, то следует рассмотреть вопрос о пересмотре схемы лечения. (Примечание: схема, предложенная в этом ответе, – лишь один из вариантов адекватной схемы химиотерапии; многие другие варианты, основанные на тех же принципах, могут рассматриваться как адекватные).

Пример 2. Тестирование лекарственной чувствительности в самой стране E не проводится, но, по данным супранациональной лаборатории, обследовавшей материалы в отношении 82 пациентов, неэффективно леченных по категории II, установлена следующая частота лекарственной устойчивости к 11 препаратам: H (93%); R (90%); E (56%); Z (38%); S (69%); Km (11%); Cm (8%); Ofo (3%); Eto (18%); Cs (1%); PAS (3%). Каковы некоторые из возможных стратегий использования стандартизированной схемы химиотерапии?

Ответ. Вероятнее всего, неудачи стандартизированного лечения по схеме для категории II обусловлены включением пациентов с неустановленным МЛУ-ТБ. Это может повторяться, пока не будет организована местная лаборатория, способная тестировать лекарственную чувствительность к препаратам второго ряда перед началом лечения. Коррекция схемы химиотерапии станет возможной при исключении у пациента МЛУ-ТБ (это будет иметь место приблизительно у 10% пациентов).

Соответствующие стандартизированные схемы могут быть следующими:

- Km-Ofo-Eto-CS-PAS. Данная схема обеспечивает в 93% случаев назначение четырех действенных препаратов или более и ни в одном случае – всего двух или одного.
- Z-Km-Ofo-Eto-Cs. Данная схема обеспечивает в 81% случаев назначение четырех действенных препаратов или более и в 2,3% – двух или одного.
- Cm-Ofo-Cs-PAS. Данная схема обеспечивает в 84% случаев назначение четырех действенных препаратов или более и исключает назначение двух или одного эффективного препарата.

ВСТАВКА 7.2. ПРИМЕРЫ ПЛАНИРОВАНИЯ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ (продолжение)

Имеются также и другие возможные схемы химиотерапии помимо трех, приведенных выше. Каждую из схем следует рассматривать в контексте возможностей программы. При отсутствии должной поддержки пациента сочетание Eto и ПАСК в стандартизированной схеме может привести к высоким показателям досрочного прекращения лечения и свести на нет возможности первой из предложенных схем. Третья из рекомендуемых схем предусматривает назначение трех дорогих противотуберкулезных препаратов (Cm, PAS, Cs), что увеличивает стоимость терапии. Однако при этой схеме предусматривается применение наименьшего количества препаратов, что способно сократить частоту побочных эффектов. Недостатком второй из указанных схем является лечение только двумя эффективными препаратами 2,3% больных. Однако при этом сокращается число побочных реакций и лечение менее дорогое, чем при двух других схемах.

7.7.3. Индивидуализированные схемы лечения, основанные на определении лекарственной чувствительности

Индивидуализированные схемы лечения отличаются от стандартизированных схем тем, что при их составлении в качестве одного из ориентиров используют данные о лекарственной устойчивости штамма возбудителя процесса у конкретного пациента наряду со сведениями о предшествующей химиотерапии и материалами о характере преобладающей лекарственной устойчивости в сообществе. Метод составления индивидуализированной схемы приведен в табл. 7.2.

Основное значение имеет знание результатов определения лекарственной устойчивости к препаратам первого ряда. Если отсутствуют сведения о лекарственной чувствительности ко всему набору препаратов первого ряда, то при выборе схемы химиотерапии можно руководствоваться данными о распространенности устойчивости, полученными при обзорах, проведенных с привлечением экспертов.

Эмпирические схемы лечения обычно применяют у специфических групп больных в ожидании поступления сведений о результатах определения лекарственной чувствительности. Эти схемы также могут быть либо стандартизированными (например, все пациенты определенной группы проходят лечение по одинаковой схеме до поступления сведений о лекарственной чувствительности), либо оставаться индивидуальными, основанными на данных о предшествовавшей химиотерапии или контакте с другими больными. Эмпирические схемы рекомендованы в связи с тем, что большинство методов определения лекарственной чувствительности дают ответ спустя несколько месяцев. Назначение пациентам эмпирических режимов химиотерапии в ожидании поступления результатов тестирования лекарственной чувствительности обычно позволяет предотвратить

ТАБЛИЦА 7.2. **Индивидуализированные режимы, основанные на тестировании лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ	ПРЕДЛАГАЕМАЯ СХЕМА (ЕЖЕДНЕВНЫЙ ПРИЕМ, ЕСЛИ НЕ ПОКАЗАНО ИНАЧЕ)	КОММЕНТАРИЙ
H-R	Z-E – инъекционные препараты – фторхинолоны (\pm один или два препарата из четвертой группы)	Достаточно одного из препаратов четвертой группы, если точно установлена чувствительность к этамбутолу и пиразинамиду. Назначение двух препаратов из четвертой группы необходимо при распространенном поражении или сомнительном результате тестирования лекарственной чувствительности (то есть сохранении чувствительности к этамбутолу и пиразинамиду, несмотря на их прием в прошлом в составе неэффективной схемы)
H-R (\pm S) и E или Z	Z или E – инъекционные препараты – фторхинолоны (+ два препарата или более из четвертой группы)	Использовать только препараты первого ряда, сохранившие действие на возбудитель. Другие инъекционные препараты назначать только при устойчивости к стрептомицину. Присоединять более двух препаратов из четвертой группы на интенсивном этапе лечения, при распространенном поражении и обнаружении или подозрении на устойчивость к этамбутолу и пиразинамиду. Препараты пятой группы следует использовать при невозможности составления адекватной схемы из четырех эффективных препаратов (по данным тестирования лекарственной чувствительности)

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

ухудшение состояния больного и устранить распространение инфекции среди контактов. Имеются некоторые исключения. Так, может оказаться более оправданным подождать получения результатов тестирования лекарственной чувствительности, если лаборатория использует один из быстрых методов, позволяющий получить ответ через 1–2 нед. Кроме того, ожидание даже в течение нескольких месяцев может оказаться более предпочтительным у больных с хроническими формами процесса, многократно лечившихся препаратами второго ряда, если клиническое состояние пациента остается стабильным и проводятся все необходимые меры по предотвращению распространения инфекции.

Следует прилагать все возможные усилия для дополнения полученных от больного сведений о предшествовавшей химиотерапии объективными сведениями из лечебных учреждений. Детальный клинический анамнез помогает выявить лекарственные препараты, которые могут оказаться недейственными. Вероятность развития приобретенной лекарственной устойчивости возрастает по мере увеличения сроков назначения соответствующих лекарственных средств в прошлом. В частности, клинические или бактериологические свидетельства неэффективности проводившейся химиотерапии (положительные результаты бактериоскопии мазков мокроты

или посевов) на протяжении периода регулярного приема препарата вызывают вполне обоснованное предположение о развитии к нему лекарственной устойчивости. Если пациент принимал препарат в течение 1 мес. и более, но остался бактериовыделителем по данным бактериоскопии или посевов, то штамм выделяемых им микобактерий следует считать «вероятно устойчивым» к данному препарату, даже если по данным лабораторного тестирования этот штамм квалифицирован как чувствительный. Устойчивость в ряде случаев может развиться менее чем через 1 мес. [4].

Результаты тестирования лекарственной чувствительности должны рассматриваться, скорее, как дополнение к другим источникам сведений о вероятной эффективности определенных лекарственных препаратов, а не как отказ от них. Если анамнестические сведения о предшествовавшей терапии этим препаратом позволяют заподозрить, что отсутствие эффекта связано с устойчивостью к нему, то такой препарат не следует включать в число одного из четырех основных препаратов в планируемой схеме лечения, даже несмотря на лабораторные данные о сохранении чувствительности к нему. Однако если выделенный штамм возбудителя признан в лаборатории устойчивым к препарату, который пациент никогда ранее не принимал и устойчивость к которому в данном сообществе встречается крайне редко, то это может оказаться следствием лабораторной ошибки или же отражением ограниченной специфичности определения лекарственной чувствительности к некоторым препаратам второго ряда.

Другим существенным ограничением является время, необходимое для получения результатов определения лекарственной чувствительности. Ответ из лаборатории может поступить спустя месяцы, после того как пациент начал получать лечение в соответствии со стандартной или эмпирической схемами лечения. Поэтому следует принимать во внимание возможность развития к этому сроку более выраженной приобретенной лекарственной устойчивости. Если имеются серьезные основания для предположения о развитии приобретенной устойчивости уже после сбора мокроты, отправленной ранее в лабораторию, то соответствующий препарат не следует использовать в качестве одного из четырех основных в схеме химиотерапии.

Некоторые лаборатории могут сообщать, что выделенный штамм возбудителя обладает низкой или средней степенью устойчивости к определенному противотуберкулезному препарату. Имеется крайне мало клинических данных, позволяющих опираться на сведения данного типа, особенно если пациент получал соответствующий лекарственный препарат ранее в системе DOT. Во вставке 7.3 содержатся три примера составления индивидуализированной схемы лечения.

ВСТАВКА 7.3. ПРИМЕРЫ КОНСТРУИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ

Пример 1. Неэффективное лечение больного по схемам для категорий I и II. Тестирование выявило наличие лекарственной устойчивости к H-R-S при сохранении чувствительности ко всем другим противотуберкулезным препаратам, включая E-Km-Cm-Ofx-Cs-Eto-PAS. Характер чувствительности к Z остался неизвестным. Последние 3 мес. с момента сбора материала для тестирования лекарственной чувствительности проводилась химиотерапия HRE. Какую схему индивидуализированной химиотерапии следует рекомендовать?

Ответ. Поскольку пациент уже принял два курса, включавших E и Z, а последние 3 мес. получал функциональную монотерапию, то использование этих двух препаратов может быть сомнительным, несмотря на результаты первого тестирования. Эти препараты можно включить в схему химиотерапии, но не в качестве основных четырех средств. Выбор препаратов для инъекционного введения зависит от распространенности лекарственной устойчивости в данном регионе. Так как этот пациент никогда не пользовался Km, то этот препарат можно поставить на первое место:

■ Km (Cm)-Ofx-Eto(Pto)-Cs

Многие клиницисты дополнительно назначают Z или E, другие используют ПАСК вместо Eto или Pto.

Пример 2. Неэффективное лечение больного по схемам для категорий I и II. Тестирование лекарственной чувствительности выявило устойчивость возбудителя к HRZES-Km при сохранении чувствительности ко всем другим препаратам, включая Cm-Ofx-Pto-Cs-PAS. Пациент не получал никаких препаратов после отправки материала на тестирование лекарственной чувствительности. Какую схему индивидуализированной химиотерапии следует рекомендовать?

Ответ. Существуют два варианта:

1. Cm-Ofx-Pto-Cs.

Преимуществами такой схемы является более удобное ее применение, так как требуется небольшое количество лекарственных средств и реже будут возникать побочные эффекты, чем от сочетания ПАСК и Pto(Eto). Однако при ошибочности ответа о лекарственной чувствительности (или же при невозможности ее определения к препаратам второго ряда) больной будет получать всего два или три по-настоящему действенных препарата. Сведения о распространенности устойчивости к препаратам второго ряда и их доступность в стране помогают принять решение.

2. Cm-Ofx-Pto-Cs-PAS.

Выбор этой схемы имеет значение при неуверенности в точности тестирования результата лекарственной чувствительности на препараты второго ряда. Назначение дополнительного препарата служит страховкой на случай, если тестирование дает неверный ответ в отношении какого-либо из препаратов второго ряда. Совместное назначение ПАСК и Pto переносится лучше при соответствующей заботе о пациенте. Предлагаемая схема предпочтительнее при распространенных поражениях легких и расхождении результатов тестирования с клиническими данными о предшествовавшей химиотерапии.

ВСТАВКА 7.3. ПРИМЕРЫ КОНСТРУИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ (продолжение)

Пример 3. Бактериовыделение по данным бактериоскопии мазков мокроты сохранилось у пациента после 8 мес. лечения по схеме: Z-Km-Ofx-Eto. Тестирование лекарственной чувствительности, проведенное 4 мес. назад, дало ответ об устойчивости к HRZE-Eto. Сохранена чувствительность к Km-Cm-Ofx-Cs-PAS. Какую схему индивидуализированной химиотерапии следует рекомендовать?

Ответ. Следует избегать назначения слабых схем химиотерапии больным с устойчивостью к препаратам второго ряда из-за трудности получения хороших результатов. В настоящий момент пациент может быть уже устойчивым к Ofx Km. На эти препараты не следует рассчитывать, но их можно использовать до получения результатов повторного тестирования лекарственной чувствительности. Возможности этой схемы химиотерапии ограничены. Рекомендованная схема: Cm-Ofx-Cs-PAS. Можно дополнительно назначить препарат из пятой группы, пока не будут получены результаты повторного тестирования лекарственной чувствительности в отношении Ofx.

7.8. Длительность применения инъекционных препаратов (интенсивная фаза)

Рекомендованная продолжительность назначения противотуберкулезных препаратов в виде инъекций (или сроки интенсивной фазы лечения) определяется временем прекращения бактериовыделения с мокротой (конверсией) по данным бактериоскопии мазков мокроты или посева. Минимальные рекомендованные сроки применения инъекций – 6 мес., в том числе не менее 4 мес. после наступления стойкого прекращения бактериовыделения по данным бактериоскопии и посева.

Индивидуальный подход, учитывающий результаты посевов, бактериоскопии, рентгенологических исследований и клинический статус пациента, также помогает в решении вопроса о прекращении или продолжении инъекций противотуберкулезных препаратов дольше рекомендованного срока. Подобный подход используется, например, в случаях, когда не известны данные о лекарственной чувствительности, эффективность назначенных лекарственных препаратов вызывает сомнения или при распространенном двустороннем поражении легких.

Интермиттирующий метод инъекционного введения лекарственных препаратов (три раза в неделю после первых 2–3 мес. ежедневного их введения) также может быть применен у больных, длительно получавших инъекции, или при нарастающей опасности развития токсических реакций.

Прекращение энтерального приема других лекарственных средств пациентом при эмпирической схеме химиотерапии пя-

тью или шестью препаратами возможно только с учетом результатов определения лекарственной чувствительности и при условии продолжения приема не менее трех наиболее действенных препаратов.

7.9. Продолжительность химиотерапии

Рекомендованная продолжительность проведения химиотерапии определяется сроками конверсии мокроты по данным бактериоскопии и посева. Минимальные сроки проведения лечения должны быть не менее 18 мес. после конверсии по данным посева. Продление сроков лечения до 24 мес. может быть показано больным, квалифицированным как «хроники» [5], и пациентам с распространенным поражением легких.

7.10. Внелегочный МЛУ-ТБ и лечение МЛУ-ТБ

Стратегия химиотерапии больных легочным и внелегочным МЛУ-ТБ одинакова. Наличие у пациента с МЛУ-ТБ симптоматики, вызывающей подозрение на поражение центральной нервной системы, служит показанием для назначения схемы лечения с использованием лекарственных препаратов, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер [6–7]. Рифампицин, изониазид, пиразинамид, этионамид (протионамид), а также циклосерин хорошо проникают, в то время как канамицин, амикацин и капреомицин способны эффективно проникать только через воспалительно измененные менингеальные оболочки; ПАСК и этамбутол плохо или же совсем не проникают через них.

7.11. Хирургия в лечении по категории IV

Хирургические методы лечения ТБ были весьма распространены вплоть до 1950-х годов, когда стали внедряться высокоэффективные комбинации противотуберкулезных препаратов. Когда рифампицин и пиразинамид начали применять в сочетании с изониазидом (в 1960–1970-х гг.), разработанная краткосрочная химиотерапия туберкулеза стала столь эффективной, что удавалось излечить почти всех заболевших. Соответственно показания к хирургическим вмешательствам, особенно у больных ТБ легких, существенно сократились. Особые показания к хирургическим вмешательствам могут вновь возникать при исчерпанных возможностях безопасной и высокоэффективной краткосрочной химиотерапии ТБ. В отдельных случаях операции оказываются необходимыми для достижения максимально возможного лечебного эффекта.

Операции по поводу ТБ требуют наличия очень опытного хирурга, проведения соответствующей предоперационной подготовки

и послеоперационного ухода. Необходимы хорошо обученный вспомогательный персонал и специальное оборудование для доступного и безопасного переливания крови. Особое внимание следует уделять самым строгим мерам по предотвращению распространения туберкулезной инфекции, поскольку инфекционные субстанции и аэрозоли генерируются в значительных количествах как во время операции и при механической вентиляции, так и при гигиенических манипуляциях в послеоперационном периоде.

Наиболее распространенной операцией у больных МЛУ-ТБ является резекция части или всего легкого. Подобное вмешательство вполне эффективно и безопасно при условии соблюдения соответствующих требований [8]. Они подразумевают, что операция является дополнением химиотерапии и может принести пользу пациенту, что она проведена высококвалифицированным торакальным хирургом и обеспечен отличный послеоперационный уход [9]. Хирургическое вмешательство не показано больным с распространенным двусторонним поражением легких.

Вне зависимости от специфичности операции проведение ее должно быть приурочено ко времени, наиболее благоприятному для лечения пациента с наименьшими осложнениями. Поэтому хирургическое вмешательство следует проводить на возможно более раннем периоде заболевания, когда опасность осложнений и летального исхода наименьшая, а поражение ограничено одним легким или его долей. Химиотерапия перед проведением резекции обычно должна продолжаться не менее 2 мес., что позволяет снизить бактериальную инфекцию в легочной ткани, окружающей участок поражения. Схема лечения по категории IV должна проводиться в соответствии с местным протоколом и не прерываться, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода. Врачи и медицинские сестры хирургического отделения должны быть хорошо знакомы со схемой химиотерапии больных по категории IV. Даже после эффективной резекции обязательным остается продолжение противотуберкулезной химиотерапии на протяжении последующих 12–24 мес.

Многие программы существенно ограничивают проведение хирургических вмешательств. Показаниями для выполнения резекции легкого согласно подобным программам обычно считаются сохранение бактериовыделения по данным исследования мазков мокроты, устойчивость к большому числу противотуберкулезных препаратов и ограниченный характер легочного процесса. Выполнение резекционных операций считается противопоказанным при недостаточности хирургических возможностей и отсутствии торакального хирурга высокой квалификации, по-

скольку в подобных случаях это может способствовать увеличению показателей заболеваемости или смертности.

7.12. Вспомогательная терапия при МЛУ-ТБ

Помимо хирургических вмешательств (описаны выше) существует ряд других методов, которые можно использовать для повышения результатов химиотерапии МЛУ-ТБ и уменьшения побочных эффектов на противотуберкулезные препараты.

7.12.1. Дополнительное питание

Помимо исходных нарушений питания обострения МЛУ-ТБ могут возникать из-за недостатка пищи, низкой массы тела и тяжелой анемии [10–12]. Без дополнительного питания пациент может попасть в заколдованный круг недостаточности питания и заболевания, особенно если и до болезни он страдал от голода. Препараты второго ряда сами по себе способны подавлять аппетит, что еще более вредит адекватному питанию. Дополнительное питание может выражаться в бесплатном обеспечении основными пищевыми продуктами, которые по возможности должны быть источниками белков.

Витамин В₆ (пиридоксин) следует назначать всем больным, получающим циклосерин или теризидон, для предотвращения побочных реакций со стороны нервной системы (см. главу 11). Витамины (особенно витамин А) и минеральные добавки можно назначать в регионах, где значительная часть населения испытывает выраженный дефицит в этих веществах. Прием препаратов, содержащих минералы (цинк, железо, кальций и др.), не следует проводить одновременно с приемом фторхинолонов, так как они способны нарушать всасывание этих препаратов.

7.12.2. Кортикостероиды

Использование кортикостероидов при лечении больных МЛУ-ТБ может давать положительные результаты в случаях тяжелой дыхательной недостаточности и при поражениях центральной нервной системы [13–16]. Обычно назначают преднизолон, начиная с суточной дозы 1 мг/кг с ее последующим снижением каждую неделю на 10 мг у больных, длительно принимающих этот препарат. Кортикостероиды, кроме того, способны облегчить симптоматику у больных с обструктивными поражениями легких. В подобных случаях преднизолон можно назначать короткими курсами (на 1–2 нед.), начиная с дозы 1 мг/кг с последующим ее снижением на 5–10 мг в сутки. Парентеральное введение кортикостероидов часто применяют в самом начале при необходимости добиться немедленного эффекта.

7.13. Заключение

Лечение больных МЛУ-ТБ представляет собой сложный комплекс лечебных мероприятий. Не существует единой стратегии, пригодной для всех возможных ситуаций. Выбор той или иной стратегии должен проводиться с учетом эпидемиологических, финансовых и технических факторов. В табл. 7.4 представлено краткое описание составления схем химиотерапии.

ТАБЛИЦА 7.4. Краткое описание общих принципов составления схем химиотерапии

ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП	КОММЕНТАРИЙ
1. Использование не менее 4 препаратов с доказанной или очень вероятной эффективностью	<p>Эффективность определяется рядом факторов (наибольшая доступность и вероятная эффективность для пациента):</p> <p>А. Результаты тестирования лекарственной чувствительности показывают восприимчивость к препарату.</p> <p>Б. Отсутствие анамнестических данных на неэффективность лечения определенным препаратом.</p> <p>В. Отсутствие известного и тесного контакта с источником устойчивого ТБ.</p> <p>Г. Обзоры по лекарственной устойчивости указывают на редкость резистентности у подобных больных.</p> <p>Д. Препарат редко используется в данном районе.</p> <p>Если не менее 4 препаратов не могут быть расценены как высокоэффективные, то следует назначить 5–7 препаратов с учетом их особенностей и степени неопределенности действия</p>
2. Не использовать препараты с перекрестной устойчивостью	<p>А. Все препараты рифампицинового ряда (рифампицин, рифабутин, рифапентен, рифалазил) в высокой степени обладают перекрестной лекарственной устойчивостью.</p> <p>Б. Фторхинолоны, по имеющимся данным, в разной степени обладают перекрестной устойчивостью. По результатам исследований <i>in vitro</i> препараты последних поколений могут оставаться эффективными, тогда как препараты первых поколений теряют эффективность. В этих ситуациях остается неизвестным, какие из этих препаратов нового поколения окажутся эффективными в клинике.</p> <p>В. Перекрестная устойчивость присуща не всем аминогликозидам и полипептидам. Полная перекрестная устойчивость имеется у канамицина и амикацина.</p>
3. Исключение препаратов, опасных для пациента	<p>А. Известны случаи тяжелой аллергии и неустраняемой переносимости.</p> <p>Б. Высокая опасность тяжелых побочных эффектов, в том числе почечной недостаточности, глухоты, гепатита, депрессии и/или психоза.</p> <p>В. Качество препарата неизвестно или сомнительно.</p> <p>Д. Соблюдение требований DOT в отношении каждой дозы всех препаратов</p>
4. Включение препаратов из первой – пятой групп в соответствии с иерархией их активности	<p>А. Использование любого из препаратов первой группы (пероральные первого ряда), с наибольшей вероятностью являющегося эффективным (см. раздел 1 данной табл.).</p> <p>Б. Использование эффективных аминогликозидов или полипептидов в инъекциях (препараты второй группы).</p> <p>В. Использование фторхинолонов (третья группа).</p>

ТАБЛИЦА 7.4. Краткое описание общих принципов составления схем химиотерапии (продолжение)

ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП	КОММЕНТАРИЙ
	Г. Использование оставшихся препаратов четвертой группы для назначения не менее 4 эффективных препаратов. При схемах с 4 препаратами и менее добавить препараты второго ряда, доводя общее количество до 5–7, из которых не менее 4, наиболее вероятно, могут быть эффективными. Количество назначаемых препаратов зависит от степени информации об их эффективности.
	Д. Использование препаратов пятой группы, чтобы лечение проводилось по меньшей мере 4 эффективными препаратами.
5. Готовность к предотвращению, облегчению и устранению побочных эффектов на каждый из назначенных препаратов	<p>А. Использование возможности лабораторных служб в отношении гематологических, биохимических, серологических исследований и по возможности проведение аудиометрии.</p> <p>Б. Уточнение исходных клинических и лабораторных данных перед назначением схемы химиотерапии.</p> <p>В. Постепенное начало лечения препаратами с плохой переносимостью (дробное назначение доз Eto/Pto, Cs и ПАСК).</p> <p>Г. Использование вспомогательных препаратов для устранения побочных эффектов.</p> <p>Д. Соблюдение требований DOT в отношении каждой дозы всех препаратов</p>

Библиография

1. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *European Respiratory Journal*, 2005, 25(3):564–569.
2. Alvarez-Freites EJ, Carter JL, Cynamon MH. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46(4):1022–1025.
3. Ji B et al. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and cinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 42(8):2066–2069.
4. Horne NW, Grant IWB. Development of drug resistance to isoniazid during desensitization: a report of two cases. *Tubercle*, 1963, 44:180–182.
5. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
6. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 1985, 10:532–524.
7. Daley CL. *Mycobacterium tuberculosis* complex. In: Yu VL, Merigan TC Jr, Barriere SL, eds. *Antimicrobial therapy and vaccines*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999:531–536.
8. Francis RS, Curwen MP. Major surgery for pulmonary tuberculosis: final report. A national survey of 8232 patients operated on from April 1953 to March 1954 and followed up for five years. *Tubercle*, 1964, 45:5–79.

9. Pomerantz BJ et al. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2001, 121(3):448–453.
10. Leimane V et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2005, 365(9456):318–326.
11. Chavez Pachas AM et al. Identifying early treatment failure on category I therapy for pulmonary tuberculosis in Lima Ciudad, Peru. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(1):52–58.
12. Mitnick C et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(2):119–128.
13. Bilaceroglu S et al. Prednisolone: a beneficial and safe adjunct to anti-tuberculosis treatment? A randomized controlled trial. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3(1):47–54.
14. Senderovitz T, Viskum K. Corticosteroids and tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 1994, 88:561–565.
15. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjuvative corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, 1997, 25(4):872–887.
16. *A DOTS-Plus handbook: guide to the community-based treatment of MDR-TB*. Boston, Partners In Health, 2002.

Моно- и полирезистентные штаммы (лекарственно-устойчивый туберкулез, помимо МЛУ-ТБ)

8.1. Материал главы

Данная глава описывает рекомендации по стратегии лечения больных с лекарственно-устойчивым ТБ помимо МЛУ-ТБ. К подобным формам заболевания относят ТБ, вызванный монорезистентными или полирезистентными возбудителями, отличающимися от МЛУ-ТБ. Монорезистентными считают микобактерии, устойчивые к какому-либо одному препарату первого ряда, а полирезистентными – к двум препаратам первого ряда или более.

8.2. Общие положения

ВОЗ не рекомендует включать специальные мероприятия по диагностике моно- и полирезистентных штаммов возбудителей туберкулеза при выполнении программы DOTS. Однако случаи моно- и полирезистентности обнаруживаются при обследованиях на МЛУ-ТБ. Лечение пациентов, зараженных моно- или полирезистентными штаммами микобактерий и получающих стандартные курсы краткосрочной химиотерапии, сопряжено с повышенным риском неудачных исходов и дальнейшим нарастанием приобретенной устойчивости, вплоть до возникновения МЛУ-ТБ [1–2]. Вероятность неудовлетворительных результатов лечения при многих типах моно- и полирезистентности невелика, так как большинство таких пациентов излечиваются при стандартной краткосрочной химиотерапии. Тем не менее программы могут предусматривать различные описанные ниже схемы, основанные на результатах тестирования лекарственной устойчивости.

8.3. Значение для отчетности

Пациенты, схемы лечения которых требуют минимальной коррекции (отсутствие риска амплификации, способного потребовать назначения эмпирической схемы лечения МЛУ-ТБ), должны быть внесены в традиционный районный регистр больных туберкулезом. Схемы лечения являются модифицированными вариантами схем лечения в соответствии с категориями I или II. Их не следует причислять к схемам лечения по категории IV, которые предназначены

для больных МЛУ-ТБ. Проведенная коррекция не должна вноситься в раздел комментариев регистра, а скорректированное лечение должно продолжаться в течение указанного времени.

8.4. Лечение больных с моно- и полирезистентными штаммами возбудителя

Точно рандомизированные или контролируемые исследования не проводились для установления наиболее благоприятных схем лечения при разных типах лекарственной устойчивости за исключением устойчивости к стрептомицину. Рекомендации, приведенные в данном руководстве, основаны на материалах, полученных еще до открытия рифампицина, а также на проведенных исследованиях, общих принципах микробиологии и терапии ТБ. Они включают также экстраполяцию уточненных сведений и экспертные оценки. Когда принимается решение о модификации стандартной схемы краткосрочной химиотерапии, то с самого начала следует выбирать наиболее эффективную из них, ориентируясь на достижение максимально благоприятных результатов лечения. Эффективные противотуберкулезные препараты не следует отменять в последующем.

В табл. 8.1 предлагаются схемы лечения при разных типах лекарственной устойчивости. При использовании данной таблицы следует обязательно учитывать, не приобретена ли устойчивость к какому-либо из препаратов, которые планируется использовать в рекомендованном режиме.

- **Развитие дальнейшей устойчивости.** Дальнейшее развитие лекарственной устойчивости следует предположить, если пациент в течение какого-то периода времени получал химиотерапию, функционально эквивалентную приему лишь одного эффективного препарата. (Обычно учитывают продолжительность такого периода в 1 мес. или более. Но даже более короткий период неадекватной химиотерапии может привести к развитию устойчивости.) Иногда устойчивость развивается при лечении пациента двумя функционально активными препаратами, что зависит от создаваемой ими концентрации. Например, пиразинамид нельзя считать хорошим сопутствующим препаратом, предотвращающим развитие лекарственной устойчивости. Если в начальной фазе лечения больной получает из функционально активных препаратов только рифампицин и пиразинамид (при устойчивости к изониазиду и этамбутолу), то устойчивость к рифампицину может возникнуть уже в начальной фазе химиотерапии. Таким образом, решающее значение имеет выбор функционально активных лекарственных препаратов, которые будет получать пациент

в период между отправкой материала на определение лекарственной чувствительности и коррекцией схемы химиотерапии (то есть решается вопрос, не возникла ли устойчивость к какому-либо из функционально активных препаратов).

- **Результаты определения лекарственной чувствительности (DST).** Данные о результатах тестирования лекарственной чувствительности, заставляющие изменять схемы лечения, могут недостаточно точно отражать состояние бактериальной популяции к моменту поступления ответа, поскольку они характеризуют особенности бактериальной популяции в период сбора мокроты. Схемы, приведенные в табл. 8.1, основаны на допущении того, что за прошедший период характер лекарственной устойчивости не претерпел изменений. Подозрение на возникновение устойчивости к любому из препаратов в предложенной схеме лечения служит основанием для того, чтобы **не** использовать рекомендации, представленные в табл. 8.1. Важно также подчеркнуть, что для эффективного использования рекомендаций, которые даны в табл. 8.1, необходим высокий уровень доверия к результатам микробиологической лаборатории.

Данные табл. 8.1 основаны на способности лабораторной службы определять лекарственную устойчивость к пиразинамиду, что остается недоступным лабораториям во многих странах. Если же тестирование лекарственной чувствительности к пиразинамиду невозможно, то эффективность данного препарата нельзя учитывать в качестве активного при выборе схемы лечения. В подобной ситуации следует ориентироваться на схемы из табл. 8.1, рекомендованные при устойчивости к этому препарату. Некоторые клиницисты все же дополнительно назначают пиразинамид при таких схемах, поскольку у многих пациентов при его применении достигаются хорошие результаты.

Планирование схем лечения больных с моно- и полирезистентным ТБ требует опыта, который необходим и при выполнении детально разработанных программ, предназначенных для лечения МЛУ-ТБ. Индивидуально планируемое лечение при моно- и полирезистентности часто выбирается группой специалистов при их периодических совещаниях. В состав подобных коллективов входят специалисты, имеющие опыт лечения больных с лекарственно-устойчивым ТБ. На подобных совещаниях рассматривают предшествующую историю химиотерапии, данные о лекарственной чувствительности, вероятность дальнейшего нарастания лекарственной устойчивости и на основании всех этих данных выбирают режим лечения.

ТАБЛИЦА 8.1. Предлагаемые схемы химиотерапии при моно- и полирезистентности* (при условии, что исключено последующее нарастание устойчивости и надежности ответов лаборатории)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ	ПРЕДЛАГАЕМАЯ СХЕМА	МИНИМАЛЬНЫЙ СРОК ЛЕЧЕНИЯ (МЕС.)	КОММЕНТАРИЙ
H (± S)	R, Z и E	6–9	Присоединение фторхинолонов способно усилить схему, показанную для пациентов с распространенными поражениями
H и Z	R, E и фторхинолоны	9–12	Более длительные сроки лечения рекомендованы больным с распространенными поражениями
H и E	R, Z и фторхинолоны	9–12	Более длительные сроки лечения рекомендованы больным с распространенными поражениями
R	H, E, фторхинолоны плюс Z в течение не менее 2 мес.	12–18	Присоединение инъекционных препаратов способно усилить схему, рекомендованную для больных с распространенными поражениями
R и E (±S)	H, Z, фторхинолоны плюс инъекционные препараты в течение по меньшей мере 2–3 мес. лечения	18	Удлинение сроков введения инъекционных препаратов (6 мес.) может усилить схему, рекомендованную больным с распространенными поражениями
R и Z (±S)	H, E, фторхинолоны плюс инъекционные препараты в течение не менее первых 2–3 мес. лечения	18	Удлинение сроков введения инъекционных препаратов (6 мес.) усиливает схему, рекомендованную больным с распространенными поражениями
H, E, Z (±S)	R, фторхинолоны плюс инъекционные препараты в течение не менее первых 2–3 мес. лечения	18	Удлинение сроков введения инъекционных препаратов (6 мес.) усиливает схему, рекомендованную больным с распространенными поражениями

H – изониазид; R – рифампицин; E – этамбутол; Z – пипразинамид; S – стрептомицин

* Адаптировано из Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians [3].

Во вставке 8.1 приводится пример, иллюстрирующий риск возникновения дополнительной лекарственной устойчивости в период ожидания результатов исследования лекарственной чувствительности.

ВСТАВКА 8.1**Пример схемы химиотерапии при моно- и полирезистентных штаммах**

Данный пример исходит из тех вполне достоверных результатов определения лекарственной чувствительности, согласно которым 85% всех неудач лечения больных категории I связаны с МЛУ-ТБ. Пациент получал согласно категории I режим лечения по схеме, включавшей HRZE, но оставался бактериовыделителем по данным бактериоскопии мазков мокроты. Культура микобактерий, выделенная у него после 3 мес. такой терапии, была отправлена на определение лекарственной устойчивости, а сама интенсивная фаза химиотерапии была продлена еще на 1 мес. За этот дополнительный срок бактериоскопии мазков мокроты дали отрицательные результаты, и больному была начата вторая (поддерживающая) фаза химиотерапии, предусматривавшая назначение только H и R. Результаты определения лекарственной чувствительности, полученные в конце 4-го мес. лечения, указали на устойчивость к HE, но сохранение чувствительности к S. Тестирование на чувствительность к Z не проводилось. К этому же сроку у пациента возобновилось бактериовыделение по результатам бактериоскопии мазков мокроты. Какую схему химиотерапии следовало бы выбрать?

Ответ. Пациент по меньшей мере 1 последний мес. получал функционально активную монотерапию одним R. Если допустить существование лекарственной устойчивости также и к Z, то монотерапия R продолжалась все 4 мес. В подобной ситуации **не следовало пользоваться рекомендациями табл. 8.1**, а признать, что у пациента развилась приобретенная устойчивость к R, и планировать последующее лечение по категории IV, как это рекомендовано в отношении МЛУ-ТБ и описано в главе 4.

Библиография

1. 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(7):631–636.
2. Tuberculosis Research Centre, Chennai, India. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(1):40–45.
3. *Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians*. San Francisco, Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза в особых условиях и ситуациях

9.1. Материал главы

Данная глава посвящена описанию особенностей ведения больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза в следующих особых условиях и ситуациях:

- беременность;
- грудное вскармливание;
- контрацепция;
- дети;
- сахарный диабет;
- почечная недостаточность;
- болезни печени;
- судорожные состояния;
- психические нарушения;
- лекарственная или какая-либо другая зависимость.

Тактика ведения больных с ВИЧ-инфекцией описана отдельно в главе 10.

9.2. Беременность

Все пациентки – женщины в репродуктивном возрасте должны проходить тестирование на беременность перед началом лечения. Беременность не является противопоказанием для лечения активного лекарственно-устойчивого туберкулеза, который представляет серьезную угрозу жизни матери и плода [1–2]. Однако контроль рождаемости настоятельно рекомендован всем небеременным женщинам, получающим химиотерапию по поводу лекарственно-устойчивого ТБ. Одним из оснований этого является потенциальная опасность неблагоприятных последствий для матери и плода из-за частых и тяжелых побочных реакций на препараты.

Оценка состояния беременных женщин должна быть особенно тщательной и проводиться с учетом сроков гестации и степени тяжести лекарственно-устойчивого ТБ. Степень риска и возможные преимущества лечения требуют тщательного рассмотрения. Перво-

очередная цель состоит в прекращении бактериовыделения по данным бактериоскопии, с тем чтобы защитить здоровье матери и ребенка перед родами и после них. Ниже приведены некоторые рекомендации общего характера.

- **Лечение следует начинать во II триместре беременности или ранее в случае тяжелого состояния пациентки.** Поскольку большинство тератогенных эффектов возникают в I триместре беременности, то начало терапии разумно отложить на II триместр. Решение о задержке начала терапии следует согласовать с пациенткой и врачом на основании анализа степени риска и преимуществ. Подобный анализ базируется прежде всего на оценке клинического состояния, выраженности симптоматики, угрожающей жизни, а также тяжести («агрессивности») процесса. (Отражением последнего обычно служат выраженность потери массы тела и динамика легочного процесса на протяжении последних недель.) Если принимается решение о проведении химиотерапии, то ее следует начинать с назначения трех или четырех пероральных препаратов, продемонстрировавших эффективность в отношении выделенных микобактерий; в последующем (непосредственно после родов) следует усилить лечение назначением инъекционных и других препаратов [3].
- **Следует избегать инъекционных препаратов.** При лечении беременных в большинстве случаев не следует использовать аминогликозиды, которые обладают особенно выраженным токсическим действием на органы слуха у плода. Капреомицин также обладает определенным ототоксическим действием, но из всех инъекционно вводимых противотуберкулезных препаратов он может считаться средством выбора при настоятельной необходимости их применения.
- **Следует избегать назначения этионамида.** Этионамид способен усиливать риск появления тошноты и рвоты, свойственных беременным. Кроме того, в опытах на животных установлена опасность тератогенного действия этионамида. Поэтому по возможности не следует назначать этионамид при лечении ТБ у беременных.

9.3. Грудное вскармливание

Женщины, страдающие активным лекарственно-устойчивым туберкулезом, во время кормления грудью должны получать полный курс противотуберкулезной химиотерапии. Своевременность и интенсивность ее проведения являются лучшим способом предотвращения трансмиссии туберкулезных микобактерий ребенку.

В молоке матери обнаруживается большинство принимаемых ею противотуберкулезных препаратов, но их концентрация составляет лишь незначительную долю дозировки, используемой при лечении младенцев. Тем не менее возможные эффекты их воздействия на младенца при полном курсе лечения МЛУ-ТБ остаются неясными. Поэтому при наличии соответствующих ресурсов и обучения рекомендовано переходить на альтернативные методы вскармливания. Его проведение требует обеспечения кипятильниками для воды, необходимым оборудованием (нагреватели, посуда, бутылочки). Требуется также специальное обучение по осуществлению искусственного вскармливания. Все это для малоимущих пациенток должно быть бесплатным, а в бюджете программ борьбы с ЛУ-ТБ должны быть предусмотрены соответствующие расходы с учетом числа пациенток, требующих подобной поддержки.

Мать и ее ребенок не должны быть полностью изолированы друг от друга. Но если мать является бактериовыделителем, то по возможности уход за ребенком следует поручить членам семьи, вплоть до получения отрицательных результатов по данным бактериоскопии мазков мокроты. Если полная изоляция невозможна, то время их совместного пребывания должно проходить в хорошо вентилируемом помещении или на свежем воздухе. В некоторых условиях матери может быть предоставлена возможность пользоваться хирургической маской или респиратором типа N-95 (см. главу 15), вплоть до исчезновения микобактерий из мазков мокроты.

9.4. Контрацепция

Противопоказания к приему пероральных контрацептивов отсутствуют при проведении химиотерапии ТБ по схемам, не использующим рифампицин. Рвота, возникающая у некоторых пациенток непосредственно после приема пероральных контрацептивов, может стать причиной недостаточного всасывания препарата и ослабления его действия из-за этого. Таким больным следует рекомендовать раздельный прием препаратов, особенно если рвота у них наступает после приема противотуберкулезных средств. Если же рвота имеет место как непосредственно после приема противотуберкулезных средств, так и спустя два часа, то разумно перейти на барьерный метод контрацепции, вплоть до улучшения переносимости лекарственных контрацептивов в течение полного месяца.

Рифампицин, используемый при лечении моно- или полирезистентного ТБ у больных, чувствительных к этому препарату, ослабляет действие контрацептивов и их защитный эффект. Женщины, пользующиеся пероральными контрацептивами и проводящие лечение ТБ с помощью схем, включающих рифампицин, должны проконсульти-

роваться с врачом по вопросу о возможности повышения дозы эстрогена (до 50 мкг) или о переходе на другой метод контрацепции.

9.5. Дети

Лекарственно-устойчивый ТБ у детей обычно возникает в результате заражения уже устойчивыми формами возбудителя от внешнего источника инфекции. Дети очень редко бывают бактериовыделителями, микобактерии у них часто не удастся обнаружить даже методом посева. Тем не менее необходимо прилагать все возможные усилия для обнаружения возбудителя и тестирования его лекарственной чувствительности. Это не только будет бактериологическим подтверждением лекарственной устойчивости, но станет ориентиром в планировании противотуберкулезной химиотерапии, а также избавит ребенка от воздействия ненужных и потенциально токсичных препаратов.

Ориентирами в выборе схемы лечения ребенка с клиническими признаками активного ТБ и указаниями на контакт должны служить документированные сведения о характере лекарственной устойчивости и предшествовавшей противотуберкулезной химиотерапии у источника инфекции (см. также главу 14) [4].

Имеется весьма ограниченное число публикаций о продолжительном приеме детьми противотуберкулезных препаратов второго ряда. Поэтому при выборе схемы лечения необходима самая строгая оценка факторов риска и преимуществ, связанных с каждым из лекарственных препаратов. Решающее значение может иметь откровенная беседа с членами семьи ребенка, особенно перед началом лечения. МЛУ-ТБ является фактором, угрожающим жизни, и никакой из противотуберкулезных препаратов не имеет абсолютных противопоказаний для детей. Дети, страдающие лекарственно-устойчивым туберкулезом, обычно хорошо переносят препараты второго ряда [4–5].

Фторхинолоны, как было прослежено в экспериментах у щенков гончих собак, замедляют развитие хрящевой ткани [6], но у человека подобного действия не наблюдалось [7–8]. Не подвергается сомнению тот факт, что преимущества от использования фторхинолонов при лечении МЛУ-ТБ у детей существенно превосходят вероятную степень риска. Кроме того, этионамид, ПАСК и циклосерин эффективно применяются у детей и хорошо переносятся.

Как правило, противотуберкулезные препараты должны дозироваться в соответствии с массой тела ребенка (табл. 9.1). Поэтому мониторинг динамики массы тела приобретает особо важное значение, особенно у детей. Уточнение дозировок должно происходить по мере увеличения массы тела ребенка [9].

Все препараты, включая фторхинолоны, по возможности должны назначаться в максимально допустимых дозах. Исключением яв-

ляется этамбутол, который применяют в дозе 15 мг/кг, а не 25 мг/кг, как у взрослых при лечении МЛУ-ТБ. Это обусловлено трудностями мониторинга состояния функции зрения у детей.

Отсутствие эффекта лечения у ребенка с первоначальным отрицательным результатом посева с трудом поддается определению. Персистирующие изменения на рентгенограммах грудной клетки совсем необязательно указывают на отсутствие улучшения. Потеря массы тела или чаще невозможность адекватного нарастания массы тела является более точным и часто первым (или единственным) признаком неэффективности терапии. Это служит еще одним из ключевых факторов, объясняющих необходимость тщательного мониторинга массы тела ребенка.

ТАБЛИЦА 9.1. Дозировки противотуберкулезных препаратов второго ряда для детей [4,10]

ПРЕПАРАТ	СУТОЧНАЯ ДОЗА, МГ/КГ/СУТ	ЧАСТОТА ПРИЕМА	МАКСИМАЛЬНАЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА
Стрептомицин	20–40	1 раз в день	1 г
Канамицин	15–30	1 раз в день	1 г
Амикацин	15–22,5	1 раз в день	1 г
Капреомицин	15–30	1 раз в день	1 г
Ципрофлоксацин	20–40	2 раза в день	2 г
Офлоксацин	15–20	2 раза в день	800 мг
Левифлоксацин	7,5–10	1 раз в день	750 мг
Моксифлоксацин	7,5–10	1 раз в день	400 мг
Гатифлоксацин	7,5–10	1 раз в день	400 мг
Этионамид	15–20	2 раза в день	1 г
Протионамид	15–20	2 раза в день	1 г
Циклосерин	10–20	1 или 2 раза в день	1 г
ПАСК	150	2 или 3 раза в день	12 г

Весьма необычным представляется то обстоятельство, что подростковый возраст сопряжен с повышенным риском неблагоприятных исходов лечения. Ранний диагноз, обязательная социальная поддержка, личные и семейные консультации, а также тесный контакт с медицинской службой способны помочь улучшению результатов лечения у данной возрастной группы.

9.6. Сахарный диабет

Больные диабетом и МЛУ-ТБ подвержены повышенному риску неблагоприятного исхода заболевания. Помимо этого сахарный диабет способен усиливать побочные эффекты противотуберкулезных препаратов, проявляющиеся, прежде всего, почечной дисфункцией и периферической нейропатией. В процессе лечения МЛУ-ТБ необходим самый строгий контроль за компенсацией нарушений угле-

ВСТАВКА 9.1.**Примеры схем химиотерапии, предназначенных для детей**

У матери, проходящей химиотерапию по поводу МЛУ-ТБ в течение 9 мес., не наблюдаются бактериовыделения по данным бактериоскопии и посевов в течение 6 мес. Она принесла своего ребенка в лечебный центр для обследования. Возраст ребенка 14 мес., масса тела – 6,9 кг. Вакцинация БЦЖ проведена при рождении. В последние 4 мес. ребенок недомогает, вялый, плохо ест, а в течение последних 3 мес. у него незначительно повышается температура. Кожная реакция на туберкулин PPD дала папулу размером 16 мм, а на рентгенограммах грудной клетки отмечено увеличение прикорневых лимфатических узлов; инфильтративные изменения в легочной ткани отсутствовали. Другие контакты с больными ТБ не выявлены. Заболевание впервые было обнаружено у матери вскоре после рождения ребенка. У нее зарегистрирована неэффективность химиотерапии по категориям I и II. Выявлена следующая устойчивость перед началом лечения МЛУ-ТБ:

- лекарственная устойчивость к H, R, Z, E, S;
- сохранение чувствительности к Am-Cm-Ofx-Eto,
- тестирование чувствительности к ПАСК и Cs не проводилось.

Каково должно быть решение и какую схему химиотерапии следует рекомендовать ребенку?

Ответ. Матери следует объяснить, что у ребенка, по всей вероятности, ТБ и, скорее всего, МЛУ-ТБ. По возможности следует попытаться тестировать лекарственную чувствительность возбудителя (см. главу 14). В ожидании результатов этого тестирования или при невозможности его проведения ребенку следует назначить эмпирическую схему химиотерапии, ориентируясь на показатели лекарственной устойчивости у матери. Показано назначение:

- **инъекционных препаратов в сочетании с фторхинолонами, с этионамидом (протионамидом) и циклосерином,**
- или
- **инъекционных препаратов в сочетании с фторхинолонами, ПАСК и циклосерином.**

Препаратами для инъекций могут быть любые препараты, кроме стрептомицина (канамицин или амикацин, капреомицин). Расчет доз, примеры режимов с использованием Km-Ofx-Pto-Cs приведены ниже. Величина минимальных и максимальных доз для ребенка должна рассчитываться в соответствии с массой тела. Приемлемые дозы – обычно средние значения допустимых количеств. (При необходимости фармацевт может готовить точные дозировки с учетом каждого миллиграмма, и дозирование не будет ограничиваться назначением S или J таблетки).

Канамицин (15 мг . 6,9 кг = 103 и 30 мг . 6,9 кг = 207). Выбираем промежуточную дозу **200 мг за сутки в один прием.**

Офлоксацин (15 мг . 6,9 кг = 103 и 20 мг . 6,9 кг = 138). Согласованная суточная доза 100 мг/сут. Как показано в табл. 9.1, препарат следует вводить 2 раза в день. Поэтому ребенок должен получать **50 мг (1/4 таблетки) утром и 50 мг (1/4 таблетки) вечером.**

Протионамид (15 мг . 6,9 кг = 103 и 20 мг . 6,9 кг = 138). Согласованная суточная доза 125 мг/сут. Как показано в табл. 9.1, доза дается 2 раза в день: **62,5 мг (1/4 таблетки) утром и 62,5 мг (1/4 таблетки) вечером.**

Циклосерин (15 мг . 6,9 кг = 103 и 20 мг . 6,9 кг = 138). Согласованная суточная доза 125 мг/сут. Как показано в табл. 9.1, суточная дается 2 раза в день: **62,5 мг (1/4 таблетки) утром и 62,5 мг (1/4 таблетки) вечером.**

ПО МЕРЕ УВЕЛИЧЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА РЕБЕНКА ДОЗИРОВКИ ПРЕПАРАТОВ ДОЛЖНЫ СООТВЕТСТВУЮЩИМ ОБРАЗОМ КОРРЕКТИРОВАТЬСЯ КАЖДЫЙ МЕСЯЦ.

водного обмена. Требуется тесный контакт с эндокринологом. Прием пероральных сахароснижающих средств не противопоказан при проведении противотуберкулезной химиотерапии, однако дозировку этих препаратов обычно требуется повышать. Назначение этионамида или протионамида может затруднить контроль уровня инсулина. Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия, рекомендовано проверять его еженедельно в течение первого месяца химиотерапии и затем по меньшей мере ежемесячно.

9.7. Почечная недостаточность

Развитие почечной недостаточности, вызванной как самой туберкулезной инфекцией, так и предшествующим приемом аминогликозидов, встречается нередко. Пациенты с явлениями почечной недостаточности требуют повышенной настороженности при назначении им препаратов второго ряда. У них чаще следует прибегать к снижению дозировок препаратов и/или к увеличению промежутков между их приемом. Ориентиром при этом могут служить данные, приведенные в табл. 9.2.

ТАБЛИЦА 9.2. Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности

ПРЕПАРАТ	ИЗМЕНЯТЬ ЛИ ЧАСТОТУ?	РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗЫ ^б И ЧАСТОТА ПРИЕМА ДЛЯ БОЛЬНЫХ С КЛИРЕНСОМ КРЕАТИНИНА МЕНЕЕ 30 МЛ/МИН ИЛИ БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ
Изониазид	Нет	300 мг однократно ежедневно или 900 мг 3 раза в неделю
Рифампицин	Нет	600 мг однократно ежедневно или 600 мг 3 раза в неделю
Пиразинамид	Да	25–35 мг/кг/3 раза в неделю (не ежедневно)
Этамбутол	Да	15–25 мг/кг/3 раза в неделю (не ежедневно)
Ципрофлоксацин	Да	1000–1500 мг/3 раза в неделю (не ежедневно)
Офлоксацин	Да	600–800 мг/3 раза в неделю (не ежедневно)
Левифлоксацин	Да	750–1000 мг 3 раза в неделю (не ежедневно)
Моксифлоксацин	Нет	400 мг 1 раз в день
Гатифлоксацин	Да	400 мг/3 раза в неделю (не ежедневно)
Циклосерин	Да	250 мг 1 раз в день или 500 мг/3 раза в неделю ^в
Теризидон	–	Рекомендации на разработаны
Протионамид	Нет	250–500 мг/ежедневно
Этионамид	Нет	250–500 мг/ежедневно
ПАСКг	Нет	4 г/2 раза в день
Стрептомицин	Да	12–15 мг/кг/2–3 раза в неделю (не ежедневно) ^д

ТАБЛИЦА 9.2. Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности (продолжение)

ПРЕПАРАТ	ИЗМЕНЯТЬ ЛИ ЧАСТОТУ?	РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗЫ ^б И ЧАСТОТА ПРИЕМА ДЛЯ БОЛЬНЫХ С КЛИРЕНСОМ КРЕАТИНИНА МЕНЕЕ 30 МЛ/МИН ИЛИ БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ
Капреомицин	Да	12–15 мг/кг/2–3 раза в неделю (не ежедневно) ^а
Канамицин	Да	12–15 мг/кг/2–3 раза в неделю (не ежедневно) ^а
Амикацин	Да	12–15 мг/кг/2–3 раза в неделю (не ежедневно) ^а

^а Адаптировано из *Treatment of tuberculosis* [11].

^б Для получения преимуществ от концентрационно зависимого бактерицидного эффекта многих противотуберкулезных препаратов назначают стандартные дозы, если они переносятся.

^в Приемлемость дозы 250 мг в день точно не установлена. Необходим строгий мониторинг признаков нейротоксичности (при возможности контроль уровня в сыворотке крови и соответствующая коррекция).

^г Натриевая соль ПАСК может дать избыточную нагрузку натрием и не рекомендована больным с почечной недостаточностью. Ненатриевые соли ПАСК могут использоваться без опасности ретенции натрия.

^д Необходима осторожность в отношении инъекционных препаратов, так как у больных почечной недостаточностью возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

9.8. Заболевания печени

Все препараты первого ряда – изониазид, рифампицин, пиразинамид – оказывают гепатотоксическое действие. Из этих трех препаратов рифампицин, вероятнее всего, обладает наиболее слабым токсическим влиянием на клетки печени, хотя он ассоциируется с холестатической желтухой. Пиразинамид является наиболее гепатотоксическим из трех препаратов первого ряда. Среди препаратов второго ряда токсическое воздействие на печень могут оказывать этионамид, протионамид и ПАСК, хотя степень этого действия значительно слабее, чем у любого из препаратов первого ряда. Фторхинолоны в редких случаях провоцируют развитие гепатита.

Больные с анамнестическими данными о заболеваниях печени могут получать лечение по обычным схемам, рекомендованным при лекарственно-устойчивом ТБ, если у них отсутствуют выраженные клинические признаки хронического поражения печени, вирусносительства гепатита, недавно перенесенного острого гепатита или тяжелого алкоголизма. Однако у данного контингента пациентов гепатотоксические реакции на противотуберкулезные препараты могут наблюдаться чаще, и их появление следует предвидеть.

Обычно больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид. Все остальные противотуберкулезные препараты можно использовать при строгом мониторинге печеноч-

ных ферментов. Развитие значительных воспалительных реакций со стороны печени служит основанием для отмены гепатотоксических препаратов.

Весьма редко у больных ТБ может развиваться острый гепатит, не связанный с противотуберкулезной химиотерапией. Подобные ситуации требуют клинической оценки. В ряде случаев допустимо прерывать противотуберкулезную химиотерапию, вплоть до ликвидации симптоматики острого гепатита. В других случаях, когда необходимо продолжать лечение лекарственно-устойчивого ТБ, даже во время острого гепатита прибегают к использованию комбинации из четырех препаратов, не оказывающих гепатотоксического действия.

9.9. Судорожные состояния

Указания на судорожные состояния в ближайшем или отдаленном анамнезе могут иметь место у ряда больных, нуждающихся в лечении по поводу лекарственно-устойчивого ТБ. Первым шагом при оценке подобной ситуации является уточнение вопроса о том, удастся ли контролировать такие состояния и использует ли пациент для этого лекарственные средства. Если судорожные состояния не поддаются контролю, то перед назначением химиотерапии по поводу лекарственно-устойчивого ТБ необходимо провести или подобрать противосудорожное лечение. Кроме того, необходимо корректировать иные предрасполагающие к развитию судорог причины и факторы, если они имеются у пациента.

Следует отказаться от применения циклосерина у больных с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю. Однако в тех случаях, когда циклосерин является решающим компонентом лечебной схемы, его можно сохранить, проведя одновременно коррекцию противосудорожной терапии, позволяющую контролировать судорожные состояния. Соотношение степени риска и возможных преимуществ от приема циклосерина следует обсудить с пациентом, приняв после этого решение о назначении ему циклосерина.

Назначение изониазида и рифампицина у больных с моно- или полирезистентным ТБ может препятствовать действию многих противосудорожных препаратов. Возможности межлекарственных взаимодействий следует всегда принимать во внимание перед назначением полихимиотерапии (см. приложение 1 по лекарственным взаимодействиям).

Судороги, возникающие сразу же после приема противотуберкулезных препаратов, скорее всего, являются признаком их побочных эффектов. Более детальная информация о специфической

стратегии и порядке действий приведена в главе 11, посвященной побочным эффектам препаратов.

9.10. Психические нарушения

Перед началом лечения лекарственно-устойчивого ТБ у пациентов, имеющих психиатрические заболевания, необходимо проконсультироваться с психиатром. Первоначальная оценка документации о ранее имевших место психических нарушениях и их сопоставление с состоянием в настоящее время позволяют установить, не возникли ли новые психические симптомы во время лечения. Любые идентифицированные психические нарушения в начале или в процессе лечения должны быть полностью учтены. Больные МЛУ-ТБ в высокой степени подвержены таким нарушениям, как депрессия и возбуждение, часто обусловленным хроническими и социально-экономическими факторами на почве болезни.

Лечение психотропными препаратами, индивидуальные консультации и/или групповая терапия могут оказаться необходимыми при ведении пациентов с психическими отклонениями или побочными реакциями в результате химиотерапии со стороны психики. Групповая терапия очень успешна в создании благоприятной окружающей обстановки для больных МЛУ-ТБ, она может оказаться полезной как для пациентов с психическими отклонениями, так и без них. (При проведении групповой терапии необходимо принимать адекватные меры по профилактике распространения инфекции.)

Использование циклосерина не считается абсолютно противопоказанным у психических больных. Побочные эффекты этого препарата у данного контингента пациентов могут проявляться гораздо чаще, но преимущества от его применения способны превозмогнуть потенциально высокий риск их развития. Жесткий мониторинг при назначении циклосерина больным с психическими нарушениями является обязательным.

Все медицинские работники, участвующие в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза, должны работать в тесном сотрудничестве с психиатром и быть знакомыми с системой организации срочной психиатрической помощи. Неотложные психические состояния включают психозы, суицидальные попытки и любые ситуации, делающие пациента опасным как для него самого, так и для окружающих. Дополнительная информация о побочных эффектах психического характера приведена в главе 11 табл. 11.3.

9.11. Лекарственная или какая-либо другая зависимость

Пациенты с лекарственной и иной зависимостью нуждаются в лечении по поводу их пагубной привычки. Полное воздержание от ал-

коголя или иных веществ должно всячески стимулироваться, хотя их активное потребление все же не является противопоказанием к проведению противотуберкулезной химиотерапии. Если химиотерапия неоднократно прерывается из-за поведения больного, то дальнейшее ее проведение откладывается до успешного преодоления зависимости или до завершения мер, убеждающих в возможности продолжить терапию. Хорошо налаженный систематический контроль за проведением химиотерапии (DOT) обеспечивает пациенту контакт с провайдерами медицинской помощи, поддержку с их стороны, в результате чего часто удается завершить лечение даже у пациентов с наркотической зависимостью.

Назначение циклосерина пациентам с алкогольной или какой-либо другой зависимостью сопряжено с повышенной частотой побочных эффектов (как и у больных психическими заболеваниями), вплоть до развития судорог. Однако при настоятельной необходимости циклосерин может быть применен, но за пациентом следует установить особое наблюдение, чтобы при возникновении побочных эффектов своевременно принять необходимые меры.

9.12. ВИЧ-инфицированные больные

Проблема сочетания ВИЧ-инфекции с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом освещается в главе 10.

Библиография

1. Figueroa-Damián R, Arredondo-García JL. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Archives of Medical Research*, 2001, 32(1):66–69.
2. Brost BC, Newman RB. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 1997, 24(3):659–673.
3. Duff P. Antibiotic selection in obstetric patients. *Infectious Disease Clinics of North America*, 1997, 11(1):1–12.
4. Swanson DS, Starke JR. Drug resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatric Clinics of North America*, 1995, 42(3):553–581.
5. Mukherjee JS et al. Clinical and programmatic considerations in the treatment of MDR-TB in children: a series of 16 patients from Lima, Peru. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(7):637–644.
6. Takizawa T et al. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Human and Experimental Toxicology*, 1999, 18(6):392–329.
7. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16(1):118–122.

8. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use – safety report. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16(1):127–129.
9. Loebstein R, Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Pediatric Review*, 1998, 19(12):423–428.
10. Siberry GK, Iannone R, eds. *The Harriet Lane handbook*, 15th ed. Baltimore, Mosby, 2000.
11. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. *Treatment of tuberculosis*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2003, 52(RR11):1–77.

ВИЧ-инфекция и МЛУ-ТБ

10.1. Материал главы

Данная глава освещает мероприятия по ведению больных МЛУ-ТБ при наличии у них ВИЧ-инфекции или подозрении на нее. Она включает недавно разработанные рекомендации по подходу к ТБ/ВИЧ¹.

В главе выделены:

- рекомендации совместных усилий по борьбе с МЛУ-ТБ/ВИЧ;
- диагностические и клинические рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированных больных МЛУ-ТБ;
- возможные лекарственные взаимодействия, токсичность и требования мониторинга при сочетанном лечении лекарственно-устойчивого ТБ и ВИЧ-инфекции;
- привлечение к контролю ВИЧ-инфекции.

10.2. Общие положения

ВИЧ-инфекция создает серьезные проблемы в профилактике, диагностике и лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза, и особенно МЛУ-ТБ. Локальные эпидемиологические особенности распространенности ВИЧ-инфекции, МЛУ-ТБ и особенно МЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией являются важными ориентирами в разработке стратегии лечения ВИЧ и лекарственно-устойчивого ТБ. Поэтому все программы борьбы с ЛУ-ТБ заинтересованы в определении степени распространенности сочетания МЛУ-ТБ и эпидемии ВИЧ-инфекции.

10.3. Рекомендации совместных усилий по борьбе с ТБ/ВИЧ

Четкое и активное сотрудничество по рекомендациям ВОЗ направлено на снижение бремени ТБ и ВИЧ-инфекции (табл. 10.1) [1–3].

¹ Термин ТБ/ВИЧ, используемый в контексте перекрещивания двух эпидемий – ТБ и ВИЧ/СПИДа, часто применяется для описания совместных мероприятий по борьбе с ТБ и ВИЧ/СПИДом. Больных ТБ, ассоциированным с ВИЧ, следует рассматривать именно в этом контексте.

ТАБЛИЦА 10.1. **Рекомендуемые совместные усилия по борьбе с ТБ/ВИЧ^a****A. СОЗДАТЬ МЕХАНИЗМЫ СОВМЕСТНОЙ РАБОТЫ**

- A.1. Создать эффективный на всех уровнях координационный орган по мероприятиям в области ТБ/ВИЧ.
- A.2. Проводить эпиднадзор за распространенностью ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом.
- A.3. Осуществлять совместное планирование борьбы с ТБ/ВИЧ.
- A.4. Проводить мониторинг и оценку.

B. УМЕНЬШИТЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ЛИЦ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

- B.1. Организовать интенсивное выявление случаев туберкулеза.
- B.2. Проводить лечение туберкулезной инфекции (химиопрофилактика ТБ).
- B.3. Обеспечить борьбу с туберкулезом в учреждениях здравоохранения и местах скопления людей.

C. УМЕНЬШИТЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

- C.1. Обеспечить консультирование и тестирование на ВИЧ.
- C.2. Внедрять методы профилактики ВИЧ-инфекции.
- C.3. Внедрять профилактическую терапию котримоксазолом.
- C.4. Обеспечивать поддержку и уход за больными ВИЧ-инфекцией.
- C.5. Внедрять антиретровирусную терапию.

^a С детальным описанием каждого вида деятельности, приведенного в табл. 10.1, можно ознакомиться в документе ВОЗ *Interim policy on collaborative TB/HIV activities* [1].

Эти совместные усилия являются основой стратегии ВОЗ по борьбе с ТБ/ВИЧ. Точно так же, как базисная программа DOTS должна была осуществляться до принятия стратегии лечения МЛУ-ТБ, так и данная программа совместной стратегии по ТБ/ВИЧ должна быть претворена в жизнь перед началом осуществления программы активного сотрудничества в области ВИЧ/МЛУ-ТБ. Не имеет смысла проводить затратную программу сотрудничества по ВИЧ/МЛУ-ТБ, пока основная программа деятельности в области ТБ/ВИЧ еще не действует.

Если мероприятия, указанные в табл. 10.1, уже проводятся, то программа может изыскивать возможность дополнительной деятельности в отношении ВИЧ/МЛУ-ТБ. Выбор активности программ часто зависит от доступных ресурсов. Данное руководство ориентирует по возможности на самый высокий стандарт помощи, который включает следующие мероприятия по ВИЧ/МЛУ-ТБ:

- **Определение распространенности лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам с ВИЧ-инфекцией.** Программы должны определять величину взаимного наложения эпидемий МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции. Это можно выполнить двумя способами: данные обзоров по лекарственной устойчивости могут быть сопоставлены с данными тестирования на ВИЧ контингентов больных туберкулезом и/или путем введения эпидемиологического надзора за

ВИЧ-инфекцией среди больных ТБ [4]. Тестирование лекарственной чувствительности при ТБ может включать всех больных или же случайную выборку из них.

- **Проведение рутинного тестирования на ВИЧ-инфекцию у всех больных ТБ.** Согласно рекомендациям ВОЗ и Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS), все больные туберкулезом должны в рутинном порядке проходить тестирование на ВИЧ [5]. Эти данные могут быть использованы в качестве исходных при оценке распространенности ВИЧ-инфекции среди больных ТБ. В первую очередь подобные исследования следует проводить в странах и административных территориях, где распространенность ВИЧ-инфекции среди взрослого населения составляет не менее 1%, или при распространенности ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом не менее 5% [1].
- **Использование культуры микобактерии.** Посевы мокроты или иного биологического материала для выделения микобактерий ТБ рекомендуются все более настоятельно и применяются все чаще. Это помогает в установлении диагноза ТБ у больных с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты. Особенно важно применение этого метода у ВИЧ-инфицированных больных ТБ (см. ниже).
- **Тестирование лекарственной чувствительности перед началом противотуберкулезной химиотерапии в районах, где распространенная лекарственная устойчивость представляет собой проблему.** Нераспознанный МЛУ-ТБ у больных ВИЧ-инфекцией создает повышенный риск летального исхода. Однако истинная распространенность лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, представляющая риск летальных исходов и делающая необходимым определение лекарственной чувствительности перед началом химиотерапии у всех ВИЧ-инфицированных, остается неполной. Анализ результатов обзоров по лекарственной устойчивости и учет имеющихся ресурсов могут служить ориентиром при решении на уровне страны вопроса о том, оправданно ли определение лекарственной чувствительности перед началом противотуберкулезной химиотерапии или его следует проводить только у ВИЧ-инфицированных пациентов с идентифицированными факторами риска МЛУ-ТБ (см. главу 5). Например, в большинстве стран Африки, где частота МЛУ-ТБ невелика, а технические возможности ограничены, обстоятельства не оправдывают проведение тестирования лекарственной чувствительности у всех больных активным ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В то же время проведение по-

добного тестирования имеет все показания у больных с высокой степенью риска МЛУ-ТБ в районах, где МЛУ-ТБ широко распространен.

- **Назначение антиретровирусной терапии (АРТ) больным МЛУ-ТБ/ВИЧ должно быть немедленным.** Развитие ТБ служит показанием для проведения АРТ вне зависимости от количества CD4-клеток. Если доступны сведения о количестве CD4-клеток, то это может быть ориентиром при решении вопроса о сроках начала АРТ [6]. Это лечение точно так же рекомендовано при МЛУ-ТБ/ВИЧ в связи с повышенной смертностью данного контингента больных. Назначение АРТ не следует откладывать из-за боязни приема пациентом большого количества лекарственных средств. Необходимо следовать обычному протоколу по предотвращению последующего развития синдрома иммуно-реактивности [6].
- **Обеспечение непосредственного лечения и наблюдения с помощью специализированной бригады.** Бригада должна быть хорошо знакома с лечением как МЛУ-ТБ, так и ВИЧ-инфекции. Ее задачей является непосредственный мониторинг возможных побочных эффектов, профилактика и лечение оппортунистических инфекций, первичная медико-санитарная помощь общего характера, вакцинация, дополнительное питание.
- **Обеспечение дополнительной социально-экономической поддержки.** ВИЧ-инфицированные и больные МЛУ-ТБ характеризуются высокой степенью риска неспособности приспособиться к лечению. Дополнительная социально-экономическая поддержка обязательна для данной категории больных.
- **Обеспечение строгого инфекционного контроля.** Меры по предотвращению распространения туберкулезной инфекции должны предприниматься как в лечебных учреждениях, так и в местах скученного проживания. Они должны распространяться на случаи как лекарственно-чувствительного, так и лекарственно-устойчивого ТБ [1]. Административные мероприятия включают раннее распознавание, диагностику и лечение ТБ, прежде всего ТБ легких. Важное значение имеет изоляция больных, особенно ВИЧ-инфицированных, вплоть до исключения диагноза или адекватного излечения больного. Необходимо также предусмотреть меры по защите окружающей среды и индивидуальной защиты.
- **Вовлечение координационного органа по вопросам ТБ/ВИЧ.** Это учреждение должно быть вовлечено в планирование и мониторинг программ по ВИЧ/МЛУ-ТБ.

10.4. Клинические особенности и диагностика МЛУ-ТБ у ВИЧ-инфицированных больных

Проявления МЛУ-ТБ у ВИЧ-инфицированных больных не отличаются от картины, наблюдаемой у ВИЧ-инфицированных больных с лекарственно-чувствительными формами ТБ [7].

Диагноз туберкулеза у ВИЧ-положительных лиц затруднен и может быть спутан с другими легочными и общими инфекциями. Отличительными особенностями являются частота внелегочных поражений и более редкое обнаружение микобактерий туберкулеза в мазках мокроты, чем это имеет место у больных без ВИЧ-инфекции. Эти особенности могут стать причиной неправильного или запоздалого диагноза и несвоевременного начала лечения, что приводит к большей тяжести процесса и частому летальному исходу. Проведение рентгенологических исследований грудной клетки и/или посевов мокроты улучшает диагностику ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов и рекомендовано везде, где есть возможность их провести.

В районах, где МЛУ-ТБ стал серьезной проблемой у ВИЧ-инфицированных пациентов, все ВИЧ-инфицированные больные ТБ должны тестироваться на лекарственную чувствительность возбудителя, если это позволяют ресурсы. При возможности следует применять ускоренные методы диагностики МЛУ-ТБ у ВИЧ-инфицированных, поскольку неадекватная противотуберкулезная химиотерапия или же отсутствие лечения даже в течение непродолжительного срока сопряжены с высоким риском летального исхода.

10.5. Сопутствующее лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Рекомендованные схемы лечения как лекарственно-чувствительного, так и лекарственно-устойчивого ТБ остаются одинаковыми вне зависимости от наличия или отсутствия у больных ВИЧ-инфекции. Исключение сделано только для тиацетазона, который не следует назначать ВИЧ-инфицированным пациентам [8]. Однако лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных часто бывает более трудным и побочные эффекты возникают чаще. Летальные исходы у них, связанные как с самим ТБ, так и с другими обусловленными ВИЧ болезнями, наблюдаются чаще, особенно в стадии тяжелого иммунодефицита.

Проведение АРТ у ВИЧ-инфицированных больных ТБ улучшает показатель выживаемости и замедляет прогрессирование СПИДа. Однако АРТ при ВИЧ-инфекции у больных с лекарственно-чувствительным или лекарственно-устойчивым ТБ сопряжена с высокой частотой побочных реакций, из-за которых нередко приходится

прерывать лечение обеих этих инфекций. Информация о выборе схемы лечения ВИЧ-инфекции приведена в других публикациях ВОЗ [6]. Тем не менее многие из проблем, в том числе наслаивание токсического действия и комплексность лечения, описаны ниже.

10.5.1. Потенциальные лекарственные взаимодействия при лечении лекарственно-устойчивого ТБ и ВИЧ-инфекции

Известно несколько взаимодействий между лекарственными препаратами, применяемыми при лечении ТБ и ВИЧ-инфекции. Производные рифамицина (рифампицин, рифабутин), даже если не используются для терапии МЛУ-ТБ, могут оказаться необходимыми для терапии моно- или полирезистентных случаев заболевания. Производные рифамицина способны снижать уровень ингибиторов протеаз и ингибиторов нуклеозидной обратной транскриптазы, способствуя развитию устойчивости к этим препаратам. Рифабутин проявляет это действие слабее, чем другие производные рифамицина. Антиретровирусные препараты повышают уровень рифампицина в крови, усиливая тем самым риск его токсического действия. Взаимодействие между производными рифамицина и антиретровирусными препаратами уже получило подробное описание [10].

Взаимодействие также имеет место между фторхинолонами и диданозином. Диданозин без оболочки, защищающей от действия желудочного сока, содержит алюминий или магний, обладающий антиацидным действием. При его назначении одновременно с фторхинолонами он снижает их всасывание. Поэтому диданозин следует назначать либо за шесть часов до приема хинолонов, либо через два часа после. Кларитромицин, не рекомендованный ВОЗ для рутинного применения при лечении МЛУ-ТБ, но все же используемый в некоторых программах, взаимодействует с рядом препаратов, назначаемых при лечении ВИЧ-инфекции [11–12].

10.5.2. Потенциальная лекарственная токсичность при лечении лекарственно-устойчивого ТБ и ВИЧ-инфекции

В целом, побочные эффекты как противотуберкулезных, так и иных лекарственных средств развиваются у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще [13–14]. У больных с сочетанной инфекцией описана более высокая частота таких побочных эффектов, как периферическая нейропатия при использовании ставудина, аминогликозидов, циклосерина и пиразинамида [15], развитие кожных и гипераллергических реакций на тиацетазон [16], желудочно-кишечные расстройства [17], токсическое влияние на почки (инъекционные препараты) и нейropsychические нарушения под влиянием циклосерина и эфавиренца.

10.5.3. Мониторинг химиотерапии у больных с сочетанием лекарственно-устойчивого ТБ и ВИЧ-инфекции

В отличие от лечения МЛУ-ТБ, которое можно проводить с перерывами на один день в неделю, химиотерапия больных с ВИЧ-инфекцией должна быть ежедневной. Непосредственный ежедневный контроль за приемом препаратов, практикуемый в отношении противотуберкулезных средств, должен распространяться также на прием препаратов АРТ.

Сочетание АРТ и лечения лекарственно-устойчивого ТБ со свойственным каждому из них профилем токсичности, способным потенцировать друг друга, требует самого строгого мониторинга в каждой из групп больных [18]. В идеале АРТ должна начинаться и контролироваться в сотрудничестве с медицинским работником, ознакомленным как с лечением лекарственно-устойчивого туберкулеза, так и ВИЧ-инфекции. Глава 11 содержит описание требований к мониторингу лечения лекарственно-устойчивого ТБ, а также рекомендации по более частому мониторингу ВИЧ-инфицированных лиц. Стандартная процедура подобного мониторинга в процессе проведения АРТ описана ниже.

Рентгенография органов грудной клетки, бактериоскопия и посевы мокроты должны проводиться точно так же, как и у ВИЧ-отрицательных больных с МЛУ-ТБ. Признаки отсутствия эффекта химиотерапии служат основанием для внеочередной оценки в соответствии с рекомендациями, изложенными в главе 13. Кроме того, оправданна также переоценка схемы АРТ, как это описано выше.

Больные с сочетанием МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции нуждаются в специальной социально-экономической поддержке. Схемы совместного лечения переносятся тяжело, стигма обоих заболеваний может привести к серьезной дискриминации, и существует повышенный риск летального исхода.

10.6. ВИЧ-инфекция и инфекционный контроль за МЛУ-ТБ

Вспышки МЛУ-ТБ в наибольшей степени охватывают ВИЧ-положительные контингенты населения в силу нозокомиальной трансмиссии. Задержка в распознавании МЛУ-ТБ, длительный период контакта с источником инфекции, перенаселенность больничных палат и совместное пребывание больных ТБ с ВИЧ-инфицированными – все это способствует нозокомиальной трансмиссии. Эти положения относятся к вспышкам МЛУ-ТБ, поражающим как ВИЧ-положительных, так и ВИЧ-отрицательных лиц.

Проведение адекватных профилактических мероприятий по борьбе с инфекцией значительно снижает нозокомиальную трансмиссию. Меры домашнего характера – выделение отдельного жилого

го помещения, маски для посетителей и адекватная вентиляция – также являются эффективными мероприятиями. Меры по борьбе с МЛУ-ТБ описаны в главе 15.

10.7. Координация медицинской помощи при ВИЧ-инфекции и ТБ в рамках программы ТБ/ВИЧ

Национальные программы по борьбе с ТБ и ВИЧ/СПИДом нуждаются в объединенном стратегическом плане для выработки успешных и систематических рекомендаций по объединенным действиям. Объединенный план может быть направлен на лечение больных с уже диагностированными лекарственно-устойчивым туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Альтернативно компоненты могут быть введены в соответствующие программы для обеспечения адекватной диагностики, помощи, лечения и направления к специалистам пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Координированные меры должны быть направлены на формирование бригад, состоящих из междисциплинарных специалистов, имеющих опыт в обеих указанных специальностях. Роль и ответственность каждой программы на национальном и районном уровнях должны быть точно определены, так же как и роль каждого из членов бригады.

10.8. Резюме

Понимание степени региональной распространенности ВИЧ-инфекции, МЛУ-ТБ и сочетания обоих этих инфекций (МЛУ-ТБ/ВИЧ) является первым шагом в выработке рекомендаций по стратегическим мерам борьбы с МЛУ-ТБ/ВИЧ. В ряде областей МЛУ-ТБ является потенциально важной проблемой у ВИЧ-инфицированных контингентов. Перед началом осуществления стратегических мероприятий по борьбе с МЛУ-ТБ/ВИЧ следует осуществить мероприятия, указанные в табл. 10.1. Больные лекарственно-устойчивым ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией нуждаются в интенсивной медицинской помощи, направленной на снижение высокого уровня их смертности. Четкие меры инфекционного контроля должны быть частью планирования мероприятий. Координация работы бригад, участвующих в лечении лекарственно-устойчивого ТБ, и программ борьбы с ВИЧ-инфекцией в области обучения, поддержки и лечения должна быть обязательным компонентом. Сохраняется тенденция быстрого нарастания сочетанного МЛУ-ТБ/ВИЧ. Все программы борьбы с лекарственно-устойчивым ТБ и ВИЧ-инфекцией должны координировать свою совместную деятельность, описанную в данной главе. Она должна стать интегральной частью борьбы

с ВИЧ/СПИДом, и ТБ. Цель состоит в недопущении эпидемии МЛУ-ТБ с ВИЧ-инфекцией.

Библиография

1. *Interim policy on collaborative TB/HIV activities*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.330; WHO/HTM/HIV/2004.1).
2. *Strategic framework to decrease the burden of TB/HIV*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296; WHO/HIV_AIDS/2002.2).
3. *Guidelines for implementing collaborative TB and HIV programme activities*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.319; WHO/HIV/2003.01).
4. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003/320; WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3).
5. *UNAIDS/WHO policy statement on HIV testing*. Geneva, World Health Organization/UNAIDS, 2004.
6. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach*. 2003 revision. Geneva, World Health Organization, 2004.
7. *TB/HIV: a clinical manual*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/HTM/TB/2004.329).
8. Nunn PP et al. Thiacetazone commonly causes cutaneous hypersensitivity reactions in HIV positive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
9. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2004, 53(2):37.
10. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49(9):185–189.
11. *The PIH guide to medical management of multidrug-resistant tuberculosis*. Partners In Health, Program in Infectious Disease and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital, 2003.
12. Bartlett JG. *The Johns Hopkins Hospital 2003 guide to medical care of patients with HIV infection*, 11th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
13. Chaisson RE et al. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *American Review of Respiratory Diseases*, 1987, 136(3):570–574.

14. Soriano E et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. *AIDS*, 1988, 2(6):429–432.
15. Breen RA, Lipman MC, Johnson MA. Increased incidence of peripheral neuropathy with co-administration of stavudine and isoniazid in HIV-infected individuals. *AIDS*, 2000, 14(5):615.
16. Watkins WM et al. Cutaneous hypersusceptibility reactions to thiacetazone, HIV infection and thiacetazone concentrations in plasma. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 41(2):160–162.
17. Dean GL et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16(1):75–83.
18. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002, 51(RR07).

Первоначальная оценка, мониторинг лечения и преодоление побочных эффектов

11.1. Материал главы

Данная глава содержит информацию по идентификации и преодолению побочных эффектов, вызванных противотуберкулезными препаратами второго ряда. В ней рассматриваются:

- мониторинг требований, предъявляемых при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза;
- мониторинг действий по раннему выявлению побочных эффектов;
- побочные эффекты, ассоциированные с различными препаратами второго ряда;
- стратегия преодоления побочных эффектов.

11.2. Скрининг и оценка перед началом лечения

Необходимое обследование, проводимое перед началом лечения, включает полный медицинский анамнез и физикальное обследование. Рекомендованные лабораторные анализы перечислены в табл. 11.1. Первоначальное обследование необходимо для уточнения исходного состояния пациентов и по возможности идентификации тех из них, кто подвержен повышенному риску развития побочных эффектов или неблагоприятного исхода. Мониторинг процесса химиотерапии и устранение побочных эффектов должны быть более интенсивными у пациентов с ранее существовавшими или вновь идентифицированными при обследовании предпосылками к плохой переносимости препаратов. (К их числу относятся: сахарный диабет, почечная недостаточность, острые или хронические заболевания печени, болезни щитовидной железы, психические заболевания, наркотическая или алкогольная зависимость, ВИЧ-инфекция, беременность, лактация и др.) Особенности ведения больных МЛУ-ТБ с подобной патологией описаны в главе 9. Методы предупреждения беременности в процессе проведения химиотерапии у женщин детородного возраста также требуют обсуждения.

11.3. Мониторинг в процессе лечения

Внимательный мониторинг состояния больных необходим для выявления признаков неэффективности проводимой химиотерапии. Наиболее важным клиническим методом оценки реакции на проводимое лечение является регулярный опрос больных и их физикальное обследование. Классические симптомы туберкулеза – кашель с мокротой, лихорадка и потеря массы тела – обычно устраняются в течение первых же нескольких месяцев лечения, и их следует держать под регулярным контролем лицам, обеспечивающим медицинскую помощь. Возобновление указанной симптоматики после конверсии мокроты может служить первым признаком неэффективности проводимого лечения. У детей необходимо регулярно измерять рост и массу тела, чтобы убедиться в их нормальном развитии. Темпы нормального развития у детей должны восстанавливаться после нескольких месяцев успешного лечения.

Объективные лабораторные признаки улучшения часто отстают от клинических данных. Так, изменения на рентгенограммах грудной клетки могут оставаться стабильными или улучшаться незначительно, особенно у повторно леченных пациентов с хроническими легочными поражениями. Рентгенографию органов грудной клетки следует повторять не реже чем каждые 6 мес, особенно если предполагается проведение хирургического вмешательства или же отмечается клинически выраженное ухудшение состояния пациента. *Наиболее важным объективным показателем улучшения является исчезновение микобактерий туберкулеза из мокроты при исследовании методами бактериоскопии и посева.* Широкое применение бактериоскопии мазков мокроты в клинических условиях объясняется доступностью этого метода и быстрым получением результатов. Однако посева мокроты являются более чувствительным методом и остаются необходимыми при мониторинге в процессе лечения. Результаты исследования мокроты в значительной степени зависят от качества собранного материала, что указывает на необходимость обратить особое внимание на адекватный сбор образцов.

Конверсия мокроты у больных МЛУ-ТБ наступает позднее, чем у пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ. Олигобациллярность по данным посева у больных МЛУ-ТБ не следует автоматически трактовать как прекращение бактериовыделения. Приобретенная лекарственная устойчивость и неэффективность химиотерапии часто начинаются с роста одной колонии или двух в посевах мокроты. Отрицательные результаты посева мокроты не следует рассматривать как эквивалент выздоровления. У некоторой части больных после первоначальной конверсии мокроты позднее может возобновиться бактериовыделение по данным по-

сева. Продолжается изучение факторов, ассоциирующихся с подобной реконверсией, и их значения.

Бактериоскопия мазков мокроты и культурные исследования материала должны проводиться систематически в процессе химиотерапии. Данное руководство рекомендует проводить подобные тесты ежемесячно, вплоть до получения отрицательных результатов как бактериоскопии, так и посева. О подобной конверсии можно говорить при отрицательных ответах каждого из этих двух методов исследования, повторенных с промежутком 30 дней. После конверсии рекомендовано проводить последующий бактериоскопический мониторинг методом бактериоскопии, как минимум, ежемесячно и исследование методом посева – ежеквартально (табл. 11.1). Программы, имеющие возможность проводить адекватные культуральные исследования, могут предусматривать их повторение каждые 1–2 мес после наступления конверсии.

ТАБЛИЦА 11.1. **Мониторинг в процессе химиотерапии лекарственно-устойчивого ТБ**

МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА	РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЧАСТОТА
Клиническая оценка	В начале, далее не реже 1 раза в месяц вплоть до конверсии, затем каждые 2–3 мес
Скрининг работниками DOT	При каждой встрече с работником DOT
Бактериоскопия мазков мокроты и посева	Ежемесячно, вплоть до конверсии, затем бактериоскопия – ежемесячно и посева – ежеквартально. (Рекомендации могут быть изменены на ежемесячное проведение бактериоскопии и посева)
Масса тела	Исходный показатель и затем ежемесячный контроль
Тестирование лекарственной чувствительности	Исходные показатели в программах индивидуализированной химиотерапии или в программах стандартизированной терапии при необходимости подтвердить МЛУ-ТБ. У больных, остающихся бактериовыделителями по данным посевов, нет необходимости повторять тестирование лекарственной чувствительности чаще, чем 1 раз в 3 мес при проведении терапии
Рентгенограммы грудной клетки	Исходные, затем каждые 6 мес
Креатинин сыворотки крови	Исходный уровень, далее при возможности ежемесячно в период лечения инъекционными препаратами
Калий сыворотки крови	Ежемесячно в период лечения инъекционными противотуберкулезными препаратами
Тиреотропный гормон гипофиза	Каждые 6 мес при назначении этионамида (протионамида) и/или ПАСК; ежемесячный мониторинг симптомов гипотиреоза
Уровень печеночных ферментов в сыворотке крови	Периодический мониторинг (каждые 1–3 мес) у больных, принимающих пиразинамид в течение длительного периода, или у больных с повышенным риском гепатита или с его симптомами
Скрининг ВИЧ-инфекции	Перед началом лечения, повторно в зависимости от клинической симптоматики
Тесты на беременность	Перед началом терапии у женщин репродуктивного возраста, повторно по показаниям

Образцы мокроты, используемые при мониторинге не обязательно должны проходить двойное исследование, хотя при этом увеличивается точность и чувствительность мониторинга.

Сохранение бактериовыделения по методам бактериоскопии и посева, несмотря на химиотерапию, или же подозрение на неэффективность лечения служит показанием для повторного определения лекарственной чувствительности. Обычно нет необходимости в ее определении в первые три месяца лечения.

11.4. Мониторинг побочных эффектов в процессе химиотерапии

Необходим жесткий мониторинг за больными в процессе химиотерапии для проверки своевременности выявления медицинским персоналом побочных эффектов препаратов второго ряда. Возможность ежедневного мониторинга побочного действия является одним из главных достоинств метода DOT по сравнению с самоконтролем за приемом препаратов при МЛУ-ТБ.

Большинство побочных эффектов легко распознаются. Обычно больной сам заявляет об ощущаемых им неблагоприятных симптомах. Тем не менее очень важно систематически опрашивать больных, поскольку многие из них склонны умалчивать даже о тяжелых побочных эффектах. Другие пациенты преувеличивают одни из побочных реакций, забывая рассказать о других. Работники, осуществляющие программу DOT, должны иметь опыт выявления обычных симптомов побочного действия (высыпания, тошнота и рвота, диарея, психические отклонения, такие, как психозы, депрессии, возбуждение, суицидальные мысли). Следует учитывать возможность желтухи, нарушений слуха (ототоксические реакции), периферической нейропатии и электролитных сдвигов (судороги и подергивание мышц). Работники программы DOT должны уметь преодолевать простые побочные эффекты и ориентироваться в состояниях, при которых пациента следует направить к медицинской сестре или врачу.

Лабораторный скрининг не оценим при выявлении преимущественно скрытых побочных эффектов. В таблице 11.1 приведены рекомендации по минимальной частоте выполнения обязательных лабораторных исследований. Эти рекомендации основаны на опыте выполнения нескольких проектов из категории «DOTS-плюс» [1]. Более частое проведение подобных скрининговых исследований может быть рекомендовано больным с повышенной степенью риска.

Нефротоксические реакции являются обычным осложнением при инъекционном введении как аминогликозидов, так и капреомицина. Эти побочные эффекты имеют скрытый характер (то есть не обнаруживаются при опросе больных и физикальном обследовании) на началь-

ном этапе, но способны привести к летальному исходу. Оптимальные сроки для контроля уровня креатинина в крови остаются неясными, но большинство лечебных программ по химиотерапии лекарственно-устойчивого ТБ предусматривают по меньшей мере ежемесячный контроль этого показателя. Пациенты с анамнестическими указаниями на заболевания почек (в том числе в сочетании с сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией), больные пожилого возраста, а также с любыми симптомами почечной патологии подлежат более частому контролю уже с самого начала лечения. Определение скорости клубочковой фильтрации способно помочь в установлении степени риска нефротоксических реакций у таких пациентов (см. главу 9 раздел 9.7).

Нарушения состава электролитов считается типичным осложнением при назначении противотуберкулезных препаратов (особенно капреомицина) в инъекциях. Это осложнение обычно развивается после нескольких месяцев лечения и имеет обратимый характер при перерыве в назначении препарата. Так как начальные этапы процесса сдвигов в составе электролитов часто остаются скрытыми и легко устраняются, уровень калия в крови необходимо контролировать не реже 1 раза в месяц, особенно у пациентов с высокой степенью риска, а также у всех, получающих капреомицин [2].

Гипотиреоз относится к поздним осложнениям, провоцируемым приемом ПАСК и этионамида. Подозрение на подобное осложнение должно возникнуть при клиническом обследовании, а подтверждением служит определение уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в сыворотке крови. Совместное назначение ПАСК и этионамида способно вызывать гипотиреоз у 10% больных [3]. Симптомы этого осложнения могут быть слабыми, поэтому при скрининге гипотиреоза следует определять уровень ТТГ в сыворотке после 6–9 мес химиотерапии, повторяя это исследование каждые последующие 6 мес при нарастании клинической симптоматики. Дозы гормона при заместительной терапии определяют величиной его уровня в сыворотке крови.

11.5. Тактика преодоления побочных эффектов

Противотуберкулезные препараты второго ряда чаще вызывают побочные эффекты, чем препараты первого ряда. Преодоление подобных реакций вполне доступно даже при скудных ресурсах [3], и оно должно начинаться уже перед назначением терапии и заключаться в соответствующих разъяснениях пациенту. На этом этапе больной должен быть подробно инструктирован о возможных побочных эффектах, вызываемых назначенными ему препаратами, и сроках сообщения о них лицу, обеспечивающему медицинскую помощь.

В таблице 11.2 приведены данные о количестве пациентов, у которых развились различные побочные эффекты. Эти показатели варьи-

ровались в зависимости от примененных схем лечения. Так, побочные эффекты чаще всего наблюдались у больных, получавших этионамид и ПАСК одновременно (признаки гипотиреоза более чем у 3,5% больных). Наряду с этим табл. 11.2 дает ориентиры, позволяющие при выполнении программ борьбы с ЛУ-ТБ определить ожидаемую частоту побочных эффектов. Полное прекращение химиотерапии в связи с побочными эффектами имело место всего у 2% больных.

ТАБЛИЦА 11.2. **Частота характерных побочных реакций у 818 больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом, наблюдавшихся в пяти центрах выполнения программ [1]**

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ	ЧИСЛО БОЛЬНЫХ (%)
Тошнота/рвота	268 (32,8)
Диарея	173 (21,1)
Артралгия	134 (16,4)
Головокружение	117 (14,3)
Нарушения слуха	98 (12,0)
Головные боли	96 (11,7)
Нарушения сна	95 (11,6)
Электролитные сдвиги	94 (11,5)
Боли в животе	88 (10,8)
Анорексия	75 (9,2)
Гастрит	70 (8,6)
Периферическая нейропатия	65 (7,9)
Депрессия	51 (6,2)
Шум в ушах	42 (5,1)
Аллергические реакции	42 (5,1)
Сыпь	38 (4,6)
Нарушения зрения	36 (4,4)
Судороги	33 (4,0)
Гипотиреоз	29 (3,5)
Психоз	28 (3,4)
Гепатит	18 (2,2)
Почечная недостаточность/нефротоксичность	9 (1,2)

Быстрое выявление, диагностика и преодоление побочных эффектов имеют очень важное значение, даже если эти реакции не представляют особой опасности. У больных может появляться чувство страха и беспокойства по поводу побочных эффектов, если они не понимают причин их возникновения. Эти эмоции, в свою очередь, способны усилить тяжесть побочных эффектов, особенно тошноты и рвоты. Длительный период без медицинской оценки этих состояний создает ощущение изоляции и заброшенности медицинской службой.

Если побочные эффекты легкие и неопасные, то применение вспомогательных препаратов часто бывает решением проблемы. У больных с высокой степенью лекарственной устойчивости адекватная замена препаратов часто бывает невозможной, а перерывы в проведении химиотерапии снижают ее эффективность. Некоторые из побочных эффектов могут ослабеть или исчезнуть со временем, и пациент сможет продолжить назначенное лечение при соответствующей мотивации.

Побочные эффекты большинства препаратов второго ряда в значительной степени зависят от их дозировки.

Снижение дозы рекомендованного препарата является еще одним из способов преодоления побочных эффектов, но это оправдано лишь при условии, что сниженная доза все же обеспечит адекватную концентрацию препарата в сыворотке крови и не поставит под угрозу выполнение схемы химиотерапии. Например, пациент, совсем не способный переносить полные дозы циклосерина и этионамида, может удовлетворительно переносить слегка сниженные дозы этих препаратов. К сожалению, назначая эти препараты в ориентире на нижний предел их действия и еще уменьшая дозу, можно ухудшить эффективность терапии. Поэтому следует прилагать все возможные усилия для сохранения доз, адекватных массе тела пациента, избегая снижения дозы более чем на один весовой класс (см. табл. 7.1).

Пиридоксин (витамин B₆) следует назначать всем больным, принимающим циклосерин или теризидон, что позволяет предупредить развитие неврологических нарушений. Рекомендованная доза пиридоксина равна 50 мг на каждые 250 мг циклосерина или теризидона.

Социально-психологическая поддержка является важным фактором в преодолении побочных эффектов. Она приобретает самую важную роль в работе сотрудников программы DOT, которые объясняют пациентам характер побочных эффектов, стимулируя их продолжать терапию. Групповая поддержка пациентов служит еще одним из путей обеспечения больных социально-психологической помощью.

Таблица 11.3 дает информацию о типичных побочных эффектах, о провоцирующих их возникновение агентах и о рекомендованной стратегии их преодоления.

Преодоление побочных эффектов часто требует использования вспомогательных лекарственных препаратов, устраняющих или облегчающих эти нарушения. Программы борьбы с ЛУ-ТБ должны по возможности иметь набор вспомогательных лекарственных средств, доступных и предоставляемых больным бесплатно. Таблица 11.4 содержит информацию о показаниях и список обычно используемых лекарственных средств, предназначенных для преодоления побочных реакций. Список является примером формуляра, с помощью которого программы обозначают запрос, помогающий в планировании соответствующего лекарственного обеспечения и в финансировании.

В то же время программы могут выбирать другие альтернативные и доступные лекарственные средства аналогичного действия, как указанные в списке, так и не отмеченные в нем, в зависимости от применяемых методов лечения и особенностей страны.

Кроме того, рекомендовано, чтобы все лабораторные тесты при мониторинге терапии, тесты на беременность, скрининг на ВИЧ-инфекцию и предоставление средств контрацепции были бесплатными.

ТАБЛИЦА 1.1.3. Побочные эффекты, вызывающие их препараты и стратегия их преодоления

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ	НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЕГО ВЫЗВАВШИЙ*	РЕКОМЕНДУЕМАЯ СТРАТЕГИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ	КОММЕНТАРИЙ
Судороги	Cs H, фторхинолоны	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить вызвавший их препарат до ликвидации судорог. 2. Начать противосудорожную терапию (например, фенитион, вальпроевая кислота). 3. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). 4. Возобновить прием препарата или снизить его дозировку при необходимости сохранить схему лечения. 5. Прекратить назначение препарата, если это не навредит лечению. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Противосудорожное лечение продолжается до завершения химиотерапии МЛУ-ТБ или до отмены соответствующего препарата. 2. Указания на судороги в анамнезе не служат противопоказанием для использования препарата, если судорожные состояния поддаются контролю и/или больной принимает противосудорожную терапию. 3. Пациенты с указаниями на судороги в анамнезе относятся к группе повышенного риска их возобновления при лечении МЛУ-ТБ.
Периферическая нейропатия	Cs, H S, Km, Am, Cm, Vi, Eto/Pto, фторхинолоны	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). 2. Назначить каптеомицин парентерально, если к нему сохранена чувствительность. 3. Начать терапию трициклическими антидепрессантами, такими, как амитриптилин. Нестероидные противовоспалительные препараты или ацетаминофен способны облегчить симптоматику. 4. Снизить дозу соответствующего препарата, если это не навредит лечению. 5. Прекратить назначение препарата, если это не навредит лечению. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сопутствующая патология (например, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, алкоголизм) может приводить к более частому развитию периферической нейропатии, но это не служит противопоказанием для назначения соответствующих препаратов. 2. Нейропатия может стать необратимой, однако у ряда больных улучшение наступает после отмены соответствующего препарата.

ТАБЛИЦА 11.3. Побочные эффекты, вызывающие их препараты и стратегия их преодоления (продолжение)

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ	НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЕГО ВЫЗВАВШИЙ*	РЕКОМЕНДУЕМАЯ СТРАТЕГИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ	КОММЕНТАРИЙ
Потеря слуха	S, Km, Am, Clr, Clr	<ol style="list-style-type: none"> 1. Документировать степень потери слуха и по возможности сопоставить с данными исходной аудиометрии. 2. Назначить капстромицин парентерально, если к нему сохранена чувствительность. 3. Увеличить частоту приема и/или снизить дозировку препарата, если это не навредит лечению (рассмотреть вопрос о назначении препарата 3 раза в неделю). 4. Прекратить назначение препарата, если это не навредит лечению. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Исходные нарушения слуха могут быть у больных, ранее лечившихся аминогликозидами. В подобных ситуациях необходимо проводить аудиометрию перед началом химиотерапии по поводу МЛУ-ТБ. 2. Потеря слуха обычно бывает необратимой. 3. Величину опасности дальнейшего ухудшения слуха следует сопоставить с риском прекращения инъекций препарата при данной схеме химиотерапии.
Симптомы психоза	Cs, H, фторхинолоны, Etо/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить препарат на короткий срок (1–4 нед), чтобы устранить симптомы психоза. 2. Начать лечение психоза. 3. Снизить дозу соответствующего препарата, если это не навредит лечению. 4. Прекратить применение препарата, если это не навредит лечению. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Некоторые большие будут нуждаться в психотропной терапии на протяжении всего периода химиотерапии по поводу МЛУ-ТБ. 2. Указания на психическую патологию в анамнезе не служат противопоказанием для использования указанных препаратов, но могут указывать на повышенную вероятность развития симптомов психоза во время химиотерапии МЛУ-ТБ. 3. Симптомы психоза обычно обратимы и проходят после завершения химиотерапии МЛУ-ТБ или отмены соответствующего препарата.

ТАБЛИЦА 1.1.3. Побочные эффекты, вызывающие их препараты и стратегия их преодоления (продолжение)

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ	РЕКОМЕНДУЕМАЯ СТРАТЕГИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ	КОММЕНТАРИЙ
<p>НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЕГО ВЫЗВАВШИЙ*</p> <p>Социально-экономическая ситуация, хроническое заболевание, Cs, фторхинолоны, H, Eto/Pto,</p>	<p>РЕКОМЕНДУЕМАЯ СТРАТЕГИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Улучшить социально-экономические условия. 2. Провести групповые или индивидуальные консультации 3. Назначить терапию антидепрессантами. 4. Снизить дозу соответствующего препарата, если это не навредит эффекту лечения. 5. Прекратить назначение препарата, если это не навредит лечению. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Социально-экономические ситуации не следует недооценивать, так как они являются важным фактором в развитии депрессии. 2. Симптомы депрессии могут быть непостоянными и уменьшаться по мере успешного лечения. 3. Указания на периоды депрессии в анамнезе не служат противопоказанием для использования указанных препаратов, но могут указывать на повышенную вероятность развития симптомов депрессии во время химиотерапии МЛУ-ТБ.
<p>ПАСК, Eto/Pto</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Начать лечение тироксином. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Полная обратимость после отмены ПАСК или Eto/Pto. 2. Комбинированная терапия этионамида (протионамида) с ПАСК ассоциируется с развитием гипотиреоза чаще, чем прием каждого из этих препаратов в отдельности.
<p>Eto/Pto, ПАСК, H, E, Z,</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить степень дегидратации; провести дегидратацию при показаниях. 2. Назначить противорвотную терапию. 3. Снизить дозу соответствующего препарата, если это не навредит лечению. 4. Прекратить назначение препарата, если это не повредит лечению, – редко бывает необходимо. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Тошнота и рвота – весьма частое явление в первые недели терапии, но они уменьшаются в процессе терапии или поддаются действию симптоматических средств. 2. Необходим мониторинг электролитного состава и его коррекция при тяжелой рвоте. 3. Тошнота и рвота обратимы после отмены соответствующего препарата. 4. При назначении клофазимида описаны случаи тяжелых нарушений со стороны органов брюшной полости, вплоть до картины острого живота. Несмотря на редкость подобных реакций, клофазимин следует отменять при возникновении подобной картины.

11. ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ОЦЕНКА, МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ
И ПРЕОДОЛЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

ТАБЛИЦА 11.3. Побочные эффекты, вызывающие их препараты и стратегия их преодоления (продолжение)

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ	НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЕГО ВЫЗВАВШИЙ*	РЕКОМЕНДУЕМАЯ СТРАТЕГИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ	КОММЕНТАРИЙ
Гастрит	ПАСК, EtO/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1. H₂-блокаторы, ингибиторы «протонной помпы» или антациды. 2. Отмена соответствующих препаратов на короткий период времени (обычно на 1–7 дней). 3. Снизить дозу соответствующего препарата, если это не навредит лечению. 4. Прекратить назначение препарата, если это не навредит лечению. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Тяжелые случаи гастрита, сопровождающиеся гематемезисом и меленой, наблюдаются редко. 2. Антацидные препараты следует назначать в точно определенное время, чтобы их действие не препятствовало всасыванию противотуберкулезных препаратов (за 2 ч до или через 3 ч после приема противотуберкулезных препаратов). 3. Нарушения обратимы и проходят после отмены препарата.
Гепатит	Z, H, R, EtO/Pto, ПАСК, E, фторхинолоны	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прекратить всю химиотерапию вплоть до исчезновения гепатита. 2. Исключить другие вероятные причины гепатита. 3. Полностью исключить наиболее гепатотоксичные препараты, возобновить прием остальных под строгим мониторингом функции печени. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Тщательный анамнестический анализ в отношении гепатита в прошлом и уточнение наиболее гепатотоксичного препарата, исключение его применения в последующем. 2. Чаще всего нарушения вполне обратимы после отмены соответствующего препарата.
Нефротоксичность	S, Km, Am, Cm, Vi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить соответствующий препарат. 2. Решить вопрос о применении капреомицина, если ранее назначались аминогликозиды. 3. Назначить препарат 2 или 3 раза в нед, если это очень необходимо и пациент способен переносить такую схему (обязательный мониторинг уровня креатинина). 4. Скорректировать прием всех других противотуберкулезных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Наличие сахарного диабета или заболеваний почек в анамнезе не служит противопоказанием к назначению указанных препаратов. 2. Тем не менее данная сочетанная патология сопряжена с повышенным риском развития почечной недостаточности. 3. Почечная недостаточность может быть постоянной.

ТАБЛИЦА 1.1.3. Побочные эффекты, вызывающие их препараты и стратегия их преодоления (продолжение)

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ	НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЕГО ВЫЗВАВШИЙ*	РЕКОМЕНДУЕМАЯ СТРАТЕГИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ	КОММЕНТАРИЙ
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Сm Km, Am, S	<ol style="list-style-type: none"> 1. Контролировать уровень калия. 2. При снижении уровня калия контролировать также уровень магния и кальция при подозрении на гипокальциемию. 3. Компенсировать сдвиги состава электролитов. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Госпитализация в случаях тяжелой гипокалиемии. 2. Амилорид в суточной дозе 5–10 мг или спиронолактон – 25 мг могут снизить потерю калия и магния. Их можно назначать в наиболее трудных случаях.
Неврит зрительного нерва	E	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить этамбутол. 2. Направить пациента к офтальмологу. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. После отмены этамбутола нарушения обычно проходят. 2. Описаны редкие случаи неврита зрительного нерва, вызванные стрептомицином.
Артралгия	Z фторхинолоны	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назначить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. 2. Снизить дозу соответствующего препарата, если это не навредит лечению. 3. Прекратить назначение препарата, если это не навредит лечению. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Со временем симптомы артралгии уменьшаются даже без дополнительных вмешательств. 2. Уровень мочевой кислоты может возрастать во время приема пиразинамида. В подобных ситуациях аллопуринол не исправляет нарушений и не корригирует уровень мочевой кислоты.

* – См. список аббревиатур для всех противотуберкулезных препаратов.

Фторхинолоны – Cfx, Ofx, Lfx, Gfx, Mfx.

Примечание. Препараты, выделенные жирным шрифтом, в более значительной степени ассоциируются с побочными эффектами, чем препараты, набранные светлым шрифтом.

ТАБЛИЦА 11.4. Обычно используемые вспомогательные лекарственные средства

ПОКАЗАНИЕ	ПРЕПАРАТ
Тошнота, рвота, расстройство желудка	Метоклопрамид, дименгидринат, прохлорперазин, прометазин, субсалицилловый висмут
Изжога, отрыжка, боли в желудке, язва	H ₂ -блокаторы (ранитидин, фамотидин и др.), ингибиторы «протонной помпы» (омепразол, лансопразол и др.). Избегать антацидных препаратов, снижающих всасывание фторхинолонов
Кандидоз полости рта (не при СПИДе)	Флуконазол, клотримазол в таблетках
Диарея	Лоперамид
Депрессия	Селективные ингибиторы серотонина (флуоксетин, сертралин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин)
Сильное возбуждение	Лоразепам, диазепам, клоназепам
Бессонница	Дименгидринат
Психоз	Галоперидол, торазин, рисперидон, (иметь в виду бензотриптин или бипериден для предотвращения экстрапирамидальных побочных эффектов)
Профилактика неврологических реакций на циклосерин	Пиридоксин (витамин B ₆)
Периферическая невралгия	Амитриптилин
Вестибулярные симптомы	Меклицин, дименгидринат, прохлорперазин, прометазин
Скелетно-мышечные боли, артралгия, головные боли	Ибупрофен, парацетамол, кодеин
Кожные реакции, зуд	Гидрокортизоновая мазь, каламин, каладриловый лосьон
Системные реакции гиперчувствительности (преднизон, дексаметазон)	Антигистаминные препараты (дифенилгидрамин, хлорфенирамин, дименгидринат), кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон)
Бронхоспазм	Ингаляционные бета-агонисты (альбутерол и др.), ингаляционные кортикостероиды (беклометазон и др.), пероральные стероиды (преднизолон), инъекционные стероиды (дексаметазон, метилпреднизолон)
Гипотиреоз	Левотироксин
Потеря электролитов	Замещение потери калия и магния

11.6. Резюме

Своевременный и интенсивный мониторинг и устранение побочных эффектов препаратов второго ряда являются неизменными компонентами программ борьбы с ЛУ-ТБ. Неполющенное ведение больных с побочными эффектами повышает риск прекращения лечения или его нерегулярного проведения, что способно стать причиной смерти или длительного заболевания. Медицинские работники программы борьбы с ЛУ-ТБ должны быть хорошо знакомы с обычными побочными реакциями при терапии МЛУ-ТБ. Пациен-

ты с развившимися побочными эффектами должны консультироваться с медицинскими работниками, имеющими опыт их преодоления. Полностью прекращать химиотерапию приходится лишь в редких случаях. Вспомогательные лекарственные средства, помогающие преодолеть побочные эффекты, должны быть доступными для больных и предоставляться бесплатно. Несмотря на многие сложности, программы даже в бедных в отношении ресурсов территориях могут успешно контролировать и вести большие когорты пациентов, если имеются соответствующие человеческие и финансовые ресурсы и хорошо обученные медицинские работники и сотрудники, обеспечивающие непосредственный контроль за приемом препаратов.

Библиография

1. Nathanson E et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(11):1382–1384.
2. Shin S et al. Hypokalaemia among patients receiving treatment for multi-drug-resistant tuberculosis. *Chest*, 2004, 125:974–980.
3. Furin JJ et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:648–655.

Обеспечение химиотерапии и приверженности к ней

12.1. Материал главы

Данная глава посвящена описанию стратегии обеспечения химиотерапии, которая позволяет улучшить приверженность пациентов лечению по поводу лекарственно-устойчивого ТБ. Основное внимание при этом сосредоточено на больных МЛУ-ТБ, поскольку их лечение представляет собой наиболее сложную проблему. Тем не менее описываемая стратегия может быть применена и в отношении любого из пациентов как с лекарственно-устойчивым, так и с лекарственно-чувствительным ТБ.

12.2. Просветительская работа среди пациентов

Все пациенты и члены их семей должны получать информацию о МЛУ-ТБ, его лечении, возможных побочных эффектах противотуберкулезных препаратов и о необходимости строго придерживаться схем лечения. Просветительская работа должна проводиться с самого начала химиотерапии и продолжаться на протяжении всего курса лечения. Она может проводиться врачами, медицинскими сестрами, сотрудниками общественной службы здравоохранения и другими лицами, осуществляющими медицинскую помощь. Сообщаемые сведения должны быть доступными населению и соответствовать его уровню грамотности и учитывать его культурные особенности.

12.3. Место проведения химиотерапии

Существуют многочисленные варианты стратегии обеспечения химиотерапии МЛУ-ТБ. В том числе предусматривается госпитализация больных, проведение химиотерапии на базе клиник или же оказание помощи на уровне общин [1–2]. Вне зависимости от метода обеспечения помощи, при ведении случаев МЛУ-ТБ необходима гарантия бесперебойного снабжения больных бесплатными лекарственными препаратами через надежную сеть обученных поставщиков.

Госпитализация больных МЛУ-ТБ считалась строго необходимой на первых этапах накопления опыта лечения. Однако в после-

дующем было доказано, что химиотерапия в домашних условиях с привлечением обученного контингента непрофессиональных и медицинских работников общин может обеспечить получение таких же результатов, как и лечение в больницах. При этом теоретически можно допустить, что лечение в домашних условиях снизит показатели распространения нозокомиальной инфекции [1–2]. Во всех подобных ситуациях помощь больным должна оказываться бригадами, включающими разных специалистов, в том числе врачей, медицинских сестер, социальных работников и работников общественного здравоохранения или добровольцев. Роль и ответственность каждой из указанных групп участников различны в зависимости от потребностей и ресурсов, доступных в каждой конкретной местности.

Больницы должны обеспечивать приемлемый уровень жизни, в том числе необходимую активность больных без скуки, соответствующее питание, надлежащие системы отопления и кондиционирования (в зависимости от климата) и надежные меры по инфекционному контролю. В тюремных условиях требуются особые меры, обеспечивающие приверженность к химиотерапии, которые детально описаны в инструкциях ВОЗ по контролю ТБ в тюрьмах [3].

12.4. Приверженность к проведению химиотерапии

Больные МЛУ-ТБ могут с более высокой вероятностью иметь в прошлом проблемы, связанные с плохим соблюдением режима назначенной химиотерапии [4]. В целом обеспечить приверженность к химиотерапии при МЛУ-ТБ особенно трудно из-за большой продолжительности курса лечения, большого числа назначаемых препаратов и более серьезных побочных реакций на них [5]. Поэтому больные МЛУ-ТБ являются группой повышенного риска отказа от полноценного лечения. Приверженность к лечению является обязательным компонентом предотвращения генерирования панрезистентных штаммов возбудителя, способных широко распространиться среди окружающих, вызывая у них потенциально не излечимые формы болезни [6].

Лечение больных МЛУ-ТБ в значительном числе случаев может быть вполне успешным при высокой степени приверженности к нему в условиях, когда предпринимаются меры по его адекватной поддержке и обеспечению [1]. Эти меры включают возможности и стимулы осуществления принципов DOT, которые обеспечивают надежную приверженность к проведению химиотерапии. К их числу относятся: предоставление дополнительного питания, эмоциональная поддержка, просветительская работа с пациентами, семьями и супругами больных в отношении

химиотерапии по поводу МЛУ-ТБ, а также раннее выявление и устранение побочных эффектов.

12.5. Лечение под непосредственным наблюдением (DOT)

Химиотерапия МЛУ-ТБ является последней возможностью излечения для многих пациентов. По этой причине, а также в связи с серьезными последствиями неэффективной терапии таких больных для общественного здравоохранения рекомендовано всех больных МЛУ-ТБ лечить в общинах, лечебных центрах или пунктах, или в больницах под строгим соблюдением требований DOT. Все требования DOT должны осуществляться таким образом, чтобы это не стало непосильной нагрузкой для пациента и его семьи. Большая отдаленность, длительность переездов, ограниченные сроки работы медицинских учреждений и трудная доступность медицинской помощи – все это существенно снижает эффективность DOT.

12.5.1. Кто должен обеспечивать DOT?

Привлечение медицинских работников к проведению DOT по мере возможности является наиболее предпочтительным. Если имеются соответствующие человеческие и финансовые ресурсы, то эффективное проведение DOT могут обеспечивать обученные члены общины. После соответствующего обучения и при необходимой поддержке эти работники могут посещать пациента на дому или на его рабочем месте. Проведение DOT членами общины дает отличные результаты приверженности к химиотерапии и часто становится приемлемой альтернативой помещению пациента в лечебные учреждения [7]. Однако в ситуации с МЛУ-ТБ сами члены общины требуют более серьезного обучения и постоянного контроля со стороны медицинских работников, а также и более интенсивной поддержки, чем те, которые обслуживают больных лекарственно-чувствительным ТБ. Такие работники не должны быть членами семьи больного. Семейные отношения часто становятся осложняющим фактором в отношении больных МЛУ-ТБ, а наблюдатель из членов семьи может стать субъектом манипуляций со стороны пациента, его родственников, работодателей и др.

12.5.2. Сохранение конфиденциальности

Сотрудники, осуществляющие наблюдение в соответствии с принципами DOT, должны учитывать необходимость соблюдения конфиденциальности в отношении заболевания пациента. В ряде случаев удастся разработать систему, при которой пациент получает препараты, а окружающие остаются об этом в неведении.

12.6. Вмешательства социально-экономического характера

Проблемы социально-экономического характера, включая недоедание, бездомность и безработицу, следует учитывать, чтобы дать возможность пациенту и членам его семьи соблюдать принципы химиотерапии МЛУ-ТБ. Эти проблемы удастся успешно решать путем «стимулов» возможностей. Возможности относятся к товарам или услугам, которые облегчают пациенту приверженность к химиотерапии. Это, например, обеспечение проездными билетами на транспорт. В отличие от этого стимулы относятся к товарам и услугам, которые поощряют пациентов быть приверженными химиотерапии. Это может быть обеспечение одеждой. Основное внимание и помощь следует уделять наиболее нуждающимся. Программы должны получать соответствующую поддержку со стороны профессиональных социальных работников, которые могут оценить потребности социально-экономического характера и удовлетворить их.

12.7. Социальная и эмоциональная поддержка

Наличие МЛУ-ТБ может стать фактором эмоционального опустошения для пациента и его семьи. Стигма, сопряженная с заболеванием, способна оказать отрицательное влияние на приверженность к химиотерапии. Кроме того, длительность терапии МЛУ-ТБ в сочетании с побочными эффектами препаратов способна провоцировать депрессию, беспокойства и еще более значительные трудности в соблюдении схем химиотерапии. Обеспечение эмоциональной поддержки повышает вероятность приверженности к лечению. Подобная поддержка может быть организована как для групп пациентов, так и в индивидуальном порядке с привлечением опытного специалиста. Неформальная поддержка может также быть оказана врачами, медицинскими сестрами, работниками, осуществляющими DOT и членами семьи пациента. Большинство соответствующих программ предусматривает создание многопрофильных бригад так называемой поддержки приверженности лечению, в их состав входят социальные работники, медицинские сестры, пропагандисты медицинских знаний, партнеры и врачи.

12.8. Последующее наблюдение за не приверженными химиотерапии больными

Необходимо создать систему последующего наблюдения за пациентами, не явившимися в назначенное место и прекратившими лечение по стратегии DOT. Чаще всего эта система предусматривает посещение соответствующего пациента на дому работником, осуществляющим DOT. Это посещение должно быть проведено уже в день пере-

рыва приема химиотерапии в целях проверки возможности быстрого и эффективного ее возобновления. Ситуация должна быть разрешена в благожелательной и дружелюбной форме без осуждающих моментов. Следует предпринимать любые усилия по выявлению причин перерыва в лечении и убеждению пациента и членов его семьи в необходимости продолжить химиотерапию. Следует предпринять усилия по устранению барьеров, связанных с транспортом.

12.9. Раннее и эффективное преодоление побочных эффектов препаратов

Побочные эффекты препаратов второго ряда редко бывают опасными для жизни, но могут существенно ухудшать самочувствие пациента. Пациенты, у которых часто наблюдаются побочные эффекты, подвержены повышенному риску отказа от химиотерапии. Поэтому раннее и эффективное устранение побочных эффектов должно быть одним из компонентов стратегии по улучшению приверженности к химиотерапии МЛУ-ТБ. В большинстве случаев побочные эффекты удастся преодолеть с помощью сравнительно простых и недорогих мер, не нарушающих схем химиотерапии МЛУ-ТБ [8]. Подробное описание способов преодоления побочных эффектов приведено в главе 11.

12.10. Заключение

Лечение больных МЛУ-ТБ может быть успешно организовано даже в местностях с наиболее бедными ресурсами. Оно может основываться на стационарной или общинной основе в зависимости от принятой программы и имеющихся ресурсов. Важную роль в национальных программах борьбы с ТБ в отношении МЛУ-ТБ могут играть обученные члены общины, находящиеся под непрерывным контролем. Отсутствие приверженности к химиотерапии является одним из первостепенных по значимости факторов неблагоприятного исхода лечения больных МЛУ-ТБ. Имеется множество причин, объясняющих плохую приверженность пациентов к химиотерапии, но основными из них остаются причины социально-экономического порядка. Более высокая приверженность может быть достигнута, если пациентам будет предложен разносторонний пакет услуг, направленных именно на улучшение приверженности. К числу подобных мер относятся DOT, социальная поддержка и эффективное устранение побочных эффектов. Не следует недооценивать значимости человеческих ресурсов, необходимых для надежной поддержки проведения терапии (см. главу 3). Обеспечение этих услуг не следует упускать из внимания, поскольку они составляют важную часть программы лечения лекарственно-устойчивого ТБ во всем мире.

ВСТАВКА 12.1**Стратегия поддержки приверженности лечению программ борьбы с ЛУ-ТБ**

- DOT
- Социальная поддержка
- Бригадный подход к поддержке приверженности лечению
- Эффективное преодоление побочных эффектов

Библиография

1. Mitnick C et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(2):119–128.
2. Leimane V et al. Clinical outcome of individualized treatment of multi-drug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2005, 365:318–326.
3. Nathanson E et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(11):1382–1384.
4. Shin S et al. Hypokalaemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Chest*, 2004, 125:974–980.
5. *Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers*. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/TB/2001/281).
6. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2(1):10–5.
7. Chaulk CP et al. Treating multidrug-resistant tuberculosis: compliance and side effects. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 271(2):103–104.
8. Espinal MA et al. Rational 'DOTS plus' for the control of MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3(7):561–563.
9. Kim JY et al. From multidrug-resistant tuberculosis to DOTS expansion and beyond: making the most of a paradigm shift. *Tuberculosis*, 2003, 83:59–65.
10. Furin JJ et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:648–655.

Ведение больных с неэффективно леченым МЛУ-ТБ

13.1. Материал главы

Объектами обсуждения в данной главе являются:

- клинический подход при подозрении на неэффективное лечение больных МЛУ-ТБ;
- показания к прекращению химиотерапии у пациентов, для которых лечение в соответствии со схемами для категории IV оказалось неэффективным;
- описание возможностей поддерживающей терапии больным, у которых безуспешно исчерпаны все возможности химиотерапии МЛУ-ТБ.

13.2. Оценка пациентов с риском неэффективного лечения

Пациенты, у которых после 4 мес химиотерапии не отмечено признаков улучшения, относятся к группе риска безуспешного лечения. Кроме того, в группу повышенного риска неэффективной химиотерапии относятся больные с клиническими, рентгенологическими или бактериологическими признаками прогрессирования процесса или при возобновлении симптомов заболевания после 4 мес лечения.

В отношении подобной категории больных рекомендовано предпринимать следующие действия:

- необходимо проверить карту химиотерапии, чтобы убедиться, что пациент проходил химиотерапию по назначенной схеме;
- необходимо пересмотреть схему химиотерапии в отношении предшествующего приема противотуберкулезных препаратов, контактов и всех данных тестирования лекарственной чувствительности. Если схема будет признана неадекватной, то следует разработать новую;
- необходимо пересмотреть результаты бактериологических исследований. Нередко данные бактериоскопии и посевов с несомненностью указывают на отсутствие эффекта от проводимой химиотерапии. Один-единственный положитель-

ный результат посева при хорошей в остальном клинической динамике может быть следствием лабораторной контаминации или ошибки. В подобных случаях последующие посевы будут отрицательными или же количество колоний возбудителя в них будет снижаться. Эти положительные сдвиги опровергают неэффективность химиотерапии. Положительные результаты бактериоскопии мазков при отрицательных результатах посевов могут указывать на присутствие мертвых микобактерий и не отражают отсутствие эффекта от химиотерапии. Повторные отрицательные результаты бактериоскопии мазков и посевов мокроты у больных с клиническими и рентгенологическими признаками прогрессирования процесса позволяют считать, что у пациента не МЛУ-ТБ, а иное заболевание;

- медицинский работник должен проверить, действительно ли пациент аккуратно принимал все назначенные ему препараты. Внимательный и корректный опрос должен быть проведен в отсутствие сотрудника, осуществляющего DOT;
- помимо этого должно быть проведено корректное собеседование отдельно с сотрудником, контролирующим проведение DOT. При этом необходимо выяснить вопрос о возможности манипуляций пациента с сотрудником DOT. При подозрении на какие-либо манипуляции сотрудник DOT должен быть переведен на обслуживание другого пациента, а пациент с предполагаемым отсутствием эффекта передан под наблюдение другого сотрудника DOT;
- необходимо исключить наличие сопутствующих заболеваний, препятствующих всасыванию препаратов (например, хроническая диарея) или подавляющих иммунитет (ВИЧ-инфекция);
- если возможно проведение хирургического вмешательства, то следует решить вопрос о его применении.

Лечение МЛУ-ТБ часто имеет циклический характер. При отсутствии эффекта проводится пересмотр плана и схемы химиотерапии в целях выработки новых. Если после 4 мес лечения больной остается бактериовыделителем по данным бактериоскопии или посевов, но у него отмечаются выраженные положительные сдвиги по клиническим и рентгенологическим данным, то изменение схемы химиотерапии не показано. Однако при изменении схемы химиотерапии во всех случаях явной неэффективности проводимого лечения новая схема химиотерапии должна включать не менее четырех действенных противотуберкулезных пре-

паратов, и по возможности следует предусмотреть еще и дополнительные мероприятия, чаще всего хирургическое вмешательство. Следует избегать присоединения нового препарата или двух к неэффективной схеме химиотерапии. Изменение схемы лечения следует проводить уже через 4–6 мес после его начала, если не достигнута конверсия мокроты, а также и при наличии клинических признаков прогрессирования процесса.

13.3. Показания к прекращению химиотерапии

Требуются 3–4 мес, чтобы оценить, насколько эффективным оказался измененный план химиотерапии. Если состояние больного продолжает ухудшаться, несмотря на меры, принятые в соответствии с приведенными выше рекомендациями, то следует констатировать неэффективность химиотерапии. Четкое определение понятия «неэффективность химиотерапии» отсутствует, но все же в процессе лечения часто наступает момент, когда становится ясным отсутствие какого-либо улучшения в состоянии больного. Можно выделить следующие признаки неэффективной химиотерапии:

- сохранение бактериовыделения по данным бактериоскопии мазков или посевов после 8–10 мес химиотерапии;
- прогрессирование распространенного двустороннего поражения легких по рентгенологическим данным при невозможности проведения хирургического вмешательства;
- высокая степень лекарственной устойчивости при невозможности назначения двух дополнительных противотуберкулезных препаратов;
- общее ухудшение клинических показателей, в число которых обычно входят потеря массы тела и дыхательная недостаточность.

Наличие всех этих признаков совсем необязательно для подтверждения неэффективности лечебной схемы, но полный их набор делает маловероятным благоприятный исход терапии.

Эпидемиологическое определение понятия «неэффективное лечение», оценивающее результаты химиотерапии (см. главу 4), часто отличается от используемого в клинике в отношении пациентов, продолжающих лечение, несмотря на отсутствие эффекта. Эпидемиологическое определение является результатом когортного анализа исходов лечения, в то время как клиническое определение дается на основании клинического анализа, подтверждающего исчерпанность всех возможностей и крайне малую вероятность излечения пациента.

13.4. Прекращение химиотерапии

Решение о прекращении химиотерапии, расцененной как неэффективной, может быть принято в тех ситуациях, когда медицинский персонал твердо убежден в аккуратном приеме пациентом всех назначенных препаратов, а также при отсутствии возможностей дополнительного назначения других лекарственных средств или проведения хирургического вмешательства.

Существуют два серьезных довода в пользу прекращения химиотерапии или замены ее на поддерживающую схему лечения. Во-первых, это качество жизни пациента. Препараты, используемые при лечении МЛУ-ТБ, вызывают серьезные побочные эффекты, и продолжение неэффективной химиотерапии может вызывать дополнительные нарушения. Во-вторых, это общественный компонент здравоохранения, продолжая неэффективную химиотерапию, можно еще более повысить лекарственную устойчивость выделяемых больным штаммов возбудителя. Это способно привести к развитию устойчивости ко всем известным противотуберкулезным препаратам. Подобные «сверхустойчивые» штаммы микобактерий затем могут вызывать заболевания у окружающих.

13.5. Подход к прекращению химиотерапии

Подход к решению вопроса о прекращении химиотерапии должен начинаться с его обсуждения клинической командой, включающей врачей, медицинских сестер и сотрудников, осуществляющих DOT, т.е. всех участвующих в лечении пациента. Если такая команда приняла решение о прекращении химиотерапии, то следует выработать четкий план информирования об этом самого пациента и членов его семьи. Обычно подобный процесс требует повторных посещений больного и занимает несколько недель. Визиты на дому предоставляют оптимальную возможность для бесед с больным и членами его семьи в знакомой обстановке. Не рекомендовано прекращать химиотерапию до того, как пациент поймет и воспримет обоснованность этого действия, а также согласится на проведение поддерживающего лечения.

13.6. Поддерживающее лечение больных МЛУ-ТБ, у которых исчерпаны все возможности химиотерапии

Возможно применение многочисленных мероприятий в отношении больных, прекративших получать неэффективную химиотерапию. Очень важно, чтобы продолжались медицинские визиты к пациенту и он не чувствовал себя брошенным. Методы поддерживающего лечения детально описаны в «Интегральном руковод-

стве по ведению больных подростками и взрослыми», изданном ВОЗ в виде буклета. Он озаглавлен «Паллиативное лечение: симптоматические мероприятия и уход на завершающем этапе жизни» [1]. Поддерживающие мероприятия кратко изложены во вставке 13.1.

ВСТАВКА 13.1

Поддерживающие мероприятия в конце жизни

- **Устранение боли и других симптомов.** Парацетамол или кодеин в сочетании с парацетамолом устраняет выраженные боли. Кодеин помимо этого уменьшает кашель. Можно дополнительно использовать другие подавляющие кашель препараты. При необходимости следует применять более сильные анальгетики, включая морфин, если это действительно улучшает самочувствие пациента.
- **Устранение дыхательной недостаточности.** Кислород можно применять для уменьшения одышки. Морфин также существенно снижает дыхательную недостаточность и должен назначаться по мере возможности.
- **Дополнительное питание.** Частые и небольшие по объему приемы пищи обычно бывают оптимальными у пациентов в конце жизни. Следует иметь в виду снижение потребности в пище по мере ухудшения состояния пациента на завершающем этапе его жизни. Следует устранять тошноту и рвоту или любые иные нарушения, препятствующие дополнительному питанию.
- **Регулярные посещения медицинских работников.** Даже после прекращения химиотерапии регулярные посещения лечащего врача и других членов команды не должны прекращаться.
- **Продолжение приема вспомогательных лекарственных средств.** Все необходимые препараты симптоматического действия должны продолжаться назначаться по мере необходимости. Депрессия или возбуждение, если они возникают, требуют целенаправленного воздействия.
- **Госпитализация, помещение в хоспис или сестринское обеспечение на дому.** Смерть пациента на дому является тяжелым испытанием для семьи, которой должна быть предоставлена помощь, аналогичная обслуживанию умирающего в хосписе, если родственники желают оставить больного дома. Госпитализация в конце жизни должна быть обеспечена больным, для которых оказание помощи в домашних условиях оказывается недоступным.
- **Профилактические мероприятия.** Санация ротовой полости, предупреждение пролежней, купание и профилактика мышечных контрактур показаны всем пациентам. Очень важны регулярные дозированные движения даже у лежачих больных.
- **Инфекционный контроль.** Пациенты, прекратившие прием противотуберкулезных химиопрепаратов из-за отсутствия эффекта, часто остаются источниками инфекции на протяжении длительного времени. Меры инфекционного контроля должны использоваться в полном объеме (см. главу 15).

13.7. Заключение

Решение об отмене химиотерапии должно приниматься только после того, как исчерпаны все другие возможности противотуберкулезной терапии. Прекращение химиотерапии, оказавшейся неэф-

фективной у больного МЛУ-ТБ, создает весьма деликатную ситуацию, сопряженную со значительными затруднениями как для членов семьи больного, так и для медицинских работников. Но наиболее травматичным это решение бывает для самого больного, рассматривающего химиотерапию как единственный шанс на выживание. Надежная поддержка, забота и понимание ситуации должны быть проявлены по отношению к пациенту и членам его семьи.

Библиография

1. *Palliative care: symptom management and end-of-life care*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/IMAI/2004.4).

Работа с контактами больных МЛУ-ТБ

14.1. Материал главы

Данная глава посвящена описанию мер, предпринимаемых в отношении взрослых лиц и детей с какой-либо симптоматикой, имеющих или ранее имевших контакт с больным МЛУ-ТБ.

14.2. Общие положения

Возможности удержать распространение устойчивых микобактерий в обществе и излечить МЛУ-ТБ в ближайшее время часто представляются необоснованными. Основные причины этого – отсутствие исследований контактов больных МЛУ-ТБ, малая информативность анамнестических сведений от выявленных больных активными формами ТБ о возможном контакте с пациентами, страдавшими МЛУ-ТБ. Недостаточными остаются доступность для национальных программ препаратов второго ряда, так же как и возможность проведения тестирования лекарственной чувствительности.

Тесный контакт с больными МЛУ-ТБ устанавливают у лиц, проживающих в одном помещении или проводящих ежедневно много времени с пациентом в одном и том же жизненном пространстве. Накопленные сведения подтверждают, что заболевшие лица, находившиеся в тесном контакте с больным МЛУ-ТБ, чаще всего страдают лекарственно-устойчивыми формами ТБ [1–5].

14.3. Ведение взрослых пациентов с симптомами заболевания, находившихся в контакте с больными МЛУ-ТБ

Все случаи непосредственного контактирования с больными МЛУ-ТБ, должны быть идентифицированы путем прослеживания контактов, а оценка активности ТБ у этих лиц должна проводиться медицинскими работниками. Если у такого контактного пациента будет обнаружен активный ТБ-процесс, то необходимо провести посев на микобактерии ТБ и тестирование лекарственной чувствительности. При недоступности тестирования и в период ожидания ответа этого исследования больному назначают эмпи-

рическую схему химиотерапии с учетом данных о лекарственной устойчивости у источника инфекции либо основывающуюся на обычных показателях лекарственной устойчивости, наиболее распространенной в данном сообществе. Задержка диагноза МЛУ-ТБ и начала соответствующей химиотерапии может приводить к увеличению заболеваемости и смертности, а также к неконтролируемому увеличению и распространению лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий ТБ.

Если при обследовании заболевшего контактирующего пациента не выявлено признаков ТБ, то назначают лечение антибиотиками широкого спектра действия, не обладающими противотуберкулезной активностью, такими, как триметоприм/ сульфаметоксазол. Сохранение симптомов заболевания после курса такого лечения служит показанием для проведения компьютерной томографии и/или прямой бронхоскопии с целью получить материал для бактериоскопического исследования и посева. Если указанные диагностические исследования недоступны или полученные с их помощью результаты неубедительны, то диагноз устанавливают на основании клинических данных. В тех случаях, когда первоначальное обследование не позволило сделать окончательных выводов, а контактировавший пациент продолжает болеть, следует повторить физикальное обследование, проводить бактериоскопические и культуральные исследования ежемесячно и рентгенологическое исследование органов грудной клетки по мере необходимости.

14.4. Ведение детей с симптомами заболевания, имевших контакт с больными МЛУ-ТБ

Подозрение на МЛУ-ТБ у ребенка с активным ТБ должно возникать в следующих ситуациях:

- ребенок находился в тесном контакте с больным МЛУ-ТБ;
- ребенок находился в контакте с больным ТБ, умершим во время химиотерапии. Это позволяет подозревать у последнего МЛУ-ТБ (больной мог быть в контакте с другим пациентом, страдавшим МЛУ-ТБ, мог не придерживаться назначенной схемы химиотерапии или провел ранее более двух курсов противотуберкулезной терапии);
- у детей бактериологически подтвержденный диагноз ТБ, не поддающийся химиотерапии препаратами первого ряда, которые они принимают под непосредственным наблюдением.

Диагностика туберкулеза у детей труднее, чем у взрослых. Симптоматика ТБ у детей младшего возраста может быть неспецифической, выражаясь хроническим кашлем, или стридором, недо-

моганиями и повторяющимися повышениями температуры. Бактериологическое подтверждение диагноза затруднено в связи с неспособностью детей продуцировать пригодную для исследования мокроту, из-за олигобациллярности ТБ у детей, а также частоты внелегочных локализаций процесса. Несмотря на все предпринимаемые попытки бактериологического подтверждения диагноза (а также тестирование лекарственной чувствительности), в практических условиях подозрение на МЛУ-ТБ у детей часто остается не подтвержденным бактериологическими данными.

Рекомендованы следующие мероприятия в отношении больных детей из семейного контакта:

- врачебный осмотр, включая уточнение анамнеза и физикальное обследование;
- проведение кожных туберкулиновых тестов с туберкулином PPD;
- рентгенологическое обследование органов грудной клетки (компьютерная томография особенно информативна при поражении внутригрудных лимфатических узлов, но она часто недоступна в странах с ограниченными ресурсами);
- бактериоскопия и посевы мокроты. Если ребенок моложе 5 лет или не способен откашливать мокроту, то следует решать вопрос об индуцировании мокроты или получении промывных вод желудка для выполнения бактериоскопического и культурального исследований. Индуцирование мокроты может быть предпочтительнее получения промывных вод желудка, поскольку по результативности одно исследование индуцированной мокроты равноценно трем исследованиям промывных вод желудка. Правда, требуется подтверждение этих данных, прежде чем можно будет рекомендовать этот способ для более широкого применения [6];
- Проведение тестирования лекарственной чувствительности при соответствующей возможности.

Если величина кожной папулы на введение туберкулина PPD превышает 5 мм, но рентгенологическое исследование грудной клетки и аспирата мокроты или промывных вод желудка дало отрицательные результаты, то лечение больного ребенка следует проводить антибиотиками широкого спектра действия, **не** обладающими противотуберкулезной активностью (например, триметопримом/сульфаметоксазолом). Следует продолжать строгое наблюдение за ребенком, по возможности проводить бактериоскопию повторных мазков и посевы индуцированной мокроты, а также рентгенологическое обследование грудной клетки. Опти-

мальная частота и периодичность подобных исследований точно не установлены. Остается неясным, насколько частота повторных исследований, рекомендованная для взрослых, подходит для детей. Если результаты клинических обследований ребенка вызывают серьезное подозрение на ТБ или состояние его продолжает ухудшаться, то следует назначить эмпирическую противотуберкулезную химиотерапию, ориентируясь на показатели тестирования лекарственной чувствительности у источника заболевания.

Заболевание у детей, страдающих МЛУ-ТБ, но ошибочно леченых по стандартной схеме краткосрочной химиотерапии, обычно прогрессирует. Длительное сохранение активности и нарастание патологических изменений способны привести к пожизненной инвалидности ребенка и даже к смерти. Поскольку у больного ТБ ребенка можно никогда не получить мокроту, пригодную для бактериологического исследования, разумно назначать ему эмпирическую схему химиотерапии для МЛУ-ТБ исходя из данных тестирования лекарственной чувствительности у источника контакта. Если же такие сведения отсутствуют, то выбор схемы химиотерапии может основываться на показателях лекарственной устойчивости, наиболее распространенных в данном сообществе.

14.5. Химиопрофилактика лиц, контактировавших с больным МЛУ-ТБ

Основами немногих изученных схем химиопрофилактики является использование изониазида и в меньшей степени рифампицина. Поскольку МЛУ-ТБ исходно характеризуется устойчивостью к обоим этим препаратам, представляется сомнительным, что их назначение при латентной туберкулезной инфекции, вызванной подобными штаммами возбудителя, окажется в состоянии предотвратить развитие активного ТБ-процесса¹.

Однако латентная ТБ-инфекция у лиц, контактирующих с больными МЛУ-ТБ, может быть вызвана и другими штаммами микобактерий, возможно чувствительными к изониазиду. Это весьма вероятно в регионах со значительной распространенностью ТБ, где различные штаммы возбудителя циркулируют в домах, в школах и на рабочих местах. Исследования, проведенные в таких регионах, показали, что от половины до 2/3 всех имеющих семейный контакт, заражаются теми же штаммами возбудителя, которые выделяет больной, ставший источником инфекции. Это подтверждено также

¹ Туберкулиновые кожные пробы становятся положительными у большинства лиц, инфицированных микобактериями ТБ, вне зависимости от того, является ли штамм возбудителя лекарственно-чувствительным или лекарственно-устойчивым.

и данными генетического тестирования [7–9]. (Показатель совпадения штаммов может оказаться выше у детей в возрасте до 5 лет, поскольку они в меньшей степени подвержены заражению возбудителями, циркулирующими вне дома.)

Тесный контакт с больными МЛУ-ТБ требует тщательного клинического наблюдения за всеми контактирующими лицами на протяжении не менее двух последующих лет. При развитии признаков активного заболевания рекомендовано немедленное назначение схемы химиотерапии, используемой при лечении МЛУ-ТБ. Имеющиеся в настоящее время сведения позволили ВОЗ не настаивать на универсальном использовании препаратов второго ряда при проведении химиопрофилактики у лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ.

Библиография

1. Kritski AL et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 153(1):331–335.
2. Schaaf HS et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 19(8), 695–699.
3. Teixeira L et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(4):321–328.
4. Schaaf HS et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*, 2002, 109(5):765–771.
5. Bayona J et al. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(12):S501–509.
6. Zar HJ et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*, 2005, 365 (9454):130–134.
7. Verver S et al. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet*, 2004, 363(9404):212–214.
8. Schaaf HS et al. Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1999, 18(6):494–500.
9. Steiner P, Rao M. Drug-resistant tuberculosis in children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 1993, 4:275–282.

Лекарственная устойчивость и инфекционный контроль

15.1. Материал главы

Данная глава посвящена целенаправленному обсуждению возможностей снижения распространения МЛУ-ТБ с помощью методов инфекционного контроля. Сама практика инфекционного контроля более детально обсуждается в других документах ВОЗ [1]. Инфекционный контроль должен стать первоочередным компонентом программы, так как каждый случай предотвращения трансмиссии означает на один случай меньше потенциального МЛУ-ТБ. Также важно защитить здоровье работников здравоохранения в местах распространения МЛУ-ТБ.

15.2. Первоочередные задачи инфекционного контроля

Распространение МЛУ-ТБ происходит точно таким же образом, как и лекарственно-чувствительного ТБ. Хорошо документированные вспышки ТБ с высокой лекарственной устойчивостью дали достаточно убедительные доказательства распространения МЛУ-ТБ, особенно среди наиболее уязвимых групп и в закрытых учреждениях. Кроме того, лечение больных МЛУ-ТБ происходит медленнее, и они остаются бактериовыделителями более длительные сроки, чем пациенты с лекарственно-чувствительным ТБ. В силу этих обстоятельств они могут инфицировать гораздо большее число лиц, вступающих с ними в контакты.

Ведение больных МЛУ-ТБ лишь незначительно отличается от основных стратегий борьбы с ТБ. Однако серьезность проблемы требует от каждой программы по лечению МЛУ-ТБ проведения систематических обзоров современной практики и применения всех возможных мер по предотвращению трансмиссии инфекции среди других пациентов и персонала.

Рекомендации по инфекционному контролю в целях предотвращения МЛУ-ТБ остаются в основном такими же, как и в отношении лекарственно-чувствительного ТБ, за исключением незначительных различий в акцентах. Дополнительная информация приведена в руководстве WHO/CDC/UAATLD по профилактике ТБ в лечебных уч-

реждениях стран с ограниченными ресурсами [1]. Данная глава дает краткий обзор рекомендаций, направленных специально на профилактику МЛУ-ТБ. (Дополнительные рекомендации для регионов со значительным распространением ВИЧ-инфекции находятся в процессе подготовки.)

Инфекционный контроль предусматривает три компонента. В порядке их важности это – административный контроль, контроль окружающей среды, или технический (инженерный) контроль, и личная защита органов дыхания. Административный контроль является наиболее эффективным и наименее затратным по сравнению с контролем окружения и с индивидуальной защитой органов дыхания. Поэтому именно он приобретает ведущее значение в местах с ограниченными ресурсами.

15.2.1. Административный контроль

Административный контроль направлен на снижение риска трансмиссии инфекции посредством разработанной политики и общих мероприятий. К числу таких мероприятий относятся действия по раннему выявлению источников инфекции, что позволяет принимать в их отношении дополнительные методы профилактики. Предусматривается также назначение руководителя по инфекционному контролю в учреждении и комитета по борьбе с инфекцией в качестве ключевого отделения в учреждении. Первоначальной задачей комитета является составление плана всеобъемлющего инфекционного контроля в учреждении, включая программы обучения всего персонала политике и методам.

Важный аспект административного контроля состоит в физическом отделении больных с диагностированным или заподозренным ТБ или МЛУ-ТБ (особенно больных, с положительными результатами бактериоскопического исследования мазков мокроты) от других больных и в первую очередь от больных с подавленным иммунитетом. Во многих учреждениях с ограниченными ресурсами отдельные помещения для изоляции больных ТБ отсутствуют, и пациенты с различной патологией располагаются совместно. Вторая, менее удовлетворительная, но практически более выполнимая возможность состоит не в изоляции, а в территориальном разделении больных. При таком подходе больные ТБ располагаются совместно, а пациенты с подозрением на МЛУ-ТБ также совместно, но в другом помещении. Трудности подобного разделения связаны еще и с необходимостью выделения отдельных палат для мужчин и женщин, что увеличивает число требуемых помещений. Наличие значительного количества ВИЧ-инфицированных больных еще более осложняет разделение, поскольку данный контингент не только представ-

ляет опасность распространения ВИЧ-инфекции, но и является особенно восприимчивым к интеркуррентным инфекциям и повторному заражению. Следует избегать размещения ВИЧ-инфицированных больных с установленным ТБ или с подозрением на него в одном помещении с больными ТБ или МЛУ-ТБ.

Следующее из административных мероприятий относится к срокам пребывания пациентов в больнице. Во многих странах с ограниченными ресурсами пациенты по традиции длительное время лечатся в условиях стационара, особенно если они прибыли из отдаленных районов. Подобная практика сопряжена с повышенным риском трансмиссии нозокомиальной инфекции. Опасность подобной трансмиссии инфекции другим пациентам и лечебному персоналу существенно снижается в условиях амбулаторного лечения на уровне общин или при сокращении сроков госпитализации больных. Несмотря на то что трансмиссия инфекции, вероятно, происходит еще до постановки диагноза ТБ и до начала противотуберкулезной химиотерапии, амбулаторным больным следует рекомендовать избегать контактов с населением, и особенно с восприимчивыми лицами, в частности с детьми младшего возраста и ВИЧ-инфицированными. Работники службы здравоохранения, посещающие больных на дому до полного развертывания противотуберкулезной химиотерапии, должны надевать соответствующие респираторы.

15.2.2. Контроль окружающей среды

Контроль окружающей среды (или технический контроль) предполагает, что нелеченные пациенты без подозрения на ТБ могут поступать в больницы, несмотря на все попытки идентифицировать их. Кроме того, признано необходимым провести технические усовершенствования, направленные на снижение риска распространения инфекции в местах наибольшего риска. К таким местам относятся помещения для сбора мокроты, кабинеты бронхоскопии и комнаты обследования вновь поступивших больных, возможно страдающих еще не диагностированным ТБ или МЛУ-ТБ. Технические усовершенствования направлены на снижение концентрации инфекционных капельных ядрышек в воздухе. К числу подобных технических средств относятся естественная и/или искусственная вентиляция, ультрафиолетовые бактерицидные излучатели (UVGI) и высокоэффективные воздушные фильтры (HEPA). Технические методы никогда не должны заменять административный контроль; в действительности они должны осуществляться совместно.

В условиях жаркого климата инфекционный контроль часто зависит от естественной вентиляции. Эффективность естественной

вентиляции остается недостаточно изученной, но, вероятнее всего, она в значительной степени зависит от климатических условий. В жарких странах пациенты большую часть дня проводят на открытом воздухе, где трансмиссия инфекции представляется весьма маловероятной. Правда, в ночное время в целях безопасности и согревания пациенты находятся в помещениях с плотно закрытыми дверьми и окнами. Таким образом, пациенты, проживающие в Африке к югу от Сахары (жаркий климат), так и в Сибири (холодный климат), могут находиться в одинаковых условиях, по крайней мере в течение некоторого периода времени.

Использование вытяжных механизмов для улучшения вентиляции закрытых помещений (например, через вентиляционные отверстия в стенах) может оказаться очень полезным. Системы механической вентиляции весьма редко встречаются в странах с ограниченными ресурсами, а если они имеются, то обслуживание их остается неудовлетворительным. Тем не менее недостаточная вентиляция лучше, чем полное ее отсутствие, а учреждения, оснащенные механической вентиляцией, должны уделять внимание ее надежному функционированию.

Вентиляция может быть дополнена установкой потолочных бактерицидных излучателей (UVGI). Давно известна их высокая эффективность в инактивации воздушной инфекции, циркулирующей в верхних слоях воздуха помещения. Излучение таких механизмов не воздействует на кожу и глаза людей, находящихся в помещении, и безопасно для них. Нормальные конвекционные течения или небольшие вентиляционные приспособления на потолке обеспечивают достаточное смешивание воздушных масс и их обеззараживание в зоне дыхания. Потолочные излучатели UVGI предназначены для использования только в населенных помещениях, но не для стерилизации пустых комнат, как это принято в некоторых странах мира. Гораздо более важно провести обеззараживание воздуха, когда в помещении находятся источник инфекции и другие лица, и потолочные излучатели способны обеспечить это, не создавая значительного риска облучения.

Производство приборов, предназначенных для обеззараживания верхних слоев воздуха в помещениях, растет, делая доступным приобретение этого оборудования даже бедными странами по относительно низкой цене. Однако до сих пор отсутствуют стандарты для подобной продукции, и покупатели вынуждены ориентироваться на советы специалистов, имеющих опыт в этой области.

Помимо потолочных UVGI, предназначенных для обеззараживания верхних слоев воздуха в помещениях, нередко используются бактерицидные ультрафиолетовые приборы, устанавливаемые

в вентиляционных каналах или вытяжных вентиляционных приспособлениях, вмонтированных в стены или потолки. Имеются и портативные, основанные на данном принципе работы приспособления, перемещаемые из одного помещения в другое. Однако эффективность их работы зависит от количества пропускаемого через них воздуха, что ограничивает их эффективность в больших помещениях. Всеми качественными преимуществами обладает облучение больших объемов верхних слоев воздуха с помощью потолочных приборов. Оно наиболее выражено при одновременном использовании небольших вентиляционных установок, смешивающих воздушные массы.

Лаборатории, обрабатывающие образцы мокроты, в которой могут содержаться штаммы возбудителя МЛУ-ТБ, должны быть обеспечены особенно строгим техническим контролем. Аспекты такого контроля приведены в других документах ВОЗ и главе 6 данного руководства.

15.2.3. Индивидуальная защита органов дыхания (специальные маски)

Персональные респираторы являются третьей линией защиты против нозокомиальной трансмиссии ТБ-инфекции, так как административные и технические методы контроля не в состоянии обеспечить полную защиту.

Персональные респираторы в корне отличаются по стоимости от более распространенных и дешевых хирургических масок, хотя напоминают их. Хирургические маски предназначены для защиты операционного поля от весьма больших по размеру капель, генерируемых при дыхании хирургами и операционными сестрами. Эти маски относительно свободны и сделаны из бумаги или хлопка; они не предохраняют от ТБ-инфекции.

Маски, способные предохранить от трансмиссии ТБ, известны как «персональные респираторы», или просто «респираторы». Они предназначены для защиты от проникновения мелких (1–5 μm) воздушных инфицированных капель. Фильтрующая среда, пропускающая воздух, должна захватывать такие мелкие частицы. Очень важно, чтобы респиратор плотно прилегал к лицу, особенно в верхней части спинки носа. В идеале респиратор должен быть точно «подогнан» к его носителю. Помимо выбора подходящей модели для каждого сотрудник обучается правильному ношению респиратора, направленному на то, чтобы свести к минимуму просачивание воздуха между лицом и респиратором. Мужчины с бородой не в состоянии точно подогнать персональный респиратор. Учреждениям, приобретающим респираторы, рекомендуется выбирать модели,

специально разработанные для защиты от ТБ и соответствующие международным стандартам качества.

Наглядность и относительно высокая стоимость персональных респираторов иногда вызывает представление о том, что одна эта мера способна предотвратить трансмиссию ТБ. Однако невозможно носить респираторы постоянно, и, скорее всего, их не будут использовать при отсутствии подозрений на ТБ или на МЛУ-ТБ. Поэтому гораздо более важное значение имеют методы административного контроля, направленные на выявление и разделение больных, а также методы технического контроля, позволяющие снизить риск трансмиссии даже при отсутствии подозрения на ТБ.

15.3. Роль быстрого тестирования в инфекционном контроле

Использование быстрого тестирования лекарственной чувствительности к рифампицину или другим препаратам является крайне важным методом дифференцирования больных с МЛУ-ТБ от остальных. Идентифицированные больные могут быть отделены или немедленно изолированы (в дополнение к назначению надлежащей эмпирической схемы химиотерапии). Более детальная информация о быстрых методах тестирования приведена в главе 6 данного Руководства.

Библиография

1. *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource limited settings*. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/TB/99.269).
2. *Laboratory services in tuberculosis control. Parts I, II and III*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.258).

Человеческие ресурсы: обучение и обеспечение кадрами

16.1. Материал главы

Глава посвящена созданию человеческих ресурсов для программ борьбы с ЛУ-ТБ в рамках национальной программы. Она освещает широкий круг вопросов, относящихся к управлению процессом обучения и основам формирования штата сотрудников.

16.2. Общие вопросы

Формирование человеческих ресурсов для программы по борьбе с ЛУ-ТБ требует специального планирования в рамках национального плана борьбы с ТБ. Программа, которая правильно применяет схемы химиотерапии и руководит лечением по категории IV, не может быть просто включена в обязанности штата, осуществляющего в настоящее время стратегию DOTS. Необходимо быть уверенным в достижении долгосрочной цели выполнения программы с профессиональной компетентностью. Эта уверенность должна основываться на организации специальных курсов обучения, доступности и достаточности персонала всех категорий, участвующего в выполнении программы (клиницистов, лабораторных работников, фармацевтов и администраторов).

Профессионализм и достаточное количество человеческих ресурсов, необходимые для качественного выполнения программы борьбы с ЛУ-ТБ, требуют непрерывного руководства. По мере расширения программы руководство человеческими ресурсами усложняется из-за продолжающейся и расширяющейся потребности в персонале на всех уровнях.

16.3. План развития человеческих ресурсов для программы борьбы с ЛУ-ТБ

Существует множество ограничений в эффективной деятельности медицинского персонала (табл. 16.1). Во многих случаях следует набирать дополнительный персонал с достаточным опытом для руководства выполнением программы на центральном и других уровнях. Центральное руководство должно определять потребность

в персонале для выполнения всех аспектов программы. Реальные проекты, основанные на анализе задач, пересмотре описания видов работ и на уточнении рабочих нагрузок привлеченного персонала, формируют основу плана развития человеческих ресурсов (HRD-план), обеспечивающего выполнение программы. Следует сосредоточить внимание на уровне усилий и системе поддержки (например, транспортировке), необходимых для продолжительного осуществления DOT, посещений больных медицинскими сотрудниками, социальной помощи, а также для клинического и лабораторного персонала.

ТАБЛИЦА 16.1. Ограничения, связанные с человеческими ресурсами, при выполнении программы

ОБУЧЕНИЕ / КОМПЕТЕНЦИЯ	ПЕРСОНАЛ / МОТИВАЦИЯ
<ul style="list-style-type: none"> ■ Неадекватные навыки имеющегося персонала: <ul style="list-style-type: none"> – большинство сотрудников, участвующих в программе борьбы с ТБ, в целом не имеют опыта; – субоптимальное обучение (на рабочем месте): недостаток специальных, поддающихся оценке задач целей обучения, обучающих материалов, неадекватная продолжительность обучения, плохое использование адекватных методик обучения, отсутствие оценки обучения; – предположение обучающихся и руководителей о том, что все, чему обучают, будет выучено и приведет к качественному выполнению работы; – недостаток внимания к другим факторам, влияющим на изменение работы поставщиков медицинской помощи; – обучение рассматривается как ограниченная во времени деятельность, которая не является необходимой при 100%-ном охвате стратегией лечения – «все обучены»; – неадекватная предварительная подготовка 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Дисбаланс человеческих ресурсов для борьбы с ТБ: <ul style="list-style-type: none"> – в общем количестве; – в распределении; – между городом и селом; – в умениях или в сочетанных навыках (несоответствие между типом или уровнем обучения и навыками, необходимыми для данной системы здравоохранения). ■ Недостаток человеческих ресурсов по борьбе с ТБ ■ Повышенная потребность в персонале – не только для национальных программ борьбы с ТБ: <ul style="list-style-type: none"> – влияние СПИДа; – неспособность сохранить/удержать имеющиеся кадры; – недостаточная мотивация персонала: <ul style="list-style-type: none"> • недостаточные навыки (неадекватное/редкое обучение); • отсутствие поддержки/недостаточный контроль; • плохая рабочая обстановка; • отсутствие карьерной перспективы; • низкая оплата; • перегруженность; • моральные проблемы; • болезнь или забота о больных родственниках; – недостаточное количество ставок (должностей); – усиленная «утечка мозгов»; – высокая текучесть кадров.

План развития человеческих ресурсов для программы борьбы с ЛУ-ТБ должен быть компонентом национального плана развития человеческих ресурсов. Он должен охватывать весь персонал, учас-

твующий в диагностике и лечении больных лекарственно-устойчивым ТБ, а также национальные органы, ответственные за пересмотр программы, в том числе за соответствующие регуляторные документы.

Объекты разработки человеческих ресурсов в рамках программы борьбы с ЛУ-ТБ имеют двойкий характер:

- обеспечение достаточного количества персонала (клинического и административного), привлеченного для выполнения плана программы на всех уровнях без ущерба для других направлений работы национальной программы по борьбе с ТБ;
- обеспечение гарантии компетентности всего персонала, привлеченного для выполнения программы (все уровни службы как общественного, так и частного сектора). Компетентность предусматривает наличие требуемых знаний, опыта и соответствующей позиции, а также мотивации выполнения программы.

Рекомендованы следующие 10 этапов в подготовке плана развития человеческих ресурсов для программы борьбы с ЛУ-ТБ.

1. Обозначение необходимости развития человеческих ресурсов в качестве особого пункта программы борьбы с ЛУ-ТБ в рамках национальной программы борьбы с ТБ.
2. Оценка потребностей в человеческих ресурсах для программы борьбы с ЛУ-ТБ и их включение в существующий рабочий штат (клинический, административный, лабораторный, фармацевтический):
 - обозначение задач, требующих выполнения на каждом из уровней системы для выполнения программы борьбы с ЛУ-ТБ;
 - обозначение задач для каждой из категорий работников здравоохранения;
 - определение времени, необходимого для выполнения этих задач, в особенности на периферийном уровне (именно там изменения количества диагностированных и пролеченных больных, типа диагностики и лечения окажут наибольшее влияние на величину рабочей нагрузки);
 - оценка количества персонала определенных категорий, необходимого для поддержания современного уровня обеспечения службы при включении химиотерапии лекарственно-устойчивого ТБ.
3. Оценка современной ситуации в отношении человеческих ресурсов в национальной программе борьбы с ТБ и системе здравоохранения, а также определение количества сотрудников соответствующих категорий, требующихся на каждом из этапов.

4. Идентификация пробелов в программе борьбы с ЛУ-ТБ. Это касается, прежде всего, состава человеческих ресурсов как в отношении количества (повышение количества), дополнительные роль и ответственность, например координация лечения лекарственно-устойчивого ТБ или лабораторной службы), так и качества персонала (необходимость дополнительной компетентности – знаний и навыков).
5. Подготовка краткосрочного и среднесрочного планов, включающих пункты по адекватному обеспечению и подготовке программ обучения на основе анализа задач. Следует учитывать следующие возможности:
 - обучение на месте в процессе работы (клинической и административной):
 - первоначальное обучение основам проведения химиотерапии лекарственно-устойчивого ТБ;
 - переобучение (основная проблема переобучения требует большего времени, чем контрольное посещение (надзор), например формальные курсы обучения);
 - однократное обучение в процессе работы (памятка: небольшие изменения, которые могут быть внесены при контрольном посещении);
 - продолжительное обучение (приобретение большего опыта и знаний без повторного предварительного обучения);
 - сотрудничество с другими обучающими программами, институтами и департаментами в пределах данной службы (в частности, меры по удерживанию обученного персонала, предупреждение нежелательной ротации персонала и поддержка карьеры);
 - предварительное обучение до включения в работу (базисная тренировка в приобретении навыков, необходимых перед началом обучения на рабочем месте).
6. Разработка обучающих программ. При этом необходимо убедиться в следующем:
 - описание рабочих процедур базируется на анализе реальности поставленных задач;
 - курсы/программы обучения имеют цели обучения, основанные на анализе задач и на описании работы;
 - курсы/программы обучения используют методологию и предоставленное время, которые позволяют обучающимся достичь целей обучения;
 - соотношение между обучаемыми и обучающими в каждом из курсов должно дать возможность первым достичь целей обучения;

- Оценка должна быть объективной и гарантировать, что цели обучения достигнуты.
7. Учет следующих моментов при планировании и осуществлении оценки:
 - оценка в процессе обучения:
 - участники решают, соответствует ли курс обучения их интересам и потребностям;
 - участники определяют, насколько их навыки соответствуют целям обучения;
 - оценка на практике:
 - надзор (оценка после обучения) с целью выявить проблемы в выполнении заданий и определить, вызваны ли они «недостатком навыков» или «недостатком желания»;
 - специальное наблюдение непосредственно после окончания обучения.
 8. Обеспечение мониторинга и наблюдения в целях:
 - определения недостатков в работе у вновь обученного персонала;
 - выяснения нового персонала, нуждающегося в обучении (потребность в дополнительном персонале, вакансии).
 9. Уточнение сроков осуществления плана развития человеческих ресурсов с помощью регулярного мониторинга процессов его выполнения.
 10. Проведение периодических оценок осуществления плана развития человеческих ресурсов и его пересмотр при необходимости.

Примечание: более подробную информацию о подготовке человеческих ресурсов можно найти в документе ВОЗ «Обучение в целях улучшения борьбы с ТБ. Развитие человеческих ресурсов в целях борьбы с ТБ: стратегический подход в рамках оказания поддержки странам» [1] (и в других источниках [2–3]).

Библиография

1. *Training for better TB control. Human resource development for TB control: a strategic approach within country support.* Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/ 2002.301).
2. *Human resources development for TB control. Report of a Consultation held on 27 and 28 August 2003.* Geneva, World Health Organization, 2003.
3. Harries AD et al. Human resources for control of tuberculosis and HIV-associated tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(2):128–137.

Управление, связанное с противотуберкулезными препаратами второго ряда

17.1. Материал главы

Данная глава дает информацию о процедурах приобретения препаратов второго ряда, используемых при лечении лекарственно-устойчивого ТБ и управлении процессами. Приведена информация о приобретении препаратов через механизмы Комитета зеленого света.

17.2. Разработанный ВОЗ примерный перечень основных лекарственных средств: противотуберкулезные препараты второго ряда

Основными лекарственными средствами являются те, которые в достаточной степени необходимы большинству населения для охраны здоровья. Отбор препаратов основан на разработке руководства по лечению и на данных, лежащих в основе разработки этого лечебного руководства. Современная версия примерного перечня ВОЗ, 14-й список, датированный мартом 2005 г., включает 9 препаратов второго ряда (см. вставку 17.1). Этот примерный перечень не подразумевает, что никакой другой препарат не может быть использован для лечения МЛУ-ТБ, а просто указывает, что это основные препараты, которые при использовании в соответствии с определенным руководством по терапии, удовлетворяют потребности большей части населения по стоимости и эффективности.

ВСТАВКА 17.1

Противотуберкулезные препараты второго ряда, включенные в разработанный ВОЗ Примерный перечень основных лекарственных средств

Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Офлоксацин
Канамицин	Амикацин	Капреомицин
Циклосерин	Этионамид	Парааминосалициловая кислота

17.3. Цикл управления противотуберкулезными препаратами второго ряда

Цикл управления препаратами включает шесть компонентов: отбор препаратов, определение требуемого их количества, управление поставками, распределение, подтверждение качества препаратов и обеспечение их рационального использования.

К числу факторов, требующих рассмотрения при выборе препаратов второго ряда, относятся их эффективность, стратегия лечения, возможные побочные эффекты и стоимость лечения (см. главу 7).

Определение точной потребности в препаратах второго ряда, т. е. правильное определение нужного их количества на определенный период времени, является одним из элементов, гарантирующих бесперебойное снабжение препаратами. Существует два основных подхода для определения подобной потребности.

- Обычно наиболее точным методом определения потребности является подход, основанный на потреблении. Он представляет собой проекцию будущих потребностей на основе данных о потреблении соответствующего препарата в прошлом. Этот метод предполагает, что используемые данные достаточно полны, точны, верно сопоставлены с возможностями снабжения, а также учитывают изменения спроса на препараты и их использование. Однако данный метод рекомендован только при налаженном управлении программой борьбы с ЛУ-ТБ.
- Для новых проектов рекомендован метод, основанный на учете заболеваемости. При этом методе принимаются во внимание схемы лечения (стандартизированные, индивидуализированные или эмпирические), а также количество больных, которые будут лечиться на основе этих схем. Нужно учитывать также и несколько других ключевых факторов, в том числе имеющийся запас, необходимое для поставки время, требуемую безопасность хранения и сроки годности препаратов. В отличие от препаратов первого ряда, сроки годности медикаментов второго ряда варьируются от 18 до 36 мес. Рекомендовано создавать запас, перекрывающий потребность, на случай задержки в поставках.

Необходимо создать систему инвентаризации, обеспечивающей гарантированный запас, оптимальное его распределение, а также надежные источники информации, чтобы прогнозировать потребность в препаратах.

Эффективное управление приобретением обеспечивает доступность выбранных препаратов, наличие их в достаточном коли-

честве, в нужное время, по доступной цене и в соответствии со стандартами качества. Более полная информация может быть получена из «Руководства по техническим принципам приобретения фармацевтической продукции» [1].

Управление импортом и распределением предусматривает верное и полное оформление таможенной документации. Характер последней зависит от того, зарегистрирован ли данный препарат в стране-импортере. Во многих странах можно получить льготы при соответствующей заинтересованности службы общественного здравоохранения, допускающей импорт не прошедших местную регистрацию препаратов для нужд программы борьбы с ТБ.

Препараты должны храниться и транспортироваться поставщиком и национальной программой борьбы с ТБ в соответствии с положениями «правил надлежащего хранения» и рекомендациями производителя с учетом температуры и влажности, обеспечивающих сохранение качества¹.

Гарантия качества является компонентом системы лекарственного обеспечения и указывает на безопасность каждого из препаратов, на их эффективность и соответствие стандартам качества. Все препараты, используемые для лечения лекарственно-устойчивого ТБ, должны соответствовать рекомендованным ВОЗ стандартам безопасности, эффективности и качества. Преквалификационный проект ВОЗ² имеет целью создание списка препаратов второго ряда и их производителей, которые соответствуют принятым стандартам. Производители, отбираемые для обеспечения противотуберкулезными препаратами второго ряда, должны быть (как минимум) согласны со стандартами ВОЗ «Надлежащая практика производства»³.

Доступ к препаратам второго ряда должен быть обусловлен мерами, обеспечивающими и рациональное их использование. Неправильное применение этих лекарственных средств приведет к утрате чувствительности к ним, появлению и циркуляции штаммов с высокой степенью устойчивости к препаратам второго ряда, когда излечение с помощью имеющихся средств станет особенно затруднительным. Во вставке 17.2 приведен список наиболее важных элементов, которые следует иметь в виду при составлении плана обеспечения препаратами второго ряда для лечения МЛУ-ТБ.

¹ С более подробной информацией можно ознакомиться в приложении 9 «Guide to good storage practices for pharmaceuticals» [2].

² <http://mednet3.who.int/prequal/>

³ Как определено в приложении 4 «Good manufacturing Practice for pharmaceutical products: main principles» Доклада Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов [2].

ВСТАВКА 17.2**Основные элементы, учитываемые при планировании приобретения противотуберкулезных препаратов второго ряда**

- Прогноз потребления лекарственных препаратов, основанный на схеме лечения, величине когорт, темпе включения пациентов
- Регистрационный статус выбранного лекарственного препарата
- Маркировка препарата
- Таможенные правила для импортируемых препаратов
- Срок годности продукта
- Срок выполнения заявки на затребованный препарат
- Оценочный размер буферного запаса (двух- или трехкратный на случай задержки поступления)

17.4. Механизм Комитета зеленого света ВОЗ

Национальные программы борьбы с ТБ сталкиваются с рядом препятствий в области приобретения препаратов, в том числе с высокой стоимостью препаратов второго ряда, недостаточностью местных возможностей строгой оценки качества производителей и произведенных ими продуктов, перебоями в поставках, а также с отсутствием инструкций по правильному использованию препаратов второго ряда. Для преодоления указанных затруднений ВОЗ и ее партнеры в 2000 г. создали механизм «Комитета зеленого света» в форме Рабочей группы по борьбе с ТБ по стратегии «DOTS-плюс». Проекты, одобренные этим Комитетом, предусматривают приобретение медикаментов непосредственно через агентов, имеющих договоры с ВОЗ по их поставке. Механизмы работы Комитета зеленого света обеспечивают преимущества для программ борьбы с ЛУ-ТБ, доступа к качественным препаратам, приобретению их по сниженным ценам при непрерывной поставке для утвержденной когорты пациентов. По поводу дальнейшей информации, в том числе о технической помощи, предлагаемой Комитетом, см. главу 1 и приложение 1. Большая часть информации приведена на странице ВОЗ в Интернете: <http://www.who.int/tb/dots/dotsplus/en>. Дополнительной информацией по приобретению препаратов по одобренным проектам можно ознакомиться в «Руководстве по поставкам для проектов «DOTS-плюс», одобренным Комитетом зеленого света» [3].

Библиография

1. *Operational principles for good pharmaceutical procurement*. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/EDM/PAR/99.5).
2. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh Report*. Geneva, World Health Organization, 2003 (Technical Report Series No. 908).
3. *Procurement manual for DOTS-Plus projects approved by the Green Light Committee*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/HTM/TB/2003.328 Rev.1).

Система регистрации и отчетности по категории IV

18.1. Материал главы

Данная глава описывает систему информации в отношении больных, включенных в регистр по категории IV, целью которой является регистрация информации, необходимой для мониторинга выполнения программы и исходов лечения. Также здесь определяются минимальные регистрационные формы системы информации и их варианты, необходимые для осуществления и мониторинга лечения по категории IV.

18.2. Цели информационной системы

Цели информационной системы двоякие:

1. Позволить менеджерам национальных программ борьбы с ТБ на разных уровнях проводить мониторинг выполнения программы, обеспечивая основные компоненты развития и функционирования. Показателями выполнения программы являются следующие индикаторы:
 - исход лечения больных с лекарственно-устойчивым ТБ, включая МЛУ-ТБ;
 - результаты химиотерапии по категории IV и результаты лечения в отдельных подгруппах.
2. Помочь персоналу учреждений здравоохранения обеспечивать адекватное ведение отдельных пациентов.

18.3. Рамки информационной системы

Информационная система по лечению лекарственно-устойчивого ТБ основана на расширенном базисе информационной системы, принятой для DOTS [1–4]. Поэтому формы по своему замыслу аналогичны по мере возможности стандартным формам, используемым в программах DOTS.

Подобная система не предусматривает всю детальную информацию, которая может требоваться для лечебных учреждений при ведении отдельных больных. Соответствующие сведения отражены в клинических записях и иных специальных формах. Они исполь-

зуются в отделениях больниц или клиниках и отражают локальные проблемы и практику работы.

В то время как основная суть информационной системы остается приемлемой для всех учреждений, отчетные формы могут быть модифицированы по мере необходимости в соответствии с местными условиями. Например, могут включать дополнительные варианты, которые признаны важными в специфических ситуациях.

18.4. Основные формы/регистры и поток информации

Данный раздел описывает основные положения форм, позволяющие точно регистрировать диагноз, характеризовать мониторинг и оказанную помощь, помимо регистрации исходов химиотерапии в соответствии с категорией IV. В главе 4 даются определения как для регистрации случаев заболевания, так и для определения результатов химиотерапии.

18.4.1. Карта лечения категории IV (форма 01)

Данная карта является ключевым инструментом лечебного персонала, назначающего химиопрепараты больным при ежедневном их приеме. Пациент, зарегистрированный по категории IV, должен получать химиотерапию по схеме для данной категории и иметь карту по категории IV, которую заполняет ведущий больного медицинский работник. Карта должна заполняться ежедневно (следует ставить отметки о приеме химиопрепаратов под наблюдением). Карта представляет собой первичный источник информации для заполнения и периодического пополнения информации в регистре категории IV.

При переводе пациента после нескольких месяцев лечения, например из специализированной больницы в провинцию или округ по месту жительства, карту или ее копию следует отправлять вместе с пациентом. Копия карты может использоваться как форма учета и регистрации окончательного результата химиотерапии.

Карта для схемы лечения по категории IV содержит следующие разделы.

Страница 1

- **Основные демографические и клинические данные.** Фамилия, адрес, пол, возраст, масса тела и др.
- **Регистрационный номер по категории IV.** Это новый идентификационный номер для пациентов, включенных в категорию IV.
- **Дата регистрации по категории IV.**
- **Предыдущий регистрационный номер по месту жительства и дата регистрации.**

- **Группа регистрации в соответствии с предшествующей историей проведения противотуберкулезной химиотерапии.** Пять групп регистрации приведены в главе 4 раздел 4.5. Согласно целям системы регистрации и отчетности пациент в последующем должен быть классифицирован в соответствии с результатами лечения: неэффективный курс химиотерапии, прерванный курс химиотерапии и рецидив. Для этого следует использовать семь регистрационных групп. Обозначение группы определяется историей предшествовавшей химиотерапии вплоть до момента сбора образца мокроты, впоследствии используемого для подтверждения наличия МЛУ-ТБ.

1. **Вновь выявленный больной.** Пациент, никогда ранее не получавший противотуберкулезные препараты или же принимавший их не дольше 1 мес. В эту группу попадают также пациенты, которые до получения результатов тестирования лекарственной чувствительности перед началом химиотерапии были включены в лечение по схеме для категории I ВОЗ. В последующем они переходят в категорию IV в связи с выявленной устойчивостью (см. главу 4 раздел 4.5).
2. **Рецидив.** Пациенты, ранее леченные по поводу ТБ и признанные излеченными либо же полностью завершившими курс химиотерапии. МЛУ-ТБ у них был выявлен в последующем.
3. **Лечение после прерванного курса химиотерапии.** Пациенты с подтвержденным МЛУ-ТБ, возобновившие лечение после перерыва на 2 мес или более.
4. **Лечение после неэффективного первого курса химиотерапии.** Пациенты, получающие химиотерапию после неэффективного первого проведенного курса лечения.
5. **Лечение после неэффективного повторного курса химиотерапии.** Пациенты, возобновившие лечение после неэффективного повторного курса химиотерапии.
6. **Перевод.** Пациенты, переведенные в категорию IV из других регистров для больных с лекарственно-устойчивым ТБ в целях продолжения лечения по категории IV. Сведения о таких пациентах должны быть сообщены переводящему отделению, чтобы соответствующие результаты были включены в анализ когорты, в которой было первоначально назначено лечение по категории IV. Эта категория больных исключается из квартальных отчетов по регистрации и результатам лечения.
7. **Другие.** Больные категории IV, не подходящие ни к одному из приведенных выше определений. Сюда включаются пациен-

ты, получавшие ранее химиотерапию не по программе DOTS, а также те, окончательные результаты химиотерапии которых остались неизвестными.

- **Эпизоды предшествовавшей химиотерапии.** В этом разделе указываются и любая противотуберкулезная терапия, проводившаяся ранее, и ее результаты. Следует начать с самого отдаленного курса лечения, обозначая его цифрой 1. Примененные специфические препараты можно указывать в виде блоков, используя стандартный код противотуберкулезных схем, описанных в главе 7 раздел 7.6 (соответствующие аббревиатуры также помещаются на первой странице лечебной карты). Здесь также указывают результаты каждого из предшествующих курсов химиотерапии (излечение, завершение лечения, неэффективный или прерванный курс химиотерапии).
- **Использовались ли ранее противотуберкулезные препараты второго ряда?** Ответ «да», помещенный в данную графу, означает, что пациент получал какой-либо из препаратов второго ряда, обозначенный на первой странице карты, в течение 1 мес или дольше. В противном случае ответ должен быть «нет».
- **Информация о ВИЧ-инфекции.** В данном разделе регистрируется, проходил ли пациент тестирование на ВИЧ-инфекцию, дата тестирования и получал ли пациент антиретровирусную терапию (АРТ) и/или профилактическую терапию котримоксазолом.
- **Обзор заключений специалистов.** Данный раздел предусматривает основные идеи периодических собраний и обсуждений группой, осуществляющей лечение больных категории IV. Эта графа служит для регистрации любых серьезных изменений в ведении больного.

Страница 2

- **Мониторинг бактериоскопических исследований и посевов.** Регистрируются дата, номера образцов, а также результаты бактериоскопии мазков мокроты и посевов. Кроме того, должна быть отмечена дата бактериоскопии мазка мокроты и посева, которые определили включение пациента в категорию IV. Месяц «0» – это время сбора образцов в начале применения схемы по категории IV. Требования, предъявляемые к мониторингу бактериоскопических исследований и посевов, изложены в главе 11.
- **Результаты тестирования на лекарственную чувствительность.** Регистрируют результаты всех проведенных тестирований лекарственной чувствительности.

Страницы 3 и 4

- **Схема.** Первоначальная схема по категории IV обозначается на карте лечения, а любые ее изменения регистрируются в том же разделе. Одна строчка используется для каждой из дат, когда был заменен препарат (или препараты). Нарастающее увеличение дозировок (например, первоначальное назначение этионамида по 250 мг ежедневно с последующим повышением до 250 мг 3 раза в сутки – вплоть до полной суточной дозы) обычно не регистрируется в лечебной карте, но должно отмечаться в медицинских документах пациента.
- **Регистрация ежедневного контроля за приемом препаратов.** Одна строчка в течение месяца облегчает оценку приверженности к лечению. Одна рамка маркирует каждый из дней приема препаратов. Некоторые программы предпочитают обозначать в лечебных картах более детальную систему. В рамках отражают ежедневный прием каждого из препаратов, поскольку возможны нерегулярные назначения различных препаратов.
- **Мониторинг массы тела больного, данных лабораторных и рентгенологических исследований.** Эти сведения могут регистрироваться в разделе ежемесячных назначений лечебной карты в последнем столбике. Рекомендации по мониторингу этих показателей приведены в главе 11.
- **Исходы лечения.** Результаты, отмеченные на конечном этапе химиотерапии, должны регистрироваться в лечебной карте. В главе 4 приведены определения, применяемые при оценке исходов химиотерапии.

18.4.2. Регистр категории IV (форма 02)

Данное руководство рекомендует использование национальными программами по борьбе с ТБ двух регистров: Окружного регистра по туберкулезу и Регистра категории IV. Первый из них традиционно регистрирует исполнение программы DOTS. В нем первоначально регистрируются все больные ТБ. Для того чтобы интегрировать лечение больных категорий I, II, III и IV, этот регистр должен быть модифицирован тремя способами.

1. Если посевы, помимо бактериоскопических исследований мазков мокроты, производятся у значительного числа больных, то промежуток времени между сбором материала и получением результатов должен быть присоединен к начальным датам исследования и срокам последующего наблюдения.
2. Необходимо выделить место для регистрации тестирования лекарственной чувствительности – одну или две колонки для

даты сбора материала на тестирование лекарственной чувствительности и колонки тестируемых препаратов.

3. Каждый пациент, переведенный в категорию IV из-за наличия лекарственной устойчивости (даже без соответствия формальным критериям отсутствия эффекта терапии), должен быть учтен как таковой. Эти пациенты выпадают из анализа исходов лечения по категориям I, II и III. Окончательные результаты химиотерапии у них будут учтены в регистре по категории IV.

Больные с моно- и полирезистентным ТБ, лечение которых требует незначительной коррекции, должны оставаться на учете в Окружном регистре по туберкулезу, в котором также должны быть зарегистрированы изменения схемы химиотерапии. Однако при подозрении на развитие МЛУ-ТБ и назначении таким пациентам схем химиотерапии, применяемых именно при МЛУ-ТБ, их следует учитывать по регистру категории IV, описанному ниже.

Регистр категории IV учитывает всех больных, соответствующих диагностическим критериям для применения схемы лечения для категории IV (см. главу 4 раздел 4.1. В ней приведены общие определения больных категории IV. Протоколы отдельных стран могут использовать большее число критериев для причисления пациента к категории IV, см. главу 5). Этот регистр позволяет быстро оценить сведения в отношении категории IV, облегчает квартальную отчетность, анализ выявления больных и результатов их лечения.

Национальная программа борьбы с ТБ должна точно определить, где должен находиться Регистр категории IV. Если в первые месяцы лечение больных категории IV проходит централизованно в определенном лечебном учреждении (обычно в стационаре, реже – амбулаторно), то данный регистр должен находиться именно в этом учреждении. Если же часть или все больные категории IV лечатся на районном или на окружном уровне и число больных там значительное, то следует создать районный или Окружной регистр по категории IV.

Регистр категории IV полностью основывается на информации, получаемой из карт лечения по соответствующей категории, он должен пополняться регулярно по мере получения любой новой информации. Обычно только первые восемь столбиков заполняют при первоначальной регистрации, а остальные – со временем по мере поступления информации из карт лечения.

Лица, ответственные за ведение Регистра категории IV, должны включать пациента в данный регистр сразу же, как только у этого пациента будут установлены все диагностические критерии при-

надлежности к категории IV, определенные протоколом программы. (Некоторые программы могут рутинно причислять больных, неэффективно леченных по схемам для категории II, в группу лечения по схемам для категории IV и вносить их в регистр по этой категории.) Данный факт будет устанавливать дату регистрации по категории IV. Пациенты должны учитываться последовательно по датам регистрации. Новый квартал должен быть четко отделен от предыдущего дополнительной линией.

У некоторых пациентов, внесенных в Регистр по категории IV, позднее по результатам тестирования лекарственной чувствительности может быть выявлен лекарственно-чувствительный ТБ. Пациенты, ошибочно зарегистрированные по категории IV, могут быть без опасений переведены на схемы лечения по категориям I, II и III. Рекомендовано исключить их из Регистра категории IV (хотя их фамилии остаются там) и сделать отметку в последнем столбике, указав на сохранение у них лекарственной чувствительности. Результаты тестирования лекарственной чувствительности должны быть полностью внесены в Регистр категории IV. Результаты же последующих тестирований лекарственной чувствительности, выявившие лишь моно- или полирезистентность, но не МЛУ-ТБ, служат основанием для того, чтобы эти пациенты завершили необходимые курсы химиотерапии по показанным для них категориям (см. главу 8). Эти пациенты должны учитываться в Окружном регистре по туберкулезу. Все пациенты, переведенные обратно, должны учитываться в выделенной для них первоначальной строке в Окружном регистре по туберкулезу. Они не должны фигурировать в формах 07, 08 и 09.

Все пациенты, которым показано проведение химиотерапии по схеме для категории IV, должны быть внесены в Регистр категории IV вне зависимости от того, начато ли им лечение по данной категории или нет.

В Регистре категории IV регистрируется следующая информация.

- **Регистрационный номер по категории IV.** Это идентификационный номер, присваиваемый каждому пациенту, соответствующему диагностическим критериям категории IV.
- **Дата регистрации.**
- **Фамилия, пол, дата рождения, адрес.**
- **Номер в Окружном регистре по туберкулезу.** Все пациенты должны быть учтены в Окружном регистре по туберкулезу. Больной, который по каким-либо причинам никогда не был зарегистрирован в Окружном регистре по туберкулезу, должен быть в нем зарегистрирован, а присвоенный ему номер – перенесен и в Регистр категории IV.

- **Локализация процесса.** Легочный или внелегочный туберкулез (больной с обеими локализациями ТБ – легочной и внелегочной – должен учитываться как больной ТБ легких. – *Примеч.*).
- **Группа регистрации.** Описание групп приведено в главе 4.
- **Препараты второго ряда, когда-либо ранее назначавшиеся пациенту.** Указать «да» или «нет» (объяснения приведены выше в форме 01).
- **Тестирование лекарственной чувствительности.** Дата тестирования и ее результаты. Тестирование у пациентов может проводиться более одного раза. Учитывается и регистрируется тот результат тестирования, согласно которому пациент причислен к категории IV. Если результаты тестирования задерживаются, то их вносят по мере поступления. Последующие сведения о тестировании лекарственной чувствительности не отмечают в регистре. Если тестирование лекарственной чувствительности проводилось более одного раза, то результаты фиксируются в лечебной карте больного.
- **Обоснование регистрации в Регистре категории IV.** К числу обоснований относятся подтвержденный МЛУ-ТБ или же подозрение на МЛУ-ТБ в соответствии с положениями протокола страны. Принадлежность к категории IV может быть обоснована результатами тестирования, подтвердившими лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину, отмечаемую в соответствующих столбиках регистра. В Регистре категории IV следует предусмотреть особый столбик, позволяющий отделять больных с подтвержденным МЛУ-ТБ от больных с подозрением на него.
- **Схема химиотерапии по категории IV.** Учитывается первоначально назначенная схема по категории IV с использованием условных обозначений противотуберкулезных препаратов, а также дата ее назначения.
- **Данные мониторинга результатов бактериоскопии мазков мокроты и посевов.** Даты поступления и получения ответов. Инструкции и кодирование результатов исследования мазков мокроты и посевов суммированы на странице 4 регистра (форма 02).
- **Окончательные результаты.** См. главу 4, где приведены соответствующие определения.
- **Статус в отношении ВИЧ-инфекции,** если имеются сведения.
- **Комментарии.** Данный раздел зарезервирован для любой дополнительной информации.

18.4.3. Идентификационная карта пациента (форма 03)

Пациент, у которого поставлен диагноз ТБ, должен иметь идентификационную карту, заполняемую медицинским работником одновременно с картой лечения. Эта карта должна находиться у пациента. Она имеет размеры бумажника, содержит сведения о фамилии, поле и возрасте пациента, в ней приведены идентификационный номер больного ТБ, обязательная информация о лечении (дата его начала, схема, аллергические и тяжелые побочные эффекты лекарственных средств). В ней также указан лечебный центр, обеспечивающий пациента препаратами, и предусмотрено место для указания даты следующего посещения.

18.4.4. Направление на исследование мокроты (форма 04)

Исследование мазков мокроты необходимо проводить у всех пациентов при подозрении на ТБ. Если предусмотрено только обязательное бактериоскопическое исследование мазков мокроты, то следует использовать регулярное и обязательное проведение DOTS наряду с исследованиями мокроты. Если предусмотрено обязательное проведение посевов и/или тестирования лекарственной чувствительности, то должна использоваться форма 04. Первая часть формы 4 остается такой же, как и рекомендованная для программы DOTS (так как при посевах мокроты используется тот же материал, что и при бактериологическом исследовании мазков мокроты). Средняя часть формы предназначена для сведений о посеве и тестировании лекарственной чувствительности. Последний раздел используется для регистрации результатов. Полностью заполненная форма сразу же отправляется в лечебное отделение с отмеченными результатами.

18.4.5. Лабораторные регистры (формы 05 и 06)

Лаборатории должны иметь особые регистры по учету микроскопических исследований мазков мокроты и посевов. Референц-лаборатория, выполняющая тестирование лекарственной чувствительности, также должна иметь особый регистр данных этого тестирования. Форма 05 основана на лабораторном регистре микроскопии мазков мокроты для DOTS. Она должна использоваться как первичный лабораторный регистр, учитывающий результаты бактериоскопии мазков, вне зависимости от того, проводились ли эти тесты для установления диагноза ТБ или же при его мониторинге. Форма 06 является лабораторным регистром, используемым для регистрации результатов посевов. Регистр по тестированию лекарственной устойчивости следует регулярно сопоставлять с Регистром категории IV, чтобы убедиться во включении в категорию IV

всех больных с соответствующей лекарственной устойчивостью, а также в квартальный отчет по выявлению больных.

18.4.6. Квартальный отчет по регистрации больных категории IV (форма 07)

Квартальный отчет комплектуется из Регистра категории IV; он предназначен для сообщения о количестве больных, зарегистрированных по диагностической категории IV, и числе больных, начавших химиотерапию по схемам для категории IV. Значительная задержка, обычно имеющая место после регистрации больного и перед началом химиотерапии, придает этой информации ориентировочный характер в отношении охвата больных химиотерапией. Квартальный отчет также показывает, какое количество больных МЛУ-ТБ было зарегистрировано за квартал с распределением по группе МЛУ-ТБ.

Данный отчет следует полностью оформить с опозданием на один квартал, чтобы имелось время для получения результатов посевов и тестирования лекарственной чувствительности. Например, больной ТБ, зарегистрированный в I квартале года (с 1 января по 31 марта), должен быть учтен в квартальном отчете после 1 июля.

18.4.7. Промежуточная оценка результатов после шести месяцев (форма 08)

Предварительный или промежуточный отчет о результатах должен предоставляться по каждой квартальной когорте, определяемой в соответствии с датой начала химиотерапии по схеме для категории IV. Такой отчет должен быть подготовлен центральным туберкулезным учреждением и составлен на основании Регистра категории IV. Поскольку окончательные результаты лечения могут быть получены лишь через 2 или 3 года, то для программного мониторинга весьма полезно получить предварительные результаты по каждой из когорт.

Данное руководство рекомендует сообщать о предварительных результатах химиотерапии через 9 мес после последнего дня формирования когорты. Это позволяет включить в отчет информацию о результатах посева после 6 мес лечения у всех больных данной когорты. Например, больной ТБ, начавший лечение в течение I квартала года (1 января – 31 марта), должен быть учтен по «Форме промежуточной оценки результатов после 6 мес лечения», заполняемой после 1 января следующего года.

В тех ситуациях, когда важно определить охват химиотерапией (долю зарегистрированных больных, начавших химиотерапию), следует использовать дополнительную форму, позволяющую соп-

ставить количество больных с подтвержденным МЛУ-ТБ, зарегистрированных в течение квартала, с числом больных, начавших химиотерапию 9 мес. позже.

18.4.8. Годовой отчет о результатах химиотерапии по схемам для категории IV (форма 09)

Данная форма отражает окончательные результаты лечения за год после начала химиотерапии, в целом, а также результаты исследования мазков мокроты и посевов у пациента, зарегистрированного по соответствующей категории. Поскольку химиотерапия должна проводиться длительные сроки, то результаты представляют собой ретроспективу проведения продолжительного лечения. Форма 09 заполняется спустя 24 и 36 мес после того, как последний больной данной когорты начал принимать химиотерапию. Большинство пациентов будут завершать прием препаратов через 24 мес, что позволяет оценить предварительные результаты лечения. Однако некоторые пациенты будут продолжать химиотерапию дольше 24 мес, поэтому форма снова заполняется спустя 36 мес после того как последний больной данной когорты начал принимать химиотерапию. Показатели, полученные спустя 36 мес, принимаются за окончательные результаты при составлении анализа лечения когорты.

Как было отмечено выше, пациенты, первоначально включенные в категорию IV, но позднее оказавшиеся чувствительными к лекарственным препаратам, переводятся обратно в Окружном регистре по туберкулезу, а результаты их лечения регистрируются в других категориях.

18.5. Категория пациентов, определенных как хроники

Многие программы могут сталкиваться с большим количеством больных, расцененных как хроники (это больные, остающиеся бактериовыделителями по данным исследования мазков мокроты, после проведенного контролируемого повторного курса химиотерапии при подтвержденном МЛУ-ТБ или подозрении на него) [1]. С предыдущих лет они ждут перевода на новую схему лечения по категории IV. Программы, еще не предусмотревшие выделения категории IV, должны завести отдельный список таких больных. Когда же лечение по категории IV станет доступным, такие больные с хроническими и активными формами ТБ должны быть зарегистрированы по категории IV и начать лечение по соответствующей схеме.

По мере развертывания программы химиотерапии по категории IV список больных, расцененных как хроники, будет сокращаться и исчерпываться. В нем останутся только больные, неэффективно леченные по схемам для категории IV.

18.6. Другие показатели программы

Программы должны учитывать также и другие показатели, помимо промежуточных (через 6 мес) и окончательных результатов химиотерапии МЛУ-ТБ. Некоторые из таких программных показателей приведены ниже.

- Бремя МЛУ-ТБ, определяется как абсолютное число больных МЛУ-ТБ среди вновь выявленных и среди повторно леченных, включая неэффективно леченных по схемам для категории IV.
- Доля МЛУ-ТБ среди групп больных с различным анамнезом предшествующей химиотерапии (впервые выявленные, рецидивы, возобновление химиотерапии после перерыва, неэффективное лечение по категории I, неэффективное повторное лечение).
- Охват тестированием лекарственной чувствительности различных по анамнезу предшествующей химиотерапии групп больных (впервые выявленные, рецидивы, возобновление химиотерапии после перерыва, неэффективное лечение по категории I, неэффективное повторное лечение).
- Охват химиотерапией больных МЛУ-ТБ (количество больных, получающих химиотерапию, деленное на общее число выявленных больных МЛУ-ТБ). Данный показатель может анализироваться отдельно в каждой из указанных выше групп больных.

18.7. Компьютеризированные системы

Все указанные формы можно заполнять от руки. Однако электронная версия регистрации лечебной карты для категории IV (форма 01) значительно предпочтительнее, поскольку при ней облегчается получение качественной информации и сокращаются сроки анализа. Регистр категории IV и формы 07–09 могут быть легко получены из компьютеризированного регистра.

С формами, обсуждаемыми в данной главе, можно ознакомиться на сайте WHO Stop TB (www.stoptb.org). Помимо этого там же помещена альтернативная версия форм по программам тестирования лекарственной чувствительности у всех вновь выявленных больных.

18.8. Обучение

Информационная система по лекарственно-устойчивому ТБ требует исходных знаний об информационной системе DOTS. Кроме того, необходимо дополнительное обучение специфике новых форм. Регулярные контрольные посещения бригадами сотрудников центральных учреждений, использующих информационную систему,

являются основным условием поддержания хорошего качества информации.

Библиография

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. *Management of tuberculosis: training for health facility staff* [modules a–k]. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/2003.314a–k).
3. *Management of tuberculosis: training for health facility staff. How to organize training for health facility staff on TB control*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/2004.332).
4. Enarson DA et al. *Management of tuberculosis: a guide for low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.

Приложения

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Справочная информация о лекарственных препаратах

Адаптировано из: *Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians*. San Francisco, Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004

Описаны общие представления о лекарственных препаратах, которые могут видоизменяться в зависимости от производителя.

АМИКАЦИН (Am)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	АМИНОГЛИКОЗИД
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	Бактерицидный: аминогликозиды подавляют синтез протеинов, нарушая функцию рибосом; сниженная активность в кислой среде и внутриклеточном пространстве; полипептиды, по-видимому, ингибируют транслокацию пептидом-тРНК и начало синтеза протеинов; аминогликозиды не метаболизируются в печени и выделяются с мочой в неизмененном виде
Форма и дозировка	Амикацин сульфат, бесцветный раствор; 250 мг/мл (2- или 4- мл ампулы) и 50 мг/мл (2 мл ампулы), оптимальная доза для глубокого внутримышечного введения равна 15–20 мг/кг массы тела, обычно это от 750 мг до 1,0 г ежедневно, 5–6 раз в неделю. Изменение участков инъекций снижает местный дискомфорт. При необходимости препарат на поддерживающем этапе химиотерапии (фаза продолжения лечения) можно вводить 2 или 3 раза в неделю под строгим контролем побочных эффектов
Хранение	Раствор стабилен при комнатной температуре (15–25 °С); разведенный раствор стабилен при комнатной температуре не менее 3 дней, а при помещении в холодильник – не менее 60 дней
Абсорбция при приеме внутрь	Препарат не всасывается при приеме внутрь. Абсорбция при внутримышечном введении может замедляться при инъекциях в одно и то же место
Проникновение в цереброспинальную жидкость	Проникает только через воспаленные мозговые оболочки
Особые ситуации	Беременность/лактация: безопасность класса D. Не отмечено связи врожденной патологии с назначением амикацина. Ототоксичность не наблюдалась как следствие внутриутробного влияния амикацина на плод. Однако хорошо известно токсическое влияние других аминогликозидов (канамицина и стрептомицина) на восьмую пару черепных нервов плода, что может быть потенциально отнесено и к амикацину. В организме новорожденных обнаруживают лишь следы амикацина. Общее токсическое действие амикацина при приеме внутрь отсутствует из-за его плохой абсорбции, но возможно изменение нормальной флоры кишечника у новорожденных. Заболевания почек: назначать с осторожностью, необходимо контролировать уровень препарата у больных со снижением функции почек. Уточнение интервалов введения рекомендовано с учетом клиренса креатинина до <30 мл/мин или при гемодиализе (12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю).

АМИКАЦИН (Am)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	АМИНОГЛИКОЗИД
Особые ситуации	Заболевания печени: уровень препарата не изменяется при патологии печени (за исключением более высокого распределения у больных алкогольным циррозом печени и асцитом). Считается безопасным при тяжелых нарушениях функции печени, однако назначать препарат следует с осторожностью из-за возможности быстрого прогрессирования гепаторенального синдрома
Побочные эффекты	Частые: боли в месте инъекций, протеинурия, нарушение электролитного состава сыворотки крови, включая гипокалиемию и гипомагниемию. Редкие: кохлеарная ототоксичность, возможно необратимая (потеря слуха, зависимость от дозировок, кумуляции и пиковой концентрации, повышенная опасность при почечной недостаточности); нефротоксичность, часто необратимая (зависимость от дозировок, кумуляции и пиковой концентрации, повышенная опасность при почечной недостаточности); периферическая нейропатия, сыпь, вестибулярные расстройства (тошнота, рвота, головокружения, атаксия, нистагм), эозинофилия. Ототоксичность потенцируется при приеме диуретиков (особенно петлевых диуретиков), в пожилом возрасте и при длительном применении. Недеполяризирующие миорелаксанты могут потенцировать побочные эффекты. Пенициллин является антагонистом <i>in vitro</i>
Межлекарственное взаимодействие	«Петлевые» диуретики: буметанид, фуросемид, этакриновая кислота, торасемид. Сочетание аминогликозидов с «петлевыми» диуретиками усиливает ототоксичность. Она имеет прямую зависимость от дозировок и может нарастать при почечной дисфункции. Описана необратимая ототоксичность. Следует избегать совместного назначения этих средств, при необходимости корректировать дозировки в соответствии с функцией почек и тщательно контролировать слух. Недеполяризирующие миорелаксанты: атракуриум, панкурониум, тубокурарин, галламин-триэтиодид, возможно усиление действия миорелаксантов, вплоть до подавления дыхания. Нефротоксические препараты (амфотерицин В, фоскарнет, цидофовир) усиливают нефротоксичность амикацина. Препараты группы пенициллина: возможное взаимодействие <i>in vitro</i> . Не смешивать оба эти препарата
Противопоказания	Беременность (врожденная глухота отмечена при назначении стрептомицина и канамицина беременным). Гиперчувствительность к аминогликозидам. Осторожность при поражениях почек, печени и нарушениях вестибулярной функции и слуха
Мониторинг	Ежемесячный контроль креатинина и калия в сыворотке крови у больных с низким риском осложнений (молодые люди без сопутствующих заболеваний) и более частый контроль у пациентов с повышенным риском (пожилые, больные диабетом, ВИЧ-положительные и больные с почечной недостаточностью). При снижении уровня калия следует контролировать содержание кальция и магния. Проводить аудиометрию и ежемесячный мониторинг у больных с повышенным риском. При возникновении проблем решать вопрос об удлинении интервалов между инъекциями
Настораживающие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – Нарушения слуха, равновесия или головокружение; – высыпания или отечность на лице; – затруднения дыхания; – снижение количества мочи; – отечность, боли или покраснение в месте внутримышечных инъекций; – подергивания или слабость мышц

КАПРЕОМИЦИН (Cm)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ЦИКЛИЧЕСКИЙ ПОЛИПЕПТИД
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	Бактерицидный: капреомицин отличается от аминогликозидов по своей химической структуре, но механизм их антибактериального действия аналогичен. Полипептиды, вероятно, подавляют транслокацию пептидом-тРНК и начало синтеза протеинов. Отсутствует перекрестная устойчивость с аминогликозидами. От 50 до 60% препарата экскретируются при клубочковой фильтрации, незначительное количество выделяется с желчью
Форма и дозировка	Капреомицина сульфат поставляется в виде стерильного белого порошка для внутримышечных инъекций (закрытые ампулы) с содержанием 1000 ЕД, что примерно соответствует 1 г капреомицина. Это количество следует развести в 2 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия и подождать 2–3 мин до полного растворения. Доза: 15–20 мг/кг/сут. Обычно это однократная доза: 1,0 г в сутки. При необходимости препарат можно вводить 2 или 3 раза в неделю на поддерживающем этапе химиотерапии под жестким мониторингом побочных эффектов
Хранение	Растворенный капреомицин может сохраниться в холодильнике до 24 ч перед использованием
Абсорбция при приеме внутрь	Препарат не всасывается в заметных количествах при приеме внутрь. Замедленная абсорбция отмечена при внутримышечных инъекциях в одно и то же место
Проникновение в цереброспинальную жидкость	Проникает только через воспаленные мозговые оболочки
Особые ситуации	Беременность/лактация: капреомицин менее, чем аминогликозиды, ототоксичен для взрослых. Остается неизвестным, насколько это распространяется на развитие слуха у плода. Исследования на животных категории С выявили тератогенный эффект («волнистые ребра») при назначении доз, превышающих применяемую у людей в 3,5 раза. Избегать назначения беременным. Концентрация препарата в грудном молоке неизвестна. Болезни почек: назначать с осторожностью. Проводить мониторинг концентрации у пациентов со снижением функции почек. Уточнение интервалов введения рекомендовано с учетом клиренса креатинина до <30 мл/мин или при гемодиализе (12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю)
Побочные эффекты	Частые: нефротоксичность (20–25%), тубулярная дисфункция, азотемия, протеинурия, крапивница и макулопапулезная сыпь. Редкие: ототоксичность (вестибулярные нарушения чаще слуховых); нарушение состава электролитов (снижение уровня калия, кальция и магния), боли, индукция и стерильные абсцессы на месте инъекций
Межлекарственное взаимодействие	Избегать назначения одновременно с недеполяризующими миорелаксантами. При необходимости титровать дозы миорелаксантов медленно и проводить жесткий мониторинг нейромышечной функции. Случаи нейромышечной блокады при назначении капреомицина не описаны, но они имеют место при использовании других полипептидов при их совместном введении с недеполяризующими миорелаксантами. Избегать применения других нефро- и ототоксических препаратов из-за суммирующего действия
Противопоказания	Повышенная чувствительность к капреомицину у пациента. Наибольшую опасность представляет при использовании для пациентов с почечной недостаточностью или с наблюдавшимся до лечения ухудшением слуха

КАПРЕОМИЦИН (Cm)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ЦИКЛИЧЕСКИЙ ПОЛИПЕПТИД
Мониторинг	Ежемесячный контроль уровня креатинина и калия в сыворотке крови у больных с низким риском (молодой возраст, отсутствие сопутствующей патологии) и более частый контроль у групп повышенного риска (пожилые, больные диабетом, ВИЧ-инфицированные, больные с почечной недостаточностью). При снижении уровня калия контролировать содержание кальция и магния. Электролитный дисбаланс при использовании капреомицина развивается чаще, чем при инъекциях других препаратов. Исходная аудиометрия и ежемесячный контроль показаны у групп повышенного риска. При необходимости – решать вопрос о продлении интервалов между приемом соответствующих доз
Настораживающие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – Сыпь; – снижение количества мочи; – лихорадка или озноб; – нарушения дыхания; – повышенная кровоточивость или появление кровоподтеков; – мышечная слабость; – нарушения слуха, равновесия или головокружения; – кровотечение или уплотнения на месте внутримышечных инъекций

ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Cfx)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ФТОРХИНОЛОНЫ
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	Бактерицидный: действует путем подавления А-субъединицы ДНК-гиразы (топоизомеразы), необходимой при репродукции бактериальной ДНК. Отсутствие перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами, однако имеется почти полная перекрестная устойчивость с офлоксацином и ципрофлоксацином, а также высокая перекрестная устойчивость <i>in vitro</i> с моксифлоксацином и гатифлоксацином. Выведение преимущественно почками, но внепочечный клиренс может составлять до трети всей элиминации за счет метаболизма в печени и выведения с желчью, а также непосредственного проникновения через слизистые оболочки кишечника
Форма и дозировка	Таблетки (250, 500 и 1000 мг), ампулы (20 и 40 мл) или мягкие емкости (200 и 400 мл) с водным или 5%-ным раствором декстрозы для внутривенного введения в дозах, эквивалентных 200–400 мг. Обычная доза: 1000–1500 мг/сут.
Хранение	Комнатная температура (15–25 °С), воздухонепроницаемый контейнер, защита от света
Абсорбция при приеме внутрь	Хорошо всасывается (70–85%) в желудочно-кишечном тракте, может назначаться как до еды, так и во время приема пищи. Не следует назначать в течение 2 ч после приема молочных продуктов, антацидов или препаратов с содержанием двухвалентных катионов (железо, магний, цинк, витамины, диданозин, сукралфат)
Распределение, проникновение в цереброспинальную жидкость	Хорошо проникает во все ткани и жидкости организма, накапливается в высоких концентрациях в почках, желчном пузыре, тканях половых органов у женщин, печени, легких, предстательной железе, фагоцитах, моче, мокроте и желчи, в коже, мышцах, жировой ткани, костях и хрящах. Проникает в цереброспинальную жидкость в 5–10%, а через воспаленные мозговые оболочки – в 50–90%
Особые ситуации	Беременность/лактация: безопасность класса С. Концентрация в амниотической жидкости и грудном молоке почти такая же, как в сыворотке крови. Прием фторхинолонов не рекомендован во время грудного вскармливания из-за вероятности развития артропатии. Опыты на животных выявили артропатию с деструкцией хряща у недоношенных плодов. Заболевания почек: дозировки препарата должны снижаться у больных с тяжелыми поражениями почек. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин рекомендовано назначать по 1000–1500 мг препарата три раза в неделю
Побочные эффекты	Обычно хорошо переносится. Случайные: непереносимость из-за нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, головные боли центрального генеза, недомогание, бессонница, беспокойство и головокружения. Редкие: аллергические реакции, диарея, светочувствительность, нарастание показателей печеночных проб, разрывы сухожилий, периферическая нейропатия
Межлекарственное взаимодействие	Сукралфаты: снижение абсорбции фторхинолонов из-за связывания ионами алюминия, содержащимися в сурфактанте. Антациды: магнезия, алюминий, кальций, алюминиево-магниевый буфер, содержащийся в диданозине, связывают хинолоны, что приводит к снижению всасывания и утрате терапевтического действия. Пробенецид: затрудняет канальцевую секрецию ципрофлоксацина, что может повысить его концентрацию в сыворотке крови на 50%. Молоко или молочные продукты: снижение всасывания ципрофлоксацина в желудочно-кишечном тракте на 36–47%.

ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Cfx)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ФТОРХИНОЛОНЫ
Межлекарственное взаимодействие	<p>Витамины и минералы, содержащие двух- и трехвалентные катионы, например цинк и железо, формируют комплекс хинолон-ион, что снижает всасывание хинолонов.</p> <p>Мексилетин: хинолоны способны ингибировать цитохром P-450 1A2, что приводит к значительному повышению концентрации мексилетина.</p> <p>Варфарин: по отдельным сообщениям, цiproфлоксацин повышает антикоагуляционное действие варфарина</p>
Противопоказания	Беременность, непереносимость фторхинолонов
Мониторинг	Специального мониторинга не требуется
Настораживающие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – Боль, припухлость сухожилий или суставов, боли в мышцах или суставах; – сыпь, крапивница, гематомы, волдыри, затруднение дыхания; – диарея; – желтушность кожи или склер; – возбуждение, спутанное сознание или головокружение

КЛОФАЗИМИН (Cfz)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ПРОИЗВОДНОЕ ФЕНАЗИНА
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	Бактериостатический в отношении <i>M. Leprae</i> , активен <i>in vitro</i> в отношении <i>M. Tuberculosis</i> . Эффективность в клинических условиях против <i>M. Tuberculosis</i> точно не установлена. Клофазимин, по-видимому, связывает преимущественно ДНК микобактерий (в основном на базе последовательностей с гуанином), угнетая репродукцию и рост микобактерий. Выделяется с калом в неизмененном виде и с желчью. Незначительное выделение с мочой
Форма и дозировка	Капсулы по 50 и 100 мг
Хранение	Хранить при температуре ниже 30° С в плотном контейнере
Абсорбция при приеме внутрь	Через желудочно-кишечный тракт всасываются 20–70% препарата
Распределение и проникновение в цереброспинальную жидкость	Препарат широко распределяется, особенно в жировой ткани, в ретикулоэндотелиальной системе и макрофагах. Высокая концентрация создается в жировой ткани, мезентериальных лимфоузлах, надпочечниках, печени, легких, желчном пузыре и в селезенке
Особые ситуации	Беременность/лактация: безопасность класса С. Опыты на животных показали тератогенность (замедление костеобразования скелета). Проникает через плаценту и выделяется с молоком. Не рекомендовано принимать во время грудного вскармливания. Болезни почек: дозировка обычная. Болезни печени: корректировка доз должна проводиться у больных с тяжелой печеночной недостаточностью
Побочные эффекты	Часто: иктиоз и сухость кожи; изменение окраски кожи, роговицы и сетчатки, а также мочи, от розовой до коричнево-черной; анорексия и боли в животе
Межлекарственное взаимодействие	Снижение всасывания возможно при приеме рифампицина. Изониазид повышает концентрацию клофазимина в сыворотке и моче, снижая концентрацию в коже. Одновременный прием апельсинового сока приводит к заметному снижению биодоступности клофазимина
Противопоказания	Беременность, тяжелая печеночная недостаточность, гиперчувствительность к клофазимину
Мониторинг	Не требуется специального лабораторного мониторинга
Настораживающие симптомы	– Тошнота и рвота; – боли в животе/дистресс (вызываются отложением кристаллов и могут давать картину острого живота);

ЦИКЛОСЕРИН (Cs)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	АНАЛОГ Д-АЛАНИНА
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	Бактериостатик: заместительно блокирует энзимы, включающие аланин, в аланил-аланиновые дипептиды, являющиеся обязательным компонентом микобактериальной клетки. Отсутствие перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами. От 60 до 70% препарата фильтруется клубочками и выводится с мочой в неизменном виде; небольшое количество выделяется с калом и небольшая часть подвергается метаболизму
Форма и дозировка	Капсулы (250 мг). Дозировка: 10–15 мг/кг/сут (максимум 1000 мг), но обычно 500–750 мг в сутки назначают в два приема. (Некоторые производители теризидона выпускают капсулы по 300 мг, а другие – по 250 мг.)
Хранение	При комнатной температуре (15–25 °С) в воздухонепроницаемом контейнере
Абсорбция при приеме внутрь	Значительное снижение всасывания при введении с пищей. Лучше принимать на пустой желудок, всасываются 70–90% препарата
Распределение и проникновение в цереброспинальную жидкость	Широко распространяется в тканях и жидкостях организма, легких, желчи, асцитической жидкости, плевральном выпоте и синовиальной жидкости, лимфе и в мокроте. Очень хорошо проникает в цереброспинальную жидкость (80–100% от концентрации в сыворотке, более высокая концентрация в ликворе создается при воспалительных изменениях мозговых оболочек)
Особые ситуации	Беременность/лактация: безопасность класса С. Грудное вскармливание при дополнительном назначении ребенку витамина В ₆ . Болезни почек: дозировки циклосерина следует снижать у больных с тяжелой почечной недостаточностью. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин рекомендованы дозы 250 мг/сут или 500 мг/доза 3 раза в неделю. Приемлемость доз 250 мг/сут остается неустановленной. Необходим строгий мониторинг признаков нейротоксичности; по возможности следует определять концентрацию и соответственно корректировать схему лечения
Побочные эффекты	Частые: неврологические и психические нарушения, включая головные боли, возбудимость, раздражительность, нарушения сна, агрессивность, тремор, воспаление десен, бледность кожи, депрессию, спутанное сознание, головокружение, беспокойство, нистагм, сильную головную боль, сонливость. Случайные: нарушения зрения, кожные сыпи, онемение, покалывание или жжение в кистях и стопах, «желтуха», боль в глазах. Редкие: судороги, суицидальные мысли
Межлекарственное взаимодействие	Этноамид: дополнительные побочные эффекты со стороны нервной системы. Изониазид: дополнительные побочные реакции со стороны нервной системы. Фенитоин: возможно повышение уровня фенитоина. Усиление токсического эффекта при сочетании с алкоголем, возможность судорог. Прием витамина В ₆ снижает влияние препарата на ЦНС
Противопоказания	Гиперчувствительность к циклосерину, эпилепсия, депрессия, сильное возбуждение или психоз, тяжелая почечная недостаточность, избыточное одновременное потребление алкоголя

ЦИКЛОСЕРИН (Cs)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	АНАЛОГ Д-АЛАНИНА
Мониторинг	По возможности мониторинг уровня препарата в крови для определения оптимальной дозировки (не выше 30 мкг/мл)
Настораживающие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – Судороги; – неровная, нарушенная речь; – депрессия или суицидальные мысли; – возбуждение, нарушение сознания или потеря памяти; – изменения личности типа агрессивного поведения; – сыпь или крапивница; – головные боли

ЭТИОНАМИД (Eto) ПРОТИОНАМИД (Pto)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ГРУППА КАРБОТИОНАМИДА, ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОНИКОТИНИКОВОЙ КИСЛОТЫ
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	<p>Бактериостатик: механизм действия полностью не выяснен, но, вероятнее всего, он связан с угнетением синтеза миколовой кислоты. Устойчивость развивается быстро при монотерапии препаратом; полная перекрестная устойчивость этионамида и протионамида, частичная перекрестная устойчивость с тиацетазоном.</p> <p>Этионамид подвергается интенсивному метаболизму в печени с возникновением сульфоксида и других активных метаболитов. С мочой выделяется не более 1% активного препарата</p>
Форма и дозировка	<p>Этионамид и протионамид обычно назначают в таблетках по 125 мг или 250 мг активного препарата. Максимальная оптимальная доза 15–20 мг/кг/сут (не более 1 г в сутки), обычно назначают 500–750 мг</p>
Хранение	<p>Хранение при комнатной температуре (15–25 °С) в воздухо-непроницаемом контейнере</p>
Абсорбция при приеме внутрь	<p>Всасываются 100% препарата, но иногда имеют место нарушения всасывания, связанные с действием самого препарата</p>
Распределение и проникновение в цереброспинальную жидкость	<p>Быстро и хорошо распределяется по тканям и жидкостям организма, концентрация в различных органах мало отличается от концентрации в плазме крови. Значительная концентрация создается и в цереброспинальной жидкости</p>
Особые ситуации	<p>Беременность/лактация: безопасность класса С. Опыты на животных подтвердили тератогенность этионамида. Новорожденные, питающиеся молоком матери, принимающий этионамид, нуждаются в мониторинге возможных побочных эффектов.</p> <p>Заболевания почек: дозы препаратов требуют весьма незначительной коррекции у больных с тяжелыми поражениями почек. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин рекомендовано назначать препараты в дозах 250–500 мг в сутки.</p> <p>Заболевания печени: тионамиды не следует назначать больным с тяжелой патологией печени.</p> <p>Порфирия: этионамид считается небезопасным у больных порфирией, поскольку по данным опытов на животных и <i>in vitro</i> он обладает порфиригенным действием</p>
Побочные эффекты	<p>Часто: тяжелые нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, избыточная саливация, металлический привкус, стоматит, анорексия, потеря массы тела). Эти побочные реакции непосредственно зависят от дозировки препарата; около 50% больных не в состоянии переносить однократный прием дозы 1 г. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта можно уменьшить путем снижения дозы, изменения времени приема препарата или назначением противорвотных средств.</p> <p>Иногда: аллергические реакции, психозы (вплоть до депрессии), сонливость, головокружение, беспокойство, головные боли и позиционная гипотензия. Нейротоксичны (рекомендовано назначение пиридоксина для профилактики и снижения нейротоксичности). Транзиторное повышение билирубина, обратимый гепатит (2%) с желтухой (1–3%), гинекомастия; нарушения менструального цикла, артралгии, лейкопения, гипотиреоз, особенно при сочетании с ПАСК.</p> <p>Редкие: описано развитие периферического неврита, неврита зрительного нерва, нарушений зрения, диплопии, пеллаграподобного синдрома, сыпи, светочувствительности, тромбоцитопении и пурпуры</p>

ЭТИОНАМИД (Eto) ПРОТИОНАМИД (Pto)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ГРУППА КАРБОТИОНАМИДА, ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОНИКОТИНИКОВОЙ КИСЛОТЫ
Межлекарственное взаимодействие	<p>Циклосерин: потенциально может усиливать нейротоксичность.</p> <p>Этионамид способен временно повышать концентрацию изониазида в сыворотке. Тионамиды могут потенцировать побочные реакции на другие противотуберкулезные препараты, применяемые одновременно. В частности, описано развитие судорог. Злоупотребление алкоголем недопустимо из-за опасности психотических реакций.</p> <p>Паск: возможно усиление токсичного воздействия на печень, контроль уровня печеночных энзимов, гипотиреозидизм в случае комбинированного назначения.</p>
Противопоказания	Тионамиды противопоказаны больным с тяжелой патологией печени, а также при гиперчувствительности к этим препаратам
Мониторинг	Осмотр окулиста рекомендован перед назначением препаратов и периодически во время их приема. Желателен периодический контроль уровня глюкозы и функции щитовидной железы. Больные диабетом должны быть предупреждены о возможности приступов гипогликемии. Контроль функции печени необходим перед назначением этионамида и во время курса его приема
Настораживающие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – Любые нарушения со стороны глаз: боли, нарушения зрения и цветовосприятия, выпадение зрения (скотомы). – онемение, парестезии или боли в кистях и стопах; – необычная кровоточивость или кровоподтеки; – личностные изменения типа депрессии, спутанности сознания, агрессии; – иктеричность кожи; – темный цвет мочи; – тошнота и рвота; – головокружение

ГАТИФЛОКСАЦИН (Gfx)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ФТОРХИНОЛОН
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	Бактерицидный: действует путем подавления А-субъединицы ДНК-гиразы (топоизомеразы), необходимой при репродукции бактериальной ДНК. Подвержен метаболизму в малой степени, выделяется преимущественно с мочой в неизменном виде, количество метаболитов не превышает 1%. Небольшое количество (5%) выделяется и с калом.
Форма и дозировка	Таблетки по 200 или 400 мг. Ампулы (20 или 40 мл) или мягкие емкости (200 или 400 мл) с водным или 5%-ным раствором декстрозы для внутривенного введения, эквивалентные 200 и 400 мг препарата Обычная доза: 400 мг/сут
Хранение	При комнатной температуре в воздухонепроницаемом контейнере, защищать от света
Абсорбция при приеме внутрь	Гатифлоксацин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и обладает биодоступностью 96%. Не должен назначаться в течение 4 ч после приема препаратов, содержащих двухвалентные катионы (железо, магний, цинк, витамины, диданозин, сукралфат). Не взаимодействует с молоком и кальцием
Распределение, проникновение в цереброспинальную жидкость	Препарат широко распространяется в жидкостях организма, в том числе и в цереброспинальной жидкости. Хорошо проникает в ткани, около 20% препарата связываются с белками плазмы. Проникает через плаценту и содержится в грудном молоке. Обнаруживается также в желчи. Уровень препарата в почках и легких выше, чем в сыворотке крови
Особые ситуации	Беременность/лактация: безопасность класса С. Фторхинолоны не рекомендованы в период грудного вскармливания из-за вероятности развития артропатий. Опыты на животных подтвердили развитие артропатии с деструкцией суставных хрящей у недоношенных. Болезни почек: дозы препарата должны быть снижены у больных с тяжелыми поражениями почек. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин рекомендованы дозы 400 мг 3 раза в неделю
Побочные эффекты	Обычно переносится хорошо. Иногда: непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта; головные боли, недомогание, бессонница, беспокойство, головокружение; аллергические реакции, диарея, светочувствительность, разрывы сухожилий (более частые у пожилых мужчин, принимающих одновременно кортикостероидные препараты)
Межлекарственное взаимодействие	Гатифлоксацин потенцирует удлинение интервала QT, поэтому его не следует назначать больным, принимающим антиаритмические средства 1а класса (типа квинидина и прокаинамида) или класса III (типа амиодарона и соталола). Кроме того, необходима осторожность при использовании гатифлоксацина одновременно с препаратами, обладающими сходным действием (например, антигистаминные астемизол и терфенадин, цизаприд, эритромицин, пентамидин, фенотиазины, трициклические антидепрессанты). Сукралфаты: снижение абсорбции фторхинолонов из-за связывания с ионами алюминия, содержащимися в сукралфате. Антациды: магний, алюминий, кальций, магниевое-алюминиевый буфер в диданозиде, связываются с хинолонами, что приводит к снижению всасывания и ухудшению лечебного действия. Пробенецид: препятствует канальцевой секреции ципрофлоксацина, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке на 50%. Витамины и минералы при наличии в них двух- и трехвалентных катионов (например, железо и цинк) формируют соединения хинолона с ионами, что приводит к снижению всасывания хинолона.

ГАТИФЛОКСАЦИН (Gfx)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ФТОРХИНОЛОН
Межлекарственное взаимодействие	Мексилетин: хинолоны способны ингибировать активность цитохрома P-450 1A2, что приводит к повышению концентрации мексилетина. Варфарин: описаны случаи повышения антикоагуляционной активности варфарина в присутствии ципрофлоксацина
Противопоказания	Беременность, непереносимость фторхинолонов
Мониторинг	Лабораторный мониторинг не требуется
Настораживающие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – Боли, припухлость или разрывы сухожилий или мышц либо боли в мышцах и суставах; – сыпь, крапивница, кровоподтеки, волдыри, затруднения дыхания; – иктеричность кожи и склер; – возбуждение, спутанность сознания, головокружение

КАНАМИЦИН (Км)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	АМИНОГЛИКОЗИД
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	Бактерицидный: ингибирует синтез протеинов, необратимо связываясь с 30S-рибосомальной субъединицей. Препарат не метаболизируется в печени, выделяется неизменным с мочой
Форма и дозировка	Канамидин сульфат, стерильный порошок для внутримышечных инъекций в запечатанных пузырьках. Перед инъекцией должен быть растворен в воде. Оптимальная доза – 15 мг/кг тела, обычно 750 мг – 1 г 5 или 6 раз в неделю, для глубокой внутримышечной инъекции. Изменение мест инъекции помогает избежать местного дискомфорта. При необходимости препарат можно вводить 2 или 3 раза в неделю на поддерживающем этапе химиотерапии и при жестком мониторинге побочного действия
Хранение	Порошок стабилен при комнатной температуре (15–25 °С), но разведенный должен использоваться в тот же день
Абсорбция при приеме внутрь	При приеме внутрь практически не всасывается
Распределение	0,2–0,4 л/кг. Распространяется в межклеточной жидкости, в содержимом абсцессов, асцитической жидкости, в перикардальном и плевральном выпоте, синовиальной жидкости, лимфе и перитонеальной жидкости. Плохо проникает в желчь, водную среду, бронхиальный секрет, мокроту и цереброспинальную жидкость
Проникновение в цереброспинальную жидкость	Проникает только через воспалительно-измененные менингеальные оболочки
Особые ситуации	Беременность/лактация: безопасность класса D, описаны поражения восьмой пары черепных нервов у плода. Выделяется с грудным молоком. Американская академия педиатрии признала допустимым лечение канамидином кормящих матерей. Болезни почек: применять с осторожностью. Уровень должен контролироваться у больных с нарушением функции почек. Рекомендовано уточнять интервал между инъекциями при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин или у больных, находящихся на гемодиализе (12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю). Болезни печени: уровень препарата не изменяется у больных с патологией печени (кроме тяжелого алкогольного цирроза с асцитом, приводящего к большему объему распределения). Считается безопасным у больных с серьезной патологией печени, но рекомендована осторожность, так как у ряда пациентов возможно быстрое прогрессирование гепаторенального синдрома
Побочные эффекты	Частые: боли в месте инъекций, почечная недостаточность (обычно обратимая). Случайные: вестибулярные и слуховые нарушения (обычно необратимые); часто генетически детерминированная предрасположенность (выяснять случаи ототоксичности аминогликозидов у родственников), нефротоксичность, часто необратимая (зависимость от дозировок, определяющих пиковую концентрацию и кумуляцию), повышенный риск для больных с почечной недостаточностью, периферическая нейропатия, сыпь. Вероятность ототоксического действия возрастает при одновременном назначении «петлевых» диуретиков, у лиц пожилого возраста и при длительном применении канамидина. Возможно усиление миорелаксации при одновременном назначении недеполяризирующих миорелаксантов. Антагонизм с пенициллином <i>in vitro</i>

КАНАМИЦИН (Км)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	АМИНОГЛИКОЗИД
Межлекарственное взаимодействие	<p>«Петлевые» диуретики: буметанид, фуросемид, этакрининовая кислота, торасемид. Одновременное назначение канамицина и «петлевых» диуретиков может усиливать ототоксический эффект. Степень ототоксичности зависит от дозировок и особенно высока у больных с патологией почек. Описаны необратимые нарушения слуха. Следует избегать их одновременного назначения, а при необходимости – корректировать дозы, особенно у больных с патологией почек, и проводить строгий мониторинг ототоксического действия.</p> <p>Недеполяризирующие миорелаксанты: атакуриум, панкурониум, тубокурарин, галламин-триэтиодид, возможно усиление миорелаксации, приводящее к угнетению дыхания. Следует избегать их одновременного назначения, а при необходимости корректировать дозы миорелаксантов и проводить жесткий мониторинг нейромышечной функции.</p> <p>Нефротоксичные средства: амфотерицин В, фоскарнет, цидофовир, усиливают нефротоксичность канамицина. Следует избегать их одновременного назначения, а при необходимости проводить жесткий мониторинг функции почек.</p> <p>Препараты группы пенициллина: возможна инактивация <i>in vitro</i>. Не смешивать препараты перед инъекцией</p>
Противопоказания	Беременность (врожденная глухота отмечена при назначении беременным стрептомицина и канамицина), гиперчувствительность к аминогликозидам, осторожность у больных с патологией почек, болезнями печени, вестибулярными или слуховыми нарушениями
Мониторинг	Ежемесячный контроль креатинина и уровня калия в сыворотке у пациентов с малой степенью риска (молодые без сопутствующей патологии). Более частый контроль у больных с высокой степенью риска (пожилые, больные диабетом, ВИЧ-инфицированные, пациенты с почечной недостаточностью). При снижении уровня калия контролировать содержание магния и кальция. Исходная аудиометрия и ежемесячный контроль у пациентов с повышенным риском. При нарушениях равновесия решать вопрос увеличения интервала между инъекциями
Настораживающие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – Нарушения слуха, головокружение; – сыпь; – затруднение дыхания; – снижение диуреза; – припухлость, боли и покраснение в местах инъекций; – подергивание мышц или их слабость

ЛЕВОФЛОКСАЦИН (Lfx)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ФТОРХИНОЛОНЫ
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	<p>Бактерицидный: действует путем подавления А-субъединицы ДНК-гиразы (топоизомеразы), необходимой при репродукции бактериальной ДНК.</p> <p>Левифлоксацин обычно считают в 2 раза более активным, чем его изомер, офлоксацин.</p> <p>Подвержен минимальному метаболизму в печени. 87% препарата выделяются через 48 ч с мочой путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции</p>
Форма и дозировка	<p>Таблетки (250, 500 и 750 мг).</p> <p>Водный раствор или раствор в 5%-ной декстрозе для внутривенного введения – ампулы (20 и 30 мл) 500 или 700 мг, мягкие контейнеры (50, 100, 150 мл) 250, 500 или 750 мг. Обычная доза: 750 мг/сут</p>
Хранение	<p>Таблетки хранятся при комнатной температуре в воздухопроницаемом контейнере, защита от света</p>
Абсорбция при приеме внутрь	<p>Левифлоксацин быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Не должен назначаться в течение 4 ч после приема препаратов, содержащих двухвалентные катионы (железо, магний, цинк, витамины, диданозин, сукралфат). Не взаимодействует с молоком и кальцием</p>
Распределение и проникновение в цереброспинальную жидкость	<p>Хорошо проникает в воспалительные жидкости и легочную ткань, широко распространяется в почках, желчном пузыре, печени, тканях, половых органах у женщин, предстательной железе, фагоцитах в моче, желчи и в мокроте.</p> <p>Через воспаленные менингеальные оболочки проникает 30–50% от концентрации препарата в сыворотке</p>
Особые ситуации	<p>Беременность/лактация: безопасность класса С. Отсутствуют адекватные и контролируемые исследования. Левифлоксацин может использоваться при лечении беременных, только если вероятность преимуществ превышает опасность для плода. Опыты на животных продемонстрировали развитие артропатий с разрушением суставных хрящей у недоношенных. Возможность серьезных побочных эффектов у младенцев требует решить вопрос либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене препарата. Решающим моментом должно быть состояние матери.</p> <p>Болезни почек: дозировку левифлоксацина следует уменьшать у больных с тяжелыми поражениями почек. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин рекомендовано назначать препарат в дозах 750–1000 мг 3 раза в неделю.</p> <p>Болезни печени: поражения печени не оказывают значительного влияния на фармакокинетику левифлоксацина, поскольку метаболизм его в печени весьма незначителен</p>
Побочные эффекты	<p>Переносимость обычно хорошая.</p> <p>Случайные: непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта, головные боли центрального генеза, недомогание, бессонница, беспокойство, головокружение; аллергические реакции, диарея, светочувствительность.</p> <p>Редкие: удлинение интервала QT; разрывы сухожилий; периферическая нейропатия</p>
Межлекарственные взаимодействия	<p>Не следует назначать больным, принимающим антиаритмические средства класса 1а (типа квинидина и прокаинамида) или класса III (типа амиодарона и соталолола).</p> <p>Сукралфаты: снижение абсорбции фторхинолонов из-за связывания с ионами алюминия, содержащимися в сукралфате.</p> <p>Антациды: магний, алюминий, кальций, магниеалюминиевый буфер в диданозине, связываются с хинолонами, что приводит к снижению всасывания и ухудшению лечебного действия.</p>

ЛЕВОФЛОКСАЦИН (Lfx)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ФТОРХИНОЛОНЫ
Межлекарственные взаимодействия	<p>Пробенецид: препятствует канальцевой секреции хинолонов, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови на 50%.</p> <p>Витамины и минералы: при наличии в них двух- и трехвалентных катионов (например, железо и цинк) формируют соединения хинолона с железом, что приводит к снижению всасывания хинолона.</p> <p>Мексилетин: хинолоны способны ингибировать активность цитохрома P-450 1A2, что приводит к повышению концентрации мексилетина</p>
Противопоказания	Беременность, гиперчувствительность к фторхинолонам, удлинение интервала QT
Мониторинг	Специальный лабораторный мониторинг не требуется
Настораживающие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – Боли, припухлость или разрыв сухожилий или мышц либо боли в суставах; – сыпь, крапивница, кровоподтеки, пузыри, затруднения дыхания; – иктеричность кожи или склер; – возбуждение, спутанное сознание, головокружение

МОКСИФЛОКСАЦИН (Mfz)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ФТОРХИНОЛОНЫ
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	Действует путем подавления А-субъединицы ДНК-гиразы (топоизомеразы), необходимой при репродукции бактериальной ДНК. Система цитохрома Р-450 не участвует в метаболизме моксифлоксацина и не повреждается этим препаратом. Около 45% дозы препарата, введенного внутрь или внутривенно, выделяются в неизмененном виде (примерно 20% – с мочой и 25% – с калом)
Формы и дозировка	Таблетки 400 мг и раствор для внутривенного введения (250 мл – 400 мг в 0,8%-ном солевом растворе). Обычная доза: 400 мг/сут
Хранение	Таблетки хранятся при комнатной температуре (15–25 °С) в воздухонепроницаемом контейнере, защита от света
Абсорбция при приеме внутрь	Моксифлоксацин при приеме в виде таблеток быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность примерно 90%. Одновременный прием жирной пищи (например, 500 калорий жиров) не влияет на всасывание препарата
Распределение, проникновение в цереброспинальную жидкость	Моксифлоксацин в дозе 400 мг после введения внутрь или внутривенно обнаруживается в слюне, секрете из носа и из бронхов, слизистой оболочке носовых пазух, жидкости кожных волдырей, подкожной ткани и в скелетных мышцах
Особые ситуации	Беременность/лактация: безопасность класса С. Отсутствуют адекватные и контролируемые исследования. Моксифлоксацин может использоваться при лечении беременных, только если вероятность преимуществ превышает опасность для плода. Возможность серьезных побочных реакций у младенцев требует решить вопрос либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене препарата. Решающим моментом должно быть состояние матери. Болезни почек: коррекция дозировок препарата не требуется у больных с поражениями почек, в том числе и у больных, находящихся на гемодиализе или непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе. Болезни печени: коррекция дозы не требуется у больных с легкой или умеренной печеночной недостаточностью
Побочные эффекты	Переносимость обычно хорошая. Случайные: непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта. Со стороны ЦНС: головные боли, недомогание, бессонница, беспокойство, головокружение, аллергические реакции; диарея, светочувствительность. Описаны случаи удлинения интервала QT при назначении моксифлоксацина
Межлекарственное взаимодействие	Не следует назначать больным, принимающим антиаритмические средства 1а класса (типа квинидина и прокаинамида) или класса III (типа амиодарона и соталолла). Сукралфаты: снижение абсорбции фторхинолонов из-за связывания с ионами алюминия, содержащимися в сукралфате. Антациды: магний, алюминий, кальций, магниеалюминиевый буфер в диданозине, связываются с хинолонами, что приводит к снижению всасывания и ухудшению лечебного действия. Витамины и минералы при наличии в них двух- и трехвалентных катионов (например, цинк и железо) формируют соединения хинолона с железом, что приводит к снижению всасывания хинолона

МОКСИФЛОКСАЦИН (Mfx)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ФТОРХИНОЛОНЫ
Противопоказания	Беременность, гиперчувствительность к фторхинолонам, удлинение интервала QT
Мониторинг	Специальный лабораторный мониторинг не требуется
Настораживающие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – Боли, припухлость или разрыв сухожилий или мышц либо боли в суставах; – сыпь, крапивница, кровоподтеки, пузыри, затруднения дыхания; – диарея; – иктеричность кожи и склер; – возбуждение, спутанность сознания или головокружение

ОФЛОКСАЦИН (Ofx)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ФТОРХИНОЛОНЫ
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	<p>Бактерицидный: действует путем подавления А-субъединицы ДНК-гиразы (топизомеразы), необходимой при репродукции бактериальной ДНК.</p> <p>Никакой перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами, но полная перекрестная устойчивость с ципрофлоксацином.</p> <p>Ограниченный метаболизм с десметил- и N-оксидметаболитами.</p> <p>Десметилофлоксацин обладает умеренной антибактериальной активностью.</p> <p>Офлоксацин выделяется преимущественно почками в силу клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. В течение 24–48 ч выделяются от 65 до 80% препарата в неизменном виде, что приводит к высокой его концентрации в моче</p>
Форма и дозировка	<p>Таблетки (200, 300 или 400 мг), ампулы (10 мл) или мягкие контейнеры (50 и 100 мл) с водным или 5%-ным раствором декстрозы для внутривенного введения, эквивалентно 200 и 400 мг. Обычная доза: 400 мг 2 раза в день</p>
Хранение	<p>При комнатной температуре (15–25 °С), в воздухонепроницаемом контейнере, защищенном от света</p>
Абсорбция при приеме внутрь	<p>При приеме внутрь всасываются 90–98% пероральной дозы</p>
Распределение, проникновение в цереброспинальную жидкость	<p>Около 25% препарата связываются с белками плазмы. Офлоксацин широко распространяется в жидкостях организма, включая цереброспинальную, хорошо проникает в ткани. Проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Присутствует также и в желчи</p>
Особые ситуации	<p>Беременность/лактация: обычно совместим с грудным вскармливанием.</p> <p>Болезни почек: дозы офлоксацина должны снижаться у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин рекомендованы дозы 600–800 мг 3 раза в неделю</p>
Побочные эффекты	<p>Переносимость обычно хорошая.</p> <p>Случайные: непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта. Со стороны ЦНС: головные боли, недомогание, бессонница, беспокойство, головокружение.</p> <p>Редкие: аллергические реакции, диарея, светочувствительность, увеличение уровня функциональных проб печени, разрывы сухожилий, периферическая нейропатия</p>
Межлекарственное взаимодействие	<p>Фторхинолоны, как известно, ингибируют метаболизм препаратов в печени, что может ухудшать клиренс таких препаратов, как теофиллин и кофеин, разрушаемых печенью. Катионы типа алюминия, магния или железа при одновременном назначении редуцируют абсорбцию офлоксацина и родственных ему препаратов. Изменения фармакокинетики фторхинолонов, описанные при назначении H₂-антагонистов гистамина, возможно, объясняются изменениями pH в желудке и не имеют большого клинического значения.</p> <p>Пробеницид редуцирует экскрецию с мочой офлоксацина и некоторых других фторхинолонов, но концентрация препаратов в плазме при этом не всегда возрастает</p>
Противопоказания	<p>Беременность, непереносимость фторхинолонов</p>
Мониторинг	<p>Специальный лабораторный мониторинг не требуется</p>

ОФЛОКСАЦИН (Ofx)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	ФТОРХИНОЛОНЫ
Настораживающие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – Боли, припухлость или разрывы сухожилий или мышц либо боли в суставах; – сыпь, крапивница, кровоподтеки, волдыри, затруднения дыхания; – диарея; – иктеричность кожи и склер; – возбуждение, спутанность сознания, головокружение

ПАРААМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (ПАСК)	
КЛАСС ПРЕПАРАТА	САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА; АНТИФОЛАТ
Противотуберкулезная активность, механизм действия и метаболизм	Бактериостатик: нарушает метаболизм фолиевой кислоты. Ацетилируется в печени до N-ацетилпарааминосалициловой кислоты и парааминосалициловой кислоты, которые выделяются почками при клубочковой фильтрации и канальцевой экскреции
Форма и дозировка	Таблетки с сахарной оболочкой, содержащие натриевую соль – натрийпарааминосалициловая кислота, по 0,5 г ПАСК. Гранулы ПАСК с кислотоупорной внешней оболочкой хорошо растворяются в нейтральной среде. В пакете 4 г препарата 150 мг/кг или 10–12 г в сутки за два приема. Детям – 200–300 мг/кг/сут, разделенные на 2–4 приема
Хранение	Пакеты следует хранить в холодильнике или морозильнике. Другие формы препарата не требуют помещения в холодильник (следует консультироваться с производителями)
Абсорбция при приеме внутрь	Всасывание неполное (обычно 60–65%). Иногда требуются повышенные дозы для обеспечения терапевтической концентрации
Распределение и проникновение в цереброспинальную жидкость	Распространяется в перитональной жидкости, плевральном выпоте и в синовиальной жидкости. Плохо проникает в цереброспинальную жидкость (10–15%) и желчь
Особые ситуации	Беременность/лактация: безопасность класса С. Врожденные дефекты у младенцев наблюдались при назначении ПАСК в I триместре беременности. ПАСК выделяется с грудным молоком в концентрации, равной 1/70 его содержания в плазме. Болезни почек: коррекция доз не требуется. Однако препарат может усилить ацидоз, возникающий при тяжелой почечной недостаточности, и по возможности его следует избегать у больных с тяжелыми болезнями почек и кристаллурией. Назначение натриевой соли к ПАСК нежелательно у больных с тяжелыми поражениями почек
Побочные эффекты	Частые: Непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта (аногексия и диарея), гипотиреоз (повышенный риск при одновременном назначении этионамида). Случайные: гепатит (0,3–0,5%), аллергические реакции, увеличение щитовидной железы, синдром нарушения всасывания, удлинение протромбинового времени, лихорадка. Осторожность при назначении больным с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы
Межлекарственное взаимодействие	Дигоксин: возможно снижение всасывания дигоксина, мониторинг уровня дигоксина и при необходимости – меры по его повышению. Этионамид: возможно усиление гепатотоксичности; мониторинг активности ферментов печени; гипотиреоз при совместном назначении. Изониазид: снижение ацетилирования изониазида, приводящее к росту его уровня. Дозы могут потребовать снижения
Противопоказания	Аллергия к аспирину, тяжелые поражения почек, гиперчувствительность к препарату
Мониторинг	Мониторинг тиреотропного гормона гипофиза, электролитов, картины крови, функции печени
Настораживающие симптомы	– Кожная сыпь, сильный зуд или крапивница; – сильные боли в животе, тошнота, рвота; – необычная усталость или утрата аппетита; – черный стул или мелена

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Дозировки лекарственных препаратов в соответствии с массой тела взрослых больных

Приводимая ниже таблица содержит рекомендации по дозировке противотуберкулезных препаратов у взрослых в зависимости от массы тела пациента. В отношении дозировок у детей см. главу 9 раздел 9.5. Несмотря на то что по традиции принято разделять противотуберкулезные средства на препараты первого и второго ряда, в таблице выделены пять групп препаратов в соответствии с их эффективностью и лекарственными свойствами (или классами препаратов).

Дозировки противотуберкулезных препаратов в соответствии с массой тела пациента при лечении ЛУ-ТБ

ПРЕПАРАТ (НАЗВАНИЕ, АББРЕВИАТУРА И ОБЫЧНАЯ ФОРМА ПОСТАВКИ)	МАССА ТЕЛА			
	ДО 33 КГ	33–50 КГ	51–70 КГ	БОЛЕЕ 70 КГ (ТАКЖЕ МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА)
ГРУППА 1. ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ				
<i>Изониазид (H)</i> (100, 300 мг)	4–6 мг/кг/сут или 8–12 мг 3 раза в неделю	200–300 мг в день или 450–600 мг 3 раза в неделю	300 мг в день или 600 мг 3 раза в неделю	300 мг в день или 600 мг 3 раза в неделю
<i>Рифампицин (R)</i> (150, 300 мг)	10–20 мг/кг/сут	450–600 мг	600 мг	600 мг
<i>Этамбутол (E)</i> (100, 400 мг)	25 мг/кг/сут	800–1200 мг	1200–1600 мг	1600–2000 мг
<i>Пиразинамид (Z)</i> (500 мг)	30–40 мг/кг/сут	100–1750 мг	1750–2000 мг	2000–2500 мг
ГРУППА 2. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ В ВИДЕ ИНЪЕКЦИЙ				
<i>Стрептомицин (S)</i> (1 г в ампуле)	15–20 мг/кг/сут	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
<i>Канамицин (Km)</i> (1 г в ампуле)	15–20 мг/кг/сут	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
<i>Амикацин (Am)</i> (1 г в ампуле)	15–20 мг/кг/сут	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
<i>Капреомицин (Cm)</i> (1 г в ампуле)	15–20 мг/кг/сут	500–750 мг	1000 мг	1000 мг

Дозировки противотуберкулезных препаратов в соответствии с массой тела пациента при лечении ЛУ-ТБ (продолжение)

ПРЕПАРАТЫ (НАЗВАНИЕ, АББРЕВИАТУРА И ОБЫЧНАЯ ФОРМА ПОСТАВКИ)	МАССА ТЕЛА			
	ДО 33 КГ	33–50 КГ	51–70 КГ	БОЛЕЕ 70 КГ (ТАКЖЕ МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА)
ГРУППА 3. ФТОРХИНОЛЫ				
Ципрофлоксацин (Cfx) (250, 500, 750 мг)	20–30 мг/кг/сут	1500 мг	1500 мг	1500 мг
Офлоксацин (Ofx) (200, 300, 400 мг)	Обычная доза у взрослых при МЛУ-ТБ 800 мг	800 мг	800 мг	800–1000 мг
Левифлоксацин (Lfx) (250, 500 мг)	Обычная доза у взрослых при МЛУ-ТБ 750 мг	750 мг	750 мг	750–1000 мг
Моксифлоксацин (Mfx) (400 мг)	Обычная доза у взрослых при МЛУ-ТБ 400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
Гатифлоксацин (Gfx) (400 мг)	Обычная доза у взрослых при МЛУ-ТБ 400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
ГРУППА 4. БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО РЯДА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ				
Этионамид (Eto) (250 мг)	15–20 мг/кг/сут	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Протионамид (Pto) (250 мг)	15–20 мг/кг/сут	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Циклосерин (Cs) (250 мг)	15–20 мг/кг/сут	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Теризидон (Trd) (300 мг)	15–20 мг/кг/сут	600 мг	600 мг	900 мг
ПАСК, пара-амино- салициловая кислота (PAS) (пакеты по 4 г)	1500 мг/кг/сут	8 г	8 г	8г
Натриевая соль ПАСК	Дозировка может варьировать в зависимости от производителя: см. дозировки, рекомендованные производителями			
Тиоацетазон (Th)	Обычная доза у взрослых 150 мг			
ГРУППА 5. ПРЕПАРАТЫ С НЕУТОЧНЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ (НЕ РЕКОМЕНДОВАНЫ ВОЗ ДЛЯ ПОВСЕДНЕВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЛУ-ТБ)				
Клоfazимин (Cfz), амоксициллин-клавикулат (Amx-Clv), кларитромицин (Clr), линазолид (Lzd). Эффективность и дозировки при лечении лекарственно-устойчивого ТБ точно не установлены.				

Детальная информация о каждом из препаратов дана в приложении 1.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Рекомендуемая литература для дополнительного чтения

Вопросы политики борьбы с туберкулезом

1. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report. The WHO/IUTALD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1999–2002*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
2. Espinal M et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in six countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283(19), 2537–2545.
3. Program in Infectious Disease and Social Change/Open Society Institute. *Global impact of drug resistant tuberculosis*. Boston, Harvard Medical School, 1999.
4. Kim JY et al. From Multidrug-resistant tuberculosis to DOTS expansion and beyond: making the most of a paradigm shift. *Tuberculosis*, 2003, 83:59–65.

Лабораторные службы

1. *Laboratory services in tuberculosis control. Parts I, II and III*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.258).
2. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003/320; WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3).
3. *Guidelines for drug susceptibility testing for second-line anti-tuberculosis drugs for DOTS-Plus*. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/TB/2001.288).
4. Laszlo A et al. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: first round of proficiency testing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:231–238.
5. *The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network: minimum requirements, roles, and operation in low-income countries*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998.

6. Hong Kong TB Treatment Services/British Medical Research Council Investigation. A study in Hong Kong to evaluate the role of pretreatment susceptibility tests in the selection of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1972, 106(1):1–22.

Диагностика и лечение

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. *Tuberculosis: a manual for medical students*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/99.272).
3. *The PIH guide to medical management of multidrug-resistant tuberculosis*. Partners in Health, Program in Infectious Disease and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital, 2003.
4. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167(4):603–662.
5. Nathanson E et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(11): 1382–1384.
6. Bastian I, Portaels F, eds. *Multidrug-resistant tuberculosis*. London, Kluwer Academic Publishers, 2000.

ВИЧ-инфекция и МЛУ-ТБ

1. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity & Mortality Weekly Report*, 2003, 52(RR11):1–77.
2. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2003.
3. *The PIH guide to the community-based treatment of HIV in resource-poor settings*. Boston, Partners In Health, 2004.
4. Bartlett JG. *The Johns Hopkins hospital 2003 guide to medical care of patients with HIV infection*, 11th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
5. *Interim policy on collaborative TB/HIV activities*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.330; WHO/HTM/HIV/2004.1).
6. *Strategic framework to decrease the burden of TB/HIV*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296, WHO/HIV_AIDS/2002.2).

7. *Guidelines for implementing collaborative TB and HIV programme activities*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.319; WHO/HIV/2003.01).
8. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2003.
9. *TB/HIV: a clinical manual*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/HTM/TB/2004.329).

Человеческие ресурсы

1. *Training for better TB control. Human resource development for TB control: a strategic approach within country support*. Geneva, World Health Organization (WHO/CDS/TB/2002.301).
2. *Human resources development for TB control. Report of a Consultation held on 27 and 28 August 2003*. Geneva, World Health Organization, 2003.
3. Harries AD et al. Human resources for control of tuberculosis and HIV-associated tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(2):128–137.

Обеспечение лекарственными препаратами

1. *Operational principles for good pharmaceutical procurement*. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/EDM/PAR/99.5).
2. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh Report*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908).
3. *Procurement manual for DOTS-Plus projects approved by the Green Light Committee*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/HTM/TB/2003.328Rev1).

Регистрация и отчетность

1. *Management of tuberculosis: training for health facility staff* [modules a–k]. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/2003.314a–314k).
2. *Management of tuberculosis: training for health facility staff. How to organize training for health facility staff on TB control*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/2004.332).
3. Laserson KF et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(6):640–645.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Список дополнительных документов, доступных на сайте ВОЗ

Следующие документы доступны на сайте ВОЗ по адресу: www.who.int/tb/en/

В состав документов входят следующие:

- Электронная версия лечения по категории IV, формы 01 и 09.
- Альтернативные версии квартального отчета по посевам и тестированию лекарственной чувствительности у больных.
- Дополнительная информация по Комитету зеленого света и возможности использования.
- Протоколы ведения побочных реакций в программах борьбы с ЛУ-ТБ (диаграммы):
 - протокол 1. Ведение при анафилактических и аллергических реакциях;
 - протокол 2. Ведение при тошноте и рвоте;
 - протокол 3. Ведение при гастрите;
 - протокол 4. Ведение при диарее;
 - протокол 5. Оценка и ведение при гепатите;
 - протокол 6. Ведение при головных болях;
 - протокол 7. Ведение при депрессии;
 - протокол 8. Ведение при гипотиреозе;
 - протокол 9. Ведение при психозе;
 - протокол 10. Ведение при периферической невропатии;
 - протокол 11. Ведение при судорогах;
 - протокол 12. Ведение при нефротоксичности;
 - протокол 13. Ведение при гипокалиемии.
- Адреса наднациональных референц-лабораторий и информация о контактах.
- Дополнительная информация по тестированию лекарственной чувствительности и современная информация по ускоренному тестированию лекарственной чувствительности.
- Дополнительная информация о сроках сбора данных и их анализе.
- Предостережения и модернизация.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Группы лекарственных препаратов и аббревиатуры

ГРУППА	ОПИСАНИЕ	ПРЕПАРАТ	АББРЕВИАТУРА
1	Противотуберкулезные препараты первого ряда для приема внутрь	Изониазид Рифампицин Этамбутол Пиразинамид	H R E Z
2	Противотуберкулезные препараты для инъекций	Стрептомицин Канамицин Амикацин Капреомицин Виомицин	S Km Am Cm Vm
3	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Офлоксацин Левифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин	Cfx Ofx Lfx Mfx Gfx
4	Бактериостатические противотуберкулезные препараты для приема внутрь	Этионамид Протионамид Циклосерин Теризидон Парааминосалициловая кислота Тиоацетазон	Eto Pto Cs Trd PAS Th
5	Противотуберкулезные препараты с неясной активностью (не рекомендованы ВОЗ для рутинного применения) при МЛУ-ТБ	Клофацимин Амоксициллин/клавуланат Кларитромицин Линезолид	Cfz Amx/Clv Clr Lzd

Формы

ПРОГРАММА БОРЬБЫ С ЛУ-ТБ

Карта химиотерапии по категории IV

ФОРМА 01

Эпизоды противотуберкулезной химиотерапии в прошлом:

№	Дата начала (если неизвестна, указать год)	Схема (указать в аббревиатурах)	Результат

	Группа регистрации	Выбрать только одну
1	Впервые выявленный	
2	Рецидив	
3	После перерыва	
4	После первого неэффективного курса химиотерапии	
5	После повторного неэффективного курса химиотерапии	
6	Переведен (из других категорий в IV)	
7	Другие (ранее леченные с неясным результатом)	

Имя: _____

Номер регистрации по категории IV: _____

Дата регистрации по категории IV: ____ / ____ / ____

Номер регистрации по ТБ в округе: _____

Дата регистрации по ТБ в округе: ____ / ____ / ____

Адрес: _____

Страна/округ: _____

Лечебный центр: _____

Пол: М Ж

Возраст: _____ Дата рождения: ____ / ____ / ____

Исходная масса тела (кг): _____ Рост (см): _____

Локализация ТБ: легочный внелегочный обе

Уточнить локализацию внелегочного ТБ _____

Использовались ли препараты второго ряда? Да Нет

Если «Да», то какие: _____

Аббревиатуры

Препараты первого ряда:

- H – изониазид
- R – рифампицин
- E – этамбутол
- Z – пиразинамид
- S – стрептомицин
- (Th – тиаоцетазон)

Препараты второго ряда:

- Am – амикацин
- Km – канамицин
- Sp – капреомицин
- Cfx – ципрофлоксацин
- Ofx – офлоксацин
- Lfx – левофлоксацин
- Mfx – моксифлоксацин
- Gfx – гатифлоксацин
- Pro – протинамид
- Eto – этионамид
- Cs – циклосерин
- PAS – пара-аминомасляная кислота

Информация о ВИЧ-статусе

Тестирование на ВИЧ проводилось: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно
Дата тестирования: ____ / ____ / ____ Результат: _____
АРТ начата: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Дата: ____ / ____ / ____
Профилактическая терапия котримоксазолом начата: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Дата: ____ / ____ / ____

Совещания группы специалистов: даты и решения

Даты	Принятое решение	Дата следующей консультации

ПРОГРАММА БОРЬБЫ С ЛУ-ТБ

Месяц		Микроскопические исследования мазков мокроты	
Исходный**	Дата*	Номер образца	Результат
0			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			

ФОРМА 01

Фамилия пациента _____

Примечания:	
* все даты бактериоскопий, посевов и тестирования лекарственной чувствительности являются датами сбора мокроты у пациента	
** дата сбора мокроты, позволившей установить ИЛУ-ТБ (если проведено исследование)	
Метод регистрации результатов бактериоскопии мазков (без центрифугирования мокроты)	
Число КУМ	0
1–9 КУМ в 100 полях зрения	Незначительное (подсчитать)
10–99 КУМ в 100 полях зрения	+
1–10 КУМ в поле зрения	++
Более 10 КУМ в поле зрения	+++
Метод регистрации результатов посева	
Число колоний	0
Менее 10	подсчитать
10–100	+
Более 100	++
Сплошной рост	+++

Результаты тестирования лекарственной чувствительности

Дата*	S	H	R	E	Z	Km	Am	Cm	Fq	Pto/Eto	PAS	Cs	Другой	Другой

Обозначение результатов тестирования лекарственной чувствительности
 R – устойчивость
 S – чувствительность
 C – загрязнение

Фамилия пациента _____

Схема для категории IV (дата начала лечения, дозировки (мг), изменения дозировок и прекращения химиотерапии):

Дата	H	R	Z	E	S	Km	Am	Cm	FQ	Pto/Eto	Cs	PAS	Другие	Комментарии

Назначение препаратов (одна линия на месяц):

Месяц	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	Масса тела (кг), лаборатория, рентген		

Отметки в клетках: **0** – прием под непосредственным наблюдением;
N – неконтролируемый прием;
Ø – препараты не принимает.

Программа борьбы с ЛУ-ТБ

ФОРМА 01

Фамилия пациента _____

Назначение препаратов (продолжение):

Месяц	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	Масса тела (кг), лаборатория, рентген							

Отметки в клетках: **O** – прием под непосредственным наблюдением;
N – неконтролируемый прием;
∅ – препараты не принимает.

Комментарии

Исход лечения	Отметить один из исходов	Дата
Излечение		
Завершение		
Смерть		
Неэффективный курс химиотерапии		
Прерывание курса химиотерапии		
Перевод		

ФОРМА 02

Регистр Категории IV

Программа борьбы с ЛУ-ТБ

Номер включения только по регистру категории IV	Дата включения в регистр для категории IV	Фамилия (полностью)	ПОЛ М или Ж	Возраст Дата рождения	Адрес	Округ по ТБ Номер Дата регистрации	Локализация процесса (легочный/вне-легочный)	Группа регистрации	Результаты тестирования чувствительности (вносятся при включении больного в категорию IV. Если ответ задерживается, то данные вносятся при их поступлении. См. карту лечения) R – устойчивость, S – чувствительность, C – загрязнение										Дата получения материала для тестирования	Ранее получал препараты другого ряда					
									R	H	E	S	Km	Сm	Fq	Рю/Ею	другие	другие			другие				
1				//																					
2				//																					
3				//																					
4				//																					
5				//																					
6				//																					
7				//																					
8				//																					
9				//																					
10				//																					

- * 1. Впервые выявленный
2. Рецидив
3. После перерыва
4. После первого неэффективного курса
5. После повторного неэффективного курса
6. Переведен (из других категорий в IV)
7. Другие

РУКОВОДСТВО ПО ПРОГРАММНОМУ ВЕДЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Причина включения в категорию IV		Схема лечения по категории IV	Результаты бактериоскопии мазков (М) и посевов (П) мокроты в процессе химиотерапии (если в течение месяца сделано более одного исследования, то учитывают последний из положительных результатов)																	
			Начало лечения 0-й месяц	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц	4-й месяц	5-й месяц	6-й месяц	7-й месяц	8-й месяц	9-й месяц	10-й месяц	11-й месяц	12-й месяц	13-й месяц	14-й месяц			
М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	
Подозрение на МЛУ-ТБ документирован (зафиксировано в протоколе страны)		Схема лечения (по названию лекарств) Дата начала	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г
		Дата	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//
		Дата	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//
		Дата	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//
		Дата	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//
		Дата	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//
		Дата	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//
		Дата	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//
		Дата	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//
		Дата	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//
		Дата	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//

ФОРМА 02

Программа борьбы с ЛУ-ТБ

Результаты бактериоскопии мазков (М) и посевов (П) мокроты в процессе химиотерапии
(если в течении месяца сделано более одного исследования, то учитывают последний из положительных результатов)

15-й мес-ц	16-й мес-ц	17-й мес-ц	18-й мес-ц	19-й мес-ц	20-й мес-ц	21-й мес-ц	22-й мес-ц	23-й мес-ц	24-й мес-ц	25-й мес-ц	26-й мес-ц	27-й мес-ц	28-й мес-ц	29-й мес-ц	30-й мес-ц	31-й мес-ц	32-й мес-ц	33-й мес-ц	34-й мес-ц		
М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П	М	П
Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г	Д/М/Г
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И
И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И	И

Программа борьбы с ЛУ-ТБ

ФОРМА 02

Исходы терапии Излечение Завершение Неэффективный курс Смерть Прерывание курса химиотерапии Перевод	Активность ТБ/ВИЧ			Профилактическая терапия котримоксазолом: да/нет; дата начала	Комментарий
	Тестирование на ВИЧ сделан	на ВИЧ	результат		
дата установления результата					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					

Метод регистрации результатов бактериоскопии
мазков (без центрифугирования мокроты)

Число КУМ	0
1 – 9 в 100 полях зрения	незначительное
10 – 99 в 100 полях зрения	+
1 – 10 в 1 поле зрения	++
Более 10 в 1 поле зрения	+++

Метод регистрации результатов посева

Число колоний	0
Менее 10	незначительное
10 – 100	+
Более 100	++
Сплошной рост	+++

Аббревиатуры

Препараты первого ряда:

H – изониазид
R – рифампицин
E – этиambutol
Z – пирразинамид
S – стрептомицин
(Th – тиацетазон)

Препараты второго ряда:

Am – амикацин
Km – канамицин
Cm – капреомидин
Cfx – цiproфлоксацин
Ofx – офлоксацин
Lfx – левофлоксацин
Mfx – моксифлоксацин
Gfx – гatifлоксацин
Pto – протрионамид
Eto – этионамид
Cs – цикloserин
PAS – пара-аминосалициловая кислота

Идентификационная карта пациента

Фамилия: _____

Адрес (полностью): _____

Пол: М Ж Возраст: _____ Дата рождения: / /

Окружное противотуберкулезное учреждение: _____

Лечебное учреждение: _____

<p>Характер заболевания</p> <p>Легочный ТБ <input type="checkbox"/> Внелегочный ТБ <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Локализация</p>	<p>Дата начала лечения</p> <p>День Месяц Год</p>															
<p>Тип пациента:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Впервые выявленный <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 50%;">Лечение после перерыва <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Перевод <input type="checkbox"/></td> <td>Рецидив <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Лечение после неудачи <input type="checkbox"/></td> <td>Другой тип (указать) <input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		Впервые выявленный <input type="checkbox"/>	Лечение после перерыва <input type="checkbox"/>	Перевод <input type="checkbox"/>	Рецидив <input type="checkbox"/>	Лечение после неудачи <input type="checkbox"/>	Другой тип (указать) <input type="checkbox"/>									
Впервые выявленный <input type="checkbox"/>	Лечение после перерыва <input type="checkbox"/>															
Перевод <input type="checkbox"/>	Рецидив <input type="checkbox"/>															
Лечение после неудачи <input type="checkbox"/>	Другой тип (указать) <input type="checkbox"/>															
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">Лечебная категория</td> <td style="width: 10%;">I</td> <td style="width: 10%;">II</td> <td style="width: 10%;">III</td> <td style="width: 10%;">IV</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">Первичное лечение</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">Изменения химиотерапии</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Лечебная категория	I	II	III	IV	Первичное лечение					Изменения химиотерапии				
Лечебная категория	I	II	III	IV												
Первичное лечение																
Изменения химиотерапии																
<p>Аллергические реакции: _____</p> <p>Тяжелые побочные реакции: _____</p> <p>_____</p>																

Даты назначения

ПАМЯТКА

1. Берегите свою карту
2. Вы можете излечиться, если будете следовать схеме химиотерапии, назначенной Вам, и регулярно принимать препараты
3. Туберкулез может распространиться на других людей, если Вы не будете принимать назначенные препараты

Направление на исследование мокроты (заполняется в лечебном центре)

Лечебное учреждение: _____ Date _____

Фамилия пациента: _____

Возраст: _____ Дата рождения: _____ Пол: М Ж

Адрес (полностью): _____

Причина для исследования (указать): диагностика последующий контроль

Требуемое исследование (отметить любое из необходимых):

бактериоскопия посев тестирование лекарственной чувствительности

Подпись лица, направляющего материал для исследования: _____

РЕЗУЛЬТАТЫ (заполняется в лаборатории)

Результаты бактериоскопии мазков мокроты

Дата сбора	Образец	Номер лабораторного исследования	Внешний вид мокроты*	Результаты (одна отметка)				
				отрицательный	1-9	+	++	+++
		1						
		2						
		3						

* кровянистая, слизисто-гнойная, слюна

Число КУМ	0
1-9 в 100 полях зрения	незначительное (подсчитать)
10-99 в 100 полях зрения	+
1-10 в 1 поле зрения	++
Более 10 в 1 поле зрения	+++

Дата _____

Подпись проводившего исследование: _____

Результаты посевов

Дата сбора	Образец	Номер лабораторного исследования	Результаты (одна отметка)					Загрязнение
			отрицательный	1-9	+	++	+++	
		1						
		2						

Отсутствие колоний	0
Менее 10 колоний	Указать число
10-100 колоний	+
Более 100 колоний	++
Сплошной рост	+++

Дата _____

Подпись проводившего исследование _____

Тестирование лекарственной чувствительности

Дата исследования	Номер лабораторного исследования	S	H	R	E	Z	Km	Am	Cm	Ofx	Pto/Eto	Другие
	1											
	2											

Дата _____

Подпись проводившего исследование _____

Р – резистентная
Ч – чувствительная
З – загрязненная

Заполненную форму (с результатами) следует незамедлительно отослать в лечебное учреждение

Лабораторный регистр результатов бактериоскопии мазков мокроты

Серийный номер в лаборатории	Дата получения материала	Номер в окружном регистре по ТБ	Фамилия (полностью)	Пол М/Ж	Дата рождения	Полный адрес (для вновь выявленных больных)	Справочный лечебный центр *	Причина обследования для		Результаты бактериоскопии			Замечания		
								Диагноз	Контроль **	1	2	3			

* Лечебное учреждение, направившее больного для исследования мазков мокроты в лабораторию.

** Указывает месяц лечения, когда проведено контрольное исследование.

Лабораторный регистр результатов посевов микротуберкулеза

Дата получения образца	Лабораторный серийный номер	Характер полученного образца	Направившее лечебное учреждение	Фамилия больного	Адрес вновь выявленного больного	Пол М/Ж	Дата рождения	Дата сбора материала	Дата посева материала

Цель исследования	Диагноз*	контроль**	Результат посева***	Результаты прове- рочного теста на МБТ (положительные / отрицательные)	Посев послан на тести- рование лекарственной чувствительности (Да/Нет)	Фамилия работника, сообщившего результаты	Подпись	Дата сообщения результатов	Комментарии	

* Новь выявленные больные или больные, приступившие к повторному лечению
 ** Больные, получающие химиотерапию, указывается месяц лечения, когда проведено контрольное исследование
 *** Результаты посева сообщаются в следующем виде:

Отсутствие колоний	0
Менее 10	подсчитать
10–100	+
Более 100	++
Сплошной рост	+++

Название округа: _____ Пациент внесен в регистр категории IV
 Окружной номер: _____ в период _____ квартал года _____
 Фамилия окружного координатора: _____ Дата заполнения этой формы _____
 Подпись _____

Блок 1. Больной, зарегистрированный по категории IV и начавший химиотерапию по режиму категории IV

Пациенты	Подтвержденный МЛУ-ТБ	Подозрение на МЛУ-ТБ
Зарегистрирован в диагностической группе по категории IV		
Начал химиотерапию по схеме для категории IV в течение квартала		

Блок 2. Подтвержденные случаи МЛУ-ТБ, зарегистрированные в течение квартала

Вновь выявленные больные	ТБ легких			Всего
	рецидивы	после перерыва лечения ранее	после неэффективного лечения по категории I	
			после неэффективного лечения по категории II	
			Впервые выявленный внелегочный ТБ	Другие формы *

* В группу "другие формы" включают предварительно леченных больных ТБ легких с неясным исходом терапии, а также всех больных, ранее лечившихся по поводу внелегочного ТБ.

Оценка предварительных результатов после 6 месяцев химиотерапии

(заполняется через 9 мес после начала химиотерапии)

Название округа: _____
 Окружной номер: _____
 Фамилия окружного координатора: _____
 Подпись _____

Пациент внесен в регистр категории IV
 в период _____ квартал года _____
 Дата заполнения этой формы _____

	Число начавших лечение	Данные результатов бактериоскопии мазков мокроты и посевов через 6 мес лечения										Число выбывших					
		мазок отрицательный			мазок положительный			мазок не известен				умерли	прервали терапию	переведены			
		посев отрицательный	посев положительный	посев неизвестен	посев отрицательный	посев положительный	посев отрицательный	посев положительный	посев неизвестен								
Доказанные случаи МЛУ-ТБ																	
Подозрение на МЛУ-ТБ																	
ВСЕГО																	

Название округа: _____ Пациент внесен в регистр категории IV
 Окружной номер: _____ в период _____ квартал года _____
 Фамилия окружного координатора: _____ Дата заполнения этой формы _____
 Подпись _____

БЛОКИ 1 И 2 ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ ВСЕХ БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ХИМИОТЕРАПИЮ ПО СХЕМАМ ДЛЯ КАТЕГОРИИ IV

Блок 1. Результаты бактериоскопии мазков мокроты (М) и посевов (П) в начале лечения по категории IV (все больные)

	Излечение	Лечение завершено	Неэффективный курс химиотерапии	Прекращение терапии	Смерть	Перевод	Лечение продолжается	Всего
М+ П+								
М- П+								
М+ П-								
М- П-								
Нет сведений								
Всего								

М – бактериоскопия мазка мокроты, П – посев мокроты

Блок 2. Пациенты по регистрационным категориям (для всех больных, включенных в категорию IV)

Группа регистрации	Излечение	Лечение завершено	Неэффективное лечение	Прекращение терапии	Смерть	Перевод	Лечение продолжается	Всего
Впервые выявленные								
Рецидивы								
После прерыва								
Отсутствие эффекта первого курса химиотерапии								
Отсутствие эффекта после повторного курса химиотерапии								
Впервые выявленный внелегочный ТБ								
Другие								
Всего								

Год лечения которты _____

БЛОКИ 3 И 4 ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ТОЛЬКО ДЛЯ БОЛЬНЫХ МЛУ-ТБ

Блок 3. Результаты бактериоскопии мазков мокроты (М) и посевов (П) в начале лечения по категории IV (все больные)

	Излечение	Лечение завершено	Неэффективный курс химиотерапии	Прекращенный курс химиотерапии	Смерть	Перевод	Лечение продолжается	Всего
М+ П+								
М- П+								
М+ П-								
М- П-								
Нет сведений								
Всего								

М – бактериоскопия мазка мокроты, П – посев мокроты

Блок 4. Больные по их регистрационной категории (больные с подтвержденным МЛУ-ТБ)

Группа регистрации	Излечение	Лечение завершено	Неэффективный курс химиотерапии	Прекращенный курс химиотерапии	Смерть	Перевод	Лечение продолжается	Всего
Впервые выявленные								
Рецидивы								
После перерыва								
Отсутствие эффекта первого курса химиотерапии								
Отсутствие эффекта после повторного курса химиотерапии								
Впервые выявленный внелегочный ТБ								
Другие								
Всего								